

强心颗粒干预慢性心力衰竭心气虚兼血瘀水肿证大鼠的实验研究

林家茂¹ 郭伟星² 王 营³ 刘 颖⁴ 李亚茹⁴ 李 珩⁵ 周 杰³

摘要 目的 研究评价强心颗粒(QXG)干预慢性心力衰竭心气虚兼血瘀水肿证(XQD-BS-ES)大鼠的疗效及作用机制。**方法** 清洁级雄性 SD 大鼠 72 只,随机分为正常组(10 只)、造模组(62 只),采用阿霉素加丙基硫氧嘧啶法复制 XQD-BS-ES 大鼠模型,将存活成模大鼠随机分为模型组(11 只,生理盐水灌胃)、西药对照组(11 只,培哌普利加氢氯噻嗪灌胃)、QXG 低剂量组(QXG_L 组,11 只,QXG 9.26 g/kg 灌胃)、QXG 中剂量组(QXG_M 组,11 只,QXG 18.52 g/kg 灌胃)、QXG 高剂量组(QXG_H 组,11 只,QXG 37.04 g/kg 灌胃),治疗 4 周。检测比较治疗前后各组大鼠的左室射血分数(LVEF)、左室短轴缩短率(LVFS)、B 型脑钠肽(BNP)、心率(HR)、呼吸频率(RR)、尿量、耳温、力竭性游泳试验(EST)、三碘甲腺原氨酸(T₃)、四碘甲腺原氨酸(T₄)、促甲状腺激素(TSH)、心重指数、肺重指数、肝重指数,心脏、肝脏、肺脏病理切片,以及血清超敏 C 反应蛋白(HS-CRP)、血管紧张素 II(Ang II)、糖类抗原 125(CA125)。**结果** 与正常组比较,模型组 LVEF、LVFS、BNP、HR、RR、尿量、耳温、EST、T₃、T₄、TSH、HS-CRP、Ang II、CA125 均有显著改变(均 $P < 0.01$);治疗后与模型组比较,QXG 各剂量组大鼠 LVEF、LVFS、BNP、尿量、EST、T₄、心重指数、肝重指数、HS-CRP、Ang II、CA125 显著改善($P < 0.05$, $P < 0.01$),另外 QXG_L、QXG_M 组 TSH 好转(均 $P < 0.05$),QXG_M 组耳温、T₃ 改善(均 $P < 0.05$),QXG_M、QXG_H 组肺重指数减低(均 $P < 0.01$)。与西药对照组比较,QXG 各剂量组 T₄、CA125 改善明显(均 $P < 0.01$),QXG_L、QXG_M 组 BNP、耳温改善明显($P < 0.05$, $P < 0.01$),QXG_M 组 LVEF、LVFS、TSH 改善明显($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与治疗前比较,治疗各组 LVEF、LVFS、尿量值明显增加(均 $P < 0.01$),QXG_M、QXG_H 组 EST 明显增加(均 $P < 0.01$),QXG 各剂量组耳温升高($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与模型组比较,各治疗组心脏、肺脏、肝脏心衰性病理改变不同程度好转,尤以 QXG_M 组明显。**结论** QXG 各剂量组对慢性心力衰竭 XQD-BS-ES 大鼠具有良好的治疗作用,QXG 可以明显改善慢性心力衰竭 XQD-BS-ES 大鼠的 LVEF、LVFS、BNP 疾病指标以及 T₃、T₄、TSH、EST、尿量、耳温等证候指标,且与西药治疗比较有一定的优势。

关键词 强心颗粒;慢性心力衰竭;心气虚兼血瘀水肿证;实验效应

Qiangxin Granule Intervened Chronic Heart Failure Rats with Xin-qi Deficiency Complicated Blood Stasis and Edema Syndrome: an Experimental Study LIN Jia-mao¹, GUO Wei-xing², WANG Ying³, LIU Ying⁴, LI Ya-ru⁴, LI Heng⁵, and ZHOU Jie³ 1 Internal Medicine-Oncology, Shandong Provincial Academy Tumor Prevention and Treatment, Jinan (250117), China; 2 President Office, Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan (250014), China; 3 Department of Cardiology, Second Affiliated Hospital, Shandong University of TCM, Jinan (250001), China; 4 First Clinical College, Shandong University of TCM, Jinan (250014), China; 5 Acupuncture and Massage College, Shandong University of TCM, Jinan (250014), China

ABSTRACT Objective To study and evaluate the curative effect and mechanism of Qiangxin Granule (QXG) in intervening chronic heart failure (CHF) rats with Xin-qi deficiency complicated blood stasis and edema syndrome (XQD-BS-ES). **Methods** Totally 72 SD rats of clean grade were randomly divided to the normal control group ($n=10$) and the model group ($n=62$). The XQD-BS-ES rat model was established by adriamycin plus propylthiouracil method. Survived modeled rats were then randomly divid-

基金项目:山东省自然科学基金重点项目(No. ZR2009CZ007)

作者单位:1. 山东省肿瘤防治研究院肿瘤内科(济南 250117);2. 山东省医科院院长办公室(济南 250014);3. 山东中医药大学第二附属医院心血管科(济南 250001) 4. 山东中医药大学第一临床学院(济南 250014);5. 山东中医药大学针灸推拿学院(济南 250014)

通讯作者:周 杰, Tel:15153148811, E-mail:joseph.zj@163.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2015. 05. 0583

ed to 5 groups i.e., the model group ($n = 11$, administered with normal saline by gastrogavage), the Western medicine (WM) group ($n = 11$, administered with perindopril and hydrochlorothiazide by gastrogavage), the low dose QXG (QXG_L) group ($n = 11$, administered with 9.26 g/kg QXG by gastrogavage), the middle dose QXG (QXG_M) group ($n = 11$, administered with 18.52 g/kg QXG by gastrogavage), the high dose QXG (QXG_H) group ($n = 11$, administered with 37.04 g/kg QXG by gastrogavage). After 4 weeks of treatment, left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular fraction shortening (LVFS), brain natriuretic peptide (BNP), heart rate (HR), respiratory rate (RR), urine output, ear temperature, exhaustive swimming test (EST), tri-iodothyronine (T3), tetra-iodothyronine (T4), thyroid stimulating hormone (TSH), as well as heart, lung, liver weight index and their pathological sections, and high sensitivity C-reactive protein (HS-CRP), angiotensin II (Ang II), carbohydrate antigen 125 (CA125) were detected and compared. Results Compared with the normal control group, LVEF, LVFS, BNP, HR, RR, urine output, ear temperature, EST, T3, T4, TSH, HS-CRP, Ang II, and CA125 changed significantly in the model group ($P < 0.01$). Compared with the model group after treatment, LVEF, LVFS, BNP, urine output, EST, T4, heart and liver weight index, HS-CRP, Ang II, CA125 were significantly improved in each QXG group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Moreover, TSH was improved in the QXG_L and QXG_M groups ($P < 0.05$); ear temperature and T3 in the QXG_M were also improved ($P < 0.05$); the lung weight index decreased in the QXG_M and QXG_H groups ($P < 0.01$). Compared with the WM group, T4 and CA125 were obviously improved in all QXG groups ($P < 0.01$); BNP and ear temperature were obviously improved in QXG_L and QXG_M groups ($P < 0.05$, $P < 0.01$); LVEF, LVFS and TSH were obviously improved in the QXG_M group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). And as far as each treatment group, LVEF, LVFS, urine output increased significantly after treatment ($P < 0.01$); EST obviously increased in QXG_M and QXG_H groups ($P < 0.01$); ear temperature increased in all QXG groups ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Moreover, compared with the model group, pathological changes of heart, lung, and liver were improved to some degree in each treatment group, especially in the QXG_M group. Conclusions Good curative effect was shown in each QXG group. QXG could improve LVEF, LVFS and BNP of CHF rats of XQD-BS-ES, as well as T3, T4, TSH, EST, urine output, and ear temperature. Moreover, QXG showed superiority than WM group in this respect.

KEYWORDS Qiangxin Granule; chronic heart failure; Xin-qi deficiency complicated blood stasis and edema syndrome; experimental effect

慢性心力衰竭是一种复杂临床综合征。前期实验证明阿霉素加丙基硫氧嘧啶法能够很好地模拟慢性心力衰竭心气虚兼血瘀水肿证大鼠模型^[1]。本实验探讨以温补心脾、逐瘀行水法研制的强心颗粒(QXG)对该动物模型的疗效机理,为中医药在防治慢性心力衰竭中的疗效及作用机制提供实验依据。

材料与方法

1 实验动物 清洁级雄性 SD 大鼠 72 只,3~4 周龄,体重(200 ± 15)g,购自北京维通利华动物实验公司,动物合格证号:SCXK(京)2012-0001。

2 药物、试剂及仪器 阿霉素,10 mg/瓶,浙江海正药业股份有限公司生产,批号:121109;丙基硫氧嘧啶片,50 mg/片,苏州东瑞制药有限公司生产,批号:130112007。QXG 组成及药物重量配比:黄芪(16.67%)、炒白术(16.67%)、干姜(5.56%)、水蛭(2.78%)、茯苓(16.67%)、车前子(5.56%)、枳实

(16.67%)、葶苈子(16.67%)、炙甘草(2.78%)。QXG 制剂规格为:9 g/袋,12 袋/包,每袋相当于原生药材 17.31 g,由山东中医药大学第二附属医院药剂科制备提供。培哚普利,8 mg/片,施维雅天津制药有限公司生产,批号:9H0769。氢氯噻嗪,25 mg/片,山西云鹏制药有限公司生产,批号:20120904。B 型脑钠肽(BNP)、三碘甲腺原氨酸(T3)、四碘甲腺原氨酸(T4)、促甲状腺激素(TSH)、血管紧张素 II(AngII)、超敏 C 反应蛋白(HS-CRP)、糖类抗原 125(CA125) ELISA 试剂盒,购自美国 R&D 公司。VisualSonics Vevo770 型小动物心脏超声成像系统,加拿大 VisualSonics 公司生产。Softron BP-2010A 大鼠智能无创心率仪,北京软隆生物技术有限公司生产。德国 Braun IRT4520 耳温计,德国博朗公司生产。Multiskan MK3 酶标仪,美国 Thermo 公司生产。Lica DM4000B 正置生物显微镜,德国 Leica 仪器有限公司生产。

3 造模、分组及给药方法 按体质量随机选取

10 只大鼠作为正常组,其余 62 只大鼠进行慢性心力衰竭气虚兼血瘀水肿证(XQD-BS-ES)造模,用丙基硫氧嘧啶以每只大鼠每日所给饲料重量的 0.2% 进行灌胃,同时腹腔注射阿霉素(3.5 mg/kg),每周 1 次,连续 6 周^[1]。造模过程中,正常组大鼠无死亡;造模组死亡 7 只,存活率 88.71%,尸检提示心衰。

存活成模大鼠按体质量随机分为模型组(11 只)、QXG 低剂量组(QXG_L 组,11 只)、QXG 中剂量组(QXG_M 组,11 只)、QXG 高剂量组(QXG_H 组,11 只)及西药对照组(11 只)。西药对照组每天以氢氯噻嗪 2.57 mg/kg、培哌普利 0.82 mg/kg 的混合药液灌胃,QXG_L 组每天以 9.26 g/kg 生药剂量灌胃(相当于临床等效剂量),QXG_M 组每天以 18.52 g/kg 生药剂量灌胃(相当于临床等效剂量的 2 倍),QXG_H 组每天以 37.04 g/kg 生药剂量灌胃(相当于临床等效剂量的 4 倍),正常组、模型组每天以生理盐水 12.5 mL/kg 灌胃,共干预 4 周。

4 证候指标整合判定策略 采用大鼠生理病理指标检测的方法对各组大鼠诊断信息进行整合判定,中医慢性心力衰竭 XQD-BS-ES 辨证标准参照 2003 年版《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[2] 制定。将该辨证标准与大鼠诊断信息进行整合对比、等效关联,见表 1。

表 1 慢性心力衰竭 XQD-BS-ES 辨证标准与大鼠诊断信息整合对应表

辨证标准	大鼠诊断信息
心悸	HR
胸痛	心脏病理切片、心重指数
胸闷气喘	RR、肺重指数、肺脏病理切片
浮肿尿少	尿量、水肿情况
胁下积痞	肝重指数、肝脏病理切片
疲劳乏力	EST
形寒肢冷	耳温、T ₃ 、T ₄ 、TSH

5 检测指标及方法 全部指标采用盲法检测。

5.1 左室射血分数(LVEF)、左室短轴缩短率(LVFS) 采用 Teichholz 法^[3] 于治疗前后分别测量大鼠 LVEF、LVFS,比较各组治疗前后 LVEF、LVFS 水平变化。

5.2 心率(HR)、呼吸频率(RR)检测 治疗前、后采用无创套尾法监测 HR;并于上午 8:00-10:00 时熟睡时,记录 20 s 呼吸次数,结果乘 3 得出 RR。

5.3 尿量、力竭性游泳试验(EST)检测 治疗前后各组大鼠统一灌胃 5 mL 水后,收集 24 h 代谢笼尿液;游泳池水深 35 cm,池壁光滑,水池面积 0.8 m²,水温(31±1)℃,大鼠连续反复下沉,沉入水

下 3 次,每次超过 5 s 为力竭标准计时^[4]。

5.4 血清指标检测 治疗后将大鼠以 10% 水合氯醛按 0.3 mL/100 g 麻醉后,以 5 mL 注射器行腹主动脉取血,静置 2 h 后以 2 000 r/min 离心 20 min,取上层血清,-80℃超低温保存箱冻存,通过 ELISA 法检测血清 BNP、T₃、T₄、TSH、HS-CRP、AngII、CA125。

5.5 心重指数、肺重指数、肝重指数及病理检测 腹主动脉取血后,剖取心脏、肺脏、肝脏,洗去残血,滤纸吸干,称量计算心重指数、肺重指数、肝重指数(内脏质量/体重)。取少量左室肌、肺脏、肝脏标本,福尔马林固定,HE 染色后,显微镜下观察并摄片。

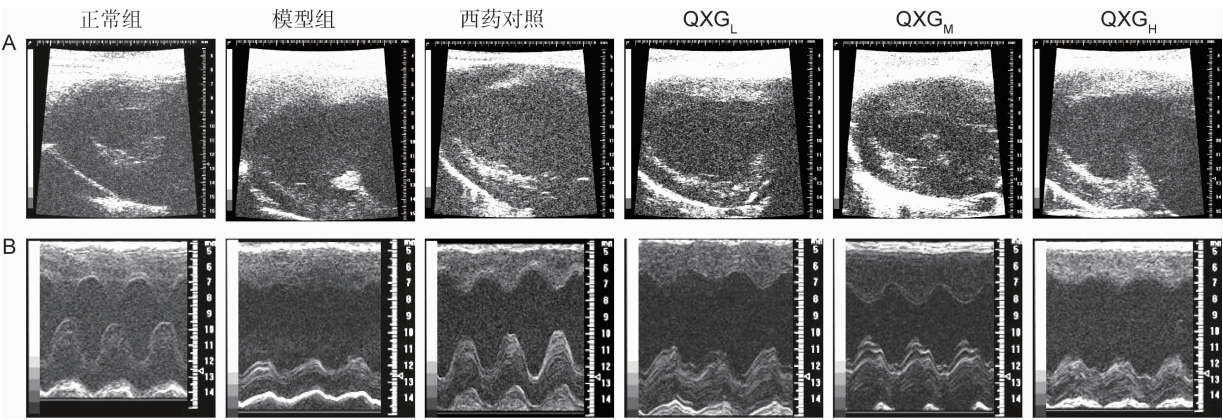
6 统计学方法 采用 SPSS 16.0 软件进行数据分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,经方差齐次性检验,当方差具有齐次性时,选择 Tukey 检验进行配对比较;方差不具齐次性时,选用 Games-Howell 检验进行配对比较。组间两两比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 死亡情况 治疗期间共死亡大鼠 10 只:模型组 3 只,西药对照组 2 只,QXG_L 组 2 只,QXG_M 组 1 只,QXG_H 组 2 只。解剖死亡大鼠均发现肝大、腹水,尸检提示心力衰竭。

2 各组大鼠 LVEF、LVFS 及 BNP 结果比较(图 1,表 2) 与正常组比较,模型组治疗前 LVEF 值、LVFS 值均明显减低(均 $P < 0.01$)。治疗后与模型组比较,西药对照组、QXG_L 组、QXG_M 组、QXG_H 组 LVEF 及 LVFS 值增加($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与西药对照组比较,QXG_M 组治疗后 LVEF、LVFS 值明显增加(均 $P < 0.01$)。与治疗前比较,治疗各组 LVEF、LVFS 值明显增加(均 $P < 0.01$)。

治疗后正常组、模型组、西药对照组、QXG_L 组、QXG_M 组、QXG_H 组 BNP 分别为:(56.15±2.38)、(91.43±11.86)、(70.74±4.37)、(63.03±4.67)、(59.96±5.06)、(69.24±12.18) μg/L。与正常组比较,模型组 BNP 明显升高($P < 0.01$)。与模型组比较,西药对照组、QXG_L 组、QXG_M 组、QXG_H 组 BNP 均降低($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与西药对照组比较,QXG_L 组、QXG_M 组 BNP 降低更明显($P < 0.05$, $P < 0.01$)。同时,各组二维超声心动图及 M 超声心动图可见,与正常组比较,模型组大鼠的心脏收缩功能显著下降;与模型组比较,治疗各组大鼠的心脏收缩功能得到不同程度的改善。



注:A 为二维超声心动图 B 为 M 超声心动图

图 1 治疗后各组大鼠二维超声心动图及 M 超声心动图结果

表 2 各组大鼠心脏超声 LVEF、LVFS 值比较 (%, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	n	LVEF	LVFS
正常	治疗前	10	82.78 ± 3.72 **	43.05 ± 3.66 **
	治疗后	10	83.16 ± 3.48	43.07 ± 2.99
模型	治疗前	11	35.43 ± 8.74	14.16 ± 3.73
	治疗后	8	33.71 ± 8.75	14.77 ± 4.22
西药对照	治疗前	11	33.95 ± 7.79	15.66 ± 3.30
	治疗后	9	50.90 ± 9.27 *▲▲	21.51 ± 3.19 *▲▲
QXG _L	治疗前	11	33.24 ± 6.35	16.20 ± 3.97
	治疗后	9	56.53 ± 8.03 **▲▲	28.74 ± 5.97 **▲▲
QXG _M	治疗前	11	35.71 ± 7.00	16.01 ± 4.22
	治疗后	10	70.07 ± 4.38 **△▲▲	34.67 ± 2.96 **△▲▲
QXG _H	治疗前	11	36.58 ± 4.82	17.33 ± 4.58
	治疗后	9	52.82 ± 4.71 **▲▲	25.15 ± 1.84 **▲▲

注:与模型组同期比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与西药对照组同期比较, △ $P < 0.01$;与本组治疗前比较, ▲ $P < 0.05$, ▲▲ $P < 0.01$;表 3 同

3 各组大鼠 HR、RR、尿量、EST 及耳温结果比较

表 3 各组大鼠 HR、RR、尿量、EST 及耳温结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	n	HR (次/min)	RR (次/min)	尿量 (mL/24 h)	EST (min)	耳温 (℃)
正常	治疗前	10	400.40 ± 44.79 **	91.40 ± 10.99 **	8.24 ± 0.25 **	82.10 ± 11.39 **	36.36 ± 0.18 **
	治疗后	10	390.30 ± 46.07	96.70 ± 8.92	8.26 ± 0.36	87.80 ± 9.60	36.36 ± 0.23
模型	治疗前	11	459.82 ± 34.54	122.91 ± 13.15	3.11 ± 0.33	29.64 ± 11.83	35.76 ± 0.29
	治疗后	8	462.38 ± 45.37	125.25 ± 15.24	2.93 ± 0.39	21.25 ± 8.55	35.78 ± 0.24
西药对照	治疗前	11	459.64 ± 25.34	123.55 ± 16.20	2.98 ± 0.28	26.91 ± 8.72	35.74 ± 0.31
	治疗后	9	429.44 ± 35.37	109.56 ± 12.84	5.98 ± 0.30 **▲▲	31.44 ± 7.92	35.72 ± 0.33
QXG _L	治疗前	11	448.27 ± 33.34	125.82 ± 18.30	2.92 ± 0.24	29.64 ± 12.24	35.77 ± 0.14
	治疗后	9	423.56 ± 27.29	113.56 ± 11.71	5.49 ± 0.40 **▲▲	36.89 ± 12.65 *	36.06 ± 0.18 ▲▲
QXG _M	治疗前	11	457.82 ± 23.35	124.00 ± 14.43	2.99 ± 0.30	27.09 ± 10.49	35.80 ± 0.38
	治疗后	10	424.70 ± 29.89	108.70 ± 11.39	6.23 ± 0.57 **▲▲	44.20 ± 11.69 **▲▲	36.18 ± 0.31 *▲▲
QXG _H	治疗前	11	458.45 ± 28.53	115.64 ± 15.34	2.99 ± 0.27	25.64 ± 8.98	35.66 ± 0.26
	治疗后	9	424.44 ± 33.85	114.00 ± 10.77	5.58 ± 0.41 **▲▲	44.78 ± 13.10 **▲▲	36.05 ± 0.34 ▲

表 4 各组大鼠 T3、T4、TSH 结果比较 ($\bar{x} \pm s$)				
组别	n	T3 (ng/mL)	T4 (nmol/L)	TSH (pg/mL)
正常	10	59.99 $\pm$ 13.57 **	103.67 $\pm$ 13.90 **	17.73 $\pm$ 2.06 **
模型	8	33.15 $\pm$ 6.06	55.49 $\pm$ 6.63	31.65 $\pm$ 5.10
西药对照	9	35.45 $\pm$ 5.35	56.58 $\pm$ 8.64	29.86 $\pm$ 5.14
QXG _L	9	37.79 $\pm$ 6.52	87.87 $\pm$ 10.43 ** $\Delta\Delta$	23.64 $\pm$ 3.20 *
QXG _M	10	46.17 $\pm$ 6.62 *	96.03 $\pm$ 7.46 ** $\Delta\Delta$	22.57 $\pm$ 4.32 * Δ
QXG _H	9	42.37 $\pm$ 8.98	95.12 $\pm$ 11.94 ** $\Delta\Delta$	24.93 $\pm$ 4.69

注:与模型组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与西药对照组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

5 各组大鼠心重指数、肺重指数、肝重指数结果比较(表 5) 与正常组比较,模型组心重指数、肺重指数、肝重指数明显增加(均 $P < 0.01$)。治疗后与模型组比较,西药对照组、QXG 各剂量组心重指数及肝重指数均减低($P < 0.05$, $P < 0.01$),西药对照组、QXG_M、QXG_H 剂量组肺重指数明显减低(均 $P < 0.01$)。

表 5 各组大鼠心重指数、肺重指数、肝重指数结果比较 ($\bar{x} \pm s$)				
组别	n	心重指数	肺重指数	肝重指数
正常	10	3.26 $\pm$ 0.60 **	4.47 $\pm$ 0.67 **	24.72 $\pm$ 3.93 **
模型	8	5.97 $\pm$ 0.83	7.00 $\pm$ 1.13	52.20 $\pm$ 11.66
西药对照	9	4.93 $\pm$ 0.69 *	4.41 $\pm$ 0.92 **	30.76 $\pm$ 4.27 **
QXG _L	9	4.67 $\pm$ 0.93 **	5.30 $\pm$ 1.60	32.31 $\pm$ 5.42 *
QXG _M	10	4.35 $\pm$ 0.63 **	4.47 $\pm$ 0.68 **	30.97 $\pm$ 3.12 *
QXG _H	9	4.77 $\pm$ 0.56 *	4.73 $\pm$ 0.77 **	34.24 $\pm$ 2.90 *

注:与模型组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

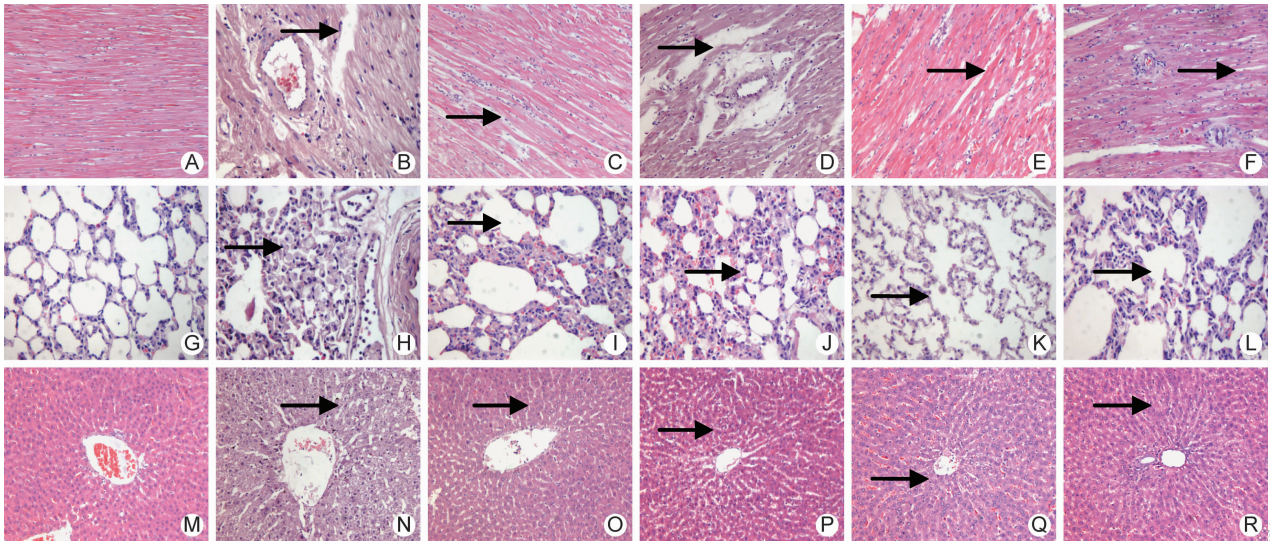
6 各组大鼠心脏、肝脏、肺脏病理切片结果(图 2) 与正常组比较,模型组可见较多的心肌细胞明显

肿胀,心肌细胞胞浆染色变浅,浆疏松呈网状,部分心肌细胞核增大,部分血管周围心肌细胞溶解消失,心肌细胞横纹变浅多数消失,心肌间质可见点灶状炎细胞浸润。治疗各组部分心肌细胞轻度肿胀,部分心肌细胞胞浆疏松,偶见心肌细胞溶解消失,部分心肌细胞横纹变浅,心肌间质可见散在的慢性炎细胞浸润,较模型组好转,特别是 QXG_M 组可明显改善心肌损伤,最接近正常心肌组织的形态表现。

与正常组比较,模型组气管及肺泡腔可见渗出,多数肺泡腔内可见少量水肿液,多数肺泡腔内可见肺泡巨噬细胞增大、聚集,部分肺泡腔内可见巨噬细胞肺炎的改变。部分肺泡隔增宽可见炎细胞浸润,血管及气管周围也可见炎细胞增多,部分区域可见肺泡融合。治疗各组部分气管及肺泡腔可见少量炎细胞聚集,部分肺泡隔增宽,肺泡隔内炎细胞浸润,少数血管及气管周围可见炎细胞浸润,较模型组好转,特别是 QXG_M 组明显改善。

与正常组比较,模型组肝窦明显扩张充血,肝细胞浊肿,可见肝细胞点灶状坏死,并可见急慢性炎细胞浸润,个别区域可见肝细胞脂肪变性。治疗各组肝窦轻度扩张,少量肝细胞点状坏死,并可见少量急慢性炎细胞浸润,较模型组好转,特别是 QXG_M、QXG_H 组明显改善。

7 各组大鼠血清 HS-CRP、Ang II、CA125 结果比较(表 6) 与正常组比较,模型组 HS-CRP、Ang II、CA125 明显升高(均 $P < 0.01$)。治疗后与模型组比较,治疗各组 HS-CRP、Ang II、CA125 值均明



注:A~F为左心室肌病理切片;G~L为肺脏病理切片;M~R为肝脏病理切片;A、G、M为正常组;B、H、N为模型组;C、I、O为西药对照组;D、J、P为QXG_L组;E、K、Q为QXG_M组;F、L、R为QXG_H组;箭头所指为典型区域

图 2 各组大鼠心肌、肺脏、肝脏病理切片结果 (HE, $\times 400$)

显降低(均 $P < 0.01$)。与西药对照组比较, QXG 各剂量组 CA125 降低更明显, 差异有统计学意义(均 $P < 0.01$)。

表 6 各组大鼠血清 HS-CRP、Ang II、CA125 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	HS-CRP ($\mu\text{g/L}$)	Ang II (ng/L)	CA125 (U/mL)
正常	10	1.17 $\pm$ 0.42 *	67.12 $\pm$ 3.65 *	59.98 $\pm$ 2.89 *
模型	8	4.74 $\pm$ 0.68	108.03 $\pm$ 14.20	121.42 $\pm$ 13.74
西药对照	9	2.47 $\pm$ 0.95 *	71.32 $\pm$ 7.36 *	89.38 $\pm$ 5.59 *
QXG _L	9	2.06 $\pm$ 0.50 *	73.79 $\pm$ 5.18 *	71.47 $\pm$ 9.03 * Δ
QXG _M	10	1.75 $\pm$ 0.55 *	76.93 $\pm$ 7.06 *	64.68 $\pm$ 4.75 * Δ
QXG _H	9	1.76 $\pm$ 0.87 *	76.98 $\pm$ 11.49 *	65.44 $\pm$ 4.09 * Δ

注:与模型组比较, * $P < 0.01$;与西药对照组比较, $\Delta P < 0.01$

讨 论

证候是中医的核心和灵魂,而动物实验又是连接医学基础与临床的桥梁与纽带,因此开展以病证结合原则为指导的动物实验是中医基础研究的必经之路^[5]。但是由于动物和人体之间的差异性(如语言表述症状、舌象、脉象、肤色和情志症状等),决定了中医证候在动物身上模拟与判断的难度较大^[6]。因此,以中医证候诊断标准为纲,与动物身上特有的具有诊断意义的信息特征进行整合对比、等效关联,并结合精确、量化的现代生理病理生化指标,或许是评价中药对动物疾病与证候疗效的有效途径^[7-9]。

本研究以心脾相关理论指导,以温补心脾、逐瘀行水为法研制的 QXG 处方,由生黄芪、炒白术、葶苈子、干姜、水蛭、茯苓等组成。方中以味甘性温的黄芪补中益气、利水消肿为君药,希冀其统领全方治病之本,使气得温而行,血得温而活,水得温而化,如《素问·调经论》谓:“血气者,喜温而恶寒,寒则泣小能流,温则消而去之”。本实验结果表明,在治疗慢性心力衰竭的疾病方面, QXG 可以明显改善慢性心力衰竭大鼠的 LVEF、LVFS、BNP 值。在治疗 XQD-BS-ES 的证候学方面, QXG 可以明显改善胸痛(心重指数、心肌病理切片)、胸闷憋气(肺重指数、肺脏病理切片)、肋下痞块(肝重指数、肝脏病理切片)、浮肿尿少(尿量)、形寒肢冷(耳温、T₃、T₄、TSH)与疲劳乏力(EST),并且与西药组比较也表现出了一定优势。

HS-CRP 可以在心肌细胞中通过补体系统增强炎症反应从而促进心肌细胞凋亡,加重心肌损伤,其是慢性心力衰竭患者心血管事件风险及预后强有力的预测因子之一^[10],慢性心衰患者由于激活了肾素血管紧张素醛固酮系统及交感神经系统,引起 HS-CRP 水平升

高,且与 NYHA 心功能分级相关^[11]。本实验 QXG 各剂量组 HS-CRP 较模型组明显降低,表明 QXG 或许有降低慢性心衰患者心血管事件风险及改善预后的作用。包括 AngII 在内的多种神经内分泌和细胞因子长期而慢性地激活可促进心肌重构,加重心肌损伤和心功能恶化,其又进一步激活神经内分泌和细胞因子等,形成恶性循环^[12]。本实验 QXG 各剂量组 AngII 比模型组明显降低,提示该药或许可以通过降低 AngII 水平起到抗心室重构的作用。近年来的研究发现,在慢性心力衰竭的过程中,由于左心室充盈压力的增加以及肿瘤坏死因子等各种细胞因子的刺激,促使间皮细胞分泌 CA125 持续增加,且其水平的高低与心衰的严重程度成正比,并与心衰患者的短期预后、浆膜腔积液等呈正相关^[13, 14]。本实验提示随着 QXG 治疗心衰的改善,各组大鼠循环 CA125 水平也出现了降低。

本研究评价了强心颗粒对慢性心力衰竭 XQD-BS-ES 大鼠的短期疗效以及对 HS-CRP、Ang II、CA125 等心衰预后相关指标的影响,但是由于样本量较小及时间较短的原因,未能验证强心颗粒对病死率等终末指标的影响,因此观察终末指标及长期疗效还需进一步延长实验时间与扩大样本量;另外,考虑正性肌力药不会降低慢性心力衰竭的预后^[15],所以并未比较强心颗粒与 ACEI、利尿剂联合正性肌力药对纠正心衰 LVEF 及 LVFS 的疗效优劣,尚需进一步实验证实。

参 考 文 献

- [1] 林家茂,郭伟星,王莹,等.慢性心力衰竭心气虚兼血瘀水肿证大鼠模型的建立与整合判定[J].中国中西医结合杂志,2014,34(12):1457-1462.
- [2] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国中医药科技出版社,2002:77-84.
- [3] 张书杰,姜凡,解翔,等.高频超声评价阿霉素造模大鼠心功能的实验研究[J].安徽医科大学学报,2012,47(1):20-22.
- [4] 郭庆军,常耀明,李金声,等.大鼠游泳运动疲劳模型力竭标准的研究[J].现代生物医学进展,2010,10(15):2855-2858.
- [5] 吴同玉,高碧珍,林山,等.病证结合动物模型的模式探讨[J].中国中医药信息杂志,2009,16(12):6-7.
- [6] 殷惠军,黄烨.病证结合动物模型的研究进展[J].中国中西医结合杂志,2013,33(1):8-10.
- [7] 纪冬琛,李昌煜.病证结合动物模型的制作、评价与展望[J].浙江中医药大学学报,2010,34(4):615-617.
- [8] 崔铁凡,王庆国.病证结合动物模型对中医药研究的意义及建模方法新思路[J].天津中医药,2009,32(6):446-448.

- [9] 赵慧辉, 郭书文, 王伟. 病证结合动物模型判定标准的建立[J]. 北京中医药大学学报, 2009, 26(6): 365 - 367.
- [10] Ferranti SD, Rifai N. C-reactive protein and cardiovascular disease: a review of risk prediction and interventions[J]. Clin Chin Acta, 2002, 317(1-2): 1 - 15.
- [11] Alonso-Martinez JL, Llorente-Diez B, Echegaray-Agara M, et al. C-reactive protein as a predictor of improvement and readmission in heart failure[J]. Eur J Heart Fail, 2002, 4(3): 331 - 336.
- [12] Davila DF, Nunez TJ, Odreman R, et al. Mechanisms of neurohormonal activation in chronic congestive heart failure: pathophysiology and therapeutic implications[J]. Int J Cardiol, 2005, 101(3): 343 - 346.
- [13] Kouris NT, Zacharos ID, Kontogianni DD, et al. The significance of CA125 levels in patients with chronic heart failure. Correlation with clinical and echocardiographic parameters[J]. Eur J Heart Fail, 2005, 7(2): 199 - 203.
- [14] Kosar F, Aksoy Y, Ozguntekin G, et al. Relationship between cytokines and tumor markers in chronic heart failure[J]. Eur J Heart Fail, 2006, 8(3): 270 - 274.
- [15] 崔炜. 2012 欧洲心脏病学会心力衰竭指南更新要点[J]. 中国心血管杂志, 2012, 17(5): 324 - 326.
- (收稿: 2013 - 11 - 24 修回: 2015 - 02 - 09)

· 征订启事 ·

欢迎订阅 2015 年 *Chinese Journal of Integrative Medicine* 《中国结合医学杂志》英文版

Chinese Journal of Integrative Medicine 《中国结合医学杂志》英文版是由中国中西医结合学会、中国中医科学院主办的国际性学术期刊,旨在促进结合医学及替代医学的国际交流,及时发表结合医学或替代医学领域的最新进展、趋势以及临床实践、科学研究、教育、保健方面经验和成果的科学论文。1995 年创刊,由中国科学院院士陈可冀担任主编。设有述评、专题笔谈、论著、临床经验、病例报道、综述、药物相互作用、法规指南、学术探讨、思路与方法、跨学科知识、会议纪要、书评、读者来信等栏目。本刊被多种国际知名检索系统收录,如: Science Citation Index Expanded (SCI-E)、Index Medicus/MEDLINE、Chemical Abstracts (CA)、Abstract Journal (AJ)、CAB Abstracts、CAB International、Excerpta Medica (EM-BASE)、Expanded Academic、Global Health、Google Scholar、Index Copernicus (IC)、Online Computer Library Center (OCLC)、SCOPUS 等。本刊于 2007 年被 SCI-E 收录。根据 2014 年 7 月底汤姆森公司公布的 2013 年期刊引证报告,本刊 SCI 影响因子为 1.401。2010 年 10 月 1 日与汤森路透集团签约,正式采用 ScholarOne Manuscripts 在线投审稿系统。

Chinese Journal of Integrative Medicine 为大 16 开本,铜版纸印刷,彩色插图,2011 年改为月刊,80 页,国内定价为 40.00 元/期,全年定价:480.00 元。国际标准刊号:ISSN 1672 - 0415,国内统一刊号:CN 11 - 4928/R,国内邮发代号:82 - 825,海外发行由 Springer 公司代理。国内订户在各地邮局均可订阅,也可直接汇款至本社邮购。

地址:北京海淀区西苑操场 1 号,中国中西医结合杂志社,邮政编码:100091;电话:010 - 62886827,62876547,62876548;传真:010 - 62874291;E-mail: cjim_en@cjim.cn;网址: http://www.cjim.cn。