

参麦注射液对慢性心力衰竭大鼠血流动力学及 TNF- α 的影响

朱智德¹, 卢健棋², 肖华业¹

(1. 广西中医学院, 广西南宁 530001; 2. 广西中医学院第一附属医院, 广西南宁 530023)

摘要: [目的] 研究参麦注射液对慢性心衰大鼠血流动力学及血浆肿瘤坏死因子(TNF- α)的影响。[方法] 采用缩窄腹主动脉手术方法复制大鼠慢性心衰模型, 左心室插管术测定血液动力学指标; ELISA 法测定血浆 TNF- α 浓度。[结果] 模型组 LVEDP 较假手术组明显升高 ($P < 0.01$), ASP、ADP、LVSP、+dp/dtmax、-dp/dtmax 明显降低 ($P < 0.01$), 提示模型组的心功能明显降低, 造模成功。而参麦注射液大、中、小剂量组均能明显降低慢性心衰大鼠 LVEDP 的含量, 不同程度提升 ASP、ADP、LVSP、+dp/dtmax、-dp/dtmax 等含量 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 并随着剂量的增加其疗效逐渐增强, 并呈量效关系。参麦注射液大、中、小剂量均能明显降低慢性心衰大鼠血浆 TNF- α 的浓度 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 尤以大剂量效果为佳。[结论] 参麦注射液能降低血浆 TNF- α 浓度, 改善心衰大鼠血流动力学指标, 其中对血流动力学的影响呈量效关系。

关键词: 心力衰竭; 大鼠; 参麦注射液; 肿瘤坏死因子; 量效关系

中图分类号: R285.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1008-7486(2008)04-0003-02

近年来, 参麦注射液作为治疗充血性心力衰竭常用的有效中药制剂, 被广泛应用于各种心力衰竭的治疗, 均显示了良好的疗效^[1]。但是其用于治疗心力衰竭的量效关系如何, 目前鲜见报道。为阐明参麦注射液治疗心力衰竭的作用机制及量效关系, 笔者进行动物实验研究, 采用腹主动脉缩窄模型, 研究参麦注射液对慢性心衰大鼠血流动力学及血浆 TNF- α 的影响, 并初步探讨参麦注射液治疗心力衰竭的量效关系。

1 实验材料

1.1 实验动物 70 只健康 9 周龄清洁级雄性 Wistar 大鼠, 体重 180~220 g, 由广西医科大学医学实验动物中心提供, 合格证号: SCXK 桂 2003-0003。

1.1.2 实验药品、试剂及仪器 参麦注射液(由正大青春宝药业有限公司生产, 批准文号: 国药准字 Z33020021, 每 1 ml 相当于生药人参、麦冬各 0.1 g); 卡托普利注射液(由常州制药厂有限公司生产, 批准文号: 国药准字 H10970294); 大鼠 TNF- α ELISA 试剂盒由晶美生物工程有限公司提供; 其它药品及试剂均为市售产品; BL-420 生物信号采集处理系统(主要由 PC 机、BL-420 系统硬件和 TM-WAVE 生物信号采集与分析软件组成), 成都泰盟科技有限公司出品。

2 实验方法

2.1 心衰模型的制作 参照文献[2], 大鼠经 1.5% 戊巴比妥 35 mg/kg 腹腔注射麻醉, 无菌操作, 经左侧脊肋角处纵向切口 2 cm, 在肾动脉分支以上, 钝性分离暴露腹主动脉。用 4 号医用丝线将直径约 0.75 mm 去尖的 7 号注射针头与腹主动脉一起平行结扎, 抽出针头可形成腹主动脉狭窄(横截面积减少约 40%~50%)。术后予腹腔注射青霉素 10 万单位/次/日, 共 6 日, 预防感染。

2.2 分组及处理 70 只 Wistar 大鼠造模前适应性喂养 1

周, 取 12 只分离腹主动脉而不结扎, 其余 58 只行缩窄腹主动脉术。分笼饲养 30 天后, 在存活 12 只分离腹主动脉而不结扎的大鼠中随机取 10 只作为假手术组(A 组); 58 只行缩窄腹主动脉术大鼠在手术中死亡 4 只, 在存活 54 只缩窄腹主动脉大鼠中随机抽取 50 只分为: 模型组(B 组)、参麦针小剂量组(C 组)、参麦针中剂量组(D 组)、参麦针大剂量组(E 组)、卡托普利组(F 组), 每组 10 只。A 组予腹腔注射 5% 葡萄糖 8 ml/kg; B 组予腹腔注射 5% 葡萄糖 8 ml/kg; C 组予腹腔注射参麦注射液 2 ml/kg, 用 5% 葡萄糖 3:1 稀释; D 组予腹腔注射参麦注射液 4 ml/kg, 用 5% 葡萄糖 3:1 稀释; E 组予腹腔注射参麦注射液 8 ml/kg, 用 5% 葡萄糖 3:1 稀释; F 组予腹腔注射卡托普利 12.5 mg/kg(用 5% 葡萄糖溶解成 1 ml 含卡托普利 2.5 mg), 用药剂量分别按照动物体表面积换算, 以上各组每日给药 1 次, 连续 40 日。模型组及参麦针小剂量组(B、C 组)在实验过程中大鼠均死亡 1 只, 此两组最后动物数均为 9 只。

1.3 观察指标的测定

1.3.1 血流动力学的测定 用戊巴比妥腹腔注射麻醉, 分离右颈总动脉, 固定切口, 插入直径约为 1 mm 带 0.5% 肝素的心导管, 经压力转换器接 BL-420 生物信号采集处理系统, 记录收缩压(ASP)、舒张压(ADP)、左室内压峰值(LVSP)、左室等容收缩期压力最大上升速率(+dp/dtmax)、左室舒张末压(LVEDP)和左室舒张期压力下降最大速率(-dp/dtmax)。插管手术完成后, 稳定 15 min, 分别于 15、20、25 min 时各测定血流动力学指标 1 次, 取 3 次测定结果的平均值作为实验值。

1.3.2 TNF- α 的测定 各组均于末次血流动力学检测完成后采血 2 ml, 离心, 取上清液于一 70°C 冰箱保存备用。严格参照大鼠 TNF- α ELISA 试剂盒说明书进行检测。

1.4 统计学分析 全部数据均以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 SPSS 12.0 统计软件包进行统计分析,多组间比较用单因素方差分析,组间比较采用 q 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有显著性。

3 结果

3.1 参麦注射液对血流动力学的影响 见表 1。

3.2 参麦注射液对心衰大鼠 TNF- α 的影响 见表 2。

表 1 各组大鼠血流动力学的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ASP(mmHg)	ADP(mmHg)	LVSP(mmHg)	LVEDP(mmHg)	+dp/dtmax(mmHg/s)	-dp/dtmax(mmHg/s)
A 组	10	167.37±18.65	136.82±17.64	140.63±21.35	2.64±0.78	6372.22±841.67	4836.82±642.65
B 组	9	98.89±10.58 ^①	76.36±10.52 ^①	75.69±9.83 ^①	13.42±2.21 ^①	2946.18±530.45 ^①	1839.57±387.41 ^①
C 组	9	102.35±10.63	88.21±18.83	91.16±10.17 ^③	10.89±2.38 ^③	3627.47±327.64 ^③	2368.15±382.54 ^③
D 组	10	117.64±11.72 ^{②⑤}	97.37±15.97 ^②	96.49±10.32 ^③	9.78±1.71 ^②	4323.62±424.18 ^{②⑤}	3012.74±429.83 ^{②⑤}
E 组	10	131.87±14.52 ^{②④⑥}	112.62±17.28 ^{②④}	116.67±20.18 ^{②⑤⑥}	7.17±2.05 ^{②④⑥}	4978.75±537.23 ^{②④⑥}	3578.46±485.69 ^{②④⑥}
F 组	10	134.24±15.84 ^{②④⑥}	115.31±19.84 ^{②④}	117.14±18.55 ^{②⑤⑥}	7.54±1.96 ^{②④⑥}	4876.54±582.79 ^{②④⑥}	3592.87±517.81 ^{②④⑥}

注:与 A 组比较,① $P < 0.01$;与 B 组比较,② $P < 0.01$,③ $P < 0.05$;与 C 组比较,④ $P < 0.01$,⑤ $P < 0.05$;与 D 组比较,⑥ $P < 0.05$

表 2 各组大鼠 TNF- α 的变化($\bar{x} \pm s$, pg/ml)

组别	n	TNF- α
A 组	10	4.15±1.46
B 组	9	16.87±3.12 ^①
C 组	9	13.65±2.67 ^②
D 组	10	11.82±3.56 ^③
E 组	10	7.28±2.23 ^{③④}
F 组	10	7.87±2.64 ^{③④}

注:与 A 组比较,① $P < 0.01$;与 B 组比较,② $P < 0.05$,③ $P < 0.01$;与 C、D 组比较,④ $P < 0.01$

4 讨论

参麦注射液源于《症因脉治》中的参麦饮,为“生脉饮”衍变方,方中人参大补元气,固脱生津而安神;麦冬养阴润肺,清心除烦;两药合用共奏益气、养心、复脉之功。参麦能明显增强心肌收缩力,改善心肌舒张功能。研究表明,人参能改善心肌代谢,增强心肌能量储备,促进 DNA、RNA 的合成,提高机体耐缺氧能力,增强心肌收缩力,提高血浆中 cAMP 水平,抑制血小板聚集^[3]。麦冬可稳定心肌细胞膜,具有正性肌力作用^[4]。两者合用可进一步提高其正性肌力作用,并认为是通过抑制 Na⁺-K⁺-ATP 酶的活性,影响 Na⁺-K⁺和 Na⁺-Ca²⁺交换,使 Ca²⁺内流增加,提高了与心肌蛋白接触的 Ca²⁺浓度,从而使心肌收缩力增强,肺血管阻力降低,心输出量增加^[5]。近年来临床应用参麦注射液治疗心衰,用量多在 20~150 ml(每 10 ml 含红参、麦冬各 1 g)之间,随意性很强,没有一个统一标准。

本实验结果显示,与假手术组相比,模型组的血流动力学有明显改变,LVEDP 较假手术组明显升高($P < 0.01$),ASP,ADP,LVSP,+dp/dtmax,-dp/dtmax 明显降低($P < 0.01$),提示模型组的心功能明显降低,造模成功。与模型组相比,参麦注射液能明显降低 LVEDP,不同程度提升 ASP,ADP,LVSP,+dp/dtmax,-dp/dtmax,并随着剂量的增加其疗效逐渐增强,并呈现量效关系。动物实验研究表明,参麦注射液大剂量治疗心衰的效果最好,可以给临床应用提供一个参考。考虑到人与动物的差异性,至于临床应用参麦注射液治疗心衰的最佳剂量,尚待进一步深入研究。

肿瘤坏死因子- α (TNF- α)是炎性细胞因子之一,在慢性心力衰竭(CHF)病理生理和发病机制中起重要作用。有研究表明,在心力衰竭过程中,TNF- α 可能具有许多不良作用,包括心肌抑制、血管扩张、恶病质等,提示 TNF- α 参与心力衰

竭的发生和发展,对 CHF 患者左室重构与晚期血流动力学的显著异常有明显促进作用,同时发现血清 TNF- α 水平也可作为 CHF 患者严重程度判断指标之一,随着 CHF 程度加重,血清 TNF- α 水平升高呈正相关^[6-7]。

本实验结果显示,模型组大鼠血清 TNF- α 水平较假手术组有明显升高,差异有显著性意义($P < 0.01$)。与模型组相比,参麦注射液大、中、小剂量组及卡托普利组 TNF- α 水平明显降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),提示 TNF- α 参与了心力衰竭的发生和发展,是心衰进展中除神经、内分泌以外又一重要因素,与文献报道相一致^[8],表明参麦注射液可能抑制 TNF- α 升高,延缓 CHF 进程,具有改善心功能的作用。

参考文献

- [1] 王贤良,毛静远,张振鹏,等.参麦注射液治疗心力衰竭的临床研究概况[J].中西医结合心脑血管病杂志,2006,4(7):607-608.
- [2] 胡咏梅,李法琦,罗羽慧,等.腹主动脉缩窄大鼠模型制作及临床意义[J].重庆医科大学学报,2004,29(4):322-334.
- [3] 杨文明,周宜轩.参麦注射液治疗充血性心力衰竭 62 例临床研究[J].实用中西医结合杂志,1997,10(15):1446.
- [4] Aubier M, Murciano D, Viïres N, et al. Effects of digoxin on diaphragmatic strength generation in patients with chronic obstructive pulmonary disease during acute respiratory failure[J]. Am Rev Respir Dis, 1987, 135: 554.
- [5] 秦腊梅,杨金铎,廖家桢.生脉散对大鼠心肌细胞 ATP 酶活性影响的进一步观察[J].中国急救医学,1983,9(2):326-328.
- [6] Cugno M, Mari D, Meroni PL, et al. Haemostatic and inflammatory biomarkers in advanced chronic heart failure: role of oral anticoagulants and successful heart transplantation[J]. Br J Haematol, 2004, 126(1):85-92.
- [7] 黄裕榕,杨春,谷玲,等.慢性充血性心力衰竭患者细胞因子变化与其心功能状态的关系[J].中国临床康复,2005,9(11):52-53.
- [8] 闫艳.洛伐他汀对心衰大鼠心功能及 TNF- α 的影响[J].辽宁医学杂志,2008,22(5):225-228.

(编辑 陈明伟)