

芪苈强心胶囊对心气虚型慢性心力衰竭大鼠心功能的影响*

李欣桐, 肖扬, 邢永发, 王怡, 于春泉

摘要 [目的] 观察芪苈强心胶囊对心气虚型慢性心力衰竭大鼠气虚证候以及左心室结构和功能的影响。[方法] 采用结扎大鼠冠状动脉左前降支, 心肌梗死 8 周后形成心气虚型慢性心力衰竭模型, 随机分为假手术组、模型组、芪苈强心胶囊低、中、高(0.25、0.5、1.0 g/kg)剂量组、缬沙坦组。连续给药 4 周后, 测定心气虚证评价指标, 包括心率、呼吸频率、力竭游泳时间, 同时采用超声心动仪分别测定大鼠左心室结构和功能指标。[结果] 芪苈强心胶囊各剂量组均可不同程度的改善心力衰竭大鼠的心率、呼吸频率及力竭游泳时间, 降低大鼠左室舒张末期径(LVDd)、左室收缩末期径(LVDs), 升高左室舒张末期室间隔厚度(LVSd)、左室收缩末期室间隔厚(LVSs)、左室舒张末期后壁厚度(LVPWd)、左室收缩末期后壁厚度(LVPWs), 改善左室射血分数(EF)、左室短轴缩短率(FS), 降低左室舒张末期容积(LVEDV)、左室收缩末期容积(LVESV), 与模型组比较差异显著($P<0.05$ $P<0.01$)。[结论] 芪苈强心胶囊可改善心气虚型慢性心力衰竭大鼠气虚证候, 缓解左心室结构异常, 增强心功能, 其中芪苈强心胶囊高剂量组(1.0g/kg)效果明显。

关键词 芪苈强心胶囊; 心气虚证; 慢性心力衰竭; 心功能

中图分类号: R289.5

文献标识码: A

文章编号: 1673-9043(2011)01-0030-03

慢性心力衰竭(简称心衰)是大多数心血管疾病的最终转归, 严重危害人类健康。中药新药芪苈强心胶囊根据中医络病理论组方, 主要用于慢性心力衰竭的治疗。本实验拟探讨芪苈强心胶囊对心肌梗死后, 因瘀致虚, 造成心气虚型心力衰竭在气虚证候, 左室结构和心功能等方面的干预作用, 为临床用药提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物 Wistar 大鼠 200 只, 雄性, 体质量 230~250 g, 由天津市实验动物中心提供(许可证编号: SCXK(津)2009-0001), 分笼饲养, 每笼 5 只, 食水自由。

1.2 主要仪器和试剂 MP-150 多导生理记录仪(BIOPAC systems Inc, 美国), LOGIQ400CL 彩色超声心动仪(GE medical system, 美国), 芪苈强心胶囊

药粉, 由石家庄以岭药业提供, 缬沙坦片由北京诺华制药有限公司生产(H20040217)。

1.3 造模方法及给药 结扎 Wistar 大鼠冠状动脉左前降支, 造成心肌梗死 8 周后心气虚型慢性心力衰竭模型。动物用水合氯醛(30 mg/kg)腹腔注射麻醉, 仰卧位固定, 胸部备皮, 沿左侧第四肋间剪开左胸部皮肤, 钝性分离胸肌, 剥开心包, 轻压右胸, 将心脏轻轻挤压出胸腔外, 于肺动脉圆锥与左心耳之间距离左冠状动脉前降支起始部 2 mm 处穿线, 立即把心脏送回胸腔内, 恢复自主呼吸后稳定 5 min 左右, 结扎冠状动脉左前降支(假手术组只穿线不结扎), 缝合伤口后, 肌肉注射庆大霉素预防伤口感染。

于手术后第 5 周用 L-400 彩色超声心动仪进行心功能检测, 根据文献报道, 以 EF 值小于 60% 作为心衰模型成功的标志^[1]。剔除死亡和未达到心衰标准的大鼠后, 继续饲养至第 8 周, 随机分为模型组, 芪苈强心胶囊低、中、高(0.25、0.5、1.0 g/kg)剂量组, 缬沙坦组(20 mg/kg), 每组 10 只, 另设假手术组 10 只, 共 60 只, 各组连续灌胃给药 4 周, 每只大鼠给药体积为 10 mL/kg, 假手术组及模型组灌服等体积蒸馏水。

1.4 心气虚证的中医证候评价 根据中国中西医

* 基金项目: 国家中医药管理局中医药科学技术研究专项资助项目(06-07JQ03), 石家庄以岭药业集团资助。

作者单位: 300193 天津中医药大学

作者简介: 李欣桐(1985-), 女, 硕士研究生, 从事心血管药理研究。

通讯作者: 于春泉, 王怡。

结合学会虚证和老年病专业委员会 1986 年修订的心气虚证诊断标准,检测其心率、呼吸频率、力竭游泳时间作为心气虚证心悸、胸闷、神疲乏力的判定指标。在造模后第 5、8、12 进行心率、呼吸频率、力竭游泳时间的测定,掌握大鼠心气虚证的发展变化情况。心率的测定:在测定心功能的同时获取心率数据。呼吸频率的测定:每次测定时,于上午 8-10 时,动物安静时,数呼吸次数,秒表计时,连续数 3 次,取平均值。力竭性游泳时间的测定:游泳池水深 35 cm,面积 0.8 m²,池壁光滑,水温(29±2)℃,动物附体质量 10%的重物游泳,以头部下沉 10 秒定为力竭标准^[3-4]。

1.5 心功能及心室结构检测 在造模后第 5、8、12 周进行大鼠心功能检测。动物以水合氯醛(30 mg/kg)腹腔注射麻醉后,仰卧位,胸前区备皮,涂耦合剂。参照文献方法^[2],探头垂直于左胸壁,并与胸骨成 10~30°夹角,显示心脏沿二尖瓣口至心尖方向的左室长轴像,将探头转动 90°,显示垂直于左室长轴的左室短轴像。在左室长轴像引导下,左室内径最大处(即乳头肌水平)显示 M 型图像,测量左室内径及室壁厚度,进行左室形态和功能分析:左室舒张末期左室内径(LVDd)、左室收缩末期左室内径(LVDs)、左室舒张末期室间隔厚度(LVSd)、左室收缩末期室间隔厚度(LVSs)、左室舒张末期后壁厚度(LVPWd)、左室收缩末期后壁厚度(LVPWs);左室射血分数(EF)、左室短轴缩短率(FS)、左室舒张末期容积(LVEDV)、左室收缩末期容积(LVESV)。

1.6 数据统计 数据用均数±标准差($\bar{x}±s$)表示,采用 SPSS11.5 统计软件,正态分布的资料采用单因素方差分析,偏态分布的资料采用秩和检验进行组间比较。

2 结果

2.1 芪苈强心胶囊对心气虚型慢性心衰大鼠气虚证候的影响 给药 4 周后,与假手术组比较,模型组大鼠心率、呼吸频率显著升高,力竭游泳时间显著降低($P<0.01$);与模型组比较,芪苈强心胶囊高剂量组

(1.0 g/kg)能够明显降低心率($P<0.01$),提高游泳时间($P<0.01$),各剂量组均能够明显降低呼吸频率($P<0.05$, $P<0.01$)。缙沙坦组呼吸频率显著降低,力竭游泳时间提高,与模型组比较均具有显著差异($P<0.01$)。见表 1。

表 1 芪苈强心胶囊对心气虚证症候的影响($\bar{x}±s$)

组别	n	心率(次)	呼吸频率(次)	力竭游泳时间(秒)
假手术组	10	380.3±21.10	87.90±13.17	278.2±52.19
模型组	9	465.3±21.16**	121.20±24.24**	81.5±38.42**
芪苈强心低	9	453.8±39.31	101.15±15.75#	60.9±28.89
芪苈强心中	9	465.1±36.85	99.30±10.00##	80.9±56.38
芪苈强心高	9	432.0±29.33#	93.80±12.57##	186.4±93.18##
缙沙坦组	9	464.0±28.15	85.20±13.78##	149.1±48.57##

注:与模型组比较 # $P<0.05$, ## $P<0.01$;与假手术组比较 * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。

2.2 芪苈强心胶囊对心气虚型慢性心衰大鼠左心室结构的影响 模型组 LVDd、LVDs 升高, LVSd、LVSs、LVPWd、LVPWs 变薄,与假手术组比较均具有显著性差异($P<0.01$)。经给药治疗 4 周后,芪苈强心胶囊对 LVDs 具有明显改善作用,高剂量组(1.0 g/kg)与模型组比具有显著差异($P<0.01$);各给药组均能改善 LVSd、LVSs、LVPWd、LVPWs,其中芪苈强心胶囊高、中(1.0、0.5 g/kg)剂量组为优;各给药组 LVDd 与模型组比较均有不同程度的缩小,其中缙沙坦组具有显著性差异($P<0.01$);与模型组比较,缙沙坦组 LVDs、LVSs、LVPWd 明显改善,差异显著($P<0.05$, $P<0.01$)。见表 2。

2.3 芪苈强心胶囊对心气虚型慢性心衰大鼠左心室功能的影响 模型组 EF、FS 显著降低, LVEDV、LVESV 显著升高,与假手术组比较均有显著差异($P<0.01$);各给药组均可以升高 EF、FS,其中缙沙坦组和芪苈强心胶囊高剂量组与模型组相比均有显著性差异($P<0.01$);各给药组均可降低 LVEDV、LVESV,其中缙沙坦组与模型组比较有显著性差异($P<0.01$),芪苈强心胶囊高剂量组(1.0 g/kg)LVESV 与模型组比较差异具有显著性($P<0.01$)见表 3。

表 2 芪苈强心胶囊对左室结构的影响($\bar{x}±s$)

组别	n	LVDd	LVDs	LVSd	LVSs	LVPWd	LVPWs
假手术组	10	6.07±0.50	2.30±0.48	1.19±0.19	2.37±0.55	1.69±0.24	3.06±0.36
模型组	9	9.60±1.07**	7.65±1.09**	0.66±0.14**	1.05±0.29**	1.13±0.15**	1.74±0.34**
芪苈强心低	9	9.33±1.41	6.58±1.99	0.87±0.16#	1.44±0.42#	1.39±0.25#	2.03±0.54
芪苈强心中	9	8.90±1.18	6.29±1.81	0.79±0.13	1.41±0.41	1.33±0.16#	2.22±0.55#
芪苈强心高	9	8.50±1.58	5.42±1.7##	0.97±0.3#	1.94±0.22##	1.23±0.32	2.14±0.44#
缙沙坦组	9	8.21±0.87##	5.57±1.51##	0.81±0.17	1.46±0.39#	1.33±0.24#	2.01±0.42

注:与模型组比较 # $P<0.05$, ## $P<0.01$;与假手术组比较 * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。

表3 芪苈强心胶囊对心功能的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	n	EF(%)	FS(%)	LVEDV(mm)	LVESV(mm)
假手术组	10	94.2±2.69	62.9±5.85	0.59±0.28	0.01±0.036
模型组	9	48.6±6.66**	27.7±3.77**	1.95±0.59**	1.13±0.430**
芪苈强心低	9	52.9±9.73	27.2±10.03	1.77±0.64	0.97±0.490
芪苈强心中	9	64.5±15.4 [#]	30.5±12.06	1.54±0.59	0.68±0.530
芪苈强心高	9	71.7±10.91 ^{##}	37.5±8.67 ^{##}	1.41±0.68	0.46±0.340 ^{##}
缬沙坦组	9	65.3±12.32 ^{##}	32.7±9.24 ^{##}	1.22±0.32 ^{##}	0.46±0.260 ^{##}

注:与模型组比较 * $P<0.05$, [#] $P<0.01$;与假手术组比较 * $P<0.05$, ^{##} $P<0.01$ 。

4 讨论

芪苈强心胶囊以黄芪、人参、泽泻等药组方,依据气虚型慢性心力衰竭的“心气虚乏、络脉瘀阻、络息成积”等本虚标实的病理改变,以益气温阳为治病之本,辅以活血通络药物使气旺血行络通,兼用利水消肿药以治其标^[5-8]。本研究中,给药治疗4周后,芪苈强心胶囊能降低大鼠的心率、呼吸频率,提高力竭游泳时间,并且具有剂量依赖性,可见芪苈强心胶囊能有效的改善心气虚证候,增强了心力衰竭大鼠的运动耐力。芪苈强心胶囊各剂量组均能明显降低LVDs,升高LVSD、LVSS、LVPWd、LVPWs,提示芪苈强心胶囊对心衰大鼠左心室的形态结构均有不同程度的改善作用,芪苈强心胶囊高剂量组(1.0 g/kg)的EF、FS显著升高,表明其可改善模型大鼠的心脏泵血功能,缓解心力衰竭症状。芪苈强心胶囊能明显降

低LVDs和LVESV,但是对左室LVDd和LVEDV的改善却不明显,可能与其增强心肌的正性肌力作用较为突出,但对心脏的前负荷影响却不大。

参考文献:

- [1] Burrell LM, Chan R, Phillips PA, et al. Validation of Anechocardiographic assessment of cardiac function following moderate size myocardial infarction in the rat[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 1996, 23: 570-572.
- [2] Litwin SE, Katz SE, Morgan JP, et al. Serial echocardiographic assement of left ventricular geometry and function after large myocardial infarction in rats[J]. Circulation 1994, 89: 345-354.
- [3] 叶任高.内科学[M].第5版.北京:人民卫生出版社, 2000: 155-163.
- [4] 罗智波,刘辛光.心气虚与充血性心力衰竭临床辨识[J].中医药学刊, 2001, 19(2): 246-246.
- [5] 韦袞政.中医治疗慢性充血性心力衰竭的药物分析[J].甘肃中医, 1998, 11(5):47-48.
- [6] 王朔仁,赵明镜,王振涛,等.建立心肌梗死心气虚血瘀证和心阳虚血瘀证病症动物模型的研究[J].中国中西医结合杂志, 2008, 28(3):245-247, 254.
- [7] 王硕仁,王振涛,赵明镜,等.心气虚病证动物模型及其评价体系的构建[J].中国实验动物学报, 2002, 10(1):33-38.
- [8] 李敏,王硕仁,赵明镜,等.活血益气方药对心肌梗死后左心衰大鼠血流动力学影响的实验研究[J].中国中医基础医学杂志, 2001, 7(6):22-25.

(收稿日期 2011-02-01)

Influence of Qiliqiangxin capsule on cardiac function in rats with chronic heart failure of Heart Qi deficiency

LI Xin-tong, XIAO Yang, XING Yong-fa, et al

(Tianjin University of TCM, Tianjin 300193, China)

Abstract: [Objection] To observe the effect of Qiliqiangxin capsule on the structure of left ventricular structure and function in rats with chronic heart failure (CHF) of Heart Qi deficiency and its effect on the syndrome of Heart Qi deficiency. [Methods] The anterior descending coronary artery was ligated in rats, CHF was caused by myocardial infarction and Heart Qi deficiency was formed after 8 weeks after that. The rats were randomly divided into sham operation group, model group, Qiliqiangxin capsule of 0.25, 0.5, 1.0 g/kg group, and valsartan group. After treating for 4 weeks the heart rate, respiratory rate, exhaustive swimming time was evaluated and the echocardiography instrument was used to measure the left ventricular function and structure. [Results] Qiliqiangxin capsule could improve the heart rate, respiratory rate and swimming time in different degrees. It could also decrease LVDd, LVDs, LVEDV, LVESV, while increasing LVSD, LVSS, LVPWd, LVPWs and EF, FS in different degrees. There were significant differences between the Qiliqiangxin capsule and model group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). [Conclusion] Qiliqiangxin capsule can improve the symptoms of heart Qi deficiency, ameliorate the abnormality of the ventricular cardiac structure, and increase the heart function of CHF with heart Qi deficiency in rats. High dose group of Qiliqiangxin capsule is more superior than other dose groups.

Key words: Qiliqiangxin capsule; Heart Qi deficiency; chronic heart failure; cardiac function.