

苓桂术甘汤对急性心梗后心室重构模型大鼠心功能 及血清 BNP 的影响*

龚晓燕, 王 靓, 黄金玲[△], 施 慧, 王桐生, 洪星辉, 华明柳

(安徽中医药大学, 安徽合肥 230038)

摘要: **目的** 观察苓桂术甘汤对急性心肌梗死后心室重构模型大鼠心功能的影响及各组大鼠血清脑钠肽含量的变化, 探讨苓桂术甘汤干预心室重构的机制。 **方法** 采用冠状动脉结扎法复制急性心肌梗死大鼠模型, 造模 2 周后将模型大鼠随机分为假手术组, 模型组, 卡托普利组, 苓桂术甘汤低、中、高剂量组。连续给药 4 周, 观察各组大鼠血流动力学参数的变化, 采用 ELISA 法检测血清 BNP 含量。 **结果** 连续给药 4 周后, 各组大鼠血流动力学各项指标显著改善, 苓桂术甘汤小、中、大剂量组大鼠 LVSP、+dp/dtmax 和 -dp/dtmax 均显著上升, LVEDP 显著下降, 大鼠血清 BNP 含量显著降低 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。 **结论** 苓桂术甘汤对急性心肌梗死后心室重构大鼠心脏舒缩性能具有显著的改善作用, 其作用与降低大鼠血清 BNP 含量密切相关。

关键词: 苓桂术甘汤; 急性心肌梗死; 心室重构; 血流动力学; 脑钠肽

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-2723(2014)01-0001-03

苓桂术甘汤 (linggui zhu-gan decoction, LGZGD) 为仲景名方, 是温阳益气、健脾化饮的代表方。在前期的研究中我们发现该方能够有效地干预心梗后 6 周模型大鼠的心脏舒缩性^[1-2]。为进一步探明苓桂术甘汤干预心梗后心室重构 (ventricular remodeling, VR) 的作用和机制, 本实验拟通过观察苓桂术甘汤对急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 后心室重构 2 周模型大鼠心功能的影响及各组大鼠血清 B 型钠尿肽 (B-type natriuretic peptide, BNP) 含量的变化, 进一步为苓桂术甘汤早期预防心衰的临床应用提供实验依据。

1 实验材料

1.1 动物

清洁级 SD 大鼠 80 只, 雄性 (♂), 体质量 (200±20)g, 由安徽医科大学实验动物中心提供, 合格证号: SCXK(皖)2011-002。实验前适应性喂养 5d。

1.2 药品与试剂

苓桂术甘汤参考文献[3]方法, 由安徽省亳州市兴和药业有限公司制成干浸膏粉末, 含生药量

4.8g/g (其中桂皮醛含量 9.945mg/g, 甘草酸含量: 14.71mg/g), 4℃冰箱密封保存备用; 卡托普利: 中美上海施贵宝制药有限公司, 批号 009031; BNP 试剂盒: 上海森雄科技实业有限公司。

1.3 主要仪器

Power Lab 数据采集分析系统: 澳大利亚埃德公司; HX-300S 型小型动物呼吸机: 成都泰盟科技有限公司; Multiskan MK2 型酶标仪: 芬兰 Labsystem 公司。

2 方法

2.1 动物模型复制、分组及给药

取 SD 大鼠 70 只, 参照参考文献[1-2]用冠状动脉结扎法复制急性心肌梗死模型。以心电图 S-T 段抬高伴肢体导联 R 波高尖, 作为结扎成功的标准。另取 10 只 SD 大鼠只穿线但不结扎冠状动脉作为假手术组。手术过程按照无菌操作要求进行。造模 2 周后除假手术组 (蒸馏水 10mL/kg 灌胃) 外, 其余存活模型大鼠随机分为 5 组 (每组 12 只): 模型组, 苓桂术甘汤小、中、大剂量组 (2.1g/kg, 4.2g/kg, 8.4g/kg)

* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (30973707); 国家自然科学基金面上项目 (81373533); 安徽省科技计划项目 (10021303024)

收稿日期: 2013-12-16

作者简介: 龚晓燕 (1984-), 女, 江苏南京人, 在读硕士研究生, 主要从事中药防治心血管疾病的作用及机制实验研究。

[△]通信作者: 黄金玲, E-mail: jinling6181@126.com

kg,按体表面积法换算,相当于成人日常用量的 1、2.4 倍),卡托普利组(4.375mg/kg)。灌胃(ig)给药(容积为 10mL/kg 体质量),模型组与假手术组灌胃等容积蒸馏水,连续处理 4 周。

2.2 血流动力学指标测定

于最后第二次药后禁食 12h,2%戊巴比妥钠 25mg/kg 腹腔麻醉后进行血流动力学检测。参考文献[1]方法分离右颈总动脉,用 Power Lab 数据采集分析记录仪测定左心室收缩末压力(LVSP)、左心室舒张期末压(LVEDP)、左室内压最大收缩率(+dp/dt-max)、左室内压最大舒张率(-dp/dtmax)。

2.3 采用 ELISA 法检测血清 BNP 含量

末次给药后 30min,采用腹腔注射 20%乌拉坦(5mL/kg)的方法麻醉各组大鼠,腹主动脉采血。血液常温下静置 30min 后,离心分离血清,用酶标仪

检测 BNP 含量。

3 统计方法

采用统计分析软件 SPSS 17.0 进行统计学处理。连续型变量用($\bar{x} \pm s$)表示,多样本均数比较用 one-way ANOVA 法,多个均数比较采用 LSD 法。

4 结果

4.1 对心室重构模型大鼠血流动力学的影响

由表 1 可见,行冠状动脉结扎术后模型组大鼠与假手术组相比,LVSP 与 +dp/dtmax、-dp/dtmax 均明显下降($P < 0.01$),LVEDP 明显升高($P < 0.01$);造模 2 周后连续给予苓桂术甘汤和卡托普利干预 4 周后,各组大鼠血流动力学指标均有显著改善:苓桂术甘汤小、中、大剂量组大鼠 LVSP、+dp/dtmax 和 -dp/dtmax 均显著上升,LVEDP 显著下降,与模型组比较差异均具有统计学意义($P < 0.01$)。

表 1 苓桂术甘汤急性心梗后 2 周干预对心室重构模型大鼠血流动力学的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	动物数/n	LVSP/mmHg	LVEDP/mmHg	+dp/dtmax/mmHg·s ⁻¹	-dp/dtmax/mmHg·s ⁻¹
假手术组	-	10	155.14±11.21	3.57±0.83	12963.36±1843.19	7417.43±661.19
模型组	-	8	108.92±8.59 ^{△△}	11.25±1.19 ^{△△}	7307.87±1217.80 ^{△△}	5394.71±578.17 ^{△△}
卡托普利组	0.004	10	129.78±9.17 ^{**}	4.63±0.67 ^{**}	10286.30±1316.35 ^{**}	6804.96±898.84 ^{**}
小量组	2.100	9	124.84±7.39 ^{**}	4.87±0.96 ^{**}	10667.33±1702.11 ^{**}	6547.92±692.97 ^{**}
中量组	4.200	10	138.30±9.38 ^{**}	4.11±0.88 ^{**}	10983.62±1686.60 ^{**}	7032.49±936.11 ^{**}
大量组	8.400	10	145.32±10.46 ^{**#}	4.02±0.62 ^{**}	11285.33±1588.14 ^{**}	7117.92±858.80 ^{**}

注:与假手术组比,[△] $P < 0.05$,^{△△} $P < 0.01$;与模型组比,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$;与卡托普利组比,[#] $P < 0.05$,^{##} $P < 0.01$

4.2 苓桂术甘汤对心室重构模型大鼠血清 BNP 含量的影响

由表 2 可见,行冠状动脉结扎术后模型大鼠与假手术组比血清 BNP 含量明显升高($P < 0.01$);而分别在造模 2 周后,连续给予苓桂术甘汤干预 4 周后

的各组大鼠血清 BNP 含量明显降低,与模型组比较差异有统计学意义($P < 0.05$,或 $P < 0.01$)。

5 讨论

急性心肌梗死可激活神经内分泌调节机制和细胞内相关信号转导机制,导致左心室的进行性扩张和外形的改变,即为心室重构。目前认为心室重构是 AMI 后发生慢性心衰的重要病理基础。

BNP 是一种心血管肽类激素,主要由心室分泌,能敏感而特异地反映左心室功能变化。引起 BNP 分泌增加的主要因素是心室扩张或心室压力增高,当心脏容量负荷或压力负荷增加时,心脏合成和分泌 BNP 并释放入血,使血中 BNP 浓度增高^[4-5]。韩玲等^[6]对慢性心力衰竭(CHF)患者 BNP 与中医辨证分型的关系进行了临床研究,发现阳虚病人的 BNP 含量明显高于其他证型的病人,他们认为心阳是心脏泵血功能的决定因素,与本课题组“心阳气虚是心衰之本、贯穿心衰病机始终”的观

表 2 苓桂术甘汤对急性心梗 2 周后模型大鼠血清 BNP 的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	动物数/n	BNP/ng·L ⁻¹
假手术组	-	10	183.416±14.081
模型组	-	8	295.822±24.856 ^{△△}
卡托普利组	0.004	10	238.708±12.467 ^{**}
小量组	2.100	9	245.028±20.347 ^{**}
中量组	4.200	10	221.858±13.908 ^{**#}
大量组	8.400	10	217.356±18.155 ^{**##}

注:与假手术组比,[△] $P < 0.05$,^{△△} $P < 0.01$;与模型组比,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$;与卡托普利组比,[#] $P < 0.05$,^{##} $P < 0.01$

点具有一致性。

苓桂术甘汤方出自张仲景《伤寒杂病论》,是温阳化饮的代表方,方中茯苓养心益脾,淡渗利水;桂枝辛温通阳,两药相配通阳化气、利水渗湿。本实验在既往研究基础上^[1-2],观察苓桂术甘汤对急性心肌梗死后早期干预的作用。本研究结果显示,对急性心肌梗死后2周模型大鼠用苓桂术甘汤连续干预4周,与模型组相比,血流动力学各项指标显著改善,同时我们发现血浆BNP水平与LVEDP呈正相关性。苓桂术甘汤小、中、大剂量组大鼠LVSP、+dp/dtmax和-dp/dtmax均显著上升,LVEDP显著下降,大鼠血清BNP含量明显降低,均与模型组比有显著性差异($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。实验表明苓桂术甘汤对AMI大鼠心脏舒缩性能具有显著的改善作用,其作用与降低大鼠血清BNP含量密切相关。

综上所述,我们认为苓桂术甘汤可以显著改善AMI后心室重构模型大鼠心功能,降低大鼠血清BNP含量,有效发挥阻抑心室重构的作用。结合本

课题组前期研究基础,我们认为苓桂术甘汤可以有效阻抑心室重构,防治CHF,下一步课题组将进一步就其干预心室重构的机制做深入探讨。

参考文献:

- [1] 黄金玲,桑方方,王桐生,等. 苓桂术甘汤对充血性心衰竭大鼠心脏指数与血流动力学的影响[J]. 安徽中医学院学报,2009,28(5):58-60.
- [2] 方海雁,黄金玲,桑方方,等. 苓桂术甘汤对慢性心衰大鼠Ang II、ET-1、TNF- α 和IL- β 的影响[J]. 安徽中医学院学报,2010,29(2):53-55.
- [3] 黄金玲,王慧慧,陈慧芳,等. 正交试验法优选苓桂术甘汤的提取工艺[J]. 安徽中医学院学报,2011,30(6):65-67.
- [4] 刘恩华. 急性心肌梗死患者心肌损伤标志物动态监测价值的比较[J]. 标记免疫分析与临床,2010(2):65-67.
- [5] 龚厚文. BNP,NT-proBNP检测在心力衰竭中的应用进展[J]. 西南军医,2010(1):99-101.
- [6] 韩玲. 心力衰竭患者脑钠肽、左室射血分数与中医辨证分型关系的临床研究[J]. 新疆中医药,2009(2):18-20.

(编辑:迟越)

Effects of Lingui Zhugan Decoction on Hemodynamics and BNP in Serum of Model Rats with Ventricular Remodeling after Acute Myocardial Infarction

GONG Xiao-yan, WANG Liang, HUANG Jin-ling, SHI Hui, WANG Tong-sheng,
HONG Xing-hui, HUA Ming-liu
(Anhui College of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230038, China)

ABSTRACT: **Objective** To study the effects of Lingui Zhugan Decoction(LGZGD)interference on ventricular remodeling(VR) in rats after acute myocardial infarction(AMI), through observing hemodynamics and the expression of BNP in Serum. **Methods** The AMI model was induced by ligation of coronary artery. 2 weeks after the modeling, the rats were randomly classified into Sham group, model, captopril, and low, middle and high dosage of LGZGD group. Sham group and the other five groups were administered once daily for consecutive 4 weeks. Then the hemodynamic parameters were observed and the levels of BNP in serum were detected by ELISA. **Results** The low, middle and high dose of Lingui Zhugan Decoction all significantly increased left ventricular systolic pressure (LVSP), maximal rate of left ventricular pressure of development (+dp/dtmax) and maximal rate of left ventricular pressure of decline (-dp/dtmax)($P<0.05$, or $P<0.01$), and decreased left ventricular end diastolic pressure (LVEDP), and the levels of BNP were significantly decreased ($P<0.05$, or $P<0.01$). **Conclusion** Lingui Zhugan Decoction has marked effects on improving the systolic and diastolic functions of the heart in rats with VR of post-AMI; which might be related to the inhibition of BNP.

KEY WORDS: Lingui Zhugan Decoction; acute myocardial infarction; ventricular remodeling; Hemodynamic; B-type natriuretic peptide