

• 基础研究 •

强心汤对大鼠实验性左室肥厚及心肌超微结构的影响

宁晓然^{1a}, 王敬联^{1a}, 王小平^{1b}, 陶杰梅^{1a}, 于春英^{1c}

[摘要] 目的 观察中药强心汤对异丙肾上腺素诱导大鼠实验性心肌肥厚的保护作用。方法 连续 7 d 异丙肾上腺素皮下注射建立大鼠心肌肥厚模型。30 只大鼠随机分为对照组、模型组和治疗组(造模第 2 天起强心汤灌胃,连续用药 12 周)。分别于造模后第 2 周、6 周及 12 周应用高频超声心动图动态检测心脏结构和功能改变;治疗 12 周后,测量各组大鼠左心室质量指数,观察心肌超微结构。结果 治疗组大鼠的收缩末期室间隔厚度、左室后壁厚度、左室内径、左心室质量指数均较模型组下降($P < 0.05 \sim 0.01$),左心功能增强,心肌超微结构损伤程度明显减轻。结论 强心汤对异丙肾上腺素引起的大鼠实验性心肌肥厚具有一定的改善作用。

[关键词] 强心汤;中药;大鼠;心肌肥厚;异丙肾上腺素

Effect of Qiangxin Oral Liquid on Experimental Left Ventricular Hypertrophy Induced by Isoproterenol and Ultrastructure in Rats NING Xiao-ran, WANG Jing-lian, WANG Xiao-ping, et al. The Department of Rheumatology, Hebei Provincial People's Hospital, Shijiazhuang 050051, Hebei, China

Abstract: **Objective** To observe the protective effect of Qiangxin oral liquid on experimental left ventricular hypertrophy induced by isoproterenol and ultrastructure in rats. **Methods** Myocardial hypertrophy model of rats were established by injection of isoproterenol (5 mg/kg/d) for 7 days. Thirty rats were divided into the control group, model group and treatment group (treated with Qiangxin oral liquid from second day after myocardial hypertrophy model made and continued for 12 weeks). Cardiac structure and function were detected in all groups by ultrasonography on 2nd, 6th and 12th week after model made respectively. After 12 weeks, the left ventricular weight/body weight index (LVW/BW) of all animals was tested and myocardial ultrastructure was examined. **Results** Compared with the model group, the interventricular septal end systolic thickness, left ventricular posterior wall thickness, left ventricular diameter, and left ventricular mass index of the treatment group decreased significantly ($P < 0.05 \sim 0.01$), while the damage of myocardial ultrastructure lightened. **Conclusion** Qiangxin oral liquid can improve the experimental myocardial hypertrophy of rats induced by isoproterenol.

Key words: Qiangxin oral liquid; Chinese traditional medicine; rat; myocardial hypertrophy; isoproterenol

[中图分类号] R972 [文献标识码] A [文章编号] 1006-9771(2007)06-0524-02

[本文著录格式] 宁晓然,王敬联,王小平,等.强心汤对大鼠实验性左室肥厚及心肌超微结构的影响[J].中国康复理论与实践,2007,13(6):524-525.

心肌肥厚常由容量负荷或压力负荷增加引起,与心血管疾病预防不良有关,而且作为独立的危险因素,越来越受到人们的重视。研究表明,连续用 β 受体激动剂异丙肾上腺素(isoproterenol, ISO)刺激大鼠,可引起心肌肥厚和纤维化^[1-3]。强心汤为著名老中医高濯风先生集 40 年临床经验所创,是温阳益气、活血利水的中药方剂,临床和实验研究显示有改善慢性充血性心力衰竭患者左心功能的作用^[4,5],并可降低慢性心衰大鼠心肌局部和血浆血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)的水平^[6]。本研究旨在观察长期应用强心汤对 ISO 致大鼠心肌肥厚模型的超微结构和左心功能的影响,以期进一步探索强心汤改善慢性充血性心力衰竭的可能机制。

1 材料与方法

1.1 动物模型建立与分组 雄性 Wistar 大鼠 30 只,体质量 180~220 g,随机分为对照组、模型组和治疗组,每组 10 只。参照文献^[2]制备大鼠心肌肥厚和纤维化模型。强心汤由人参、黄芪、丹参、山萸肉、葶苈子等组成,为水煎浓缩制剂,生药含量 6.03 g/ml,由河北省人民医院制剂室提供。模型组及治疗组大鼠背部皮下注射 ISO 5 mg/kg/d,连续 7 d(盐酸异丙肾上腺素购自 Sigma 公司),对照组注射相同体积的生理盐水。动物自由进食、给水。自造模后第 2 天开始,治疗组给予强心汤灌胃,

模型组给予相同体积的生理盐水灌胃,连续 12 周。

1.2 方法 分别于造模后第 2 周、第 6 周和第 12 周时将大鼠称取体质量(body mass, BM),10%水合氯醛麻醉,仰卧固定,剃毛,使用日本 TOSHIBA-6000 型彩色多普勒超声诊断仪,用频率 7.5 MHz 的探头置于其胸骨左侧,取左室长轴切面,图像深度调至 3.0 cm,由二维超声引导,将 M 超取样线置于二尖瓣腱索水平,经 M 超曲线进行测量,每一超声测定值取 3 个连续心动周期测量均值。整个实验由专人负责^[7-9]。测量指标:舒张末期室间隔厚度(interventricular septal end diastolic thickness, IVSTd)、收缩末期室间隔厚度(interventricular septal end systolic thickness, IVSTs)、舒张末期左室后壁厚度(left ventricular posterior wall end diastolic thickness, LVPWtd)、收缩末期左室后壁厚度(left ventricular posterior wall end systolic thickness, LVPWts)、舒张末期左室内径(left ventricular end diastolic diameter, LVEDD)、收缩末期左室内径(left ventricular end systolic diameter, LVESD)。计算左心室质量(left ventricular mass, LVM)、左室射血分数(ejection fraction, EF%)、左室短轴缩短率(shortening fraction, FS%)。

12 周时颈动脉放血处死大鼠,取出心脏,去除大血管、心外膜脂肪组织,生理盐水清洗,滤纸吸干后称心脏质量(heart mass, HM)和 LVM,计算心重指数(HM/BM, mg/g)和 LVM 指数(LVM/BM, mg/g)。

取心尖处 0.5×0.5 cm 心肌 1 块,用 2.5%戊二醛固定送河北医科大学电镜室行电镜检查,每组任取 2 只;用透射电镜观察心尖处心肌细胞、细胞间质及线粒体等的排列情况,了解

基金项目:河北省科技厅科研基金(No. 972761156D)

作者单位:1. 河北省人民医院 a. 风湿免疫科; b. 功能科; c. 中医科, 河北石家庄市 050051。作者简介:宁晓然(1972-),女,内蒙古宁城市人,主治医师,硕士,主要研究方向:自身免疫性疾病基础与临床。

心肌重构状况。

1.3 统计学处理 所得数据以($\bar{x}\pm s$)表示,应用 SPSS 10.0 统计软件,对组间比较采用完全随机设计的方差分析,自身前后比较采用 t 检验。

2 结果

2.1 一般情况 造模 12 周后,模型组大鼠神态倦怠,眼神黯淡无光,毛发稀疏,进食量明显减少,反应能力下降,处死后发现 4 只有胸腔和腹腔积液。对照组大鼠神态活泼,好动,皮毛光亮,

眼睛有神,处死后未发现异常。治疗组与对照组相比无明显差异。

2.2 强心汤对心脏超声检测参数的影响 对照组 12 周时 LVPWd、IVSTd 较前增厚,但心功能无降低;模型组 2 周时 LVPWd、IVSTd 较对照组及治疗组增厚,但左室腔尚未扩大,6 周时 EF 和 FS 开始有降低,至 12 周时与对照组比较,心腔扩大,心功能明显下降,失代偿;治疗组与对照组比较无差异显著性意义(见表 1)。

表 1 各组大鼠心脏结构和左室收缩功能比较 (n=10, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	IVSTd(mm)	LVPWd(mm)	LVEDD(mm)	LVESD(mm)	EF(%)	FS(%)
对照组	2 周	1.51±0.10	1.44±0.11	5.97±0.96	3.35±0.91	87.4±2.84	46.5±8.10
	6 周	1.53±0.13	1.60±0.15	6.21±0.39	3.23±0.50	83.9±3.25	47.5±3.72
	12 周	1.83±0.16 ^d	1.85±0.12 ^d	6.42±0.70	3.20±0.55	82.50±7.03	42.10±4.38
模型组	2 周	1.71±0.09 ^b	1.69±0.11 ^b	6.32±0.83	3.67±0.87	79.1±5.71	43.10±5.55
	6 周	1.77±0.12 ^b	1.72±0.10 ^a	6.53±0.81	4.06±0.79	73.9±6.33 ^a	37.97±5.43 ^a
	12 周	1.86±0.09 ^d	1.91±0.13 ^d	7.09±0.85 ^a	4.76±0.90 ^b	66.7±8.04 ^{a,d}	32.83±5.87 ^{a,d}
治疗组	2 周	1.49±0.38	1.47±0.23	5.67±0.61	3.04±0.65	83.66±6.99	48.00±7.82
	6 周	1.54±0.32	1.59±0.47	5.95±0.39	3.16±0.43	83.91±4.25	47.38±4.59
	12 周	1.74±0.41 ^d	1.84±0.14 ^d	6.68±0.71	3.58±0.58 ^c	81.84±6.43 ^c	46.97±6.95 ^c

注:a.与对照组比较, $P<0.05$;b.与对照组比较, $P<0.01$;c.与模型组比较, $P<0.01$;d.自身前后比较, $P<0.05$ 。

2.3 各组大鼠 LVM 及超声参数比较 超声测得 LVM 及心重指数与尸检所测结果呈良好相关性,均显示治疗组 LVM 较模型组降低($P<0.05\sim 0.01$),与对照组差异无显著性意义(见表 2)。

表 2 各组大鼠 LVM 及超声参数比较 (n=10, $\bar{x}\pm s$)

组别	超声测定 LVM (mg)	超声测定心重指数 (mg/g)	尸检测定 LVM (mg)	尸检测定心重指数 (mg/g)
对照组	765.53±141.21	1.62±0.19	796.74±86.28	1.69±0.07
模型组	970.36±189.67 ^a	2.33±0.66 ^a	991.92±122.68 ^a	2.54±0.37
治疗组	819.86±146.44 ^b	1.78±0.21 ^b	793.78±104.71 ^b	1.74±0.23 ^b

注:a.与对照组比较, $P<0.05$;b.与模型组比较, $P<0.01$ 。

2.4 心肌细胞超微结构变化 电镜下可见,对照组心肌细胞明暗带清晰,无肌丝断裂扭曲,细胞核中染色质疏松,密度均一,肌原纤维间有大量线粒体,长度与肌节相近,排列规则,大小正常,形态多为圆形或椭圆形,线粒体嵴紧密且整齐,肌纤维完整;模型组心肌细胞处于变性坏死的退行性病变阶段,心肌细胞线粒体在胞核周围和肌纤维间大量堆积,排列紊乱,大小不一,形状多样,多数线粒体肿胀呈球形,体积增大,空泡变性,脂滴增多,线粒体嵴发生不同程度的断裂或消失,甚至外膜破裂,细胞核膜尚完整,周边曲折明显,细胞核异染色质集聚,常染色质稀疏,肌纤维排列紊乱,肌节结构不完整,部分肌丝排列游离,紊乱且极度疏松,肌丝扭曲断裂,溶解现象严重;治疗组心肌细胞明暗带清晰,肌纤维排列整齐,无肌丝断裂扭曲,细胞核中染色质疏松,密度均一,仅有线粒体轻度肿胀。

3 讨论

心力衰竭的主要病理生理改变是心脏的泵功能下降。ISO 慢性刺激可使大鼠心重指数和 LVM 指数增加,使左心功能减退。本研究动态监测强心汤对 ISO 致大鼠心肌肥厚和充血性心力衰竭的干预作用,实验结果显示,强心汤可改善超声所测各心脏参数,有良好的保护心功能作用,可使心重指数、左心功能增强。目前较为一致的观点是,导致心衰发生发展的基础是心室重构,心室重构是心衰患者发病和死亡的决定因素。因此,目前新的治疗目标主要针对心室重构的发生机制,防止和

延缓心室重构的发展。心肌重构主要影响心肌细胞生物学,导致心肌细胞体积肥大;充血性心力衰竭的左室重构主要表现为心肌细胞肥大和心肌间质纤维化。心衰能否逆转取决于心肌细胞,心肌组织水平有无改善^[10]。本实验结果表明,ISO 导致模型组大鼠心肌明显肥厚,心肌细胞超微结构发生改变,后期出现心室扩大,心功能下降,是模型组大鼠充血性心力衰竭的病理改变基础,与张玲等的研究结果一致^[11]。

我们已往的研究显示,强心汤能对抗 ISO 引起的心肌细胞损伤和血管紧张素 II 水平升高,抑制心肌纤维化^[6]。本实验进一步证实强心汤能延缓 ISO 模型大鼠从心肌肥厚向心力衰竭转化的过程,对心肌细胞超微结构改变有一定逆转作用,因此,在心肌损伤早期应用有长期的疗效,能预防和延缓心功能下降,但其具体机制有待进一步研究。

[参考文献]

[1] Stanton HC, Brenner G, Mayfield ED Jr. Studies on isoproterenol induced cardiomegaly in rats[J]. Am Heart J,1969,77(1):72-80.
[2] Boluyt MO, Long X, Eschenhagen T, et al. Isoproterenol infusion induces alterations in expression of hypertrophy-associated genes in rat heart[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol,1995,269(2 pt 2):H638-647.
[3] Borges JC, Silva JA Jr, Gomes MA, et al. Tonin in rat heart with experimental hypertrophy[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2003,284(6):H2263-2268.
[4] 于春英,刘秀芬. 验方强心汤治疗充血性心力衰竭[J]. 中医杂志, 1998,39(增刊):235.
[5] 于春英,宁晓然,刘秀芬,等. 强心汤治疗充血性心力衰竭 76 例临床观察[J]. 中国综合医学杂志,2002,15(7):7-8.
[6] 郑伟,宁晓然,陶杰梅,等. 强心汤对异丙肾上腺素致大鼠左室结构和功能的影响[J]. 中华实用中西医杂志,2004,17(1):11-13.
[7] Murakami K, Mizushige K, Noma T, et al. Perindopril effect on uncoupling protein and energy metabolism in failing rat hearts[J]. Hypertension,2002,40(3):251-255.
[8] 张宇虹,夏稻子,张文华,等. 高血压 SD 大鼠心脏结构及功能的超声评价[J]. 中国超声医学杂志,2000,16(11):815-818.
[9] 江德勤,田杰,白永虹,等. 彩色超声心动图监测大鼠心肌病模型的建立[J]. 中国超声医学杂志,2005,21(8):567-569.
[10] 祝善俊. 心力衰竭的进展[J]. 中国循环杂志,2005,20(6):403.
[11] 张玲,王洪新,许薇,等. 葛根素对异丙基肾上腺素致心肌肥厚大鼠心脏形态及功能的影响[J]. 锦州医学院学报,2006,27(1):5-8.

(收稿日期:2006-04-28 修回日期:2006-08-17)