

软骨细胞增殖活性,表明桂枝挥发油是一个风湿骨病处方的优选有效部位。进一步可用桂枝挥发油替代腰痛宁处方药材中乳香没药挥发油,以提高其疗效和安全性。腰痛宁组方药材中土鳖虫、僵蚕、全蝎等 3 种虫类药材的水提液具有很好的促进 Anal-1 细胞分泌 TNF- α 肿瘤因子的活性并在抗炎、软骨细胞增殖及其他细胞免疫模型中均表现出较好的活性,也可作为风湿骨病处方的候选有效部位。

参考文献:

- [1] 刘维. 中西医结合风湿免疫病学[M]. 武汉: 华中科技大学出版社, 2009: 191.
- [2] 张立国, 欧阳霄雯, 吴婷婷, 等. 腰痛宁胶囊药材活性部位不同组合对大鼠软骨细胞的影响[J]. 中国实验方剂学, 2014, 20(10): 151-155.
- [3] Li JN, Xiao LX, Li GZ, et al. Quantitative evaluation of the in vitro effect and interactions of active fractions in Yaotongning-based formulae on prostaglandin E₂ production [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2014, 154(3): 807-817.
- [4] Li GZ, Xiao WOY, Ting TW, et al. Quantitative evaluation of in vitro effects and interactions of active fractions in a Chinese medicinal formula (Yaotongning Capsule) on rat chondrocytes [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2014, 155(3): 1424-1432.
- [5] 倪力军, 郭燕子, 徐晓玲, 等. 腰痛宁对 Ana-1 细胞免疫功能的影响及其配伍过程的效果评价[J]. 中成药, 2014, 36 (11): 2252-2257.
- [6] 倪力军, 徐晓玲, 史万忠, 等. 腰痛宁胶囊中活性部位的不同组合对 PGE₂、IL-2、NO 细胞因子的影响及其相互作用[J]. 中草药, 2014, 45(23): 3424-3431.
- [7] 黄喜茹, 曹冬. 马钱子研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2005, 39 (1): 62-65.
- [8] 安晓晶, 王晓娜, 马成俊, 等. 红花和甘草黄酮的协同抗炎镇痛作用分析[J]. 西部中医药, 2012, 25(10): 20-22.
- [9] 卢克明, 袁丁, 张长城, 等. 皂苷抗炎活性研究进展[J]. 时珍国医国药, 2008, 19(7): 1658-1660.
- [10] Zhang LG, Ouyang XW, Ni LJ, et al. Preparation and evaluation of the microcapsule containing volatile oil of Herba Schizonepetae by emulsion solvent diffusion method [J]. Transactions of Tianjin University, 2014, 20: 103-111.
- [11] Wang L, Zhou GB, Liu P, et al. Dissection of mechanisms of Chinese medicinal formula Realgar-Indigo naturalis an effective treatment for Promyelocytic leukemia[J]. Proceedings of the National Academy of the Sciences of the United States of America, 2008, 105: 4826-4831.
- [12] Wang QS, Cui YL, Dong TJ. Ethanol extract from a Chinese herbal formula, "Zuojin Pill", inhibit the expression of inflammatory mediators in lipopoly saccharide-stimulated RAW264.7 mouse macrophages[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2012, 141: 377-385.
- [13] 徐世军, 沈映君, 解宇环. 桂枝挥发油的抗炎作用研究[J]. 中药新药与临床药理, 2007, 3: 186-189.
- [14] 徐世军, 沈映君, 金沈锐, 等. 桂枝挥发油对 LPS 致急性肺损伤大鼠模型蛋白酪氨酸激酶活性的影响[J]. 成都中医药大学学报, 2007, 4: 28-30.
- [15] 宋京都, 王巍, 姚世霞, 等. 甘肃三种独活商品镇痛、抗炎作用研究[J]. 现代中药研究与实践, 2006, 20(1): 33-34.
- [16] 范莉, 李林, 何慧凤. 独活挥发油抗炎、镇痛药理作用的研究[J]. 安徽医药, 2009, 13(2): 133-134.
- [17] 许利平. 桂枝抗炎免疫作用及其机理探讨[D]. 成都: 成都中医药大学, 1997.
- [18] 李亮, 屈彩琴, 周昆. 乳香没药的临床不良反应及其毒性研究[J]. 毒理学杂志, 2009, 22(6): 495-496.

(编辑: 宋威)

附子人参有效组分配伍对阿霉素致慢性心衰大鼠血流动力学的影响及其机制研究

王楚盈, 李玉梅, 刘 畅, 李庆玲, 柏 迪, 李超英, 张大方(长春中医药大学, 吉林 长春 130117)

摘要: **目的** 观察附子人参有效组分不同比例配伍对阿霉素(ADR)诱导的慢性心力衰竭大鼠血流动力学的影响, 探讨其对心力衰竭的保护机制。 **方法** 采用腹腔注射 ADR 方法建立慢性心力衰竭大鼠模型。附子人参有效组分按 2:1, 1:1, 1:2 每天灌胃, 末次给药后, 用 16 导生理记录仪记录血流动力学指标; 称重法检测心肌肥厚指数; ELISA 法检测大鼠血浆血管紧张素 II (Ang II) 和血管紧张素 II 受体 1 (At₁) 含量; 实时荧光定量 PCR (RT-PCR) 法检测心肌组织中 At₁ mRNA 的表达。 **结果** 与模型组比较, 附子人参有效组分配伍各组均可明显改善 ADR 所致的慢性心衰大鼠的血流动力学异常; 附子人参 2:1 组可明显降低 ADR 诱导的慢性心衰大鼠心肌肥厚指数的异常升高; 也可显著改善慢性心衰大鼠血浆 Ang II 和 At₁ 的异常升高, 而且能显著升高心肌

收稿日期: 2014-06-15

作者简介: 王楚盈, 女, 讲师, 博士研究生。研究方向: 中药复方药效作用物质基础及机理研究。Email: chuying820713@126.com。通讯作者: 张大方, 教授, 博士生导师。研究方向: 中药复方药效作用物质基础及机理研究。Email: zdf0431@126.com。

基金项目: 国家自然科学基金(81173597); 教育部博士点基金(20102227110002); 吉林省医药产业发展专项(YYZX201265)。

中 At_1 mRNA 的表达。**结论** 附子人参有效组分 2 : 1 配伍可能通过拮抗神经内分泌系统的过度激活, 抑制心肌肥厚, 从而阻断心肌重构, 达到改善 ADR 所致的慢性心力衰竭的作用。

关键词: 附子人参有效组分配伍; 阿霉素; 慢性心衰; 血流动力学; 神经内分泌系统

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2015)01-0039-05

doi: 10.3969/j.issn.1003-9783.2015.01.010

Effect and Mechanism of Active Fraction of Radix Aconiti Lateralis Preparata and Radix Ginseng on Hemodynamics of Rat Chronic Heart Failure Induced by Adriamycin

WANG Chuying, LI Yumei, LIU Chang, LI Qingling, BO Di, LI Chaoying, ZHANG Dafang (Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117 Jilin, China)

Abstract: Objective To study the effect of active fraction of Radix Aconiti Lateralis Preparata (*Fuzi*) and Radix Ginseng (*Renshen*) on hemodynamics of rat chronic heart failure (CHF) induced by adriamycin (ADR) and to discuss its protective mechanism, thus to provide a reliable basis for clinical application. **Methods** The rat model of CHF was induced by peritoneal injection of ADR. The model rat was intragastrically given the active fraction of *Fuzi-Renshen* at the proportions of 2 : 1, 1 : 1, 1 : 2, respectively. After the last administration, we observed the changes in hemodynamic parameters by 16-lead electrophysiograph, and weight method was used to detect myocardial *Fuzi-Renshen* hypertrophy index. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was applied to examine rat plasma vascular angiotensin II (Ang II) and angiotensin II type 1 receptor (At_1) content, real-time fluorescence quantitative PCR (RT-PCR) was used to detect mRNA expression of At_1 in myocardial tissue. **Results** Compared with the model group, *Fuzi-Renshen* 2 : 1, 1 : 1 and 1 : 2 group, could significantly improve the abnormal hemodynamics of CHF rats, 2 : 1 group could significantly reduce ADR-induced myocardial hypertrophy index, improve the abnormal rise of plasma Ang II and At_1 in CHF rats, and increase the mRNA expression of At_1 in myocardium. **Conclusion** Effect fraction of *Fuzi-Renshen* at the proportions of 2 : 1 has therapeutic effect on ADR-induced CHF through resisting the excessive activation of neuroendocrine system, inhibiting cardiac hypertrophy, thereby blocking myocardial remodeling.

Keywords: Active fraction of Radix Aconiti Lateralis Preparata and Radix Ginseng; Adriamycin; Chronic heart failure; Hemodynamics; Neuroendocrine system

慢性心力衰竭(CHF)是各种心血管疾病终末期发展的共同转归, 是一种复杂的综合征^[1]。研究发现, 慢性心衰时伴随着神经内分泌系统的过度激活^[2], 其中肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的过度激活在心衰的发生和发展过程中具有重要意义, 可引起心肌收缩力下降^[3], 心室后负荷增加^[4], 导致心肌肥大^[5]和心室重构^[6]。附子配伍人参来源经方《参附汤》^[7], 由附子、人参二味相使配伍成方, 是回阳救逆、温通心脉的有效方剂^[8]。本实验正是以附子人参有效组分配伍对心肌的保护作用为切入点, 通过腹腔注射阿霉素(ADR)建立大鼠慢性心衰模型, 利用现代实验技术手段, 考察人参附子有效组分不同比例配伍干预阿霉素所致大鼠心衰的药效及药效学差异, 并初步探讨附子人参配伍干预 ADR 诱导的慢性心衰的作用机制, 为进一步拓展附子人参配伍的临床应用提供可靠依据。

1 材料与方法

1.1 动物 Wistar 大鼠, 雄性, 体质量(240 ~ 260 g), 吉林大学基础医学院实验动物中心提供, 动物许可证号: SCXK(吉)2012-0001。

1.2 药物及试剂 附子(黑顺片)、人参生药购自于长春宏检药业。附子总生物碱的制备: 取附子 10 g, 用 10 mL 蒸馏水浸泡 30 min, 用 100 mL 蒸馏水煎煮 3 次, 每次煎煮 40 min, 煎煮液浓缩至 50 mL。置于分液漏斗中, 并使用三氯甲烷进行萃取 3 次(50, 50, 50 mL), 合并三氯甲烷液, 减压回收溶剂, 得附子总生物碱, 制成冻干粉备用。人参总皂苷的制备: 取人参 10 g, 用 39 mL 蒸馏水浸泡 30 min, 用 100 mL 蒸馏水煎煮 3 次, 每次煎煮 40 min, 煎煮液浓缩至 50 mL。置于分液漏斗中, 提取液用水饱和正丁醇萃取 3 次(50, 50, 50 mL)收集正丁醇层, 减压回收溶剂, 得人参总皂苷, 制成冻干粉备用。阿霉

素, 上海禾丰制药有限公司, 批号: 02140702; 卡托普利, 中美上海施贵宝制药有限公司, 批号: 1403031; 乌拉坦, 国药集团化学试剂有限公司, 批号: T2009081; 氯化钠注射液, 吉林省都邦药业股份有限公司, 批号: 1205140311; 肝素钠, 上海惠世生化试剂有限公司, 批号: 030308; Ang II 试剂盒, At1 试剂盒, 均为北京伊普瑞斯科技有限公司; At1 引物由南京金斯瑞生物科技合成; β -actin 引物由奥科鼎盛生物合成; Simply P 总 RNA 提取试剂盒、BioRT 逆转录扩增试剂盒、SYBR GREEN PCR Master Mix 试剂盒, 杭州博日科技有限公司。

1.3 仪器 MP-150 型 16 导生理记录仪, 美国 Biopac 公司; MP-2003 注射泵, 上海雷恩医疗器械有限公司; 小动物呼吸机 HX-300S, 成都泰盟科技有限公司; 电子天平 DT1000 型, 上海精密科学仪器有限公司; 台式低温高速离心机, 上海飞鸽仪器厂; 680 型酶标仪, 伯乐生命医学产品(上海)有限公司; 低温高速离心机, 德国 Eppendorf 公司; BioSpec-nano, 日本岛津公司; 实时荧光定量 PCR 仪, 美国安捷伦公司。

1.4 实验方法

1.4.1 ADR 致慢性心衰大鼠模型的建立 采用 ADR 腹腔注射诱导慢性心力衰竭模型, 每次腹腔注射 $3.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 3 次/周, 间隔 1 d, 共注射 2 周, 之后观察 8 周, 共 10 周。

1.4.2 分组及给药 取健康清洁级 Wistar 雄性大鼠 85 只, 体质量 $240 \sim 260 \text{ g}$, 随机分为 6 组: 空白对照组, 模型组, 卡托普利组, 附子人参 2:1 组、附子人参 1:1 组、附子人参 1:2 组(各配伍组都相当于附子的临床剂量 15 g)。①空白对照组($n=10$): 常规饲养, 灌胃蒸馏水; ②模型组($n=15$): 采用 ADR 腹腔注射诱导慢性心力衰竭模型, 腹腔注射 2 周, 之后灌胃蒸馏水 8 周, 连续观察 10 周。③④⑤⑥分别为卡托普利组、附子人参 2:1 组、附子人参 1:1 组、附子人参 1:2 组(均为 $n=15$)。模型复制方法同模型组, 2 周后, 每天分别灌胃卡托普利($0.025 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)、附子人参 2:1(相当于生药量 $2.25 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)、附子人参 1:1(相当于生药量 $3.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)、附子人参 1:2(相当于生药量 $3.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)水煎液共 8 周, 连续观察 10 周。

1.4.3 附子人参配伍对慢性心衰大鼠血流动力学的影响 各组大鼠给予 20 % 乌拉坦 $0.5 \text{ mL} \cdot 100 \text{ g}^{-1}$ 腹腔注射麻醉, 将大鼠仰卧位固定于手术台上, 在大鼠右下肢部位做股动脉插管, 用 16 导生理记录仪观测大鼠平均动脉压(MAP)的变化情况。分离右颈总动脉,

用一个动脉夹夹住动脉近心端, 之后用手术线结扎远心端, 然后将装有模块的导管插入右颈总动脉。将导管往心脏方向推进, 一直推动至感到导管随心脏有节律的跳动, 并且能观察到导管出现明显抖动, 此时应减慢速度。打开已定标的 16 导生理记录仪软件, 当观察到室内压的下沿达到 0 mmHg 附近时, 表明导管已经通过主动脉瓣进入到左心室腔, 此时再将导管继续往里推进约 $0.2 \sim 0.3 \text{ cm}$, 以防止导管随心脏的搏动而被推出心室腔, 最后固定导管。打开 HX-300S 小动物呼吸机, 设置呼吸机参数为呼吸比 1:1, 潮气量 1.2 mL , 呼吸频率 60 次/min , 设置好后, 大鼠气管插管, 连接小动物呼吸机。在四肢皮下埋入针式电极, 观察 II 导联心电图及心率(HR), 记录左室内压(LVSP)、左室舒张末期压(LVEDP)、左室最大上升速率($\text{dp}/\text{dt}_{\text{max}}$)、左室最大下降速率($\text{dp}/\text{dt}_{\text{min}}$)等指标。

1.4.4 附子人参配伍对慢性心衰大鼠心肌肥厚指数的影响 检测血流动力学指标后, 迅速开胸取心脏, 浸在冷生理盐水中洗去血迹, 滤纸吸干, 称量心脏质量(heart weight, HW), 仔细剥离去除右心室和心房, 称量左心室质量(left ventricle weight, LVW), 处理动物前称量大鼠体质量(body weight, BW), 计算心脏质量指数(heart weight index, HWI)= $\text{HW}/\text{BW}(\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1})$, 左心室质量指数(left ventricle weight index, LVWI)= $\text{LVW}/\text{BW}(\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1})$ 。

1.4.5 附子人参配伍对慢性心衰大鼠神经内分泌系统的影响 各组大鼠末次给药后, 20 % 乌拉坦麻醉, 腹主动脉取血, 静置 2 h 后, 离心分离血浆, $4 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱中保存, 采用 ELISA 法检测血管紧张素 II (Ang II) 和血管紧张素 II 受体 1 (AT_1) 的含量。

1.4.6 RT-PCR 检测心肌组织中 AT_1 mRNA 的表达 按照 Simply P 总 RNA 提取试剂盒说明书方法提取总 RNA; 用 BioSpec-nano 检测浓度; 从基因库 Gene Bank 中查出 β -actin 引物序列、 AT_1 mRNA 引物序列, 由奥科鼎盛生物合成相应引物(见表 1), 将 RNA 逆转录成 cDNA 按照两步法 BioRT 逆转录扩增试剂盒说明书方法; 采用 3 步法程序按照 BioEasy SYBR Green I RT-PCR Kit Manual 说明书进行荧光定量 PCR 扩增。目标基因表达采用相对定量分析 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法。

1.4.7 统计学处理方法 采用 SPSS13.0 统计学软件处理, 经正态分布和方差齐性检验后, 多组均数间两两比较采用 Student-Newman-Keuls 法。实验数据均以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。

表 1 RT-PCR 引物序列

Table 1 Primer sequence used in RT-PCR		
Gene	Forward primer(5'-3')	Reverse primer(5'-3')
At ₁	TCCACCCAATGAAGTCTCGCCT	GCACAATCGCCATAATTATCC
β-actin	TGCTCTGGCTCTCCTTGACT	ATGGGTCCCTTATGGGAGAG

2 结果

2.1 行为学观察 实验期间空白对照组活泼好动，毛发整齐有光泽，呈白色；模型组大鼠模型复制后活动较少，精神萎靡，毛色枯槁，易脱落，便溏；各给药组较模型组大鼠更活泼，状态较正常。

2.2 附子人参配伍对慢性心衰大鼠血流动力学的影响 见表 2。与空白对照组比较，模型组左室内压

(LVSP)、左室内压最大上升速率(dp/dt_{max})、心率(HR)显著下降 ($P < 0.001$)，左室内压最大下降速率(dp/dt_{min})和左室舒张末期压(LVEDP)显著上升 ($P < 0.001$)，说明慢性心衰模型复制成功。与模型组比较，卡托普利组和附子人参 2 : 1 组能显著升高 LVSP、dp/dt_{max}、HR($P < 0.001$, $P < 0.01$)，附子人参 1 : 1 组和附子人参 1 : 2 组有明显升高 LVSP、dp/dt_{max}、HR 的作用($P < 0.01$, $P < 0.05$)，同时卡托普利组和附子人参 2 : 1 组能明显抑制 dp/dt min 和 LVEDP 的异常升高($P < 0.001$)，附子人参 1 : 1 组和附子人参 2 : 1 组对 dp/dt min 和 LVEDP 的异常升高也有明显抑制作用($P < 0.01$, $P < 0.05$)。

表 2 各组对 ADR 致慢性心衰大鼠血流动力学的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Effects of effective fractions of <i>Fuzi-Renshen</i> on haemodynamics in chronic heart failure rats induced by ADR							
组别	剂量 /g·kg ⁻¹	n	LVSP/mmHg	dp/dt max/mmHg·s ⁻¹	dp/dt min/mmHg·s ⁻¹	LVEDP/mmHg	HR/Times·min ⁻¹
空白对照组	-	10	119.36 ± 11.83	5540.31 ± 273.48	-5272.14 ± 162.92	-5.27 ± 4.13	389.12 ± 62.721
模型组	-	10	77.19 ± 5.28 ^{△△△}	1378.39 ± 89.17 ^{△△△}	-1019.32 ± 61.24 ^{△△△}	3.32 ± 1.75 ^{△△△}	231.53 ± 41.56 ^{△△△}
卡托普利组	0.025	13	92.85 ± 9.16 ^{***}	3916.26 ± 178.52 ^{***}	-3652.75 ± 129.51 ^{***}	-3.14 ± 1.29 ^{***}	301.28 ± 42.19 ^{***}
附子人参 2 : 1 组	2.25	12	91.47 ± 12.67 ^{**}	3193.73 ± 139.61 ^{***}	-2831.29 ± 101.39 ^{***}	-2.69 ± 1.15 ^{***}	269.41 ± 58.62 ^{***}
附子人参 1 : 1 组	3.00	11	82.13 ± 8.39 [*]	2052.17 ± 156.74 ^{***}	-1744.67 ± 98.41 ^{***}	-1.18 ± 1.63 ^{**}	252.37 ± 39.14 ^{**}
附子人参 1 : 2 组	4.50	11	80.62 ± 10.51 [*]	1937.45 ± 119.63 ^{***}	-1683.13 ± 52.57 ^{***}	-1.75 ± 2.42 ^{**}	247.63 ± 42.97 [*]

注：与空白对照组比较，^{△△△} $P < 0.001$ ；与模型组比较，^{*} $P < 0.05$ ，^{**} $P < 0.01$ ，^{***} $P < 0.001$ 。

2.3 附子人参配伍对慢性心衰大鼠心肌肥厚指数的影响 见表 3。与空白对照组比较，模型组大鼠 BW 明显下降，而 HWI 和 LVMI 均明显增加($P < 0.05$)。与模型组比较，卡托普利组、附子人参 2 : 1 组显著降低大鼠 HWI 和 LVMI 的异常升高($P < 0.05$)，附子人参 1 : 1 组也能显著抑制 HWI 异常升高 ($P < 0.05$)，附子人参 1 : 2 组也有抑制 HWI 和 LVWI 异常升高的趋势，但差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 3 各组对 ADR 致慢性心衰大鼠心肌指数的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Effects of effective fractions of <i>Fuzi-Renshen</i> on index in chronic heart failure rats induced by ADR							
组别	剂量 /g·kg ⁻¹	n	BW/g	HW/g	LVW/g	HWI/g·kg ⁻¹	LVWI/g·kg ⁻¹
空白对照组	-	10	457.21 ± 33.64	1.132 ± 0.042	0.826 ± 0.029	2.47 ± 0.031	1.81 ± 0.027
模型组	-	10	311.47 ± 20.27	1.041 ± 0.057	0.795 ± 0.015	3.19 ± 0.063 [△]	2.82 ± 0.043 [△]
卡托普利组	0.025	13	409.16 ± 21.53	1.074 ± 0.038	0.801 ± 0.041	2.62 ± 0.049 [*]	1.96 ± 0.021 [*]
附子人参 2 : 1 组	2.25	12	399.83 ± 16.82	1.049 ± 0.041	0.834 ± 0.081	2.63 ± 0.052 [*]	2.09 ± 0.038 [*]
附子人参 1 : 1 组	3.00	11	347.59 ± 19.18	1.073 ± 0.05	0.819 ± 0.0154	2.98 ± 0.061 [*]	2.36 ± 0.029
附子人参 1 : 2 组	4.50	11	318.14 ± 20.43	0.984 ± 0.039	0.783 ± 0.082	3.09 ± 0.047	2.46 ± 0.035

注：与空白对照组比较，[△] $P < 0.05$ ；与模型组比较，^{*} $P < 0.05$ 。

2.4 附子人参配伍对慢性心衰大鼠神经内分泌系统影响 见表 4。与空白对照组比较，模型组大鼠血浆 Ang II 和 At₁ 显著上升($P < 0.01$)。与模型组比较，卡

托普利组显著降低模型大鼠 Ang II 的异常升高 ($P < 0.01$)，附子人参 2 : 1 和附子人参 1 : 1 组能明显降低 Ang II 的异常升高($P < 0.05$)，卡托普利组和附子人参 2 : 1 组均表现出明显抑制模型大鼠 At₁ 的异常上升 ($P < 0.05$)，附子人参 1 : 2 组也有降低 Ang II 和 At₁ 异常上升的趋势。

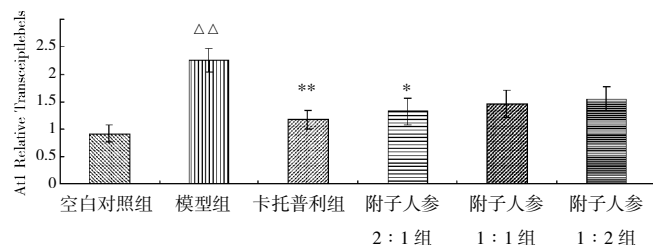
表 4 各组对 ADR 致慢性心衰大鼠神经内分泌系统的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Effects of effective fractions of <i>Fuzi-Renshen</i> on neuroendocrine system in chronic heart failure rats induced by ADR				
组别	剂量 /g·kg ⁻¹	n	Ang II/ng·L ⁻¹	At ₁ /ng·L ⁻¹
空白对照组	-	10	145.00 ± 5.33	109.73 ± 12.43
模型组	-	10	171.84 ± 10.46 ^{△△}	199.25 ± 22.71 ^{△△}
卡托普利组	0.025	13	155.53 ± 7.98 ^{**}	145.14 ± 16.58 [*]
附子人参 2 : 1 组	2.25	12	159.83 ± 9.58 [*]	152.81 ± 19.12 [*]
附子人参 1 : 1 组	3.00	11	160.47 ± 9.48 [*]	169.39 ± 20.37
附子人参 1 : 2 组	4.50	11	162.48 ± 9.34	177.47 ± 13.29

注：与空白对照组比较，^{△△} $P < 0.01$ ；与模型组比较，^{*} $P < 0.05$ ，^{**} $P < 0.01$ 。

2.5 附子人参配伍对慢性心衰大鼠心肌组织中 At₁ mRNA 表达的影响 见图 1。与空白对照组比较，模型组大鼠心肌组织 At₁ mRNA 显著升高($P < 0.01$)。

卡托普利组显著抑制 At_1 mRNA 的异常升高 ($P < 0.01$), 附子人参 2 : 1 组也能明显抑制其异常升高 ($P < 0.05$), 附子人参 1 : 1 和附子人参 1 : 2 组也有抑制趋势。



注: 与空白对照组比较, $\Delta\Delta P < 0.01$; 与模型组比较, $*P < 0.05$, $**P < 0.01$ 。

图 1 各组对慢性心衰大鼠心肌组织中 At_1 mRNA 的表达的影响

Figure 1 Effects of effective fractions of *Fuzi-Renshen* on the At_1 mRNA expression in chronic heart failure rats induced by ADR

3 讨论

本研究采用腹腔注射 ADR 方法建立慢性心力衰竭动物模型, 该模型直接导致心肌收缩力下降^[9], 与人的心肌病 CHF 相似^[10], 是临床研究心肌病型 CHF 较理想的模型^[11], 适合研究衰竭心脏心肌超微结构改变、神经内分泌异常及血流动力学变化。血流动力学结果显示, 心衰模型大鼠 LVSP、dp/dtmax、HR 显著下降 ($P < 0.001$), dp/dt min、LVEDP 显著上升 ($P < 0.001$), 且 dp/dtmax 下降为空白对照组的 25 %, 在正常值的 20 % ~ 40 % 之间, 说明慢性心衰模型复制成功。附子人参配伍能显著改善模型大鼠的血流动力学指标, 说明其能改善心肌收缩和心肌舒张功能, 能增强慢性心衰动物的心肌收缩力。心肌肥厚结果证实模型组大鼠 HWI 和 LVMI 显著增加, 阿霉素诱导大鼠产生严重的心肌肥厚, 附子人参配伍可明显抑制阿霉素诱导的心肌纤维化, 抑制心肌肥厚。

现代医学证明神经内分泌的过度激活, 尤其是肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统 (RAAS 系统) 的过度激活诱导了心肌肥厚, 加快了心室重构和心功能恶化, 在心衰的发生发展过程中起到了关键性作用^[12]。RAAS 系统发挥调节功能主要通过 Ang II 来实现的^[13]。而心肌肥厚, 心肌纤维化时 At_1 受体表达增加, 证实 Ang II 主要是通过 At_1 受体产生生物学效应的, 因此 At_1 是 Ang II 发挥作用的关键靶分子^[14]。本研究显示模型组血浆中 Ang II 和 At_1 显著上升, 附子人参配伍能明显抑制其异常升高的趋势, 尤其是附子人参 2 : 1 组表现出明显的调节全身性 RAAS 系统的作用。RT-PCR 检测的结果显示, 附子人参 2 : 1 组能显著

抑制 At_1 mRNA 的异常表达, 由此推测, 附子人参配伍抗慢性心力衰竭机制可能与其显著抑制 At_1 mRNA 表达, 从而抑制 Ang II 和 At_1 的异常升高, 调节神经内分泌系统的过度激活, 抑制心肌肥厚, 进而阻断心肌重构, 达到改善阿霉素所致的慢性心力衰竭的作用。

参考文献:

- [1] Chen Libo. Effects of panaxadiol saponins on immunity function for the patients of intracardiac operation under cardiopulmonary bypass [J]. Chinese Pharmaceutical Journal, 1999, 34(1): 37.
- [2] 张一听, 张金兰, 郭秋红, 等. 人参强心滴丸对慢性心衰大鼠 Ang II 及其受体信号 PKC 的影响[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(2): 354-356.
- [3] Karthikeyan K, Sarala Bai BR, Niranjali Devaraj S, et al. Cardio-protective effect of grape seed proanthocyanidins on isoproterenol-induced myocardial injury in rats [J]. Int J Cardiol, 2008, 115(3): 326-333.
- [4] 马英, 杨志明, 康玉明, 等. 中枢肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统在慢性心衰时对交感神经活动的影响[J]. 生理科学进展, 2008, 39(2): 105-108.
- [5] Liu Jie, Zhao SL. Effect of Ginseng on the Adrenoceptor-cAMP System and its Possible Mechanism [J]. Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica, 1995, 11(6): 22.
- [6] 张艳, 杨硕, 庞敏, 等. 益气活血复方对慢性心衰大鼠心肌组织 Ang II 及 PKC 的影响[J]. 中华中医药杂志, 2008; 23 (11): 999-1000.
- [7] 王楚盈, 张超, 张琦, 等. 制川乌与瓜蒌相反配伍对慢性心衰大鼠血流动力学及其机制研究[J]. 中药新药与临床药理, 2013, 24(1): 59-62.
- [8] 张凤芹, 葛向党, 王辰, 等. 参草通脉颗粒对慢性心衰大鼠心功能和 BNP 影响的相关性研究[J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(4): 706-708.
- [9] 李丽静, 李秋明, 王晶华, 等. 参附汤血中移行成份对心源性休克大鼠血流动力学及能量代谢的影响. 中药药理与临床, 2012, 28 (3): 19-21.
- [10] 礼海, 张艳. 强心通脉颗粒对慢性心衰大鼠心肌组织 Ang II 及 TXB_2 影响的实验研究[J]. 辽宁中医杂志, 2009, 36 (10): 1802-1804.
- [11] 修建成, 吴平生, 徐静平, 等. 心肌梗死后心衰大鼠心脏中醛固酮的合成[J]. 第一军医大学学报, 2001, 21(7): 491-492.
- [12] Chang Wj, Chen Xi. Study on the stability of the angiotensin II type 1 receptor gene expression[J]. Chinese Circulation Journal, 2001, 16 (2): 109-111.
- [13] 张琦. 十八反“半蒺藜菟藜攻乌”物质基础及毒性研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2010: 42-44.
- [14] Zhang ZH, Kang YM, Yu Y, et al. 11beta-HSD-2 activity in hypothalamic paraventricular nucleus modulates sympathetic excitation [J]. Hypertension, 2006, 48: 127-133.

(编辑: 修春)