

利心冲剂对心衰大鼠模型的治疗作用和毒理学研究

庄美芳¹, 高想^{2*}, 张锋莉², 石美琴¹, 蒋凤荣³

(1. 南通市中医院药剂科, 江苏 南通 226001; 2. 南通市中医院内科, 江苏 南通 226001;
3. 南京中医药大学病理教研室, 南京 210046)

[摘要] 目的: 研究利心冲剂对心衰大鼠治疗作用及药物毒理学。方法: 实验分组: 正常对照组、模型组、利心冲剂低剂量组、利心冲剂高剂量组、卡托普利阳性药组。腹腔注射阿霉素(ADR) $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 每 5 d 1 次, 共 3 次, 复制大鼠心衰模型, 左心室插管术测定血流动力学指标, HE 病理染色; 毒理学研究测定大鼠 LD_{50} 和最大耐受量, 另予利心冲剂 $4, 8, 16 \text{ g} \cdot (100 \text{ g})^{-1}$ 3 个剂量组和空白对照组, 连续 8 周口服给药, 测定大鼠体重, 于停药时及停药后 7 d 进行血液常规、肝功能、肾功能检查, 实验结束处死动物, 计算脏器系数, 进行病理学检验。结果: 利心冲剂治疗组和模型组比较, 左心室收缩内压显著升高, 形态学显示心肌细胞变性坏死明显减轻; 毒性试验表明, 以成人口服剂量的 60 倍经口灌胃, 未见大鼠明显毒性反应; 长期应用对大鼠体重、血常规、肝功能、肾功能和脏器系数、病理均无影响。结论: 利心冲剂能改善心脏功能, 具有较高的安全性。

[关键词] 利心冲剂; 心衰大鼠模型; 心功能; 毒性试验

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2010)08-0142-06

Therapeutical Effect and Toxicologic Study of Lixin Granule on Adriamycin-induced Heart Failure Rats

ZHUANG Mei-fang¹, GAO Xiang^{2*}, ZHANG Feng-li², SHI Mei-qing¹, JIANG Feng-rong³

(1, 2. Nantong Traditional Chinese Medicine Hospital, Nantong 226001, China;

3. Nanjing Traditional University, Nanjing 210046, China)

[Abstract] Objective: To observe the The therapeutical effect and toxicologic study of Lixin granule on the adriamycin-induced heart failure rats. **Method:** sixty adult male Wistar rats were divided into 5 groups: normal control group, adriamycin(ADR) group, L- Lixin granule group, H- Lixin granule group, captopril group. Then ADR of $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ was given intraperitoneally once to copy the model of heart failure once 5 days, totally 3 frequency. Objective to monitor the hemodynamic index on the adriamycin-induced heart failure rats through left ventricle intubation. Pathological changes were observed by HE staining. The LD_{50} and maximum tolerance of heart failure rats were determined on toxicologic study. Another three-dose group [Lixin granule of $4, 8, 16 \text{ g} \cdot (100 \text{ g})^{-1}$] and blank control group were oral administrated. 8 weeks later, the body weight were measured. The conditions of blood, the liver and renal functions were determined after treatment as well as following seven days. The rats were sacrificed after the experiment. Meanwhile, the coefficient of organ was calculated and the pathology was also tested. **Result:** As compared with ADR group, the LVSP the Lixin granule group were significantly higher and HE staining showed that the myocardial tissue damage were significantly improved. By tests of mouse toxicity, sixtyfold-weight Lixin granule than adult is revealed that the rats was orally administered through a stomach and Lixin granule is an actually nonpoisonous material. After a long period of time, the weight, routine blood test, liver, kidney function

[收稿日期] 20100111(022)

[基金项目] 江苏省中医药局科技专项(HZ07072)

[第一作者] 庄美芳, 本科, 副主任中药师, 从事中药制剂研究, Tel: 15251320906, E-mail: zmfl7903@163.com

[通讯作者] 高想, 学士, 主任中医师, 研究方向: 心力衰竭的临床和基础, Tel: 13962988858, E-mail: gaoliang@medmail.com.cn

and main viscera of rats were not influenced obviously. **Conclusion:** Lixin granule treatment can improve the cardiac contractility of adriamycin-induced heart failure rats; and also obviously be provided with better security.

[Key words] Lixin granule; adriamycin-induced heart failure rats; heart function; toxicity test

慢性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF) 是多种心血管疾病的最终结局, 其发病率和病死率较高。近年来, 在心衰规范化治疗的基础上, 应用利心冲剂治疗多种原因引起的心力衰竭, 与西药对照组比较, 能减轻症状, 提高临床疗效, 改善患者生活质量^[1-2]。为了进一步研究利心冲剂对心衰的治疗作用和安全性, 笔者通过建立阿霉素大鼠心衰模型, 观察利心冲剂作用后心脏血流动力学改变和心肌细胞形态学变化; 并进行急性和慢性毒性试验。

1 材料

利心冲剂 由黄芪、黄精、补骨脂、葶苈子、益母草等组成。取原药材按 30 15 12 12 30 比例, 加水煎煮 2 次, 第 1 次 2 h, 第 2 次 1.5 h, 合并滤液, 常温沉淀 24 h 后, 过滤, 滤液浓缩至清膏 (1.15 g · mL⁻¹) 备用。取清膏-糊精-蛋白糖 (1 2 0.02) 混合制粒, 80 °C 干燥、整粒、分装备用。制剂由南通市中医医院制剂室提供。

盐酸阿霉素 (ADR) 由深圳万乐药业有限公司生产 (批号 0308E2)。卡托普利 (Captopril) 由中美上海施贵宝制药公司生产 (批号 0505031)。抗体由美国 B&R 公司提供, 引物由南京生物工程有限公司合成, 其他化学试剂均为分析醇。

2 方法

2.1 模型的建立与观察

2.1.1 建立心衰模型 Wistar 大鼠 62 只, (350 ± 25) g/只, 由上海斯莱克实验动物有限责任公司提供 [许可证号 SCXK(沪) 2007 - 0005], 适应性喂养 7 d 后, 随机取 52 只大鼠 (雌雄各半) 用阿霉素造模, 用药量 4 mg · kg⁻¹, 每 5 d 腹腔注射 1 次, 共 3 次。末次 ADR 给药 24 h 后, 随机选取模型鼠 2 只, 断头处死, 取出心脏, 用预冷 0.9% 生理盐水冲洗, 取左室心肌部分, 以 10% 甲醛固定, HE 染色, 光镜下观察, 确认造模成功; 另 10 只 (雌、雄各半) 作为空白对照组 (cont), 腹腔注射等体积生理盐水, 给药容积同 ADR。实验在南京中医药大学实验动物中心进行 [许可证号 SYXK(苏) 2003-0123]。

2.1.2 分组 分 5 组, 除空白对照组 (cont) 外, 将成功造模的大鼠随机分为心衰模型对照组 (model)、

卡托普利治疗组 [captopril, 卡托普利 1.6 mg · (100 g)⁻¹]、利心冲剂低剂量治疗组 (low-Lixin, 利心冲剂 0.8 g · (100 g)⁻¹, 相当于成人剂量的 2.5 倍)、利心冲剂高剂量治疗组 [high-Lixin, 利心冲剂 4 g · (100 g)⁻¹], 各组均精饲料喂养, 自由饮水, 造模后次日开始灌胃给药, 连续给药 21 d。

2.1.3 心功能测定 实验结束后, 禁食 12 h, 称重, 麻醉后手术游离右侧颈总动脉, 经右侧颈总动脉插入心室插管 (充满 1% 肝素), 用成都仪器厂 RM6280C 多道生理信号采集处理系统描记记录血压曲线; 再继续插入, 通过左侧动脉瓣和房室瓣进入左心室, 描记记录左心室收缩压 (LVSP)、舒张末期压 (LEDVP)、左心室内压最大上升速度 (+dp/dt_{max}) 及最大下降速度 (-dp/dt_{max}) 等数据, 观察血流动力学变化。给药结束后, 放血处死大鼠, 开胸取出心脏, 用等渗生理盐水清洗并充分灌洗, 滤纸吸干, 去除心脏周围结缔组织, 分析天平称重, 计算心重指数 (heart weight index, HWI, 心重/体重)。

2.1.4 病理学检查 以 10% 甲醛固定左室心肌部分, 常规石蜡包埋, 病理切片, HE 染色, 光镜观察心肌细胞的形态学变化。

2.2 毒理学研究

2.2.1 急性毒性试验 测定利心冲剂给药的 LD₅₀; 预实验未测出利心冲剂给药 LD₅₀, 观察小鼠最大耐受量及可达人用剂量的倍数。取大鼠 20 只, 用利心冲剂按 19.2 g/100 g (相当于成人剂量的 60 倍) 灌胃, 连续观察 7 d, 记录动物死亡数及毒副作用症状。

2.2.2 慢性毒性试验 取大鼠 80 只, 参考《中药新药药理学研究指南》进行长毒试验, 该指南对剂量设计的要求“高剂量组一般为拟用临床剂量的 50 倍以上”, 随机分为利心冲剂 4, 8, 16 g/(100 g · d) 3 个剂量组和空白对照组, 口服给药 1 次/d, 连续 8 周, 每周测体重 1 次, 于停药时及停药后 7 d 进行血液检查, 指标包括血液常规: 红细胞 (RBC)、血小板 (Plt)、白细胞 (WBC) 及其分类计数、血红蛋白 (HB) 含量; 血液生化: 肝功能检查包括血清谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST)、碱性磷酸酶 (ALP)、总蛋白 (TP)、白蛋白 (ALB) 等; 肾功能检查包括血液

尿素氮 (BUN)、肌酐 (Cr) 等。实验结束处死动物, 取脑、心、肝、肾、肺、支气管、唾液腺、脾、子宫、卵巢、睾丸等脏器称重, 计算脏器系数, 进行病理学检验。

2.3 统计学方法 SPSS 1.0 统计软件对所得结果进行处理, 数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间差异采用单因素方差分析, 多组间均数的比较用方差分析 q 检验, 计量资料的比较 t 检验。

3 结果

3.1 心功能测定

3.1.1 血流动力学测定 ADR 作用后血流动力学指标左心室收缩压 (LVSP)、左室舒张末期压 (LVEDP)、左心室内压最大上升速度 ($+dp/dt_{max}$) 及最大下降速度 ($-dp/dt_{max}$) 发生明显改变, 表现为 LVSP, $+dp/dt_{max}$ 降低和 LVEDP, $-dp/dt_{max}$ 升高 ($P < 0.05$), 显示心功能受损; 治疗后心脏的血流动力学指标得到改善, 以阳性药物组与利心冲剂高剂量组最为明显 ($P < 0.05$)。表明利心冲剂能改善心衰大鼠的血流动力学, 改善大鼠心功能。见图 1~4。

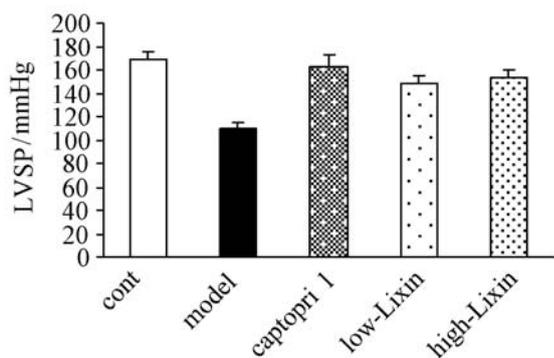


图 1 各实验组 LVSP 变化

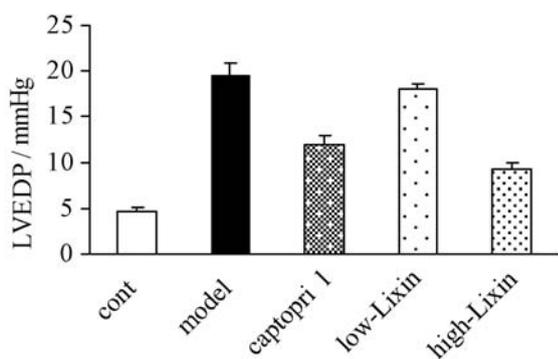


图 2 各实验组 LVEDP 变化

3.1.2 心重指数 模型组 HWI 高于正常组, 提示 ADR 作用后心功能降低, 左室肥厚、扩大; 利心冲剂治疗后 HWI 下降。表明利心冲剂改善了大鼠心功

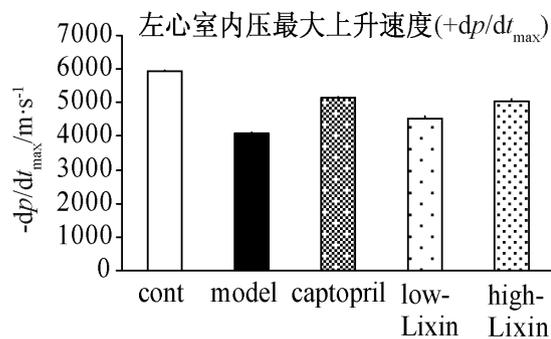


图 3 各实验组 $+dp/dt_{max}$ 变化

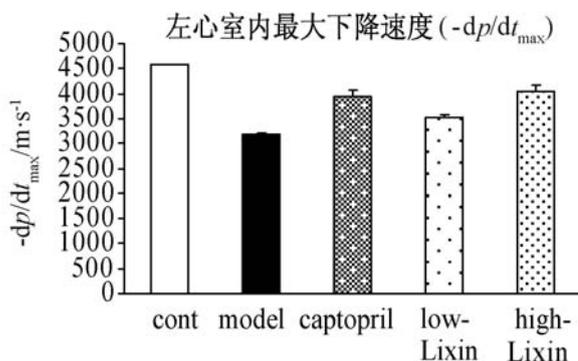


图 4 各实验组 $-dp/dt_{max}$ 变化

能, 抑制了心室重构。见图 5。

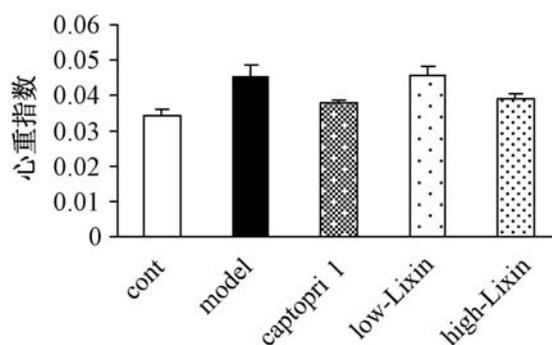


图 5 各实验组心重指数

3.2 心肌细胞病理学变化

光镜下正常对照组心肌细胞形态正常, 胞浆纹理清晰; 模型组部分心肌细胞水肿, 轻度脂肪变性, 部分心肌细胞肌浆凝聚、核固缩、间质出血; 利心冲剂高剂量组心肌细胞排列紧密、核大, 多呈椭圆形深染, 胞浆纹理清晰, 无明显变性坏死。表明利心冲剂治疗后减轻了 ADR 对心肌细胞的毒性, 心肌细胞的变性坏死明显改善。见图 6。

3.3 毒性试验

3.3.1 急性毒性试验 急性毒性测定结果表明, 利心冲剂口服毒性小, 未能测出 LD_{50} ; 在进行最大耐受量试验时, 使用相当于成人剂量 60 倍的利心冲剂 (19.2 g/100 g), 观察 1 周, 无大鼠死亡, 未发现明显中毒症状。

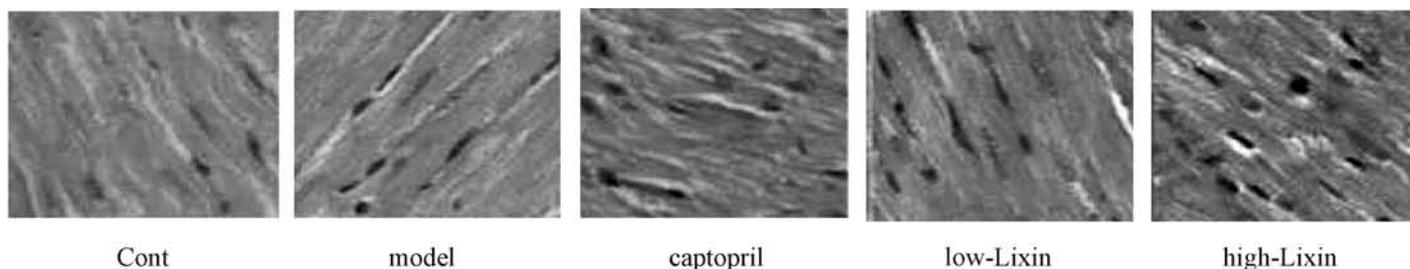


图 6 各实验组心肌细胞形态学变化

3.3.2 慢性毒性试验

3.3.2.1 体重 利心冲剂 3 个剂量组给药后, 大鼠活动、呼吸、毛发光泽正常, 无水肿, 无死亡; 体重增长正常, 与对照组比较无显著性差异。

3.3.2.2 血常规 血常规检查结果表明: 利心冲剂给药 8 周, 雄性大鼠中剂量 L 升高, G 降低; 低剂量

PLT 降低, 与对照组比较有差异 ($P < 0.05$); 恢复期雄性大鼠高剂量 L 降低, 中剂量 RBC 升高; 雌性大鼠高剂量 G 降低, 中剂量 HCT 降低, 与对照组比较有差异 ($P < 0.05$)。但以上指标均在本实验室正常范围内波动, 其他各项指标与对照组比较未见差异。表 1 ~4。

表 1 利心冲剂对给药 2 个月雄性大鼠血常规的影响 ($n=5$, 珣 \pm s)

组别	WBC	L	M	G	RBC	HB	PLT	HCT
高剂量	6.78 \pm 2.95	77.18 \pm 6.30	13.34 \pm 2.43	9.68 \pm 4.48	8.27 \pm 1.44	154.60 \pm 13.83	947.60 \pm 234.17	45.12 \pm 7.16
中剂量	8.16 \pm 4.55	73.60 \pm 1.52 ¹⁾	14.28 \pm 2.08	12.12 \pm 1.08 ¹⁾	8.21 \pm 0.52	151.20 \pm 6.91	697.40 \pm 402.93	46.58 \pm 4.91
低剂量	7.32 \pm 2.51	76.28 \pm 3.70	13.04 \pm 1.25	10.68 \pm 2.78	7.85 \pm 1.60	148.00 \pm 29.18	797.60 \pm 29.38 ¹⁾	43.06 \pm 8.29
对照	8.02 \pm 2.28	75.84 \pm 0.64	13.58 \pm 0.13	10.18 \pm 0.79	7.92 \pm 0.39	148.80 \pm 2.59	1042.20 \pm 53.23	46.82 \pm 1.19

注: 与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ (下同)。

表 2 利心冲剂对给药 2 个月雌性大鼠血常规的影响 ($n=5$, 珣 \pm s)

组别	WBC	L	M	G	RBC	HB	PLT	HCT
高剂量	9.02 \pm 2.98	73.66 \pm 2.31	12.60 \pm 2.26	13.74 \pm 4.50	8.16 \pm 0.15	150.60 \pm 8.50	926.80 \pm 189.61	49.14 \pm 1.95
中剂量	6.62 \pm 1.68	74.74 \pm 4.53	13.58 \pm 3.52	11.68 \pm 1.62	8.11 \pm 1.34	153.80 \pm 23.12	934.20 \pm 182.32	44.50 \pm 6.29
低剂量	6.32 \pm 2.54	76.92 \pm 4.18	12.38 \pm 2.02	10.78 \pm 3.55	7.77 \pm 1.66	149.80 \pm 28.84	784.40 \pm 92.76	42.70 \pm 8.63
对照	7.34 \pm 1.39	74.94 \pm 1.56	13.64 \pm 0.29	10.50 \pm 1.71	8.01 \pm 0.22	151.60 \pm 5.86	890.40 \pm 69.77	45.84 \pm 6.13

表 3 利心冲剂对恢复期雄性大鼠血常规的影响 ($n=5$, 珣 \pm s)

组别	WBC	L	M	G	RBC	HB	PLT	HCT
高剂量	7.38 \pm 3.00	73.38 \pm 1.41 ¹⁾	14.36 \pm 0.50	12.66 \pm 1.47	8.47 \pm 1.18	154.40 \pm 12.78	805.80 \pm 92.17	48.16 \pm 6.28
中剂量	7.00 \pm 3.24	74.50 \pm 1.97	13.48 \pm 2.26	12.62 \pm 3.51	8.76 \pm 0.17 ¹⁾	151.40 \pm 7.13	891.60 \pm 124.13	46.48 \pm 4.77
低剂量	7.54 \pm 2.42	74.26 \pm 1.58	12.92 \pm 2.20	12.42 \pm 2.54	8.30 \pm 1.59	161.00 \pm 33.44	792.20 \pm 9.63	45.66 \pm 9.50
对照	7.16 \pm 2.60	77.12 \pm 2.00	13.66 \pm 0.80	9.78 \pm 1.43	7.93 \pm 0.24	149.20 \pm 3.11	840.40 \pm 196.48	46.26 \pm 1.94

表 4 利心冲剂对恢复期雌性大鼠血常规的影响 ($n=5$, 珣 \pm s)

组别	WBC	L	M	G	RBC	HB	PLT	HCT
高剂量	8.28 \pm 2.86	76.22 \pm 1.72	15.12 \pm 0.53	8.66 \pm 1.23 ¹⁾	7.91 \pm 0.77	146.60 \pm 7.96	944.80 \pm 83.80	44.30 \pm 4.85
中剂量	7.22 \pm 2.20	75.22 \pm 2.62	13.30 \pm 2.78	12.88 \pm 2.39	7.54 \pm 0.16	143.60 \pm 2.61	844.80 \pm 200.10	41.46 \pm 1.53 ¹⁾
低剂量	6.62 \pm 2.95	73.98 \pm 1.09	14.50 \pm 0.97	11.52 \pm 1.81	7.63 \pm 1.25	148.20 \pm 23.32	820.20 \pm 45.90	41.12 \pm 4.98
对照	6.72 \pm 2.01	77.92 \pm 2.96	13.80 \pm 0.35	11.16 \pm 1.44	7.82 \pm 0.30	152.80 \pm 8.04	828.20 \pm 45.77	46.52 \pm 3.40

3.3.2.3 血生化 血液生化检查结果表明: 利心冲剂给药 2 个月, 雄性大鼠中剂量 A 降低, 与对照组比较有差异 ($P < 0.05$); 恢复期雄性大鼠中剂量 A 降低, 与对照组比较有差异 ($P < 0.05$)。但以上指标均在本实验室正常范围内波动, 其他各项指标与对照组比较未见差异。表 5 ~8。

3.3.2.4 脏器系数和病理 处死大鼠前称其体重, 处死后迅速解剖, 取出心、肝、脾、肺、肾等主要脏器, 并立即称取脏器的重量, 计算脏器系数(每百克鼠重脏器所占的重量)。结果见表 9 ~12。

脏器系数检查结果表明, 利心冲剂给药 2 个月各组脏器系数与对照组相比较, 均无统计学差异

表 5 利心冲剂对给药 2 个月雄性大鼠血液生化的影响 (n=5, ̄±s)

组别	ALT	AST	ALP	TP	A	G	TB	BUN	CR
高剂量	40.00 ±5.57	97.00 ±20.16	100.20 ±19.65	78.32 ±3.58	35.84 ±4.28	44.48 ±5.71	1.40 ±0.42	7.84 ±1.28	40.94 ±3.20
中剂量	41.60 ±1.67	98.20 ±5.40	107.60 ±24.06	78.20 ±5.65	35.04 ±1.94 ¹⁾	41.06 ±2.34	1.38 ±0.31	8.74 ±0.71	39.26 ±2.94
低剂量	39.60 ±1.95	93.20 ±24.47	129.20 ±56.28	77.40 ±4.11	35.24 ±1.25	41.36 ±2.44	1.44 ±0.34	8.77 ±1.44	38.52 ±5.33
对照	38.80 ±9.15	91.00 ±14.87	125.80 ±42.23	79.32 ±4.70	36.40 ±1.50	42.92 ±3.66	1.58 ±0.35	8.24 ±0.92	39.90 ±4.67

表 6 利心冲剂对给药 2 个月雌性大鼠血液生化的影响 (n=5, ̄±s)

组别	ALT	AST	ALP	TP	A	G	TB	BUN	CR
高剂量	41.20 ±4.32	93.80 ±10.85	88.60 ±18.76	81.66 ±2.73	36.52 ±1.16	43.14 ±3.39	1.48 ±0.40	8.43 ±0.54	41.72 ±3.86
中剂量	35.60 ±13.48	92.40 ±29.30	112.40 ±62.06	78.70 ±6.05	35.44 ±1.71	43.26 ±2.48	1.56 ±0.19	8.88 ±1.07	38.70 ±4.63
低剂量	40.20 ±7.53	84.60 ±7.16	116.00 ±45.21	78.40 ±3.06	35.76 ±1.61	42.70 ±1.81	1.34 ±0.27	8.51 ±1.12	36.04 ±12.24
对照	36.20 ±10.89	96.80 ±5.54	98.00 ±13.17	80.76 ±2.89	35.08 ±4.33	44.28 ±3.16	1.58 ±0.41	8.25 ±0.62	39.68 ±4.94

表 7 利心冲剂对恢复期雄性大鼠血液生化的影响 (n=5, ̄±s)

组别	ALT	AST	ALP	TP	A	G	TB	BUN	CR
高剂量	40.00 ±2.92	101.60 ±22.41	92.20 ±15.19	80.98 ±2.15	36.54 ±3.61	42.64 ±1.08	1.22 ±0.24	8.75 ±0.96	39.82 ±3.81
中剂量	40.40 ±2.07	85.20 ±17.40	115.40 ±66.90	77.28 ±5.90	34.62 ±1.60 ¹⁾	41.74 ±3.54	1.50 ±0.45	8.82 ±0.72	38.76 ±3.27
低剂量	40.00 ±3.08	88.20 ±14.55	113.40 ±46.15	77.24 ±4.24	34.72 ±1.20	41.72 ±2.16	1.42 ±0.28	8.99 ±1.13	36.76 ±2.09
对照	35.20 ±2.39	83.80 ±7.26	80.40 ±13.18	79.36 ±3.64	37.20 ±1.69	42.16 ±2.31	1.36 ±0.46	8.14 ±0.60	40.38 ±3.71

表 8 利心冲剂恢复期雌性大鼠血液生化的影响 (n=5, ̄±s)

组别	ALT	AST	ALP	TP	A	G	TB	BUN	CR
高剂量	42.00 ±2.55	90.80 ±14.99	90.40 ±15.69	79.00 ±5.21	36.68 ±0.75	42.92 ±4.31	1.52 ±0.22	8.26 ±0.50	40.18 ±2.71
中剂量	37.60 ±8.02	89.20 ±18.50	99.40 ±27.35	76.42 ±5.17	36.38 ±2.23	40.04 ±4.04	1.48 ±0.16	9.00 ±0.94	38.36 ±3.84
低剂量	41.80 ±6.06	93.40 ±17.53	116.40 ±47.54	79.92 ±1.36	36.58 ±0.40	43.34 ±0.98	1.36 ±0.21	7.85 ±0.46	38.56 ±2.50
对照	36.40 ±4.62	83.00 ±8.31	94.20 ±17.56	80.48 ±2.00	37.48 ±1.18	43.00 ±1.29	1.34 ±0.36	8.61 ±0.57	42.12 ±4.04

表 9 利心冲剂对大鼠(雄)长期毒性试验 2 个月脏器系数 (g/100 g) 的影响 (n=5, ̄±s)

组别	心	肝	脾	肺	肾	脑	睾丸
高剂量	0.39 ±0.05	3.52 ±0.44	0.22 ±0.04	1.04 ±0.50	0.87 ±0.06	0.54 ±0.08	1.62 ±0.23
中剂量	0.38 ±0.04	3.21 ±0.14	0.20 ±0.02	0.71 ±0.13	0.86 ±0.08	0.53 ±0.09	1.68 ±0.32
低剂量	0.38 ±0.02	3.43 ±0.12	0.24 ±0.04	0.78 ±0.14	0.89 ±0.04	0.54 ±0.07	1.72 ±0.12
对照	0.37 ±0.04	3.29 ±0.63	0.22 ±0.07	0.85 ±0.37	0.88 ±0.08	0.54 ±0.13	1.70 ±0.08

表 10 利心冲剂对大鼠(雌)长期毒性试验 2 个月脏器系数 (g/100 g) 的影响 (n=5, ̄±s)

组别	心	肝	脾	肺	肾	脑	子宫卵巢
高剂量	0.45 ±0.11	3.40 ±0.59	0.24 ±0.04	0.92 ±0.21	0.83 ±0.17	0.76 ±0.09	0.45 ±0.10
中剂量	0.36 ±0.04	3.18 ±0.26	0.23 ±0.04	1.14 ±0.27	0.71 ±0.06	0.73 ±0.12	0.46 ±0.10
低剂量	0.37 ±0.05	3.09 ±0.25	0.23 ±0.04	1.11 ±0.71	0.70 ±0.08	0.64 ±0.09	0.50 ±0.12
对照	0.39 ±0.06	3.22 ±0.08	0.23 ±0.06	0.92 ±0.22	0.71 ±0.07	0.70 ±0.09	0.60 ±0.23

表 11 利心冲剂对大鼠(雄)长期毒性试验恢复期脏器系数 (g/100 g) 的影响 (n=5, ̄±s)

组别	心	肝	脾	肺	肾	脑	睾丸
高剂量	0.34 ±0.06	3.15 ±0.34	0.19 ±0.04	0.79 ±0.26	0.75 ±0.06	0.45 ±0.08	1.58 ±0.29
中剂量	0.33 ±0.09	3.29 ±0.29	0.22 ±0.04	0.71 ±0.05	0.72 ±0.08	0.44 ±0.08	1.50 ±0.25
低剂量	0.34 ±0.05	2.89 ±0.21	0.17 ±0.02	0.62 ±0.06	0.74 ±0.06	0.47 ±0.04	1.38 ±0.14
对照	0.35 ±0.02	2.99 ±0.15	0.23 ±0.03	0.66 ±0.20	0.76 ±0.16	0.40 ±0.12	1.73 ±0.34

表 12 利心冲剂对大鼠(雌)长期毒性试验恢复期脏器系数(g/100g)的影响(n=5, ̄±s)

组别	心	肝	脾	肺	肾	脑	子宫卵巢
高剂量	0.38 ±0.07	2.97 ±0.22	0.19 ±0.03	0.83 ±0.05	0.69 ±0.05	0.60 ±0.11	0.44 ±0.18
中剂量	0.38 ±0.08	2.90 ±0.17	0.21 ±0.02	0.91 ±0.59	0.69 ±0.05	0.61 ±0.08	0.34 ±0.06
低剂量	0.38 ±0.05	2.90 ±0.49	0.27 ±0.14	0.75 ±0.10	0.55 ±0.14	0.59 ±0.11	0.39 ±0.08
对照	0.38 ±0.06	3.25 ±0.56	0.19 ±0.04	0.76 ±0.17	0.59 ±0.18	0.52 ±0.08	0.46 ±0.20

($P > 0.05$)。光镜下各脏器病理表现无异常。

4 讨论

根据 CHF 的临床特点,属中医“心悸”、“喘证”、“水肿”等范畴,病在心气虚乏,心肾阳虚;血运无力,络脉瘀阻;津运失常,湿聚为水。心肾之气阳虚衰是慢性心衰发生的根本,血行不畅,瘀血阻络是其中心环节,津液不循常道,渗于脉外,水湿停聚则为水肿,瘀血水饮阻滞络脉,日久结聚成形故病情缠绵,发展加重。运用中医理论治疗慢性心力衰竭,不仅益气温阳以治心气虚乏、肾阳式微之本,更要注重切断血瘀络阻这一发生发展过程中的病理中心环节,并当利水消肿,标本兼治,才能扭转病势。

利心冲剂以益气温阳为主,辅以活血通络,使气旺血行,兼以利水消肿。方中黄芪、黄精补益心气,补骨脂温阳化气以振奋心肾气阳;黄芪益气利水,益母草活血利水,葶苈子泻肺利水,针对气阳虚乏、络脉瘀阻、水湿停聚三大基本病理变化,临床研究表明,能显著改善症状,提高生活质量,提高 LVEF,降低血浆 BNP^[1]。

阿霉素(ADR)属葱环类化合物,在机体内产生自由基和细胞氧化应激反应,从而导致心肌的各种改变。利用这一特性,采用 ADR 腹腔注射所致心衰模型,在中药研究中应用较多。ADR 复制心衰模型的方法已经得到公认^[3]。ADR 心衰模型不仅用于研究 ADR 的心肌毒性机制及其防治,并且用于抗心衰药物的疗效评价。本研究采用 3 次腹腔给药的方法,使机体产生一定的药物累积效应,导致大鼠心肌纤维的收缩和舒张功能明显下降,出现心力衰竭的表现,心脏血流动力学显示 LVSP 和 $\pm dp/dt_{max}$ 明显降低, LVEDP 明显升高,与对照组相比有显著性差异;对实验大鼠心肌细胞的病理观察,确认成功建立大鼠心衰模型。利心冲剂治疗后高剂量组心肌细胞排列紧密、核大,多呈椭圆形深染,胞浆纹理清晰,

无明显变性坏死;血流动力学指标改善,表明利心冲剂治疗后保护了心肌,改善了心功能。本研究与采用益气温阳,活血利水组成“坎离颗粒剂”改善心衰大鼠血流动力学状况和运动耐力的结果相仿^[4];笔者同期的研究^[5]表明利心冲剂治疗心衰的机理是调节心衰大鼠模型的 TIMP-1 及 TGF- 信号通路,抑制胶原沉积,减轻心肌纤维化,改善心肌重塑。利心冲剂保护心肌,改善心功能的作用,与临床研究结果一致,进一步证实了利心冲剂治疗心衰的有效作用,说明采用益气温阳,活血利水治疗 CHF 的思路和方法是可行的。

急性毒性试验未能测出利心冲剂的 LD₅₀,以成人口服剂量的 60 倍经口灌胃,未见大鼠明显毒性反应;慢性毒理研究表明,利心冲剂对大鼠的体重、血常规、肝功能、肾功能和脏器系数、病理均无影响。表明利心冲剂具有较高的安全性。

[参考文献]

- [1] 高想,倪卫兵,陶志强,等.中西医结合治疗慢性心力衰竭 60 例临床观察[J].江苏中医药,2007,39(6):32.
- [2] 张玉英,范维琥.心力衰竭的流行病学及诊治现状[J].中国循环杂志,2004,19(1):47.
- [3] 阳冠明,孙胜涛,李树全.胡萝卜素对 ADR 致大鼠心肌组织的超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶 mRNA 表达改变的影响[J].中国药理学通报,2006,22(4):465.
- [4] 姚成增,蒋梅先.坎离颗粒对慢性心衰大鼠血流动力学和耐力型运动能力的影响[J].中国实验方剂学杂志,2009,15(1):21.
- [5] 唐艳芬,高想,蒋凤荣,等.利心冲剂对阿霉素所致慢性心力衰竭大鼠 TIMP-1, TGF- 的影响[J].上海中医药杂志,2009,43(10):62.

[责任编辑 邹晓翠]