论 著

心安颗粒对慢性心衰大鼠心功能及相关指标影响的实验研究

张德绸[1]，杨慧麟[2]，叶丽莎[1]，葛建华[3]

1. 西南医科大学附属中医医院 神经内科（泸州 646000）；2.西南医科大学 人文与管理学院（泸州 646000）；3.西南医科大学附属医院 骨与关节外科（泸州 646000）

【摘 要】目的 通过建立慢性心衰大鼠模型，探讨心安颗粒对慢性心衰(CHF)大鼠心功能、血清B型脑钠肽（BNP）、肌钙蛋白-I（cTnI）影响的相关性。**方法** 制备大鼠CHF模型，随机分为四组：模型对照组、西药组、心安颗粒组及空白对照组。空白对照组无药物干预；模型对照组生理盐水灌胃；西药组贝那普利与美托洛尔混悬液灌胃；心安颗粒组心安颗粒灌胃。6周后测定各大鼠心功能左心室收缩末内径(LVESD)、左心室舒张末内径(LVEDD)、左室射血分数（LVEF）和血清BNP、cTnI含量。**结果** 模型对照组较空白对照组，LVESD、LVEDD增大，LVEF降低，血清BNP、cTnI含量明显升高，差异均具有统计学意义（$P < 0.05$）；西药组、心安颗粒组较模型对照组LVESD、LVEDD明显缩小，LVEF升高，血清BNP、cTnI含量降低，差异均具有统计学意义（$P < 0.05$）；心安颗粒组与西药组相比无明显统计学意义（$P > 0.05$）。**结论** 心安颗粒对实验大鼠CHF具有正性肌力、扩张脉管、改善心肌供血、提高心肌耐缺氧能力、改善心功能的作用。

【关键词】心安颗粒 慢性心衰 心功能 血清脑肽素 心肌肌钙蛋白I

【中图分类号】 R453；R541.8 **文献标志码** A **DOI**：10.3969/j.issn.2096-3351.2021.06.009

Effect of Xin'an Granule on cardiac function and relevant parameters on the rats with chronic heart failure

ZHANG De-chou[1], YANG Hui-lin[2], YE Li-sha[1], GE Jian-hua[3]

1.*Department of Neurology of Affiliated T.C.M Hospital, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China*; 2. *College of Humanities & Management, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China*; 3.*Department of Bone & Joint of Affiliated Hospital, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China*

【Abstract】Objective To investigate the effect of Xin'an Granule on cardiac function, serum B-type brain natriuretic peptide (BNP), and cardiac troponin-I (cTnI) on the rats with chronic heart failure (CHF) and their correlations by establishing a rat CHF model. **Methods** A rat CHF model was prepared, and the model rats were randomly divided into model control group, Western medicine group, and Xin'an Granule group. In addition, a blank control group was set. The blank control group received no drug intervention; the model control group received intragastric administration of normal saline; the Western medicine group received intragastric administration of benazepril and metoprolol, and the Xin'an Granule group received intragastric administration of Xin'an Granules, all for six weeks. The left ventricular end-systolic diameter (LVESD), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), left ventricular ejection fraction (LVEF), and serum BNP and cTnI levels of each rat were measured after six weeks. **Results** Compared with the blank control group, the model control group had significantly increased LVESD, LVEDD, and serum BNP and cTnI levels, and a significantly reduced LVEF (all $P < 0.05$). Compared with the

基金项目：泸州市科技局（2010-128）

第一作者简介：张德绸，副主任医师，硕士。

通信作者：葛建华，教授，博士。E-mail：orthodrgjh@126.com

model control group, the Western medicine group and Xin'an Granule group had significantly reduced LVESD, LVEDD, and serum BNP and cTnI levels, and a significantly increased LVEF (all $P < 0.05$). There were no significant differences in the above parameters between the Xin'an Granule group and the Western medicine group ($P > 0.05$). **Conclusion** Xin'an Granule has a positive inotropic effect on experimental rats with CHF, and it can dilate blood vessels, improve myocardial blood supply, increase myocardial hypoxia tolerance, and enhance cardiac function.

【**Key words**】 Xin'an granule Chronic heart failure Cardiac function Brain natriuretic peptide Cardiac troponin I

慢性心力衰竭(chronic cardiac failure,CHF)发生于心肌受损,收缩或舒张功能障碍,不能正常泵送血液,致使循环血量不能满足机体代谢需求的病理生理综合征,为心血管疾患的终末期,具有发病率高和死亡率高等特点,已经成为全球关注的公众健康问题,而中国由于步入老年化社会,问题显得更为突出[1]。通过控制血压,积极改善与调整心肌机能,提高心肌缺血耐受性、抑制心肌细胞凋亡、增强心肌收缩及泵血功能,是预防及治疗CHF的关键。近年来国内中医中药的开发研究与临床应用,彰显一定优势并获得确切的治疗效果[2-3]。心安颗粒为纯中药制剂,组方主要为黄芪、苦参、赤芍、麦冬组成,其开发及研究从基础分子生物到临床应用历经近20余年,其对心肌炎及心肌缺血保护作用得以佐证[4-8],设想心安颗粒有效的保护机制是否有利于CHF患者的预防和治疗,然而该药物尚缺少该方面探索及研究,故设计本实验,论证其可能存在的有效性及其机理。

1 实验材料及方法

1.1 实验动物、药品及试剂

雄性SD大鼠50只,体重(276±26)g,购自西南医科大学动物实验中心;心安颗粒:西南医科大学附属中医院提供(批号:川药制字Z20080302);盐酸异丙肾上腺素注射液:2 mL:1 mg/支,上海禾丰制药有限公司(国药准字H31021344);贝那普利片:10 mg/片,上海禾丰制药有限公司(国药准字H31021344);美托洛尔片:25 mg/片,阿斯利康药业(中国)有限公司(国药准字H32025391);大鼠BNP酶联免疫分析试剂盒及大鼠肌钙蛋白测定试剂盒(上海宏远生物科技有限公司);多普勒心脏彩超仪(西门子公司型号ACUSONS 2000);全自动化学发光免疫分析仪(德国拜耳 型号ACS:180);余由学院动物实验室提供。

1.2 实验方法

1.2.1 *动物模型建立* 本实验通过西南医科大学动物实验伦理委员会审批(编号20130121)。大鼠基础饲料同环境适应性喂养1w,整个实验饲养期间保证饲养室环境安静、卫生、宽敞,定时播放轻音乐等。随机选40只大鼠,术前禁食8 h,耳缘静脉麻醉,心脏超声检查并记录,然后固定大鼠,参考蒋洪强等[9]腹主动脉缩窄法依次步骤操作。诱导建立SD大鼠CHF动物模型(造模成功标准:大鼠出现精神萎靡,呼吸频率加快,饮食量及活动量明显减少,尿量减少,毛色光泽度差且易脱落等,LVEF明显低于造模前,LVEF ≤ 50 %[10-11])。余10只为空白对照组。结果:建模40只大鼠,死亡8只,确定建模成功大鼠32只,选取其中30只作为实验大鼠。术后青霉素40万U/d,共3次,同环境、同方法饲养。实验结束后,实验鼠按动物实验伦理委员会章程规定及要求处置。

1.2.2 *动物分组及给药方法* 建模成功SD大鼠再随机选分组:模型对照组、西药组和心安颗粒组,每组10只,与空白对照组共计四组。

空白对照组常规饲养,无药物干预;模型对照组予以生理盐水(3 mL/kg·d)灌胃;西药组予以贝那普利(1.05 mg/kg·d)与美托洛尔(5.25 mg/kg·d)混悬液灌胃,每日一次;心安颗粒组心安颗粒(3.15 g/kg·d)灌胃[6],每日一次,连续灌胃共6周。各组大鼠在给药期间常规喂养,保证相对恒定生活环境至灌胃结束。

1.3 指标检测

1.3.1 *心功能检测* 同前耳缘静脉麻醉后,局部备皮,SD大鼠依次行心脏超声检查(同一专业技术人员协助完成),获取左心室收缩末内径(left ventricular end systolic diameter,LVESD)、左心室舒张末内径(left ventricular end diastolic diameter,LVEDD)、左室射血分数(left ventricular ejection fraction,LVEF)。

1.3.2 *血清脑肽素(brain natriuretic peptide,BNP)、心肌肌钙蛋白I(cardiac troponin I,cTnI)含量检测* 相应时间点(连续灌胃6周后)取鼠动脉血2 mL,置室温自然凝固10 min,2 500 r/min离心10 min,收集上清液,置于-80 ℃冰箱冻存,集中测试。按BNP酶联

免疫分析试剂盒及cTnI酶联免疫试剂盒（酶联免疫吸附试验ELISA）说明书操作，测定血清BNP、cTnI含量。

1.4 统计学分析

采用SPSS 22.0统计软件包进行处理，计量资料用均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，多个样本均数比较采用单因素方差分析（one-way ANOVA），两两比较采用q检验，$P < 0.05$表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 动物基本情况

在实验过程中，模型对照组与心安颗粒组各死亡1只大鼠，西药组死亡2只大鼠。

2.2 心功能检测指标结果

四组间LVESD、LVEDD和LVEF比较，差异均具有统计学意义（$P < 0.05$）。与空白对照组比较，模型对照组LVESD、LVEDD明显增大、LVEF明显降低，差异均具有统计学意义（$P < 0.05$）；西药组、心安颗粒组较模型对照组LVESD、LVEDD明显缩小，LVEF升高，差异均具有统计学意义（$P < 0.05$）。心安颗粒组与西药组之间各项指标无明显统计学意义（$P > 0.05$），见表1。

表1 各组大鼠用药6周超声心功能检测结果比较（$\bar{x} \pm s$）

组别	n	HR（次/min）	LVESD（mm）	LVEDD（mm）	LVEF（%）
空白对照组	10	291 ± 27	3.84 ± 0.21	5.72 ± 0.19	71.06 ± 2.24
模型对照组	9	381 ± 51[a]	7.54 ± 0.71[a]	10.29 ± 1.31[a]	44.14 ± 3.61[a]
西药组	8	301 ± 38	5.49 ± 0.38[b]	8.86 ± 0.56[b]	54.23 ± 3.67[b]
心安颗粒组	9	298 ± 31	5.61 ± 0.41[c]	9.13 ± 0.72[c]	52.28 ± 4.16[c]
F		11.55	102.06	57.77	102.81
P		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

注：a、b、c分别与空白对照组比较，$P < 0.05$；b与c比较，$P > 0.05$；HR：b、c与a比较，$P < 0.05$

2.3 血清BNP、cTnI含量

四组间血清BNP、cTnI含量比较，差异均有统计学意义（$P < 0.05$）。与空白对照组比较，模型对照组血清BNP、cTnI含量明显升高（$P < 0.05$）；西药组、心安颗粒组较模型对照组血清BNP、cTnI含量降低（$P < 0.05$）；心安颗粒组与西药组之间各项指标无明显统计学意义（$P > 0.05$），见表2。

表2 各组大鼠用药6周后血清BNP、cTnI含量测定结果（$\bar{x} \pm s$）

组别	n	BNP（pg/mL）	cTnI（pg/mL）
空白对照组	10	185.72 ± 19.5	27.4 ± 2.5
模型对照组	9	292.31 ± 25.2[a]	121.3 ± 10.6[a]
西药组	8	213.64 ± 15.1[b]	35.7 ± 9.3[b]
心安颗粒组	9	208.48 ± 18.6[c]	32.6 ± 11.9[c]
F		49.47	216.39
P		< 0.001	< 0.001

注：a与空白对照组比较，$P < 0.05$；b与c比较，$P > 0.05$

3 讨论

CHF是一种临床常见疾病，由于治疗费用昂贵并可致命而备受关注，成年人发病率约2 %，65岁以上则增加至6 % ~ 10 %，确诊后一年内死亡约35 %，然后每年呈下降趋势[12]。CHF为慢性长期病理状态下的心脏功能损伤，心输出量减少，心室负荷过重，心肌收缩力减弱LVESD、LVEDD为心脏收缩及舒张时心肌机能的两项指标，而LVEF更直观表明左心室泵血能力，可以用心脏彩超探测获取数据，是动物实验及临床观察CHF严重程度及治疗效果的重要指标，也被作为CHF诊断的重要参考参数[13]。现代医学认为CHF存在广泛心肌细胞损伤及死亡，心肌受到损伤时，心肌收缩力下降导致循环灌注不足，胞质中的游离cTnI进入血液，血清cTnI逐渐升高，提示心功能进行性降低，其血清含量水平可反应心肌细胞损伤及收缩能力退化程度，由于其高敏感、高特异性及易染色定位等特征，被用做为动物实验及临床检测的重要指标和诊断心肌损伤或梗死的“金标准”[14]。BNP为心室内心肌细胞分泌的一种激素，具有利尿排钠和舒血管作用，可降低全身血管阻力及中心静脉压，通过与利尿钠肽受体（NPR）和中性内肽酶（NEP）结合而被清除，通过抵制垂体后叶加压素，减轻心脏前后负荷，与心功能分级及预后关系密切，为检测评估和诊断心衰的重要标志物[15]。

本实验研究方案设计及灌胃剂量选择均在前期研究基础上进一步拓展[4-8]，经研究表明CHF大鼠西

药组及心安颗粒组经6周治疗,饮食量及活动量逐渐增加,活动后呼吸及心率相对平稳,精神状态等较治疗前改善明显;模型对照组实验前后变化不明显。CHF大鼠模型对照组血清BNP、cTnI含量均显著升高,且模型对照组LVESD、LVEDD明显增大,LVEF显著降低,提示CHF时左心室功能不全程度越高,BNP、cTnI水平也就越高,二者呈正相关。组间两两比较,与模型对照组相比,心安颗粒组和西药均能不同程度降低CHF大鼠血清BNP、cTnI含量,缩小左室收缩及舒张功能,增加LVEF值,说明能明显改善心功能及心衰症状;心安颗粒组和西药组相比无明显差异性。

心安颗粒为纯中药制剂,组方主要为黄芪、苦参、赤芍、麦冬组成,现代药理学研究证实:黄芪皂苷具有正性肌力作用,可降低心肌AngII信号通路、醛固酮及血管紧张素II含量,可抑制心肌细胞凋亡、肥大及纤维化,逆转心室重构,从而改善心肌活力,减少细胞凋亡[16-18];麦冬具有增强心肌收缩力,减慢心率,其中麦冬提取物麦冬多糖-1(MDG-1)具有抗心肌缺血损伤作用,并具有促进心肌内皮祖细胞增殖,增加心肌对缺血耐受性提高,可增加冠脉血流量保护缺血区心肌细胞从而减少细胞凋亡,得到改善心肌缺血、心律失常、心肌收缩能力及心脏泵功能[8-20];苦参碱可改善实验性心衰大鼠心功能,扩张外周血管,赤芍具有明显扩张冠脉、抗心肌缺血作用,两者均具有降低心肌氧耗,改善心功能作用[21]。

4 结论

综上所述,心安颗粒对实验大鼠CHF具有正性肌力、改善心肌供血、提高心肌耐缺氧能力的作用,从而改善心功能,理论上为临床治疗CHF提供新的思路及方法,但本组实验动物数量有限及实验操作误差等原因,可能对实验结果有一定影响,仍有待于后期进一步探讨研究。

参 考 文 献

[1] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南2018[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760-789.

[2] 严治涛, 罗文利, 黄金梅, 等. 不同剂量参附注射液治疗慢性心力衰竭的临床疗效观察[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(2): 636-640.

[3] Wang H, Zhang XM, Yu PJ, *et al*. Traditional Chinese medication Qiliqiangxin protects against cardiac remodeling and dysfunction in spontaneously hypertensive rats[J]. Int J Med Sci, 2017, 14(5): 506-514.

[4] 杨思进, 尹思源, 刘殿忠, 等. 心安颗粒对病毒性心肌炎患者免疫球蛋白及T淋巴细胞亚群的影响[J]. 中医研究, 2000, 13(2): 16-17.

[5] 陈美娟. 心安颗粒对病毒性心肌炎的防治作用及机制研究[D]. 泸州: 泸州医学院, 2003.

[6] 刘奇, 白雪, 杨思进, 等. 心安颗粒预处理对大鼠心肌缺血再灌注心律失常和心肌Ca2+的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010, 8(3): 304-305.

[7] 黄帅金. 心安颗粒对局灶性脑缺血大鼠心肌细胞动作电位的影响研究[D]. 泸州: 泸州医学院, 2014.

[8] 高源, 王饶琼, 白雪. 心安颗粒对病毒性心肌炎小鼠心肌核因子-κB信号通路及细胞凋亡的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(22): 2257-2261.

[9] 蒋洪强. 黄芪甲苷对慢性心力衰竭大鼠心肌CTGF、TGFβ 1表达的影响[D]. 济南: 山东大学, 2016.

[10] 李会娜. 参麦宁心合剂对心梗后CHF大鼠血浆中BNP和AngⅡ的影响[D]. 郑州: 河南中医药大学, 2014.

[11] 王洋, 徐烨华, 熊爱琴, 等. 氧化苦参碱抑制异丙肾上腺素诱导大鼠慢性心力衰竭及对ADMA代谢通路的影响[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(3): 471-477.

[12] Metra M, Teerlink JR. Heart failure[J]. Lancet, 2017, 390(10106): 1981-1995.

[13] 尹霞, 李柏成, 赵宇光, 等. 抗氧化剂对慢性间歇性乏氧所致小鼠心肌重构的保护作用[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(11): 944-950.

[14] Venge P, van Lippen L, Blaschke S, *et al*. Equal clinical performance of a novel point-of-care cardiac troponin I (cTnI) assay with a commonly used high-sensitivity cTnI assay[J]. Clin Chim Acta, 2017, 469: 119-125.

[15] Shanmugam NR, Muthukumar S, Tanak AS, *et al*. Multiplexed electrochemical detection of three cardiac biomarkers cTnI, cTnT and BNP using nanostructured ZnO-sensing platform[J]. Future Cardiol, 2018, 14(2): 131-141.

[16] Zhang WD, Chen H, Zhang C, *et al*. Astragaloside IV from *Astragalus membranaceus* shows cardioprotection during myocardial ischemia *in vivo* and *in vitro*[J]. Planta Med, 2006, 72(1): 4-8.

[17] 杨萍, 周玉平, 常秀春, 等. 黄芪甲苷调控Nrf2/Bach1/HO-1信号通路抑制缺氧复氧诱导的H9c2心肌细胞损伤[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(11): 2331-2337.

[18] Yin B, Hou XW, Lu ML. Astragaloside IV attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury in rats via inhibition of calcium-sensing receptor-mediated apoptotic signaling pathways[J]. Acta Pharmacol Sin, 2019, 40(5): 599-607.

[19] Tan MX, Chen JL, Wang CC, *et al*. Quality evaluation of ophiopogonis radix from two different producing areas[J]. Molecules, 2019, 24(18): 3220.

[20] Wang S, Zhang Z, Lin X, *et al*. A polysaccharide, MDG-1, induces S1P1 and bFGF expression and augments survival and angiogenesis in the ischemic heart[J]. Glycobiology, 2010, 20(4): 473-484.

[21] Xian SX, Yang ZQ, Lee J, *et al*. A randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled clinical study on the efficacy and safety of Shenmai injection in patients with chronic heart failure[J]. J Ethnopharmacol, 2016, 186: 136-142.

(2020-10-11 收稿)