DOI:10.16016/j.1000-5404.2002.08.025
第24卷第8期 第三军医大学学报 Vol. 24, No. 8
2002年8月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Aug. 2002

文章编号:1000-5404(2002)08-0931-02

论著

卡维地洛防治缺血性心脏病心衰及其抗氧化应激作用的动物实验研究

苗 雅,杨欣国,王玉霞 (第四军医大学唐都医院心内科,西安 710038)

提 要:目的 探讨卡维地洛防治缺血性心脏病心衰效果及其抗氧化应激作用。方法 兔16只分为3组:空白对照组(5只),结扎冠脉组(5只),卡维地洛组(6只)。除空白对照组外,其他动物行冠脉结扎手术,建立心梗心衰动物模型,卡维地洛组给以卡维地洛干预性治疗,60~70 d后,测其血流动力学指标:左室舒张末期压力(LVEDP),左室收缩期峰压(LVPSP),血浆中的脂质过氧化物丙二醛(MDA),超氧化物歧化酶(SOD),谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)及心钠素(ANP)的水平。结果 ①卡维地洛组、空白对照组与结扎冠脉组相比,可见后者血浆中MDA升高,而SOD,GSH-PX明显下降($P<0.05$),前两组间比较无统计学差异。②卡维地洛组、空白对照组心功能明显好于结扎冠脉组,后者LVEDP高于空白对照组($P<0.05$),LVPSP明显低于前两组($P<0.05$),血浆ANP水平明显高于前两组($P<0.05$)。结论 卡维地洛能预防缺血性心脏病心衰发生,具有氧自由基清除活性,有助于阻断缺血性心脏病心衰时氧化应激状态下的恶性循环过程,达到治疗效果。

关键词:缺血性心脏病;心脏衰竭;氧化应激;心钠素;卡维地洛
中图法分类号:R541.6;R971.93 文献标识码:A

Effects of carvedilol on treating heart failure due to ischemic heart disease and on suppressing oxidative stress in rabbits

MIAO Ya, YANG Xin-guo, WANG Yu-xia (Department of Cardiology, Fourth Military Medical University, Xi'an 710038, China)

Abstract: Objective To study the effects of carvedilol on the treatment of heart failure resulting from ischemic heart disease and inhibition of oxidative stress. Methods A total of 16 rabbits were divided into 3 groups, that is, sham control group ($n=5$), untreated post— myocardial infarction (PMI) group ($n=5$), and a carvedilol group($n=6$). The left circumflex artery in the rabbits were ligated to establish the animal model of (Myooardial infaraction, MI) while the sham control group were not ligated. The animals of carvedilol group were treated with carvedilol. After 60—70 d hemodynamic function (LVEDP and LVPSP), as well as plasma contents of lipid peroxide (MDA), superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-PX), and atrial natriuretic peptide (ANP) were assessed in all animals. Results (1) MDA in the plasma of the untreated PMI group was increased and SOD, GSH-PX were decreased, compared with those of the other two groups ($P<0.05$). There was no difference between the sham control group and the carvedilol group. (2) The heart function of the carvedilol group and the sham control group were superior to that of the untreated PMI group. LVEDP of the untreated PMI group were higher than the sham control group ($P<0.05$). LVPSP were lower and the ANP of plasma were higher in the untreated PMI group than the other 2 groups ($P<0.05$). Conclusion Heart failure due to ischemic heart disease, and the activity of oxidative free radical can be attenuated by carvedilol, which can block the vicious cycle of oxidative stress in ischemic heart disease and heart failure.

Key words: ischemic heart disease; heart failure; oxidative stress; atrial natriuretic peptide; carvedilol

缺血性心脏病心衰是冠心病死亡或致残的主要原因。其心衰启动和发展演变有多种机制参与。近年来发现,心衰情况下存在的氧自由基(Oxygen free radical, OFR)产生增多,清除减少,机体处于氧化应激状态,是使心功能逐渐恶化的重要机制之一。本实验通过结扎冠状动脉建立心梗心衰的动物模型,应用卡维地洛进行干预性治疗,观察药物干预组与对照组动物的血流动力学指标,血浆心钠素(Atrial natriuretic peptide, ANP)水平[1],氧自由基及其清除系统的变化。探讨卡维地洛在缺血性心脏病心衰中的保护机制。

1 材料和方法

1.1 实验动物模型的制备和分组

健康中国本兔16只,月龄2~3个月,体重1.5±0.5 kg,雌雄不限,分为3组:空白对照组(5只),结扎冠脉组(5只),卡维地洛组(6只)。846合剂麻醉动物(0.3 ml·kg^{-1},肌注),在无菌条件下进行开胸手术,4—0丝线结扎冠状动脉左旋支远端1/3处,心电图记录显示ST段呈弓背上抬的急性心梗表现,观察10 min,无致死性心律失常发生时,关闭胸腔,肌注抗生素预防感染。空白对照组动物开胸后,丝线只穿过冠脉不结扎,其他动物手术方式相同。3 d后,卡维地洛组给以卡维地洛3 mg·d^{-1},拌入食物中喂饲。饲养60~70 d后,观测以下各指标。卡维地洛由北京巨能制药有限公司生产。

1.2 血流动力学指标测定

2%戊巴比妥钠麻醉动物(30 mg·kg^{-1},静推),心电监护下,分离颈动脉,插管至左室,肝素生理盐水抗凝,接压力换能器,分别测量并记录LVEDP和LVPSP。

血流动力学指标测量和ECG记录采用德国Melcher-Ferrostaal公司生产的Hellige Multiscriptor EK-36多导心电生理记录仪。

1.3 生化指标测定

血流动力学测量完毕,采集血样5~6 ml,即刻分装入不同试管,分离血浆后,置于—20 ℃冰箱保存,待测。

1.3.1 血浆SOD测定采用黄嘌呤氧化酶法;GSH-PX活力测定采用还原型谷胱甘肽法;MDA测定采用硫代巴比妥酸(TBARS)法。

试剂盒由"南京建成生物工程研究所"提供,吸光度(A)应

作者简介:苗 雅(1975—),女,山东省德州市人,硕士研究生。电话:(029)3541120,E-mail:miaoya1975@263.net

收稿日期:2001-11-02;修回日期:2002-02-27

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

用"上海第三分析仪器厂"生产的"752C 型紫外可见分光光度计"测定。

1.3.2 血浆 ANP 采用放射免疫分析法测定,药盒由"北京北免东雅生物技术研究所"提供,仪器应用"国营二六二厂"生产的"XH-6010 型 γ 放射免疫计数器"。

1.4 心脏标本处理

采血完毕,处死动物,取出心脏,用生理盐水冲洗干净,放入 0.5 mg/ml 四唑蓝(Nitro blue tetrazolium, NBT)染液中,37 ℃温育 15 min,取出观察。NTB 染料购自 Sigma 公司。

1.5 统计学处理

所有数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,用方差分析和 t 检验处理。

2 结果

2.1 心脏标本大体观察

四唑蓝染色心脏标本观察可见:存活的心肌被染成蓝紫色,梗死区心肌为白色或黄色。

2.2 三组动物血浆中 MDA, SOD, GSH-PX 活力测定结果

由表 1 可知:结扎冠脉组,血浆中 MDA 升高,SOD, GSH-PX 活力下降,与卡维地洛组和空白对照组相比,差异显著($P<0.05$)。

表 1 三组动物血浆中 **MDA、SOD、GSH-PX** 测定结果($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Plasma levels of MDA, SOD, GSH-PX in 3 groups($\bar{x}\pm s$)

Group	n	MDA(nmol·ml^{-1})	SOD(Nu·ml^{-1})	GSH-PX(mol·s^{-1})
Untreated-PMI	5	3.16+0.72	168.90+11.90	170.65+34.62
Sham-control	5	2.03+0.43[a]	207.61+7.44[a]	244.51+3.86[a]
Carvedilol	6	1.99+0.30[a]	201.45+5.76[a]	225.75+26.66[a]

a: $P<0.05$ *vs* untreated-PMI group

2.3 三组动物血流动力学指标及血浆中 ANP 测定结果

由表 2 可知:结扎冠脉组 LVEDP 明显高于空白对照组,差别具有统计学显著性($P<0.05$),与卡维地洛组相比,LVEDP 有升高趋势。结扎冠脉组 LVPSP 明显低于空白对照组和卡维地洛组($P<0.05$),血浆 ANP 水平明显高于空白对照组和卡维地洛组,差异有显著性($P<0.05$)。

表 2 三组动物血流动力学指标及血浆 **ANP** 水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of hemodynamic parameters and ANP of plasma in 3 groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	LVEDP(mmHg)	LVPSP(mmHg)	ANP(pg·ml^{-1})
Untreated-PMI	5	5.40+2.88	97.00+13.73	142.46+15.08
Sham-control	5	1.80+1.48[a]	122.20+9.81[a]	123.54+8.03[a]
Carvedilol	6	2.33+1.86	112.50+6.74[a]	124.79+10.72[a]

a: $P<0.05$ *vs* untreated-PMI group

3 讨论

缺血性心脏病心衰病理机制复杂,近年来很多研究显示缺血性心脏病心衰时,氧自由基产生大于其清除,机体处于氧化应激状态,是使心衰发展恶化的重要机制之一[2]。继发于心梗的心衰,其血流动力学和心功能的改善与机体抗氧化水平的升高和氧化压力的下降呈正比[3]。本研究结果也显示:结扎冠脉组与空白对照组相比,前者氧自由基代谢系统明显失平衡,MDA 升高,SOD, GSH-PX 下降,同时,结扎冠脉组 LVEDP 升高,LVPSP 降低,血浆 ANP 水平也明显高于空白对照组。反映心衰的确与氧化过载现象高度相关。

正常状态下,氧自由基(OFR)包括:O_2^-, OH^-°, H_2O_2, HOO°等,与抗氧化系统 SOD, GSH-PX, CAT, VitE, VitC 等,能维持一个动态平衡。缺血性心脏病心衰时,由于心肌缺血缺氧及重要靶组织尤其是重要内脏及骨骼肌组织缺氧,能量代谢紊乱,细胞内 Ca^{2+} 超载,各种酶活力改变,机体可通过黄嘌呤氧化酶,中性粒细胞的呼吸爆发等途径代谢产生大量 OFR,同时体内抗氧化酶活性降低,机体持续处于氧化应激状态之下[4]。氧自由基不适当堆积,可通过多种形式对心脏造成损伤:①直接损伤心肌细胞及其超微结构,破坏细胞膜,干扰离子转运,损伤线粒体,溶酶体,核酸,严重者使细胞自溶[5]。②OFR 损伤血管内皮细胞,与 EDRF(NO)反应致其失活,使内皮细胞依赖的血管舒张反应减弱,并可直接刺激血管平滑肌收缩,末梢血管抵抗增加[6,7]。③OFR 可加剧细胞凋亡活动,促心肌顿抑,使功能心肌细胞数目减少,并刺激间质胶原活化,促心肌纤维化,引起心室重构[8]。由此则加剧心功能及循环功能减退,参与形成心衰的不良发展链条。

应用外源性抗自由基药物,打断氧化应激的恶性循环,恢复 OFR 代谢的平衡状态,为临床治疗缺血性心肌病心衰开辟了新思路。理论上,卡维地洛除可对抗心梗心衰时激活的交感肾上腺系统外,因其咔唑基团具有强效的自由基清除活性,从而能阻断 OFR 对心脏的损伤,减轻末梢血管抵抗,减缓心室重塑,使心功能获得改善[8]。本研究见到卡维地洛组与结扎冠脉组相比,血浆中 MDA 降低,SOD, GSH-PX 升高,这种变化与前者 LVPSP 明显高于后者,LVEDP 与后者相比有降低趋势,血浆 ANP 低于后者,心功能获得改善的结果相一致。提示卡维地洛同时存在防治心衰及抗氧化应激作用。

参考文献:

[1] Levin E R, Gardner D G, Samson W K. Natriuretic peptides[J]. N Engl J Med, 1998, 339(5): 321—328.

[2] Ide T, Tsutsui H, Kinugawa S, *et al*. Direct evidence for increased hydroxyl radicals originating from superoxide in the failing myocardium[J]. Circ Res, 2000, 86(2): 119—120.

[3] Khaper N, Singal P K. Effects of afterload-reducing drugs on pathogenesis of antioxidant changes and congestive heart failure in rats[J]. J Am Coll Cardiol, 1997, 29(4): 856—861.

[4] Singal P K, Khaper N, Palace V, *et al*. The role of oxidative stress in the genesis of heart disease[J]. Cardiovasc Res, 1998, 40(3): 426—432.

[5] Prasad K, Kalra J. Oxygen free radicals and heart failure[J]. Angiology, 1998, 39(5): 417—419.

[6] Bauersachs J, Bouloumie A, Fraccarollo D, *et al*. Endothelial dysfunction in chronic myocardial infarction despite increased vascular endothelial nitric oxide synthase and soluble guanylate cyclase expression[J]. Circulation, 1999, 100(3): 292—298.

[7] Indic J H, Goldman S, Gaballa M A. Oxidative stress contributes to vascular endothelial dysfunction in heart failure[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2000, 81(4): H1 767—1 770.

[8] Feuerstein J, Wue T L, Ma X, *et al*. Novel mechanisms in the treatment of heart failure: inhibition of oxygen radicals and apoptosis by carvedilol[J]. Prog Cardiovasc Dis, 1998, 41(Suppl 1): 17—24.

(编辑 张大春)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net