

参附注射液对压力后负荷性急性心衰大鼠血流动力学的影响

黄琼¹ 指导 徐伟建²

(1 湖北中医学院硕士研究生 武汉 430061; 2 湖北省中医院 武汉 430061)

摘要:目的:研究参附注射液对急性心衰大鼠血流动力学的影响。方法:用腹主动脉缩窄造成急性心衰大鼠模型,观察参附注射液对急性心衰大鼠血流动力学各指标的影响。结果:参附注射液与西地兰、多巴酚丁胺比较,有同等的正性肌力作用($P>0.05$),与模型组比较使 LVSP、+dp/dt_{max} 升高($P<0.01$),但与西地兰组、多巴酚丁胺比较,参附注射液能同时降低 LVEDP($P<0.01$)。结论:参附注射液与西地兰、多巴酚丁胺同等的正性肌力作用,但它同时能降低左室舒张末内压,治疗舒张性心力衰竭。

关键词:参附注射液;急性心力衰竭;血流动力学;实验研究

Objective: to investigate the hemodynamics effect of ShenFu parenteral solution on acute congestive heart failure rat. Methods: to use coarctation of abdominal aorta to result in acute congestive heart failure rat. To observe the hemodynamics marker of acute congestive heart failure rat. Result: to compare ShenFu parenteral solution with cedilanid and dobutamine, they have tantamount positive action ($P>0.05$). To compare ShenFu parenteral solution bundle with model bundle, ShenFu parenteral solution can make LVSP、+dp/dt_{max} set-up ($P<0.01$), but to compare ShenFu parenteral solution with cedilanid and dobutamine, ShenFu parenteral solution can decrease LVEDP ($P<0.01$). Conclusion: to compare ShenFu parenteral solution with cedilanid and dobutamine. ShenFu parenteral solution have tantamount positive action, but it can decrease LVEDP and treat relax heart failure.

关键词:参附注射液;急性心衰;血流动力学;实验研究

中图分类号: R 541.6

文献标识码: B

文献编号: 1671-4040(2005)02- 0006-02

参附注射液源自《校注妇人良方》卷九之参附汤。原方由人参一两、附子五钱组成,主要治疗由于阳气虚弱所致的各种疾病,临床使用对以心气心阳虚衰为根本的心衰有独特的治疗作用。为探讨该药的功效,本文就该药对急性心衰大鼠血流动力学的影响进行了研究。

1 材料和方法

1.1 实验药物 参附注射液,10mL/支,三九雅安制药厂生产,批号为 03114;西地兰,0.4mg/2mL,批号为 030103;呋塞米,20mg/2mL,批号为 03091913;盐酸多巴酚丁胺注射液 20mg/2mL,批号为 3E11002;肝素钠注射液,南京生物化学制

3 讨论

复方丹参滴丸是在复方丹参片的基础上,根据中医药传统理论,采用现代药学新技术研制而成的一种高效、速效的新型纯中药制剂,主要的有效成分是丹参素、三七总皂甙。丹参素、三七总皂甙均具有扩张微血管、清除和抗氧自由基、降低血脂、改善微循环、抑制血小板的聚集等作用^[3]。

氯氮平是目前临床上使用较多的一种非典型性抗精神病药物之一,对肾上腺素能 α_1 受体 (α_1 -R)、乙酰胆碱、组织胺类受体均有较高的亲和力,对多巴胺受体 (DA-R) 的 D_1 -R 占有率达到 50%~75%,对 D_2 -R 的占有率达到 25%左右,对 5-羟色胺 2 受体 (5-HT₂-R) 的占有率高达 90%。根据有关资料报道,氯氮平致肝酶异常率可高达 20%~40%,而且都发生在服药后的 30d 内。本文资料显示氯氮平致肝酶异常 4 周发生率为 27.65%,与资料报道相合^[4]。作者认为氯氮平肝酶异常的可能的机制是氯氮平强大的抗胆碱能作用使:(1) 胃肠道蠕动功能减弱,食物消化和粪便滞留肠道的时间均显著延长,肠道吸收的毒素增加,肝脏解毒负担加重;(2) 氯氮平高 α_1 -R 亲和力使消化道毛细血管扩张,血流变慢,肝细胞血供相对减少,功能受损。本文资料显示,治疗组经复方丹参滴丸治疗后,肝酶比治疗前有明显下降,差异非常显著($P<0.01$);而对照组肝酶虽有下降,但无统计学意义 ($P>0.$

05)。

笔者认为复方丹参滴丸治疗氯氮平所致肝酶异常的可能机制:(1) 复方丹参滴丸中的某些水溶性的物质,如酚性醛、酸性醛、二萜醛、三七总皂甙等成分能有效地降低氯氮平消化道毛细血管 α_1 受体亲和力,使消化道毛细血管的张力、血流速度恢复到正常的水平,进而使胃肠道蠕动功能恢复正常,肠道吸收的毒素减少,肝脏解毒负担减轻;(2) 复方丹参滴丸的活血化瘀作用能使血液流态改善,红细胞解聚,毛细血管网交叉点增加,清除自由基的作用增加,从而有效地改善肝脏的微循环,增加肝脏的供血量,使肝脏的解毒功能增强。

参考文献

[1] 樊万虎,贺玉民,刘琰珠.复方丹参滴丸抗慢性肝病纤维化作用的研究[J].实用中西医结合杂志,1997,10(19):1 874~1876
[2] 张北平,韩云,林琳.复方丹参滴丸治疗肺心病心衰并肝功能不全 40 例临床观察[J].新中医,2001,33(2):23~24
[3] 朱毅平,卢胜利,周虎江.复方丹参滴丸治疗抗精神病药所致 QTC 间期延长临床研究 [J].实用中西医结合临床,2004,4(2):3~4
[4] 任列.氯氮平及利培酮所致肝酶异常的比较[J].现代中西医结合杂志,2004,13(12):1 577

(收稿日期: 2004 -08 -09)

药厂生产，用生理盐水配成 6250 U/mL 的溶液；20%的乌拉坦。

1.2 实验动物 雄性 Wistar 大鼠 65 只，体重 (250依0) g，由湖北中医学院中心实验室提供。

1.3 实验仪器 BL-410 生物实验系统。

1.4 统计方法 数据以 $\bar{X} \pm s$ 表示，2 组间比较用 t 检验，多组间比较用单因素方差分析。

2 实验方法

雄性 Wistar 大鼠随机分成正常组、模型组、参附组、西地兰组、多巴酚丁胺组，每组 13 只。20%乌拉坦 0.5mL/100g 腹腔注射麻醉后，将动物固定于手术台上。其中，正常组不作任何处理，剩余 52 只作腹部正中切口 2cm 后钝性分离腹主动脉，在肾动脉分枝上用 7 号缝合线将腹主动脉完全结扎后，关腹缝合^[2]。2h 后，正常组及模型空白组大鼠作颈部正中切口，分离出右侧颈总动脉，PE-50 导管插入左室^[3]，参附组、西地兰组及多巴酚丁胺组同时分离出左侧颈外静脉备用。用八道生理记录仪记录压力曲线，计算出反映左室收缩功能的血流动力学指标：左室内压峰值 (LVSP)、左室压力上升最大速度 (+dp/dt_{max}) 及反映左室舒张功能的指标：左室舒张末内压 (LVEDP)、左室压力下降最大速度 (-dp/dt_{max})^[2]。间隔 5min 后，参附组从左侧颈外静脉推入参附注射液 0.8mL/200g，西地兰组推入西地兰 0.025mg/200g，多巴酚丁胺组推入多巴酚丁胺 4mg/200g。西地兰与多巴酚丁胺全部用生理盐水稀释成与参附同样容积。间隔 15min 后再次记录参附组、西地兰组、多巴酚丁胺组的压力曲线，计算以上数值。

3 结果

正常组、模型组与用药前参附组、西地兰组、多巴酚丁胺组组间比较，后 4 者与正常组比较 HR、LVSP、LVEDP、+dp/dt_{max}、-dp/dt_{max} 显著下降 ($P < 0.01$)，后 4 组之间无显著性差异。见表 1。

表 1 5 组组间比较 ($\bar{X} \pm s$)					
	正常组	模型组	参附组	西地兰组	多巴酚丁胺组
HR	427依5*	317.63依5.07**	306.75依2.12	319依5.92	302.38依5.85
LVSP	178.75依3.32*	65.06依2.04**	66.59依4.41	64.17依4.04	60.91依0.07
LVEDP	1.02依.13*	30.88依2.53**	31.54依.48	32.06依.16	30.76依.35
+dp/dt _{max}	5092依002.51*746.46依57.78**	732.06依29.24	775.11依65.19	720.48依2.46	
-dp/dt _{max}	4980依027.52*607.47依26.74**	590.18依0.13	602.99依23.74	599.89依87.10	
注：n=8, LVSP, LVEDP:mmHg, +dp/dt _{max} 、-dp/dt _{max} :mmHg/s, Vmax:L/s, HR:beats/min。* $P < 0.01$, ** $P > 0.05$ 。					

参附组、西地兰组、多巴酚丁胺组用药后与用药前比较 LVSP、+dp/dt_{max} 明显上升，其 $P < 0.01$ ，有显著性差异；参附组、西地兰组用药后 HR 显著下降，而多巴酚丁胺组用药后 HR 则显著上升，两者 $P < 0.01$ 。参附组用药后 -dp/dt_{max} 上升，而西地兰组和多巴酚丁胺组则下降，其 $P < 0.01$ ，有显著性差异。参附组用药后 LVEDP 下降，而西地兰组与多巴酚丁胺组则上升，其 $P < 0.01$ ，有显著性差异。见表 2。

正常组、模型组与用药后参附组、西地兰组、多巴酚丁胺组比较，后 4 组 HR 较正常组明显下降， $P < 0.01$ 。后 4 组间比较 HR，其中多巴酚丁胺组与模型组、参附组与西地兰组之间

表 2 参附组、西地兰组、多巴酚丁胺组用药前后比较 ($\bar{X} \pm s$)										
	参附组		西地兰组		多巴酚丁胺组					
	用药前	用药后	用药前	用药后	用药前	用药后				
HR	306.5依2.12*	235.25依0.70	319依5.92*	257.13依1.15	302.38依5.85*	316.63依1.29				
LVSP	66.59依4.41*	89.41依3.49	64.17依4.04*	88.92依0.62	60.91依0.07*	80.15依2.82				
LVEDP	31.54依.48*	24.77依.69	32.06依.14*	37.39依3.42	30.76依.35*	25.96依.80				
+dp/dt _{max}	732.06依29.23*	908.52依79.92	775.11依65.19*	995.53依26.24	720.42依2.46*	818.44依5.63				
-dp/dt _{max}	590.18依0.13*	639.53依5.65	602.99依23.74*	539.33依23.15	579.89依87.10*	410.49依04.42				

注：n=8, LVSP, LVEDP:mmHg, +dp/dt_{max}、-dp/dt_{max}:mmHg/s, Vmax:L/s, HR:beats/min。* $P < 0.01$ 。

没有显著性差异， $P > 0.05$ ；模型组、多巴酚丁胺组与西地兰组、参附组之间有显著性差异， $P < 0.01$ 。LVSP、+dp/dt_{max} 后 4 组较正常组明显下降， $P < 0.01$ ；参附组、西地兰组与多巴酚丁胺组之间没有显著性差异， $P > 0.05$ ；参附组、西地兰组、多巴酚丁胺组较模型组明显升高， $P < 0.01$ 。-dp/dt_{max} 后 4 组较正常组明显下降， $P < 0.01$ ，后 4 组间比较，参附组较其他 3 组升高， $P < 0.01$ ；西地兰组、多巴酚丁胺组较模型组下降， $P < 0.01$ 。LVEDP 后 4 组较正常组明显升高， $P < 0.01$ ；参附组较其他 3 组显著下降， $P < 0.01$ ；多巴酚丁胺组、西地兰组较模型组显著升高， $P < 0.01$ 。见表 3。

表 3 正常组、模型组与用药后参附组、西地兰组、多巴酚丁胺组比较 ($\bar{X} \pm s$)					
	正常组	模型组	参附组	西地兰组	多巴酚丁胺组
HR	427依5*	317.62依5.07*#	235.25依0.71*#	257.13依1.15	316.63依1.29
LVSP	178.75依3.32*	65.06依2.04*	89.41依3.49#	88.92依0.62	80.15依2.82
LVEDP	1.02依.13*	30.88依2.53	24.77依.69*	37.39依3.43	35.96依.80
+dp/dt _{max}	5092依002.51*746.46依57.78*	908.52依79.92#	995.53依26.24	818.44依5.63	
-dp/dt _{max}	4980依027.5*607.47依26.74*	639.53依5.65*	539.33依23.15	410.49依04.42	
注：n=8, LVSP, LVEDP:mmHg, +dp/dt _{max} 、-dp/dt _{max} :mmHg/s, Vmax:L/s, HR:beats/s。* $P < 0.01$, # $P > 0.05$ 。					

4 结论

参附注射液保留了参附汤中人参皂甙、消旋去甲乌药碱^[3]，除去了其中的一些有毒成分。药理研究显示其不仅能显著增强心脏的收缩功能，缩小左室收缩末内径，减少左室舒张末容积和左室收缩末容积，从而提高左室射血分数，减慢因心功能不全而增快的心率并改善左心功能不全的症状和体征^[4]。而且还能通过扩张冠状动脉，增加冠脉血流量，增加心肌供血；增强超氧化物歧化酶活性以清除氧自由基，抑制细胞过量钙离子内流，减轻钙超载等多种生物学效应改善心衰患者的症状和体征^[5]。本实验的结果也表明其有与西地兰、多巴酚丁胺同等的正性肌力作用，但它能同时减慢心率、降低左室舒张末内压，能更好地改善心衰大鼠的症状和体征，临床不仅可以用于收缩性心力衰竭，还可用于舒张性心力衰竭。

参考文献

[1]徐叔云,卞如濂,陈修.药理实验方法学[M].第 2 版.北京:人民卫生出版社,1989.978~980

[2]汪谦.现代医学实验方法[M].北京:人民卫生出版社,1998.914

[3]贺泽龙,袁卫红.参附注射液对充血性心力衰竭患者血流动力学的影响及机理探讨[J].中国中西医结合杂志, 2001, 21(5):386~387

[4]崔志俊.参附注射液治疗慢性充血性心力衰竭的疗效观察[J].现代中西医结合杂志, 2000, 9(8):675~676

[5]佟力,陈立波.人参皂总甙对心肌缺血再灌注损伤保护作用的实验研究[J].中华胸心血管外科杂志, 1994, 10(4):353~354

(收稿日期: 2004 - 10-25)