

加味人参四逆汤对急性心肌梗死后心力衰竭大鼠心功能的保护机制研究

李影雄¹, 蔡海荣², 蔡惠铃², 蔡鑫桂², 李志雄¹, 李怀国¹, 雷凯君¹
(1. 佛山市中医院, 广东佛山 528000; 2. 广州中医药大学第二附属医院, 广东广州 510120)

摘要:【目的】探讨加味人参四逆汤对急性心肌梗死后心力衰竭大鼠心功能的保护作用。【方法】将雄性SD大鼠随机分为假手术组、模型组、培哚普利组、中药组。除假手术组, 其他3组大鼠采用冠状动脉左前降支结扎方法建立急性心肌梗死后心力衰竭模型, 假手术组完成穿刺但未结扎冠状动脉左前降支。成功造模后, 培哚普利组、中药组大鼠分别对应给予培哚普利片混悬液、加味人参四逆汤灌胃, 假手术组、模型组大鼠给予等体积生理盐水灌胃, 共14 d。给药结束后, 记录大鼠心脏频率(HR)、左心室内压最大上升速率(+dp/dtmax)、左心室内压最大下降速率(-dp/dtmax)、左心室内压(LVSP)、左心室舒张末期压(LVEDP)、左心室射血分数(LVEF)的变化; 酶联免疫吸附分析检测血清中脑利钠肽(BNP)、肌钙蛋白T(cTnT)、血管紧张素 I (Ang I)、醛固酮(ALD)、心房钠尿肽(ANP)和心肌组织丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素1(IL-1)水平; 苏木素-伊红(HE)染色观察心肌组织变化和纤维化情况。【结果】与假手术组比较, 模型组大鼠HR、+dp/dtmax、LVSP、LVEF和心肌组织SOD水平明显降低($P < 0.05$), -dp/dtmax、LVEDP, 血清BNP、cTnT、Ang I、ALD、ANP水平和心肌组织MDA、TNF- α 、IL-1水平明显升高($P < 0.05$), 心肌结构排列紊乱, 出现炎性浸润和心肌纤维化; 与模型组比较, 中药组大鼠HR、+dp/dtmax、LVSP、LVEF和心肌组织SOD水平明显升高($P < 0.05$), -dp/dtmax、LVEDP, 血清BNP、cTnT、Ang I、ALD、ANP水平和心肌组织MDA、TNF- α 、IL-1水平明显降低($P < 0.05$), 心肌结构排列紊乱、炎性浸润和心肌纤维化明显减轻。【结论】加味人参四逆汤可以改善急性心肌梗死后心力衰竭大鼠的心功能, 改善血流动力学, 抑制神经体液因子分泌, 减轻心肌氧化应激、炎性浸润和纤维化。

关键词: 加味人参四逆汤; 急性心肌梗死; 心力衰竭; 心功能; 血流动力学; 神经体液因子; 氧化应激; 大鼠

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2021)06-1236-06

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtem.2021.06.028

Protective Mechanisms of Modified *Renshen Sini* Decoction for Heart Function in Rats with Heart Failure after Acute Myocardial Infarction

LI Ying-Xiong¹, CAI Hai-Rong², CAI Hui-Ling², CAI Xin-Gui²,
LI Zhi-Xiong¹, LI Huai-Guo¹, LEI Kai-Jun¹

(1. Foshan Traditional Chinese Medicine Hospital, Foshan 528000 Guangdong, China; 2. The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510120 Guangdong, China)

Abstract: Objective To explore the protective effects of modified *Renshen Sini* Decoction on heart function in rats with heart failure after acute myocardial infarction. **Methods** The male SD rats were randomly divided into sham-operation group, model group, perindopril group, and Chinese medicine group. Apart from the sham-operation group, the rats in the other 3 groups were induced into model of heart failure after acute myocardial infarction by ligation of left anterior descending coronary artery, and the sham-operation group only completed the puncture but had no ligation of the left anterior descending coronary artery. After successful modeling, the perindopril group and Chinese medicine group were given intragastric administration of perindopril suspension and modified *Renshen Sini* Decoction, respectively, and the sham-operation group and model group were given intragastric administration of the same volume of normal saline, the treatment lasting 14 days. After medication, the rat heart rate (HR),

收稿日期: 2020-12-08

作者简介: 李影雄(1967-), 男, 主任药师; E-mail: 492430309@qq.com

通讯作者: 蔡鑫桂(1989-), 男, 主治医师; E-mail: 3575747393@qq.com

maximum rate of increase of left ventricular pressure (+dp/dtmax), maximum rate of decrease of left ventricular pressure (-dp/dtmax), left ventricular pressure (LVSP), left ventricular diastole after administration changes in end-stage pressure (LVEDP) and left ventricular ejection fraction (LVEF) were recorded, the levels of brain natriuretic peptide (BNP), troponin T (cTnT), angiotensin I (Ang I), aldosterone (ALD) and atrial natriuretic peptide (ANP) in serum, and malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin 1 (IL-1) in myocardial tissue were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and the changes of myocardial tissue and fibrosis were observed by haematoxylin-eosin (HE) staining. **Results** Compared with the sham-operation group, the HR, +dp/dtmax, LVSP, LVEF and level of SOD in myocardial tissue in the model group were significantly reduced ($P < 0.05$), -dp/dtmax, LVEDP, serum levels of BNP, cTnT, Ang I, ALD, ANP and the levels of MDA, TNF- α and IL-1 in myocardial tissue were significantly increased ($P < 0.05$), and the disordered myocardial structure, inflammatory infiltration and myocardial fibrosis were seen. Compared with the model group, the HR, +dp/dtmax, LVSP, LVEF and level of SOD in myocardial tissue in the model group were significantly increased ($P < 0.05$), -dp/dtmax, LVEDP, serum levels of BNP, cTnT, Ang I, ALD, ANP and the levels of MDA, TNF- α and IL-1 in myocardial tissue were significantly decreased ($P < 0.05$), the arrangement of myocardial structure, inflammatory infiltration and myocardial fibrosis were significantly improved. **Conclusion** Modified *Renshen Sini* Decoction is effective for improving the heart function of rats with heart failure after acute myocardial infarction, improving hemodynamics, inhibiting neurohumor secretion and reducing myocardial oxidative stress, inflammatory infiltration and fibrosis.

Keywords: modified *Renshen Sini* Decoction; acute myocardial infarction; heart failure; heart function; hemodynamics; neurohumoral factor; oxidative stress; rats

急性心肌梗死是指冠状动脉闭塞血流中断引起的心脏缺血缺氧性坏死,具有高发病率、高致残率、高致死率等特点。心力衰竭是急性心肌梗死的严重并发症,心肌梗死-心室重构-心力衰竭这一心血管事件链是导致急性心肌梗死患者死亡的最主要原因^[1]。急性心肌梗死后心脏发生心室重构,引起心室收缩功能异常,最后发展为心力衰竭,严重影响患者的生存质量和预后。调查显示,全球约40%急性心肌梗死患者出现心力衰竭^[2],而心肌梗死后一旦出现心力衰竭,5年生存率仅为35%^[3],合并重度心力衰竭的急性心肌梗死患者1年死亡率更是高达50%^[4]。因此,防治心肌梗死后心力衰竭对降低急性心肌梗死患者的病死率和改善预后均具有重要的意义。心肌梗死后心力衰竭属于中医学“喘证”“心悸”“水肿”等范畴,中医学认为,本病病机总属于阳虚水泛,阳虚不能化水,水凌心肺,发为喘证,故治疗当以温阳制水为大法。加味人参四逆汤是在人参四逆汤基础上加川芎、葶苈子、茯苓而成,具有益气温阳、活血利水作用。本课题组前期临床研究发

现,加味人参四逆汤用于治疗急性心肌梗死后心力衰竭患者,可以降低患者血清脑利钠肽(BNP)、肌钙蛋白T(cTnT)、肌酸激酶同工酶含量,提高左心室射血分数,减轻水肿。为进一步探讨加味人参四逆汤治疗急性心肌梗死后心力衰竭的作用机制,本研究观察加味人参四逆汤对急性心肌梗死后心力衰竭大鼠心功能、血流动力学、神经体液因子、心肌纤维化的影响,以期为其临床治疗急性心肌梗死后心力衰竭提供依据,现将研究结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 动物 SPF级健康雄性SD大鼠55只,6~7周龄,体质量(180±20)g,购于广东省医学实验动物中心,动物生产许可证号:SCXK(粤)2019-0035。饲养环境:温度20~25℃,湿度50%~65%,光照/黑暗12h交替。实验单位:广东省中医院实验动物中心[使用许可证号:SYXK(粤)2018-0094]。

1.2 药物 加味人参四逆汤(红参10g,熟附子

15 g, 干姜 10 g, 甘草 6 g, 葶苈子 10 g, 川芎 10 g, 茯苓 10 g) 中药由国药集团冯了性(佛山)药材饮片有限公司提供, 由佛山市中医院制剂中心制备, 每次加入 5 倍量的水煎煮 2 次, 每次煎煮 50 min, 合并煎液, 过滤, 浓缩至 1 g/mL, 于 $-4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存下备用。培哌普利叔丁胺片, 施维雅(天津)制药有限公司, 国药准字 H20034053, 批号: 20190312。

1.3 试剂与仪器 大鼠 BNP 酶联免疫吸附分析(ELISA)试剂盒(武汉华美生物工程有限公司, 货号: CSB-E07972r-1); 大鼠 cTnT ELISA 试剂盒(上海菀试生物科技有限公司, 货号: CS-ELISA5303); 大鼠血管紧张素 I(Ang I)ELISA 试剂盒(上海泽叶生物科技有限公司, 货号: H-EL-ANG I), 大鼠醛固酮(ALD)ELISA 试剂盒(上海古朵生物科技有限公司, 货号: GD-AW2091); 大鼠心房钠尿肽(ANP)ELISA 试剂盒(武汉菲恩生物科技有限公司, 货号: ER0738); 丙二醛(MDA)ELISA 试剂盒(上海研生实业有限公司, 货号: YS-E8429); 超氧化物歧化酶(SOD)ELISA 试剂盒(武汉菲恩生物科技有限公司, 货号: ER0332); 肿瘤坏死因子 α (TNF- α)ELISA 试剂盒(上海研生实业有限公司, 货号: YS-E8689); 白细胞介素 1(IL-1)ELISA 试剂盒(上海研生实业有限公司, 货号: YS-E8809)。KH20R-II 多功能冷冻离心机(湖南凯达科学仪器有限公司); SpectraMax iD5 酶标仪[美谷分子仪器(上海)有限公司]; SpectraMax QuickDrop 超微量全波长分光光度计[美谷分子仪器(上海)有限公司]; MP2001 电子天平(南京菲奇工贸有限公司); 倒置荧光显微镜[徕卡显微系统(上海)贸易公司]。

1.4 动物分组与模型构建 将 55 只 SD 大鼠适应性喂养 1 周后, 随机分为假手术组、模型组、培哌普利组和中药组, 每组 15 只。将模型组、培哌普利组和中药组大鼠采用手术结扎冠状动脉左前降支(LAD)方法建立急性心肌梗死后心力衰竭模型。方法: 将大鼠腹腔注射 40 mg/kg 苯巴比妥麻醉后, 气管插管辅助通气, 仰卧位固定, 颈、胸部备皮消毒, 打开胸廓后撕开心包膜暴露心脏, 寻找冠状动脉左前降支并在中上 1/3 处结扎, 观察心脏由粉红色变为暗苍白色后回纳至胸腔, 缝合胸壁, 术后注射青霉素 200 万 $\text{U}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 预防感染。假手术组大鼠仅开胸后穿刺, 不结扎冠状动脉左前降

支。术后 14 d 应用心脏彩超检测左心室射血分数(LVEF), 若 LVEF 下降 20%~30% 即可判断急性心肌梗死后心力衰竭大鼠模型建立成功。结果显示: 实验过程中假手术组大鼠死亡 1 只, 模型组和中药组各死亡 6 只, 培哌普利组死亡 7 只, 模型组 1 只造模不成功, 予以剔除, 各组剩余大鼠造模均成功。

1.5 给药方法 按照徐叔云等^[5]主编的《药理实验方法学》中人和动物体表面积折算的等效剂量比率关系换算, 中药组大鼠组给予加味人参四逆汤 $7.5\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 进行灌胃, 每天 2 次; 培哌普利组大鼠给予培哌普利叔丁胺片混悬液 $0.42\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 灌胃, 每天 2 次; 假手术组和模型组大鼠给予等体积的生理盐水灌胃, 每天 2 次。连续给药 14 d。

1.6 血流动力学指标采集 最后 1 次灌胃后禁食不禁饮 12 h 后, 给予大鼠腹腔注射 100 g/L 水合氯醛麻醉后, 颈部常规消毒后, 分离皮肤、肌肉组织后寻找颈总动脉, 用手术剪剪开颈总动脉, 插入左心室导管, 将导管的另一端连接八导生理记录仪, 记录大鼠心脏频率(HR)、左心室内压最大上升速率(+dp/dtmax)、左心室内压最大下降速率(-dp/dtmax)、左心室内压(LVSP)、左心室舒张末期压(LVEDP)。应用心脏彩超检测 LVEF。

1.7 实验室指标检测 采集血流动力学指标后, 开腹, 经腹主动脉取血 10 mL, 以 3 000 r/min 离心 15 min, 取血清, $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存, 检测血清 BNP、cTnT、Ang I、ALD、ANP 的含量。称取心脏组织 500 mg, 加生理盐水 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 研磨制成 10% 匀浆, 以 3 000 r/min 离心 15 min, 取上清液, 采用 ELISA 法检测心肌组织 MDA、SOD、TNF- α 、IL-1 水平。

1.8 病理学检测 将大鼠麻醉后开胸暴露心脏, 取心肌梗死组织, 以多聚甲醛固定 24 h, 脱水包埋, 制成 $5\text{ }\mu\text{m}$ 切片。苏木素-伊红(HE)染色后, 显微镜下观察心肌组织形态和纤维化程度。

1.9 统计方法 采用 SPSS 21.0 统计软件进行数据处理, 计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 多组间比较采用单因素方差分析(one way ANOVA)方法, 两两间比较采用 LSD- t 方法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠血流动力学指标的比较 表 1 结果显

示: 与假手术组比较, 模型组大鼠HR、+dp/dtmax、LVSP、LVEF水平明显降低($P < 0.05$), -dp/dtmax、LVEDP水平明显升高($P < 0.05$); 与模型组比较, 中药组和培哌普利组大鼠HR、+dp/dtmax、LVSP、LVEF水平明显升高($P < 0.05$), -dp/dtmax、LVEDP水平明显降低($P < 0.05$), 且2个治疗组比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 各组大鼠血清BNP、cTnT、Ang I、ALD、ANP水平的比较 表2结果显示: 与假手术组比较, 模型组大鼠血清BNP、cTnT、Ang I、ALD、ANP水平均明显升高($P < 0.05$); 与模型组比较, 中药组和培哌普利组大鼠血清BNP、cTnT、Ang I、ALD、ANP水平均明显降低($P < 0.05$), 且2个治疗组比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表1 各组大鼠血流动力学指标的比较

Table 1 Comparison of the hemodynamic indexes between various groups of rats ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数(只)	HR(次·min ⁻¹)	+dp/dtmax(mmHg·s ⁻¹)	-dp/dtmax(mmHg·s ⁻¹)	LVSP(mmHg)	LVEDP(mmHg)	LVEF(%)
假手术组	14	436.12 ± 39.24	14 261.32 ± 1 3421.57	-6 749.14 ± 1 034.21	162.34 ± 24.31	-3.86 ± 0.65	65.32 ± 3.42
模型组	8	239.41 ± 51.73 ^①	4 634.12 ± 264.12 ^①	-2 934.32 ± 647.15 ^①	73.34 ± 9.32 ^①	1.76 ± 0.34 ^①	40.13 ± 5.67 ^①
培哌普利组	8	364.13 ± 48.67 ^②	11 341.25 ± 964.12 ^②	-4 934.12 ± 846.37 ^②	132.49 ± 16.27 ^②	0.16 ± 0.08 ^②	52.16 ± 5.18 ^②
中药组	9	357.48 ± 63.24 ^②	11 297.42 ± 1 034.26 ^②	-4 826.41 ± 916.74 ^②	136.72 ± 21.42 ^②	0.18 ± 0.06 ^②	50.94 ± 8.12 ^②

① $P < 0.05$, 与假手术组比较; ② $P < 0.05$, 与模型组比较

表2 各组大鼠血清BNP、cTnT、Ang I、ALD、ANP水平的比较

Table 2 Comparison of the serum BNP, cTnT, Ang I, ALD, ANP levels between various groups of rats ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数(只)	BNP(pg·mL ⁻¹)	cTnT(μg·L ⁻¹)	Ang I(pg·mL ⁻¹)	ALD(ng·L ⁻¹)	ANP(ng·L ⁻¹)
假手术组	14	93.12 ± 8.41	0.08 ± 0.01	40.13 ± 5.67	94.36 ± 8.27	56.32 ± 7.21
模型组	8	387.49 ± 48.26 ^①	2.37 ± 0.61 ^①	65.32 ± 3.42 ^①	264.41 ± 48.16 ^①	164.32 ± 18.236 ^①
培哌普利组	8	113.68 ± 16.42 ^②	1.04 ± 0.28 ^②	52.16 ± 5.18 ^②	124.36 ± 18.64 ^②	84.39 ± 10.24 ^②
中药组	9	118.45 ± 21.32 ^②	1.12 ± 0.43 ^②	50.94 ± 8.12 ^②	132.72 ± 28.51 ^②	87.42 ± 13.24 ^②

① $P < 0.05$, 与假手术组比较; ② $P < 0.05$, 与模型组比较

2.3 各组大鼠心肌MDA、SOD、TNF-α、IL-1水平的比较 表3结果显示: 与假手术组比较, 模型组大鼠心肌SOD水平明显降低($P < 0.05$), MDA、TNF-α、IL-1水平明显升高($P < 0.05$); 与模型组比较, 中药组和培哌普利组大鼠心肌SOD水平明显升高($P < 0.05$), MDA、TNF-α、IL-1水平明显降低($P < 0.05$), 且2个治疗组比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.4 各组大鼠心肌结构变化 图1结果显示: 假手术组大鼠心肌组织染色均匀, 心肌纤维形态结构正常, 分界清晰, 排列规则, 间质未见明显异常, 未见明显炎症; 模型组大鼠心肌组织局部大量心肌细胞消失, 被增生的纤维结缔组织取代, 可见较多新生毛细血管, 并伴有炎性细胞和巨噬细胞浸润; 中药组和培哌普利组大鼠正常心肌细胞较模型组大鼠增多, 纤维结缔组织较模型组减

表3 各组大鼠心肌MDA、SOD、TNF-α、IL-1水平的比较

Table 3 Comparison of the levels of MDA, SOD, TNF-α, IL-1 in cardiac muscle tissue

between various groups of rats ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数(只)	MDA(nmol·mg ⁻¹ ·Prot ⁻¹)	SOD(μmol·mg ⁻¹ ·Prot ⁻¹)	TNF-α(pg·mg ⁻¹ ·Prot ⁻¹)	IL-1(ng·mg ⁻¹ ·Prot ⁻¹)
假手术组	14	5.34 ± 1.14	164.24 ± 21.36	6.34 ± 0.84	21.36 ± 3.12
模型组	8	10.34 ± 2.31 ^①	94.67 ± 17.35 ^①	11.34 ± 2.15 ^①	69.41 ± 11.26 ^①
培哌普利组	8	6.28 ± 1.84 ^②	126.34 ± 17.42 ^②	8.31 ± 2.14 ^②	38.41 ± 6.24 ^②
中药组	9	6.05 ± 1.54 ^②	131.34 ± 20.12 ^②	7.94 ± 2.35 ^②	40.13 ± 5.29 ^②

① $P < 0.05$, 与假手术组比较; ② $P < 0.05$, 与模型组比较

少, 炎性细胞和巨噬细胞浸润较模型组大鼠减轻。

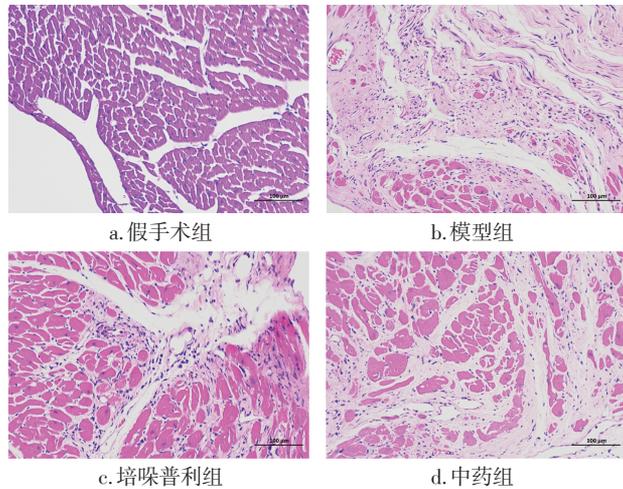


图1 各组大鼠心肌结构变化比较(HE染色, $\times 200$)

Figure 1 Comparison of the changes of myocardial structure between various groups of rats (by HE staining, $\times 200$)

3 讨论

中医学认为, 急性心肌梗死后心力衰竭为本虚标实之病, 以阳虚为本, 瘀、水为标。肾为水脏, 心主血脉, 急性心肌梗死后阳虚, 肾虚则不能蒸化水液, 心虚则血脉无主, 水湿凝聚, 气为血之帅, 气虚则血行不畅而为瘀血, 阳虚则血寒凝固而为瘀血, 血不利则为水, 两水相合, 上凌心肺, 发为心悸、气短、咳喘、口唇紫绀、腹胀、水肿之症^[6-7]。因此, 治疗急性心肌梗死后心力衰竭应以温阳益气、活血利水为法。人参四逆汤(《伤寒论》), 由人参、附子、干姜、甘草组成, 方中: 人参为补气要药, 大补元气, 固脱生津; 附子为驱寒回阳要药, 辛甘大热, 走而不守, 回阳救逆, 补火助阳, 兼暖脾土, 化气制水; 干姜温中补阳, 助附子温阳化气以行水, 又暖脾土以制水; 甘草益气温中, 又缓和附子、干姜之燥烈。本方在人参四逆汤基础上, 加川芎以活血化瘀, 加葶苈子宣肺平喘、利水消肿, 加茯苓健脾益气、利水渗湿。诸药合用, 共奏温阳益气、活血利水之功。现代药理学研究结果显示, 附子中去甲乌药碱具有增强心肌收缩力、加快心率、抗休克、保护心肌等作用^[8], 人参皂苷具有增强心肌收缩力、提高心输出量、保护心肌、抗休克等作用^[9]。在前期临床研究获得肯定疗效的基础

上, 从动物实验角度进一步探讨该方的作用机制具有重要意义。

急性心肌梗死后心力衰竭的发生可能与心肌纤维化导致的心室重构、心肌细胞炎性浸润、氧化应激反应、神经体液因子等密切相关, 是多种因素综合作用的结果。心室重构是急性心肌梗死后大鼠最主要的病理变化, 也是导致心力衰竭的重要原因^[10]。本研究结果显示, 与假手术组比较, 模型组大鼠心肌梗死后出现明显的心肌炎性浸润和心肌纤维化, 经过加味人参四逆汤干预后心肌炎性浸润和心肌纤维化明显减轻。提示加味人参四逆汤可以改善急性心肌梗死后心力衰竭大鼠心肌炎性浸润和减轻心肌纤维化。

BNP 是一种心脏神经激素, 主要由心室分泌, 当急性心肌梗死患者发生心力衰竭时, 心室壁张力增加导致 BNP 合成增加并释放至血清中。BNP 可反映左功能变化, 并且是评价心力衰竭严重程度和预测病死率的重要指标^[11]。cTnT 是急性心肌梗死时心肌损伤的特异性和敏感性指标, 正常血清中 cTnT 含量极低, 当心肌损伤时血清中 cTnT 水平显著升高。因此, 测定血清 BNP、cTnT 含量可评价心力衰竭的发生和严重程度。心力衰竭发生时心脏功能明显减弱, 而心脏功能亦可以通过血流动力学指标进行评价。另外, LVSP 是等容收缩期左室内压力峰值, 当心肌收缩力增强时 LVSP 可升高, 是评价左室收缩功能的重要指标^[12]; LVEDP 为左室舒张末期内压, 反映左室舒张功能和顺应性, 而心力衰竭患者由于收缩能力减弱而引起左室舒张末期容量增加, 进而引起 LVEDP 也升高; $+dp/dt_{max}$ 反映心肌收缩成分的缩短最大速度, 可评价左室收缩功能; 而 $-dp/dt_{min}$ 反映了心肌舒张时心肌纤维舒张最大速度, 可评价左室舒张功能; $+dp/dt_{max}$ 与 $-dp/dt_{min}$ 一起可综合反映左室的收缩和舒张功能; LVEF 可评价左室射血能力, 心力衰竭患者由于左室收缩功能降低而引起射血能力减弱。本研究结果显示, 与假手术组比较, 模型组大鼠 HR、 $+dp/dt_{max}$ 、LVSP、LVEF 水平明显降低 ($P < 0.05$), $-dp/dt_{max}$ 、LVEDP 和血清 BNP、cTnT 水平明显升高 ($P < 0.05$); 而经过加味人参四逆汤干预后, HR、 $+dp/dt_{max}$ 、LVSP、LVEF 水平明显升高 ($P < 0.05$), $-dp/dt_{max}$ 、LVEDP 和血清 BNP、cTnT 水平明显降低 ($P <$

0.05)。提示加味人参四逆汤可以改善急性心肌梗死后心力衰竭大鼠的心功能,提高射血分数。

心力衰竭的发生与肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活密切相关。肾素活性升高,使Ang I水平明显提高,并且在血管紧张素转化酶作用下转化为Ang II,后者进一步刺激肾上腺皮质分泌ALD,引起水钠潴留,增加心室容量负荷和房室压力^[13]。心力衰竭时心室分泌ANP,在一定程度上可减轻心脏负荷,缓解心力衰竭引起的血容量增加,改善心功能,但是其作用微弱^[14]。随着心力衰竭发展和恶化,血清中ANP含量明显增加,因而ANP是评价心力衰竭的重要指标。本研究结果显示,与假手术组比较,模型组大鼠血清Ang I、ALD、ANP水平明显升高($P < 0.05$),而经过加味人参四逆汤干预后大鼠血清Ang I、ALD、ANP水平明显降低($P < 0.05$)。提示加味人参四逆汤可以抑制急性心肌梗死后心力衰竭大鼠神经体液因子的分泌。

心力衰竭的发生发展还与氧化应激和炎症反应密切相关。急性心肌梗死后心肌组织自由基生成增加,破坏心肌细胞膜,发生脂质过氧化^[15]。正常情况下,体内存在清除自由基和抑制自由基反应的酶系统,如SOD可以清除氧自由基,维持动态平衡。MDA是脂质过氧化产物,可以反映机体细胞受自由基攻击的严重程度。急性心肌梗死时心肌产生大量炎症因子,TNF- α 和IL-1分泌明显上升,不仅可以诱导心肌细胞凋亡和心室重塑,恶化心力衰竭的发展,而且可以引起炎症瀑布级联反应^[16-17]。本研究结果显示,与假手术组比较,模型组大鼠心肌SOD水平明显降低,MDA、TNF- α 、IL-1水平明显升高(均 $P < 0.05$),而经过加味人参四逆汤干预后,SOD水平明显升高,MDA、TNF- α 、IL-1水平明显降低(均 $P < 0.05$)。提示加味人参四逆汤可减轻急性心肌梗死后心力衰竭大鼠心肌氧化应激和炎症反应。

综上所述,加味人参四逆汤可以改善急性心肌梗死后心力衰竭大鼠的心功能,改善血流动力学,抑制神经体液因子分泌,减轻心肌氧化应激、炎症浸润和纤维化。

参考文献:

[1] TANAI E, FRANTZ S. Pathophysiology of heart failure[J]. Compr

Physiol, 2015, 6(1): 187-214.

- [2] ROSEN, MICHAEL R. The math of sisyphus: the conundrum of stem cell administration for myocardial infarction and myocardial failure[J]. Can J Cardiol, 2014, 30(11): 1262-1264.
- [3] NAIR A, SAJEEV C G, MUNEEK K, et al. A case of recent myocardial infarction with cardiac failure[J]. Heart, 2017, 103: 508-516.
- [4] PFEFFER M. Myocardial infarction and heart failure - a dangerous intersection[J]. Am J Med, 2002, 113(4): 341-343.
- [5] 徐叔云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学[M]. 3版. 人民卫生出版社, 2002.
- [6] 温伟, 杨颖, 赤艺. 中医治疗冠心病心衰研究进展[J]. 四川中医, 2020, 38(3): 221-222.
- [7] 冯秀芝, 李文杰. 心衰病中医病因病机探讨[J]. 辽宁中医药大学学报, 2012, 14(11): 102-103.
- [8] 文建霞, 王建, 张璐, 等. 附子配伍干姜治疗心力衰竭的药理作用及机制研究进展[J]. 中国医院用药评价与分析, 2019, 19(10): 1167-1170.
- [9] 俞婷, 高崎, 朱国琴. 人参皂苷抗心肌缺血中医病机及作用机制的研究进展[J]. 上海医药, 2020, 41(9): 41-46.
- [10] 郭磊, 李立鹏, 陈素芹. 血清GDF-15和Lp-PLA2在慢性心衰不同NYHA分级中的变化及与心室重构的关系探讨[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2020, 12(10): 1205-1208, 1212.
- [11] GAGGIN H K, JANUZZI J L J R. Biomarkers and diagnostics in heart failure [J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1832(12): 2442-5240.
- [12] SANG H Q, JIANG Z M, ZHAO Q P, et al. MicroRNA-133a improves the cardiac function and fibrosis through inhibiting Akt in heart failure rats[J]. Biomed Pharmacother, 2015, 71(16): 185-189.
- [13] 马英, 杨志明, 康玉明. 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.
- [14] RICHARDS A M, JANUZZI J L J R. Are some patients with acute heart failure ANP-deficient?[J]. JACC Heart Fail, 2019, 7(10): 899-901.
- [15] 胡咏梅, 李法琦. 氧化应激对心衰大鼠ET-1的影响及 β -阻滞剂的干预[J]. 岭南心血管病杂志, 2003, 9(2): 130-133.
- [16] PEDERSEN B K. Anti-inflammatory effects of exercise: role in diabetes and cardiovascular disease[J]. Eur J Clin Invest, 2017, 47(8): 600-611.
- [17] 户振花. CHD伴心衰患者血清HO-1、Lp(a)、hs-CRP、IL-6的变化与心功能的关系[J]. 实验与检验医学, 2019, 37(1): 124-126.

【责任编辑: 侯丽颖】