

# 心得宁口服液对慢性心衰模型大鼠心脏动力学及血清BNP、cTn I、LDH水平的影响

刘弘\*, 赵京生, 杨君, 易伟国(解放军第152中心医院, 河南平顶山 467099)

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)01-0059-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.01.19

**摘要** 目的:研究心得宁口服液对慢性心衰模型大鼠心脏动力学和血清B型脑钠肽(BNP)、心肌肌酐蛋白(cTn I)、乳酸脱氢酶(LDH)水平的影响。方法:通过腹主动脉缩窄法复制大鼠慢性心衰模型。72只Wistar雄性大鼠随机均分为假手术(等容生理氯化钠溶液)组、模型(等容生理氯化钠溶液)组、芪苈强心胶囊(0.6 g/kg)组与心得宁口服液高、中、低剂量(20、10、5 ml/kg)组,灌胃给药,每天1次,连续6周。检测大鼠心脏动力学指标,大鼠血清BNP、cTn I含量与LDH活性。结果:与假手术组比较,模型组大鼠心率(HR)减慢,左室收缩内压(Lvsp)、左室内压最大变化速率( $\pm dp/dt_{max}$ )降低,左室舒张末压(Lvedp)升高,BNP、cTn I含量增加,LDH活性增强,差异均具有统计学意义( $P<0.01$ 或 $P<0.05$ )。与模型组比较,心得宁口服液高、中、低剂量组大鼠Lvsp升高,LDH活性减弱;中、低剂量组大鼠血清BNP含量减少;高剂量组大鼠血清cTn I含量减少;中剂量组大鼠HR增加,差异均具有统计学意义( $P<0.01$ 或 $P<0.05$ )。结论:心得宁口服液可明显改善慢性心衰模型大鼠心脏动力学指标与血清生化指标。

**关键词** 心得宁口服液;大鼠;慢性心衰;心脏动力学

## Effects of Practolol Oral Solution on Cardiac Dynamics and Serum Levels of BNP, cTn I and LDH in Rats with Chronic Heart Failure

LIU Hong, ZHAO Jing-sheng, YANG Jun, YI Wei-guo (No. 152 Central Hospital of PLA, Henan Pingdingshan 467099, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To study the effects of Practolol oral solution on cardiac dynamics and serum levels of BNP, cTn I and LDH in rats with chronic heart failure. METHODS: Chronic heart failure model was induced by abdominal aorta coarctation. 72 Wistar male rats were randomly divided into sham operation group (constant volume of sodium chloride physiological solution), model group (constant volume of sodium chloride physiological solution), Qili qiangxin capsule group (0.6 g/kg), Practolol oral solution high-dose, medium-dose and low-dose groups (20, 10, 5 ml/kg). They were given relevant medicine intragastrically once a day for consecutive 6 weeks. The cardiac dynamics indicators of rats were determined. The serum contents of cTn I and BNP, LDH activity were all determined in rats. RESULTS: Compared with sham operation group, in model group, HR was decreased, Lvedp, the contents of BNP and cTn I, LDH activity were increased, while Lvsp and  $\pm dp/dt_{max}$  was decreased; there were statistical significant difference ( $P<0.01$  or  $P<0.05$ ). Compared with model group, Lvsp levels of Practolol oral solution high-dose, medium-dose and low-dose groups were increased, while LDH activities were decreased; the serum contents of BNP was decreased in Practolol oral solution medium-dose and low-dose groups; the contents of cTn I was decreased in Practolol oral solution high-dose group; HR of Practolol oral solution medium-dose group was increased; there were statistical significant difference ( $P<0.01$  or  $P<0.05$ ). CONCLUSIONS: Practolol oral solution can significantly improve cardiac dynamics and serum biochemical indicator in rats with chronic heart failure.

**KEYWORDS** Practolol oral solution; Rats; Chronic heart failure; Cardiac dynamics

[21] Fassbender K, Rossol S, Kammer T, et al. Proinflammatory cytokines in serum of patients with acute cerebral ischemia: kinetics of secretion and relation to the extent of brain damage and outcome of disease[J]. *J Neurol Sci*, 1994, 122(2): 135.

[22] Saito K, Suyama K, Nishida K, et al. Early increases in TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-1 $\beta$  levels following transient cerebral ischemia in gerbil brain[J]. *Neurosci Lett*, 1996, 206(2/3): 149.

[23] 柳青, 李风雷, 黄本友. 核因子- $\kappa$ B在局部脑缺血再灌注损伤大鼠脑组织中的表达[J]. 卒中与神经疾病, 2002, 9(2): 104.

[24] 刘德红, 陈燕启, 杨光田. 左旋四氢巴马汀在大鼠全脑缺血再灌注时对核因子- $\kappa$ B表达的影响[J]. 中华老年医学杂志, 2004, 23(3): 205.

[25] 冯春生, 麻海春, 岳云, 等. 异丙酚对大鼠局灶性脑缺血再灌注时核因子- $\kappa$ B的活化和炎症因子表达的影响[J]. 中华医学杂志, 2004, 84(24): 2 110.

\* 副主任药师。研究方向: 中药制剂与药理学。E-mail: zxj15093850999@126.com

(收稿日期: 2014-02-12 修回日期: 2014-04-27)

(编辑: 张静)

心得宁口服液是由人参、丹参、薤白、葶苈子、茯苓等5味中药组成,用现代科学方法精制而成的纯中药口服液。该方由张仲景著述的《金匮要略》瓜蒌薤白汤,结合多年临床经验化裁而成,具有补气、活血、理气、宽胸、通阳、散结、祛湿、健脾利水之功;临床用于冠心病、高血压性心脏病、风湿性心脏病、肺原性心脏病、心肌病等引起的心功能不全<sup>[1]</sup>及慢性心力衰竭等疗效较好。为探究其疗效原理,笔者通过大鼠慢性心衰模型考察心得宁口服液对模型大鼠心脏动力学和血清脑钠素/脑钠肽(BNP)、心肌肌钙蛋白I(cTn I)、乳酸脱氢酶(LDH)水平的影响<sup>[2-5]</sup>,以期为后续实验提供依据。

## 1 材料

### 1.1 仪器

FA2204B型电子天平、YP1201N型电子秤(上海精密科学仪器有限公司);YH-4型生理压力传感器(北京航天医学工程研究所);TDL-40B型台式低速自动平衡离心机(长沙湘智离心机仪器有限公司);ALC-V9型动物呼吸机(上海奥尔科特生物科技有限公司);BL-820型生物机能实验系统(成都泰盟科技有限公司);HWS12型电热恒温水浴锅(上海一恒科学仪器有限公司);UV1000型紫外-可见分光光度计(上海天美科学仪器有限公司);680型酶标仪(美国Bio-Rad公司);可调式移液器(上海雷勃分析仪器有限公司)。

### 1.2 药品与试剂

心得宁口服液(解放军152中心医院,批号:120514,规格:10 ml/瓶);芪苈强心胶囊(石家庄以岭药业股份有限公司,批号:120803,规格:0.3 g/粒);羧甲基纤维素钠(CMC-Na,天津市福晨化学试剂厂,批号:20090826);氯化钠注射液(河南双鹤华利药业有限公司,批号:A12102603,规格:100 ml/瓶);注射用青霉素钠无菌粉末(华北制药股份有限公司,批号:C1110823,规格:0.48 g/瓶);水合氯醛(天津市光复精细化工研究所,批号:20120707);甲醛溶液(分析纯,烟台市双双化工有限公司,批号:20120903);LDH试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号:20121225);BNP、cTn I酶联免疫吸附(ELISA)试剂盒(美国RD公司,批号分别为20121201A、20130101A)。

### 1.3 动物

清洁级Wistar大鼠,♂,体质量200~220 g,由河北省动物实验中心提供(实验动物生产合格证号:1210018)。

## 2 方法

### 2.1 心得宁口服液的制备

取人参、丹参、薤白、葶苈子、茯苓中药加8倍量水煎煮3次,每次煮沸40 min,过滤合并3次煎液,浓缩至相对密度1.15~1.30(80 ℃);室温时加入乙醇边加边搅拌,使含乙醇量为60%,放置24 h以上,上清液回收乙醇至无醇味;加入单糖浆,并调节pH至5.0~7.0,再加水成搅匀静置,滤过,灌装于10 ml口服液瓶,100 ℃灭菌30 min即得(每支含生药相当于10.5 g)。由预实验可知,心得宁口服液对大鼠的半数致死剂量(LD<sub>50</sub>)为100 ml/kg。因此,以5、10、20 ml/kg为实验灌胃(ig)剂量。芪苈强心胶囊成人口服日用量为3.6 g,按体表面积计算法和不同给药途径的剂量换算,选择0.6 g/kg为大鼠ig剂量。

### 2.2 复制模型与分组给药<sup>[6-9]</sup>

参考文献<sup>[1]</sup>复制模型。大鼠ip 1%戊巴比妥钠(40 mg/kg)麻醉,剑突下腹正中切口,分层打开腹腔,在肾动脉水平以上钝性游离腹主动脉,将7号针头平行置于腹主动脉上,用0号

手术丝线将腹主动脉和针头一同结扎,然后缓慢将针头撤出,使大鼠腹主动脉直径缩窄为0.7 mm左右,分层关腹,以复制大鼠慢性心衰模型;术后ip青霉素,每天1次,连续6 d,预防感染。假手术组开腹后将手术丝线穿过腹主动脉,不结扎。72只Wistar大鼠随机均分为6组,即假手术(等容生理氯化钠溶液)组、模型(等容生理氯化钠溶液)组、芪苈强心胶囊(0.6 g/kg)组与心得宁口服液高、中、低剂量(20、10、5 ml/kg)组,复制模型成功4周后ig给药,每天1次,连续6周。各组大鼠均在每天上午给药、下午喂饲。

### 2.3 指标的测定<sup>[7-10]</sup>

2.3.1 各组大鼠心脏动力学指标检测。末次给药1 h后(禁食不禁水12 h),大鼠用20%乌拉坦(1 g/kg)ip麻醉后,固定于实验台,分离右颈总动脉,远端结扎,近端夹闭血管,在动脉壁剪一小口,插入直径为1 mm带肝素的心导管,经压力转换器连接多导生理记录仪,缓慢推进导管,观察示波器,当出现左室波型后停止推进,稳定2 min后记录心率(HR)、左室收缩内压(Lvsp)、左室舒张末压(Lvedp)、左室内压最大变化速率( $\pm dp/dt_{max}$ )等。

2.3.2 各组大鼠血清BNP、cTn I、LDH水平的检测。左室舒、缩功能测定完后,股动脉放血处死大鼠,取血分离血清按照说明书测定血清LDH、BNP、cTn I水平。

## 3 结果

### 3.1 各组大鼠心脏动力学指标检测

与假手术组比较,模型组大鼠心脏HR减慢,Lvsp、 $\pm dp/dt_{max}$ 均降低,心脏Lvedp升高,差异有统计学意义( $P<0.01$ 或 $P<0.05$ ),表明复制慢性心衰模型成功。与模型比较,芪苈强心胶囊组与心得宁口服液中剂量组大鼠HR增加,芪苈强心胶囊组与心得宁口服液高、中、低剂量组Lvsp升高,芪苈强心胶囊组 $-dp/dt_{max}$ 升高,差异有统计学意义( $P<0.01$ 或 $P<0.05$ )。各组大鼠心脏动力学指标检测结果见表1(表中,1 mm Hg=0.133 kPa)。

表1 各组大鼠心脏动力学指标检测结果( $\bar{x} \pm s, n=12$ )

Tab 1 Cardiac dynamics index of rats each group ( $\bar{x} \pm s, n=12$ )

组别	剂量	HR, 次/min	Lvsp, mm Hg	Lvedp, mm Hg	dp/dt <sub>max</sub> , mm Hg/s	-dp/dt <sub>max</sub> , mm Hg/s
假手术组		358.4±18.8	166.6±13.1	50.2±12.3	1 711±157	1 588±177*
模型组		334.5±24.4*	144.2±23.9*	65.5±17.7*	1 497±265*	1 440±176**
芪苈强心胶囊组	0.6 g/kg	356.0±18.3*	165.3±5.6**	56.0±11.2	1 655±105	1 540±118*
心得宁口服液高剂量组	20 ml/kg	344.2±21.0	164.0±17.6*	61.0±26.0	1 591±227	1 502±156
心得宁口服液中剂量组	10 ml/kg	353.8±18.9*	164.6±20.5*	59.0±17.3	1 595±307	1 534±208
心得宁口服液低剂量组	5 ml/kg	334.5±24.4	154.8±14.7*	57.4±13.9	1 550±215	1 503±231

注:与假手术组比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ;与模型组比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$

Note: vs. sham operation group, \* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$ ; vs. model group, \* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$

### 3.2 各组大鼠血清BNP、cTn I、LDH水平的检测

与假手术组比较,模型组大鼠血清BNP、cTn I含量增加,LDH活性增强,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),表明模型复制成功。与模型比较,芪苈强心胶囊组与心得宁口服液中、低剂量组大鼠血清BNP含量减少,芪苈强心胶囊组与心得宁口服液高剂量组大鼠血清cTn I含量减少,芪苈强心胶囊组与心得宁口服液高、中、低剂量组大鼠血清LDH活性减弱,差异有统

计学意义( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ )。各组大鼠血清BNP、cTn I、LDH水平的检测结果见表2。

表2 各组大鼠血清BNP、cTn I、LDH水平的检测结果( $\bar{x} \pm s, n=12$ )

Tab 2 The serum levels of BNP, cTn I and LDH in rats each group( $\bar{x} \pm s, n=12$ )

组别	剂量	BNP, pg/ml	cTn I, ng/ml	LDH, U/L
假手术组		347.9 ± 13.2	2.573 ± 0.372	1 963 ± 288
模型组		463.7 ± 164.4*	4.010 ± 1.051*	2 531 ± 289*
芪苈强心胶囊组	0.6 g/kg	350.8 ± 34.6 <sup>#</sup>	2.625 ± 0.752 <sup>##</sup>	2 097 ± 272 <sup>##</sup>
心得宁口服液高剂量组	20 ml/kg	383.9 ± 80.4	2.675 ± 0.901 <sup>##</sup>	2 235 ± 339 <sup>##</sup>
心得宁口服液中剂量组	10 ml/kg	355.6 ± 39.5 <sup>#</sup>	3.544 ± 1.648	2 111 ± 313 <sup>##</sup>
心得宁口服液低剂量组	5 ml/kg	357.1 ± 56.3 <sup>#</sup>	3.834 ± 1.480	2 078 ± 236 <sup>##</sup>

注:与假手术组比较,\* $P < 0.05$ ;与模型组比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$ ,<sup>##</sup> $P < 0.01$

Note: vs. sham operation group, \* $P < 0.05$ ; vs. model group, <sup>#</sup> $P < 0.05$ , <sup>##</sup> $P < 0.01$

#### 4 讨论

慢性心衰属于中医心悸、怔忡、水肿、喘证、痰饮、胸痹等范畴,心气阴虚、心脾肾阳虚是病理基础,瘀血、痰浊、水饮为标,血脉瘀滞为中心病理环节。心得宁口服液中人参、丹参为君药,《名医别录》有云:人参为调中、止消渴、通血脉、破坚疾、令人不忘,以其主补五脏、安精神、定魂魄;其甘温,能补肺中之气,肺气旺则四脏之气皆旺;助肺气而通经活血,乃气中之血药。丹参活血化瘀与人参共为君;薤白通阳散结,行气导滞,用于胸痹疼痛为臣;葶苈子消肿行水为佐;茯苓健脾祛湿利水为使。5味药合用,具有补气活血、理气、宽胸、通阳、散结、祛湿利水之功。临床多用于冠心病、高血压性心脏病、风湿性心脏病、肺原性心脏病及心肌病等引起的心功能不全的治疗。

本研究结果表明,采用腹主动脉缩窄法复制慢性心衰大鼠模型成功。与假手术组比较,模型组大鼠HR减少,左室收缩内压(Lvsp)、左室内压最大变化速率( $\pm dp/dt_{max}$ )降低,左室舒张末压(Lvedp)升高,BNP、cTn I含量增加,LDH活性增强,差异均具有统计学意义( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ )。与模型组比较,心得宁口服液高、中、低剂量组大鼠Lvsp升高,LDH活性

减弱;中、低剂量组大鼠血清BNP含量减少;高剂量组大鼠血清cTn I含量减少;中剂量组大鼠HR增加,差异均具有统计学意义( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ )。研究表明,心得宁口服液具有明显改善大鼠慢性心衰的作用。本研究为心得宁口服液的临床应用提供了依据。

#### 参考文献

- [1] 闻立君,王金,陈景超,等.丹参配伍人参抗缺血性心脏病研究进展[J].黑龙江医药,2012,25(5):678.
- [2] 张艳,廖佳丹,王彩玲.益气活血利水不同配伍对慢性心衰大鼠MMP-9影响的实验研究[M].时珍国医国药,2012,23(8):1 937.
- [3] 丁永芳,彭蕴茹,沈明勤,等.瓜蒌薤白汤抗心肌缺血有效部位的筛选:II[J].中药材,2010,33(9):1 466.
- [4] 杨欣国,李波.心力衰竭的程度分类和危重度心衰的诊断与治疗[J].心脏杂志,2005,17(1):89.
- [5] 严晓红,徐江.心力衰竭模型的制备[M].北京:高等教育出版社,2004:637-642.
- [6] 薛飞,郝莉,唐波,等.参附提取物抗大鼠慢性心衰模型研究[J].中药药理与临床,2007,23(5):41.
- [7] 石海莲,张蓓蓓,刘燕,等.左前肢血压法动态观察腹主动脉缩窄大鼠的血压变化[J].中国药理学通报,2008,24(6):830.
- [8] 董晓蕾,赵智明,焦东东,等.卡托普利对腹主动脉缩窄大鼠血浆心房利钠肽水平的影响[J].现代中西医结合杂志,2010,19(16):1 969.
- [9] 莫新玲,谢福生,严冬雪,等.冠状动脉结扎与腹主动脉缩窄所致慢性心力衰竭大鼠模型比较[J].华夏医学,2009,22(1):4.
- [10] 岳燕军,董存元,陈素娟.血清BNP、cTn I及心肌酶谱水平检测在心力衰竭患者中的应用价值[J].海南医学,2013,24(1):56.

(收稿日期:2014-03-02 修回日期:2014-05-13)

(编辑:张 静)

## 国家卫生和计划生育委员会副主任王培安出席第十一届人口与发展南南合作部长级国际会议

本刊讯 由人口与发展南南合作伙伴组织(简称“伙伴组织”)和印度卫生与家庭福利部联合举办的第十一届人口与发展南南合作部长级国际会议于2014年11月25-26日在印度首都新德里举行。本届会议的主题是:投资于人口红利。来自伙伴组织成员国负责人口事务的部长及高级官员,联合国机构、国际组织和非政府组织的代表,以及专家学者共约250人参会。国家卫生和计划生育委员会副主任王培安率代表团出席本届部长级会议。

王培安副主任在会议开幕式讲话中指出,计划生育不仅有利于促进健康水平的提高,同时也有利于促进经济的快速发展。在过去的30多年里,中国一手抓人口和计划生育工作,一方面抓经济发展,成为人口红利的受益者。中国愿意在投

资于人口红利方面与其他发展中国家进行经验分享和战略研讨。

会议通过了旨在投资于人口红利方面加强南南合作的《德里宣言》。宣言充分肯定伙伴组织成员国20年来在贯彻执行国际人口与发展大会行动纲领方面取得的成就,强调在2014年后将继续遵循该行动纲领的目标和原则,强调人口红利作为关键的机会窗口对于提高人口、健康和经济社会发展水平的重要性。宣言敦促伙伴组织成员国通过经验共享、能力建设、技术交流、政策对话以及伙伴关系建立等南南合作方式,促进伙伴组织成员国充分享受人口红利。

第十二届人口与发展南南合作部长级国际会议将于2015年11月在孟加拉国首都达卡举行。