

黄芪保心汤对心肌梗死后心衰大鼠心室重构及相关炎性因子影响的研究

张庆¹, 刘敏¹, 梁田¹, 刘孟¹, 张培影²

1. 徐州市中医院心内科, 江苏 徐州 221000; 2. 徐州市中心医院, 江苏 徐州 221000

[摘要] 目的: 探讨黄芪保心汤对心肌梗死后心衰大鼠心室重构及改善心功能的作用。方法: 将120只SD大鼠随机分为假手术组(20只)和造模组(100只), 假手术组仅穿线, 不结扎前降支(LAD), 模型组结扎LAD, 饲养4周后, 假手术组剩余14只, 模型组通过彩超验证造模成功65只, 随机分为: 卡托普利组给予6.75 mg/(kg·d)的卡托普利, 黄芪保心汤低、中、高剂量组分别给予5.67 g/(kg·d)、11.34 g/(kg·d)、22.68 g/(kg·d)的黄芪保心汤, 模型组给予等量蒸馏水, 每组13只。喂药4周后, 观察大鼠一般情况, 用酶联免疫吸附实验(ELISA)法来检测各组大鼠血清N末端脑钠肽前体(NT-ProBNP)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、心肌基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的变化; 通过HE染色观察心肌组织形态结构改变。结果: 与假手术组比较, 模型组大鼠血清NT-proBNP、IL-6、TNF- α 、MMP-2、MMP-9数值均升高($P < 0.01$); 心肌细胞排列紊乱, 大量纤维组织增生。与模型组比较, 黄芪保心汤各组均可以不同程度地降低血清NT-pro BNP、IL-6、TNF- α 、MMP-2、MMP-9含量($P < 0.05$, $P < 0.01$); 心肌细胞排列整齐、纤维组织增生减轻($P < 0.05$, $P < 0.01$)。黄芪保心汤低、中、高剂量组呈现量效正向关系。结论: 黄芪保心汤对心梗后心衰大鼠炎症因子IL-6、TNF- α 和心肌基质金属蛋白酶MMP-2、MMP-9有调控作用, 可改善心脏形态结构和心肌重构, 提高心功能。

[关键词] 心力衰竭; 黄芪保心汤; 心室重构; 炎性因子; 动物实验; 大鼠

[中图分类号] R285.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2019) 03-0008-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2019.03.003

Study on the Effect of Huangqi Baoxin Tang on Ventricular Remodeling and Related Inflammatory Factors in Rats with Heart Failure After Myocardial Infarction

ZHANG Qing, LIU Min, LIANG Tian, LIU Meng, ZHANG Peiying

Abstract: **Objective:** To investigate the effect of Huangqi Baoxin tang on ventricular remodeling and cardiac function improvement in rats with heart failure after myocardial infarction. **Methods:** Divided 120 SD rats randomly into the sham operation group(20 rats) and the modeling group(100 rats). The sham operation group was only given threading and did not ligature the left anterior descending(LAD), and the model group had LAD ligated. After 4 weeks of feeding, 14 rats remained in the shame group, and 65 models were successfully completed in the model group by color Doppler ultrasound. These 65 rats were randomly divided into the captopril group given 6.75 mg/(kg·d) of captopril and the groups of low-dose, medium-dose and high-dose of Huangqi Baoxin tang given 5.67 g/(kg·d), 11.34 g/(kg·d), 22.68 g/(kg·d) of Huangqi Baoxin tang, respectively; and the model group was given equal amount of distilled water, 13 rats in each group. After 4 weeks of drug administration, observed the general conditions of rats; detected the changes of serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-ProBNP), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), myocardial matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and matrix metalloproteinase-9(MMP-9) by applying enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA); and observed the changes of myocardial tissue morphology by HE staining. **Results:** Compared with the sham operation group, the values of serum NT-proBNP, IL-6, TNF- α , MMP-2, and MMP-9 in the model group were increased($P < 0.01$); the myocardial cells were in a disorder and a large number of fibrous tissues proliferated. Compared with the model group, the amount of serum NT-pro BNP, IL-6, TNF- α , MMP-2 and MMP-9 in groups of Huangqi Baoxin tang with different dose was

[收稿日期] 2018-07-22

[作者简介] 张庆(1981-), 男, 主治中医师, 研究方向: 心血管疾病治疗。

[通信作者] 张培影, E-mail: ZPY58@126.com。

decreased at different degree ($P < 0.05$, $P < 0.01$); the myocardial cells were arranged in line and the fibrous tissue proliferation was alleviated ($P < 0.05$, $P < 0.01$). There was a positive dose-effect relationship showing in the groups of low-dose, medium-dose and high-dose of Huangqi Baoxin tang. **Conclusion:** The application of Huangqi Baoxin tang can regulate inflammatory factors of IL-6 and TNF- α , myocardial matrix metalloproteinases of MMP-2 and MMP-9 in rats with heart failure after myocardial infarction. It can improve cardiac morphological structure and myocardial remodeling, and strengthen cardiac function.

Keywords: Heart failure; Huangqi Baoxin tang; Ventricular remodeling; Inflammatory factors; Animal experiment; Rats

心力衰竭为多种心血管疾病的最终转归,临床上对其研究在改善症状、明确发病机制等方面均有很大的进步,治疗手段也层出不穷,但这仍然不能明显改变心衰患者的预后和降低死亡率^[1]。黄芪保心汤为治疗心力衰竭的经验用方,在前期的临床和基础研究中,均证实黄芪保心汤能够改善心衰症状,延缓心肌重构^[2-5]。本实验通过对大鼠冠脉结扎,复制心衰模型。使用酶联免疫吸附实验(ELISA)法来检测各组大鼠血清白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和心肌基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)变化;通过HE染色观察心肌组织形态结构改变。探讨黄芪保心汤通过对炎症因子IL-6、TNF- α 和MMP-2、MMP-9的调控,达到抑制心室重构,改善心功能的作用。

1 材料

1.1 实验动物 雄性 SPF 级 SD 大鼠,8 周龄,购买自上海西普尔-必凯实验动物有限公司,大鼠体质量为(200 \pm 20)g,动物合格证号:SCXK(沪)2013-0016。于徐州医科大学动物实验中心分笼饲养,用北京阜康生物科技有限公司提供的实验动物专用饲料饲养。

1.2 实验药物及配制 黄芪保心汤(黄芪 30 g,党参 20 g,丹参 15 g,连翘、牡丹皮、麦冬、当归各 12 g,鳖甲 9 g,桂枝、五味子各 6 g)购自江苏颐海药业股份有限公司,规格:每瓶 200 mL,含生药量 0.63 g/mL。卡托普利片购自中美上海施贵宝制药有限公司,规格:每片 25 mg。水合氯醛购自国药集团化学试剂有限公司,规格:每瓶 250 g。肝素钠注射液购自江苏万邦生化医药股份有限公司,规格:2 mL/12 500 IU)。

①黄芪保心汤流浸膏:黄芪保心汤药物原液减压浓缩为 1.89 g/mL 流浸膏;②卡托普利溶液:将卡托普利(25 mg/片)研磨后用去离子水溶解成 0.7 mg/mL 溶液;③肝素钠注射液:在 48 mL 0.9% 的氯化钠注射液中加入 2 mL 肝素钠注射液,配成每毫升含 250 IU 的肝素钠注射液备用;④10%水合氯醛:在 100 mL 0.9% 的氯化钠注射液中加入 10 g 水合氯醛,充分溶解后避光备用。

1.3 实验试剂 甲醛(南京化学试剂有限公司);异氟烷(河北一品制药有限公司);中性树胶(国药集团);大鼠 cTnI ELISA 检测试剂盒(上海心语生物科技有限公司);大鼠 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)ELISA 检测试剂盒(LS Bio 公司);大鼠 IL-6

ELISA 检测试剂盒、大鼠 TNF- α ELISA 检测试剂盒(Abcam 公司);大鼠 MMP-2 ELISA 检测试剂盒、大鼠 MMP-9 ELISA 检测试剂盒(上海信裕生物科技有限公司);HE 染色试剂(湖北百奥斯生物科技有限公司);高分辨率小动物超声系统(Visual Sonics 公司);电子分析天平[赛多利斯科学仪器(北京)有限公司];低速离心机(安徽中科中佳科学仪器有限公司);冷冻离心机(德国 Eppendorf 公司);超低温冰箱(美国 Thermo Scientific 公司);麻醉机(MIDMARK 公司);病理组织漂烘仪(常州市中威电子仪器有限公司);旋转石蜡切片机(Thermo fisher 公司);显微镜(Olympus 公司)

1.4 动物分组及模型制备 120 只 SD 雄性大鼠随机分假手术组 20 只,仅穿线不结扎前降支(LAD);100 只结扎 LAD。4 周后假手术组死亡 6 只,剩余 14 只;造模死亡 35 只,将剩余大鼠随机分为模型组、卡托普利组、黄芪保心汤低剂量组(低剂量组)、黄芪保心汤中剂量组(中剂量组)、黄芪保心汤高剂量组(高剂量组),每组 13 只。

急性心肌梗死大鼠模型的建立方法^[6]为:①麻醉:雄性大鼠术前禁食 12 h,自由饮水,在无创吸入麻醉系统辅助下,将通气速率设定为 1.5~2 L/min,吸入 2% 的异氟烷麻醉,记录 II 导联心电图。②LAD 结扎:在麻醉药起效后,将小鼠放于试验台,在胸骨左缘 2~3 cm 处 4~5 肋间用眼科剪水平做一长约 1~2 cm 纵行切开,钝性分离胸大肌和胸小肌,在切口周围做一间断褥式荷包缝合,缝线暂时不收紧。在蚊式止血钳的协助下,在第 4 肋间隙切口处,将胸膜和心包膜穿透,将胸腔撑开同时顺时针方向压低左侧胸壁,心尖部朝向胸壁开口,用左手食指和拇指将心脏挤出胸外。在左心耳下缘 2~3 cm,用带 6/0 不可吸收线的小圆针结扎左冠脉,心尖瞬间变白,将心脏迅速送入胸腔,收紧荷包,挤压胸壁排除胸腔气体,将胸腔关闭。脱离麻醉后待大鼠苏醒后送入具有保暖措施的鼠笼内。③假手术组大鼠采用相同手术方法,LAD 动脉只穿线不结扎。④术后 24 h 抽取大鼠尾静脉血检测血清肌钙蛋白 I (Cardiac Troponin I, cTnI)水平,判断心梗造模是否成功。⑤术后常规给予青霉素 2 \times 10⁶ U/kg 腹腔注射 7 天抗炎治疗。⑥术后常规饲养 4 周,心梗后心衰大鼠动物模型建立,将合格的心衰模型大鼠按分组给药。

1.5 心梗模型制备成功判断方法 ELISA 法检测血清中 cTnI

水平, LAD 结扎 24 h 后, 在大鼠尾静脉抽取 0.5 mL 静脉血, 与 0.5 mL 组织裂解缓冲液混合, 4 °C 匀浆, 4 °C 离心 10 min (2 000 r/min), 将上清液再次 4 °C 离心 30 min (12 000 r/min), 回收上清液, 操作步骤按 cTnI 的 ELISA 法检测试剂盒说明书执行, 计算出 cTnI 水平, cTnI 数值高于假手术组上限数值的 3 倍为有意义, 证明心梗模型制备成功。

1.6 各组大鼠给药方法 手术后第 5 周按分组给药, 用药各组大鼠按人鼠剂量的换算公式: 给药剂量(g/kg)=给出的人的剂量(g)×系数(0.018)/大鼠体质量(kg)^[1], 连续灌胃 4 周, 每天 1 次, 4 周后检测相关指标。假手术组: 正常饮食+等剂量蒸馏水; 模型组: 正常饮食+等剂量蒸馏水; 卡托普利组: 正常饮食+卡托普利 6.75 mg/(kg·d); 低剂量组: 正常饮食+黄芪保心汤 5.67g/(kg·d); 中剂量组: 正常饮食+黄芪保心汤 11.34 g/(kg·d); 高剂量组: 正常饮食+黄芪保心汤 22.68 g/(kg·d)。

1.7 心衰模型制备成功判断方法 ①准备: 大鼠术后饲养 4 周后, 在心功能检测的前 1 天, 用脱毛膏将大鼠胸部脱毛备皮。②麻醉: 将模型组大鼠置于体积为 2 L 的小动物麻醉室内, 在麻醉机辅助下, 吸入 2% 的异氟烷(通气速率 1.5 ~ 2 L/min)麻醉, 麻醉生效后, 将大鼠仰卧位固定在温度为 40 °C 的恒温台, 将电极板涂上导电胶, 用胶布将大鼠四肢固定在上面, 通过生理信息采集器实时跟踪大鼠体温、心率、呼吸等生理指标, 需将大鼠心率控制在 400 ~ 500 次/min。③运用高分辨率小动物超声检测系统及高频探头(探头频率 21 MHz, 测定速率 200 mm/s, 测定深度 3 cm)以二维成像模式测量相关指标, 取 5 个心动周期所测得的平均值为最终测定值, 模型组中 LVEF < 45% 的大鼠即为心衰模型。

1.8 观察各组大鼠一般情况及指标检测 分 3 次(实验开始、成模后及给药 4 周后)记录各组大鼠的一般情况, 包括精神状态、活动、反应情况、大便、皮毛、水肿情况、呼吸、体质量、心率等一般情况。检测各组 NT-proBNP、IL-6、TNF-α、MMP-2、MMP-9 的变化。对各组大鼠心肌组织进行病理切片、HE 染色, 通过电镜观察心肌组织形态及超微结构的改变。

1.9 统计学方法 采用 SPSS17.0 软件进行统计分析。计量资料数据采用($\bar{x} \pm s$)表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各大鼠血清中 cTnI 水平 假手术组大鼠平均 cTnI 水平为 (0.83 ± 0.17) ng/mL, 造模大鼠 cTnI 平均为 (4.19 ± 0.22) ng/mL, 2 组差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且高于假手术组的 3 倍, 冠状动脉结扎手术成功率为 100%。

2.2 各组大鼠治疗前后症状积分的比较 见表 1。各组大鼠在实验前症状积分没有差异 ($P > 0.05$)。造模后 4 周, 与假手术组比较, 其余组大鼠的症状积分均明显下降 ($P < 0.05$), 提示造模成功; 治疗 4 周后, 与模型组比较, 黄芪保心汤各剂量组及卡托普利组大鼠的症状积分均上升 ($P < 0.05$); 与卡托普利组比

较, 黄芪保心汤各剂量组大鼠症状积分均上升 ($P < 0.05$)。

表 1 各组大鼠治疗前后症状积分的比较($\bar{x} \pm s$) 分

组别	n	实验前	造模后 4 周	用药后 4 周
假手术组	14	30.0 ± 0.0	26.2 ± 1.34	28.4 ± 1.03
模型组	13	30.0 ± 0.0 ^①	16.2 ± 1.53 ^②	16.5 ± 2.90 ^②
卡托普利组	13	30.0 ± 0.0 ^①	16.3 ± 1.19 ^②	19.3 ± 1.05 ^③
低剂量组	13	30.0 ± 0.0 ^①	16.2 ± 1.31 ^②	21.5 ± 0.88 ^{③④}
中剂量组	13	30.0 ± 0.0 ^①	16.3 ± 1.45 ^②	23.4 ± 1.53 ^{③④}
高剂量组	13	30.0 ± 0.0 ^①	16.2 ± 1.40 ^②	25.2 ± 1.23 ^{③④}

与假手术组比较, ① $P > 0.05$, ② $P < 0.05$; 与模型组比较, ③ $P < 0.05$; 与卡托普利组比较, ④ $P < 0.05$

2.3 各组大鼠血清 NT-proBNP、ST2、IL-6、TNF-α 含量比较 见表 2。与假手术组比较, 模型组大鼠血清 NT-proBNP、ST2、IL-6 及 TNF-α 含量均明显升高 ($P < 0.01$)。与模型组比较, 各治疗组大鼠血清 NT-proBNP、ST2、IL-6 及 TNF-α 含量均降低, 黄芪保心汤高、中剂量组下降更显著 ($P < 0.05$), 低、中、高剂量组呈现量效依赖性关系。与卡托普利组比较, 高剂量组大鼠血清 NT-proBNP、ST2、IL-6 及 TNF-α 含量差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 2 各组大鼠血清 NT-proBNP、ST2、IL-6、TNF-α 含量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	NT-proBNP(pg/mL)	ST2(ng/mL)	IL-6(ng/mL)	TNF-α(ng/mL)
假手术组	14	345.32 ± 21.95	684.52 ± 79.77	0.215 ± 0.053	0.101 ± 0.052
模型组	13	492.21 ± 36.50 ^①	1115.42 ± 183.34 ^①	0.322 ± 0.042 ^①	0.329 ± 0.079 ^①
卡托普利组	13	384.81 ± 32.93 ^②	825.78 ± 76.17 ^②	0.276 ± 0.046 ^②	0.220 ± 0.045 ^②
低剂量组	13	411.95 ± 24.95 ^②	878.82 ± 73.90 ^②	0.282 ± 0.031 ^②	0.232 ± 0.032 ^②
中剂量组	13	387.63 ± 27.21 ^②	856.64 ± 70.87 ^②	0.271 ± 0.032 ^②	0.217 ± 0.041 ^②
高剂量组	13	383.23 ± 21.60 ^{②③}	825.61 ± 62.32 ^{②③}	0.268 ± 0.023 ^{②③}	0.203 ± 0.046 ^{②③}

与假手术组比较, ① $P < 0.01$; 与模型组比较, ② $P < 0.05$; 与卡托普利组比较, ③ $P > 0.05$

2.4 各组大鼠血清 MMP-2、MMP-9 含量比较 见表 3。与假手术组比较, 模型组大鼠血清 MMP-2、MMP-9 含量均明显升高 ($P < 0.01$); 治疗组各组血清 MMP-2、MMP-9 含量与模型组相比较均有降低, 黄芪保心汤高、中剂量组下降更显著 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 黄芪保心汤低、中、高剂量组呈现量效依赖性关系, 且高剂量组效果最佳, 与卡托普利组比较无显著性差异 ($P > 0.05$)。

2.5 各组大鼠心肌组织形态学变化 见图 1。假手术组大鼠心肌组织形态无异常, 心肌纤维排列比较均匀有序, 横纹显示比较清晰, 心肌和内膜细胞连续性比较完整, 胞核居于中间, 胞浆着色也非常的均匀, 大小适中, 没有肥大, 间质水肿不明显, 细胞水肿没有出现, 炎性细胞浸润也没有出现, 整体上切片比较均匀, 从组织学上来讲, 没有发现明显的异常。与假手

术组比较,模型组大鼠发现大量的心肌细胞坏死和心肌纤维化区域,以左室内膜下及肌层更突出,只有少许的心肌细胞存在于其内及边缘,组织内的血管出现充血水肿,同时炎性细胞也存在浸润,肉芽组织构象在部分区域内可被发现,瘢痕修复现象也有发生,周围心肌细胞排列非常的紊乱,并出现代偿性肥大现象。与模型组比较,卡托普利组病变区的组织有明显的改善。心肌纤维化区域可见有明显的缩小,部分区域成分枝状包绕心肌细胞,周围心肌细胞有轻微的水肿,大多数的肌纤维排列都比较整齐,炎性细胞浸润较模型组也有明显改善,周围血管充血比较轻微。低剂量组病变相较于模型组略有轻微改善,纤维化缩小不是很明显,仍然可以见到大范围的坏死心肌及纤维化现象,炎性浸润依然存在,但较模型组好转,周围心肌细胞肥大,组织排列紊乱,血管依然明显充血。中剂量组组织学改善最明显,左心室梗死范围显著缩小,纤维化程度及区域更低,部分区域可见纤维组织围绕心肌细胞,部分心肌细胞

肥大,排列较整齐,少许炎性细胞浸润,周围血管扩张充血。高剂量组组织学改善也比较明显,左心室梗死区明显缩小,部分区域心肌细胞周围可见少许纤维化,心肌细胞排列尚可,少许炎性细胞浸润。

表3 各组大鼠血清MMP-2、MMP-9含量比较($\bar{x} \pm s$) ng/mL

组别	n	MMP-2	MMP-9
假手术组	14	0.98 ± 0.13	1.15 ± 0.12
模型组	13	3.88 ± 0.36 ^①	4.91 ± 0.38 ^①
卡托普利组	13	1.74 ± 0.23 ^③	1.73 ± 0.24 ^③
低剂量组	13	2.39 ± 0.25 ^②	2.33 ± 0.23 ^②
中剂量组	13	1.88 ± 0.31 ^③	1.96 ± 0.25 ^②
高剂量组	13	1.74 ± 0.29 ^③	1.73 ± 0.25 ^③

与假手术组比较,① $P < 0.01$;与模型组比较,② $P < 0.05$,③ $P < 0.01$

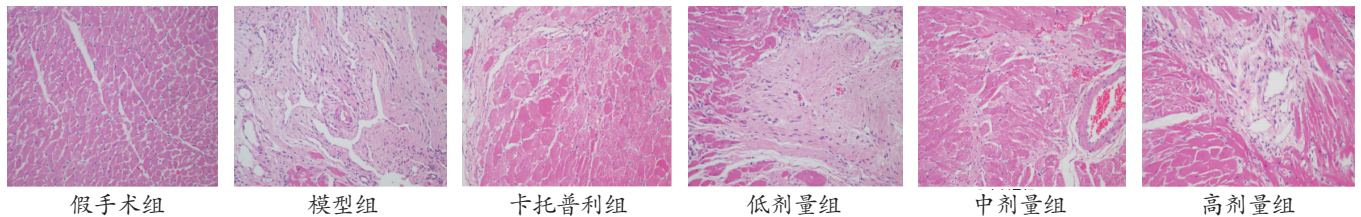


图1 各组大鼠心肌组织形态学变化(HE染色,×200)

3 讨论

NT-proBNP由proBNP裂解而成,在心肌细胞受到细胞伸拉等刺激后,proBNP裂解为NT-proBNP和BNP,NT-proBNP半衰期较长,能够更好的反应心衰情况,也更敏感。NT-proBNP主要在心室肌细胞内产生,当心室后负荷增加导致心室压力发生变化,心室壁的张力上升,NT-proBNP也随之增加。由于脑钠肽能够保钾排钠、利尿扩血管和抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(Renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS),减轻心脏的前后负荷,在心衰的初期,脑钠肽即对心脏发挥保护作用。在2017美国心脏病学会/美国心脏协会/美国心衰协会(ACC/AHA/HFERS)心衰指南中将NT-proBNP作为IA类证据,推荐其作为慢性心衰预后或者疾病严重性的评价指标^[7]。IL-6、TNF- α 作为细胞炎性因子,在心衰状态下,分泌异常增多,其与心功能异常有关。其中TNF- α 能够促进NO的释放,抑制心肌收缩功能,同时还可以促进神经酰胺的合成和增加OFR的生成,导致心肌细胞凋亡。IL-6、TNF- α 可以作为心衰预后的独立预测因子^[8]。本研究结果表明,与假手术组比较,模型组NT-proBNP、ST2、IL-6、TNF- α 数值明显增加,提示心衰模型复制成功。卡托普利组和高、中、低剂量组均能降低NT-proBNP、ST2、IL-6、TNF- α 数值,其中卡托普利组和保心汤高剂量组能够显著降低ST2数值,高、中剂量组对IL-6有显著作用。

心肌细胞外基质(Extracellular matrix, ECM)的堆积和纤维化及胶原纤维网的破坏是心室重塑的病理生理基础,适应性ECM重塑可引起心肌纤维化和心室扩张,导致心衰产生^[9]。基质金属蛋白酶家族(Matrix metalloproteinases, MMPs)由巨噬细胞分泌,是一组能够特异性降解ECM成分的酶家族,能够维持胶原网络系统动态平衡。在其家族中,MMP-2和MMP-9与心室重构关系密切,都有降解间质蛋白的能力^[10]。随着左心室扩大和心功能的下降,心肌MMPs的表达水平也呈时间依赖性增加,ECM结构和成分也同时改变,在心衰的失代偿期MMP-2和MMP-9的活性和含量增高。本研究发现,与假手术组比较,模型组大鼠血清MMP-2和MMP-9表达显著升高,与文献报道相一致,心衰模型复制成功。与模型组比较,卡托普利组和保心汤组均能够降低MMP-2和MMP-9的水平,其中卡托普利组和高、中剂量组能够显著降低MMP-2水平,卡托普利组能够显著降低MMP-9水平。这提示黄芪保心汤能够通过抑制MMP-2和MMP-9的表达来改善心肌重构。

随着心衰的发展,心脏出现代偿性反应,由于肌纤维和线粒体数量的增加,心脏的收缩力增强,但是心肌的毛细血管总数相对不足,单位重量的心肌收缩力下降。本实验通过HE染色发现,与假手术组比较,在模型组的左室内膜下及肌层有大量坏死的心肌细胞及大片纤维化区,只有少量心肌细胞残存在其内部及边缘,同时还可见到血管增生充血及炎性细胞浸

润,局部可见肉芽组织构象及瘢痕修复,周围的心肌细胞排列紊乱,同时细胞呈代偿性肥大,这与心衰病理改变一致。卡托普利组及黄芪保心汤高、中剂量能显著改善心衰心肌组织,能改明显缩小左心室梗死区,减轻心肌纤维化程度,部分区域心肌细胞周围可见少许纤维化,心肌细胞排列尚可,少许炎性细胞浸润,其中以中剂量组改善最显著。而低剂量组略有轻微改善,纤维化区域有少许缩小,但仍有大面积的心肌细胞坏死及纤维化,同时还伴少量炎性细胞浸润,周围心肌细胞肥大,排列无序。

综上,黄芪保心汤可以调控心梗后心衰大鼠炎性因子、心肌基质金属蛋白酶的激活,也能够改善其心脏形态结构、心肌重构。而炎性因子与心肌基质蛋白是心衰心室重构过程中关键的影响因素^[11-12],本研究团队认为黄芪保心汤抗心衰作用与心肌细胞代谢相关,可通过调控相关炎性因子,进而改善心肌重构,提高心功能。

[参考文献]

- [1] 王永霞,李丰涛.从痰饮论治慢性心力衰竭的思路与方法[J].中西医结合心脑血管病杂志,2011,9(1):111-112.
- [2] 郑义,张培影,孙蓉蓉,等.黄芪保心汤对扩张型心肌病大鼠心室重构的影响[J].中国中医急症,2016,25(4):583-587.
- [3] 卢磊,张培影,陈永刚,等.黄芪保心汤对阿霉素诱导扩张型心肌病大鼠心室重构的影响[J].南京中医药大学学报,2017,33(2):160-166.
- [4] 卢磊,张培影,刘晓丹,等.黄芪保心汤对扩张型心肌病心衰患者心功能及神经内分泌因子的影响[J].南京中医药大学学报,2018,34(2):123-127.
- [5] 刘贺,李志刚,张培影.黄芪保心汤治疗慢性心力衰竭合并高尿酸血症临床观察[J].中国中医急症,2017,26(9):1651-1654.
- [6] 杨文慧,郭涛,杨莉,等.大鼠急性心肌梗死模型的建立[J].中国老年学,2015,18(21):939-942.
- [7] 陈凤英.从指南到临床—再读2017ACC/AHA/HFSA心力衰竭处理指南[J].中华急诊医学杂志,2017,26(7):723-727.
- [8] 张述萍,成丽娟,王营.血清TNF- α 、IL-6、TGF- β 1水平与心力衰竭的关系探讨[J].中国临床研究,2009,22(3):260-261.
- [9] Li YY, Feng YQ, Kadokami T, et al. Myocardial extracellular matrix remodeling in transgenic mice overexpressing tumor necrosis factor alpha can be modulated by anti-tumor necrosis factor alpha therapy[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2000, 97(23): 12746.
- [10] Hornebeck W, Emonard H, Moboisse JC, et al. Matrix-directed regulation of pericellular proteolysis and tumor progression[J]. Semin Cancer Biol, 2002, 2(1): 231-241.
- [11] 郑欢,罗明.炎性细胞因子与急性心肌梗死后心室重构的关系[J].心血管病学进展,2007,28(2):208-211.
- [12] 汪砚雨,阎西艷.基质金属蛋白酶在心室重构及充血性心力衰竭中的地位[J].医药论坛杂志,2004,25(11):78-79.

(责任编辑:冯天保,钟志敏)