

本文引用:胡思远,李欣春,胡志希,梁昊.有氧运动联合参附注射液对心肌病心衰大鼠 NT-proBNP 的影响[J].湖南中医药大学学报,2018,38(6):641-644.

# 有氧运动联合参附注射液对心肌病心衰大鼠 NT-proBNP 的影响

胡思远<sup>1,2</sup>,李欣春<sup>2</sup>,胡志希<sup>2\*</sup>,梁昊<sup>2\*</sup>

(1.武汉体育学院,湖北 武汉 430079;2.湖南中医药大学,湖南 长沙 410208)

**[摘要]** **目的** 观察有氧运动联合参附注射液对心肌病心衰大鼠 N 末端脑钠素前体(NT-proBNP)的影响。**方法** 50 只 SD 大鼠随机选取 10 只作为对照组,其余 40 只腹腔注射盐酸多柔比星建立心肌病心衰模型。造模成功后,将造模存活大鼠随机分为模型组、参附注射液组、有氧运动组、有氧运动联合参附注射液组,每组 9 只。以上各组分别用生理盐水、参附注射液、有氧运动、有氧运动联合参附注射液干预 4 周,用 Elisa 法检测 NT-proBNP 指标。**结果** 成功复制心肌病心衰大鼠模型,有氧运动联合参附注射液组大鼠死亡率最低。模型组 NT-proBNP 水平较高,与其他各组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ );参附注射液组与有氧运动组 NT-proBNP 比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );有氧运动联合参附注射液组 NT-proBNP 水平明显降低,与参附注射液组、有氧运动组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 参附注射液、有氧运动均能降低 NT-proBNP 水平,对心衰有较好疗效,且有氧运动联合参附注射液的效果最佳,提示有氧运动联合参附注射液治疗心衰的方法值得研究和推广应用。

**[关键词]** 有氧运动;心衰;参附注射液;N 末端脑钠素前体

**[中图分类号]**R256.2;R285.5

**[文献标志码]**A

**[文章编号]**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2018.06.007

## Effect of Aerobic Exercise Combined with Shenfu Injection on NT-proBNP in Rats with Cardiomyopathy-Induced Heart Failure

HU Siyuan<sup>1,2</sup>, LI Xinchun<sup>2</sup>, HU Zhixi<sup>2\*</sup>, LIANG Hao<sup>2\*</sup>

(1. Wuhan Sports University, Wuhan, Hubei 4300079, China; 2. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

**[Abstract]** **Objective** To observe the effect of aerobic exercise combined with Shenfu injection on N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in rats with cardiomyopathy-induced heart failure. **Methods** The 50 SD rats were randomly selected 10 rats as the control group, and the others were built for the cardiomyopathy model by intraperitoneal injection of doxorubicin hydrochloride. After the model was successful, the model group was randomly divided into the model group, the Shenfu injection group, the aerobic exercise group and the aerobic exercise combined with the Shenfu injection group, 9 rats in each group. After 4 weeks intervention respectively with saline, Shenfu injection and aerobic exercise, NT-proBNP index was detected by Elisa method. **Results** Heart failure rats with cardiomyopathy were successfully established, aerobic exercise combined with Shenfu injection group showed the lowest mortality rate. The level of NT-proBNP in model group was higher than other groups, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). There was no significant difference of NT-proBNP between the Shenfu injection group and the aerobic exercise group ( $P>0.05$ ). The level of

**[收稿日期]**2018-03-05

**[基金项目]**国家自然科学基金项目(81373550,81774208,81503627),湖南省大学生研究性学习和创新性实验计划项目(2016-298),湖南中医药大学青年教师科研基金(2015-32)。

**[作者简介]**胡思远,男,硕士,助教,研究方向:运动与心脏康复。

**[通讯作者]**\* 胡志希,男,教授,博士研究生导师,E-mail:zhixihu@qq.com;\* 梁昊,男,博士,讲师,E-mail:42478979@qq.com。

NT-proBNP in aerobic exercise combined with Shenfu injection group was significantly lower than Shenfu injection group and aerobic exercise group ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Shenfu injection and aerobic exercise could reduce the level of NT-proBNP, which has a good effect on heart failure, and aerobic exercise combined with Shenfu injection shows the best efficacy, which is worthy to be clinically popularized.

[**Keywords**] aerobic exercise; heart failure; Shenfu injection; N-terminal pro brain natriuretic peptide

心力衰竭(heart failure)是各种心脏疾病的终末期,是心脏结构或其他功能性障碍所导致的心室充盈及射血无力的综合征,可造成心肌收缩受限,体循环异常,血液无法良好地灌注到各组织器官,引起头晕乏力、心慌心悸、呼吸不畅、血瘀水肿等症状。心肌病最终可导致心力衰竭,鉴于心衰的高危性与治疗效果不理想,心衰可导致患者生活质量下降、心理负担与经济负担加重,因此如何提高治疗效果和生活质量,是心衰临床要解决的关键问题。本课题运用有氧运动联合参附注射液干预心肌病心衰大鼠模型,观察N末端脑钠素前体(NT-proBNP)的变化,从而判断疗效,现报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 药品试剂与仪器

参附注射液,10 mL/瓶,批号:140205010,雅安三九药业有限公司;盐酸多柔比星,10 mg/支,批号:130704,浙江海正药业股份有限公司;肝素钠注射液,2 mL:12 500 u,批号:1404115,万邦医药股份有限公司;NT-proBNP试剂盒,批号:14052001,上海拜沃生物科技有限公司;水合氯醛,250 g/瓶,批号:20130831,科密欧化学试剂有限公司;5417R小型高速冷冻离心机,德国Eppendorf公司;YJ-E111静水池,江苏羽佳塑业有限公司;SonoScape-S2N彩色多普勒超声诊断仪,深圳开立科技有限公司;超低温冰箱,美国Thermo公司。

### 1.2 动物模型建立

雄性SD大鼠50只,6~8周龄,体质量180~240 g,由湖南斯莱克景达实验动物有限公司购入,SPF级动物实验室分笼饲养,昼夜比12:12,室温20℃。根据Migrino Raymond Q的大鼠心衰模型建立方法<sup>[1]</sup>,参考成忠煌等<sup>[2]</sup>大鼠心衰模型中的给药周期与剂量对心肌病心衰大鼠模型进行优化:本实验将50只SD大鼠采用随机数字表法分为对照组10只

与模型组40只,模型组腹腔注射盐酸多柔比星注射液,用生理盐水配制成2 mg/mL液体,按0.75 mL/kg剂量腹腔注射,每周2次,共7周,累积总量21 mg/kg。对照组大鼠以同样方式注射等容量生理盐水。

造模结束后,观察大鼠一般情况与行为体征,发现模型组大鼠出现精神萎靡,食欲不振,活动量减低,毛发枯黄无泽,行走蹒跚,腹部水肿明显等症状<sup>[3]</sup>,腹水多呈暗红色或淡黄色。心动彩超检测发现心衰大鼠左室舒张末内径(LVDD)和左室舒张末容积(LVDV)减小,左室收缩末内径(LVSD)增大<sup>[4]</sup>;眼眶取血检测发现:心衰大鼠NT-proBNP数值明显上升(均大于250 pg/mL),显示造模成功,心肌病心衰大鼠模型成立。

### 1.3 分组与干预

按随机数字表法将造模成功的36只心衰大鼠分为模型组、参附注射液组、有氧运动组、有氧运动联合参附注射液组,每组9只,以上各组分别用生理盐水、参附注射液、有氧运动、有氧运动联合参附注射液干预4周。参附注射液组、有氧运动联合参附注射液组(在运动前3 h)腹腔注射参附注射液2 mg/kg,每日1次,共4周;对照组、模型组、有氧运动组大鼠腹腔注射等容量生理盐水,每日1次,共4周。

### 1.4 运动方案

采用有氧游泳运动方案<sup>[4]</sup>,用圆柱形游泳水桶直径60 cm,高120 cm,水深70 cm,水温控制在31~36℃,每周运动训练6 d,每天1次,共4周。第1周进行适应性训练,时间从10 min逐步增加至60 min,从第2周起,每次保持60 min的训练时间;如大鼠无法完成训练,出现5 s没有到水面换气,则捞出休息5 min后,继续训练<sup>[5]</sup>。

### 1.5 指标检测

模型验证采用眼眶取血收集1.5 mL血液,于低温离心机3 000 r/min离心15 min,取上清液于-20℃保存待测。最终外周血检测采用腹主动脉采血的方式进行,采用ELISA法检测NT-ProBNP浓度,按照

试剂盒说明进行操作。

### 1.6 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件分析数据, 计量资料以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示, 经正态性检验, 两两比较采用  $T$  检验, 多组间比较采用方差分析, 方差不齐时采用秩和检验。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组大鼠死亡率统计

在施加影响因素干预过程中, 由于盐酸多柔比星存在一定的毒性, 加上腹腔注射, 易导致腹腔内肝肾的坏死与腹膜后纤维化, 导致大鼠死亡率较高。其中模型组死亡 5 只, 参附注射液组死亡 3 只, 有氧运动组死亡 4 只, 有氧运动联合参附注射液组死亡 1 只。见表 1。

表 1 各组心衰大鼠死亡率统计 [n(%)]

组别	死亡大鼠(n)	死亡率(%)
对照组	0	0.00
模型组	5	55.56
参附注射液组	3	33.33
有氧运动组	4	44.44
有氧运动联合参附注射液组	1	11.11

### 2.2 各组大鼠血清 NT-proBNP 比较

模型组 NT-proBNP 水平较对照组高, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 与模型组比较, 参附注射液组、有氧运动组、有氧运动联合参附注射液组 NT-proBNP 水平下降, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 参附注射液组与有氧运动组比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 与参附注射液组比较, 有氧运动联合参附注射液组血清 NT-proBNP 水平明显降低, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 与有氧运动组比较, 有氧运动联合参附注射液组血清 NT-proBNP 水平明显降低, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 2。

表 2 各组大鼠血清 NT-proBNP 比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	NT-proBNP/pg·mL <sup>-1</sup>
对照组	10	98.65±15.89
模型组	4	486.73±20.20*
参附注射液组	6	326.35±16.10 <sup>△</sup>
有氧运动组	5	331.55±24.30 <sup>△</sup>
有氧运动联合参附注射液组	8	232.65±17.80 <sup>△◆</sup>

注: 与对照组比较, \* $P<0.05$ ; 与模型组比较,  $\Delta P<0.05$ ; 与参附注射液组比较,  $\star P<0.05$ ; 与有氧运动组比较,  $\blacklozenge P<0.05$ 。

## 3 讨论

### 3.1 NT-proBNP 在心衰诊断中的应用

N 末端脑钠素前体(NT-proBNP)是一种具有多种生物活性的多肽, 有较好的稳定性, 是目前心力衰竭诊断和评估的重要生物标志物。2014 年《中国心力衰竭诊断和治疗指南》<sup>[6]</sup>中认为 NT-proBNP 作为急慢性心力衰竭的诊断指标, 在诊断心力衰竭分级、评估心力衰竭造模成功与否以及评价心力衰竭治疗效果上均有较大的意义。这标志着 NT-proBNP 是目前诊断心衰的最佳指标之一。目前应用多个指标联合诊断的研究也越来越多, 尤其是利用 NT-proBNP 与其他相关指标进行联合检测。如血清结缔组织生长因子(CTGF)和 NT-proBNP 联合检测有着理想的灵敏度和特异性, 能有效的提高心衰诊断的准确性<sup>[7]</sup>。有学者认为联合运用 NT-proBNP、超声心动图及血气分析较单独使用其中某一指标更能提高急性左心衰诊断的准确性<sup>[8]</sup>。

本文通过心动彩超联合 NT-proBNP 检测, 观察心衰的发生、发展变化程度及治疗干预的效果; 而比较各组间 NT-proBNP 的变化, 不仅能验证模型是否成功, 还能观察各干预因素对模型动物的影响。造模成功后, 模型组 NT-proBNP 明显升高, 特别是有氧运动联合参附注射液能明显降低心衰大鼠 NT-proBNP, 因此, NT-proBNP 可能是评价心衰的重要客观指标。

### 3.2 有氧运动与药物联合应用可能是心衰治疗的最佳方式之一

越来越多的研究表明, 适宜的运动有益于心力衰竭的康复<sup>[9-14]</sup>。目前认为适宜的运动训练对调节和改善心力衰竭患者的神经内分泌系统、增强心脏功能、抑制心室重构、改善离子通道紊乱、提高血液流变性、增强血液纤溶能力等方面有积极意义, 运动或许能抑制心力衰竭的发展进程<sup>[10]</sup>。研究表明, 游泳是有氧运动的一种较好的形式, 运动训练可以减缓慢性收缩性心力衰竭的发展进程; 能够抑制慢性心力衰竭患者交感神经系统的激活, 影响交感神经的输出, 抑制中枢激活, 减缓心脏重构, 从而改善心力衰竭的程度, 提高生活质量, 降低心衰等级<sup>[11]</sup>。运动训练也能导致血浆去甲肾上腺素及 NT-proBNP 下

降<sup>[12]</sup>,可以促进心肌线粒体的合成,而运动后心肌线粒体合成的增加,可能是对心衰后心肌功能下降的代偿反应<sup>[13]</sup>。还有研究指出腿部被动运动可以改善舒张性心衰患者的心脏功能,提高生命质量和运动耐量,改善内皮细胞的功能<sup>[14]</sup>。运动联合药物对心力衰竭的效果可能比单一方式更好,文献报道抗心衰药物联合有氧运动的方式更能改善心功能、提高患者的运动能力、耐力水平及红细胞分布宽度<sup>[15]</sup>。如使用通络补心化痰汤联合太极拳和运动康复训练对心力衰竭患者进行康复治疗,发现联合作用的效果更佳<sup>[16]</sup>;运用益气活血复方联合运动训练治疗心力衰竭,在保护心功能、减轻心室重构方面较单一治疗组有显著效果<sup>[17]</sup>。美国心脏协会已经承认适宜运动能够改善心力衰竭<sup>[18]</sup>。通过运动对心力衰竭的干预研究,有助于探索出一套经济有效的预防、治疗策略或方式。

本文选用参附注射液来源于“参附汤”,出自《圣济总录》卷五十九,由人参与附子组成,用于回阳救逆,有温阳强心利尿之功效,是临床上治疗心力衰竭最常用的中药注射剂。本研究利用有氧运动联合参附注射液对心衰大鼠进行干预,实验结果显示,有氧运动联合参附注射液治疗比单纯的参附注射液、有氧运动治疗更能降低 NT-proBNP 水平,且在大鼠死亡率上,联合治疗组死亡率最低。表明联合治疗方法较单一治疗方式的效果好,可能是心衰治疗的最佳方式之一,值得研究和推广应用。

## 参考文献:

- [1] MIGRINO R Q, AGGARWAL D, KONOREV E, et al. Early detection of doxorubicin cardiomyopathy using two-dimensional strain echocardiography[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2008,34(2): 208-214.
- [2] 成忠煌,胡雪峰,彭敏,等.盐酸多柔比星诱导大鼠慢性心力衰竭模型给药剂量和频率的优化[J].*湖北中医杂志*,2011,33(4):9-11.
- [3] SCHWARZ E R, POLLICK C, DOW J, et al. A small animal model of non-ischemic cardiomyopathy and its evaluation by transthoracic echocardiography[J]. *Cardiovascular Res*, 1998,39(1):216-223.
- [4] 胡思远,殷宏亮,李欣春,等.运动康复联合参附注射液对心肌梗死大鼠血流动力学的影响[J].*湖南中医药大学学报*,2017,37(7): 715-718.
- [5] 吕远远,孙 飙,马继政.不同强度游泳训练对大鼠心脏形态和功能的影响[J].*南京体育学院学报:自然科学版*,2007,6(1):1-5.
- [6] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.中国心力衰竭诊断和治疗指南[J].*中华心血管病杂志*,2014,42(2):98-122.
- [7] 张俊威.联合检测 CTGF 和 NT-proBNP 在心衰诊断中的应用价值[J].*临床急诊杂志*,2013,14(2):62-64.
- [8] 王 斌.NT-proBNP、超声心动图及血气分析联合应用对急性左心衰诊断和预后的影响[J].*南京医科大学学报(自然科学版)*,2015,35(8):1163-1166.
- [9] 胡思远,董文波,吴 涛,等.有氧运动联合呋塞米对心衰大鼠 NT-proBNP 及 TNF- $\alpha$  的影响[J].*湖南中医药大学学报*,2014,34(10):11-14.
- [10] GROEHS R V, TOSCHI-DIAS E, ANTUNES-CORREA L M, et al. Exercise training prevents the deterioration in the arterial baroreflex control of sympathetic nerve activity in chronic heart failure patients[J]. 2015,308(9):H1096-H1102.
- [11] 马柳一.运动训练抑制慢性心衰交感神经激活的中枢机制[J].*中国康复医学杂志*,2016,31(12):1404-1407.
- [12] RENGO G, PAGANO G, PARISI V, et al. Changes of plasma norepinephrine and serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide after exercise training predict survival in patients with heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2013,171(3):384-389.
- [13] 刘 涛.运动促进慢性心衰大鼠心肌线粒体生物合成与心肌重构[J].*中国运动医学杂志*,2011,30(3):250-281.
- [14] 梅易昇.被动运动改善舒张性心衰运动耐量的作用[D].南昌:南昌大学,2015.
- [15] 王丹丹.抗心衰药物联合有氧运动对慢性心衰患者的红细胞、心功能以及运动能力影响情况[J].*中西医结合心血管病电子杂志*, 2016,4(24):28.
- [16] 胡 琳,杨建全.运动康复训练联合通络补心化痰汤对冠心病合并急性心衰心率恢复和运动功能的影响[J].*现代中西医结合杂志*,2016,25(19):2123-2125.
- [17] 马 金.益气活血复方联合运动训练对慢性心衰大鼠的心功能及左室重构影响的实验研究[D].沈阳:辽宁中医药大学,2011.
- [18] 颜红兵,胡大一.解读美国心脏病学院和美国心脏协会 2013 年心力衰竭治疗指南[J].*中华心血管病杂志*,2013,41(12):455-458.

(本文编辑 李 杰)