

本文引用:唐思琴,郭冰,刘丽芝,尧忠柳,李亮,毛以林.心康冲剂对慢性心力衰竭大鼠去甲肾上腺素转运蛋白及交感神经系统的影响[J].湖南中医药大学学报,2023,43(1):34-39.

心康冲剂对慢性心力衰竭大鼠去甲肾上腺素转运蛋白及交感神经系统的影响

唐思琴¹,郭冰¹,刘丽芝¹,尧忠柳¹,李亮²,毛以林^{1*}

1.湖南中医药大学第二附属医院,湖南长沙410005;2.湖南中医药大学中医诊断学湖南省重点实验室,湖南长沙410208

〔摘要〕目的 探讨心康冲剂对慢性心力衰竭大鼠去甲肾上腺素转运蛋白(norepinephrine transporter, NET)及交感神经系统表达的调控作用。**方法** 经腹腔注射盐酸多柔比星建立慢性心力衰竭大鼠模型,造模成功后随机分为模型组、心康冲剂组、美托洛尔组,每组13只。另取10只大鼠为空白组。美托洛尔组予以酒石酸美托洛尔2.25 mg/kg,心康冲剂组予以心康冲剂1.08 g/kg,空白组与模型组予以生理盐水15 mL/kg。各组每天均灌胃1次,连续6周。实验结束后,心脏超声检测心功能;ELISA法检测血清脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)表达;HE染色检测心肌病理改变;RT-PCR检测心肌组织NET、TNF- α mRNA表达;Western blot检测NET表达;生物信号采集系统检测颈交感神经放电(sympathetic nervous system activity, SNA)情况。**结果** 与空白组比较,模型组左室舒张期内径(left ventricular end diastolic internal dimension, LVIDd)、左室收缩末期内径(left ventricular end systolic internal dimension, LVIDs)、SNA、BNP、NE、TNF- α 、TNF- α mRNA表达均明显升高($P<0.01$),左室短轴缩短率(left ventricular fractional shortening, LVFS)、左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、NET、NET mRNA表达均明显降低($P<0.01$)。与模型组比较,心康冲剂组和美托洛尔组LVEF、LVFS、NET、NET mRNA表达均明显升高($P<0.05$),LVIDd、LVIDs、SNA、BNP、NE、TNF- α 、TNF- α mRNA表达均明显降低($P<0.05$)。与美托洛尔组比较,心康冲剂组NET mRNA表达明显升高($P<0.01$),TNF- α mRNA表达明显降低($P<0.01$)。心康冲剂组与美托洛尔组间LVEF、LVFS、LVIDd、LVIDs、SNA、BNP、NE、TNF- α 、NET表达比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 心康冲剂可改善慢性心力衰竭大鼠心功能,拮抗心室重塑,其机制可能与增加NET表达,下调心脏交感神经兴奋性有关。

〔关键词〕心康冲剂;慢性心力衰竭;去甲肾上腺素转运蛋白;交感神经;温阳补气;健脾利水

〔中图分类号〕R256.29

〔文献标志码〕A

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2023.01.006

Effects of Xinkang Granule on norepinephrine transporter and sympathetic nervous system in rats with chronic heart failure

TANG Siqin¹, GUO Bing¹, LIU Lizhi¹, YAO Zhongliu¹, LI Liang², MAO Yilin^{1*}

1. The Second Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Chansha, Hunan 410005, China; 2. Provincial Key Laboratory of TCM Diagnostics, Hunan University of Chinese Medicine, Chansha, Hunan 410208, China

〔Abstract〕 **Objective** To explore the effects of Xinkang Granule (XKG) on the expression levels of norepinephrine transporter (NET) and sympathetic nervous system in rats with chronic heart failure (CHF). **Methods** The rat model of chronic heart failure was established by intraperitoneal injection of doxorubicin hydrochloride. After modeling, the rats were randomly divided into model group, XKG group and metoprolol group, with 13 rats in each group. Another 10 rats were selected as blank group. Metoprolol group was given metoprolol 2.25 mg/kg, XKG group was given Xinkang granule 1.08 g/kg, blank group and model group were given normal saline 15 mL/kg. Each group received intragastric administration once a day for 6 consecutive weeks. At the end of the experiment, cardiac function of rats in each group was detected by echocardiography. The levels of brain

〔收稿日期〕2021-11-01

〔基金项目〕湖南省自然科学基金项目(2020JJ4473);湖南省教育厅研究生科研创新项目(CX20200770)。

〔第一作者〕唐思琴,女,硕士研究生,研究方向:中医药防治心血管疾病。

〔通信作者〕*毛以林,男,教授,主任医师,博士研究生导师,E-mail:maoyilin8518@126.com。

natriuretic peptide (BNP), norepinephrine (NE), and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were detected by ELISA; cardiac muscles were detected by HE staining; RT-PCR was applied to detect the expression of NET and TNF- α mRNA; Western blot was used to detect the expression of NET. The discharge of cervical sympathetic nervous system activity was detected by biological signal acquisition system. **Results** Compared with blank group, the expressions of left ventricular end diastolic internal dimension (LVIDs), left ventricular end systolic internal dimension (LVIDd), SNA, BNP, NE, TNF- α and TNF- α mRNA in the model group were significantly higher ($P<0.01$), while the expression levels of left ventricular fractional shortening (LVFS), left ventricular ejection fraction (LVEF), NET and NET mRNA significantly decreased in the model group ($P<0.01$). Compared with the model group, the expression levels of LVEF, LVFS, NET and NET mRNA in XKG group and metoprolol group were significantly higher ($P<0.05$), while the expression levels of LVIDd, LVIDs, SNA, BNP, NE, TNF- α and TNF- α mRNA were significantly lower in XKG group and metoprolol group ($P<0.05$). Compared with metoprolol group, the expression of NET mRNA significantly increased and the expression of TNF- α mRNA significantly decreased in XKG group ($P<0.01$). There were no significant differences in LVEF, LVFS, LVIDd, LVIDs, SNA, BNP, NE, TNF- α and NET between XKG group and metoprolol group ($P>0.05$). **Conclusion** XKG can improve the cardiac function and antagonize ventricular remodeling in CHF rats. The mechanism may be related to the increase of NET expression and the down-regulation of cardiac sympathetic nerve excitation.

[**Keywords**] Xinkang Granule; chronic heart failure; norepinephrine transporter; sympathetic nerve; warm yang and nourish qi; strengthen spleen and drain water retention

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是指心肌受损后造成心脏结构和功能异常的一组临床综合征,是多种心血管疾病的终末阶段。随着我国人口老龄化的加剧,CHF已成为一种常见的心脏疾病,其发病率具有逐年增高的趋势^[1]。血流动力学障碍和神经内分泌系统的异常激活是心力衰竭的主要病理生理机制,其神经内分泌系统主要是肾素-血管紧张素-醛固酮系统和交感神经系统的异常激活,神经内分泌细胞因子系统过度激活作用而引发的心室重塑是导致CHF发生的主要病理生理基础^[2]。心康冲剂是湖南中医药大学第二附属医院治疗CHF的经验方,该方由真武汤、升陷汤、参苓白术散三方化裁而来,常用于治疗心肾阳虚、脾失健运、水饮内停证型的CHF患者,临床疗效较好^[3-4]。前期研究发现,本方能够改善CHF患者心功能,抑制心室重塑,改善心力衰竭症状,其机制可能与改善心肌能量代谢有关^[4]。为进一步探索心康冲剂治疗CHF的潜在机制,本研究旨在观察心康冲剂对CHF大鼠心肌去甲肾上腺素转运蛋白(norepinephrine transporter, NET)及交感神经兴奋性影响,为临床应用心康冲剂治疗CHF提供可靠实验依据。

1 材料

1.1 动物

60只SPF级雄性SD大鼠,体质量(150±10)g,由湖南斯莱克景达实验动物有限公司提供。湖南中医药大学SPF级动物房饲养,温度(22±2)℃,相对湿度50%±10%,光照12h,自由摄食饮水,标准饲料喂养。动物合格证编号:SCXK(湘)2019-0004。本实验通过湖南中医药大学动物伦理委员会审核批准(审批号:LLBH-202105180002)。

1.2 药物

心康冲剂:黄芪30g,人参10g,升麻5g,柴胡5g,桔梗5g,茯苓15g,陈皮10g,炒白术10g,薏苡仁30g,砂仁6g,制附片10g,桂枝10g,姜皮10g,大腹皮10g。由湖南中医药大学第二附属医院药剂科提供。注射用盐酸多柔比星(深圳万乐药业有限公司,10mg/瓶,批号:2103E3);酒石酸美托洛尔片(阿斯利康药业有限公司,25mg/片,批号:2012A73)。

1.3 主要试剂

NET抗体(批号:10007095)、GAPDH抗体(批号:00097762)均购自美国Proteintech公司;DNA标记(批号:AJG1332A,日本Takara公司);UltraSYBR混合物(批号:03821)、mRNA逆转录试剂盒(批号:26621)、蛋白磷酸酶抑制剂(批号:01385)均购自北京康为世纪生物科技有限公司;Trizol(批号:343912,美国Thermo公司);Tris(批号:WXBD4821V,美国Sigma公司);蛋白酶抑制剂(批号:9087-70-1,北京金泰宏达生物科技有限公司);ELISA试剂盒(批号:202103,美国R&D公司)。

1.4 主要仪器

离心机(型号:H1650R,湖南湘仪实验室仪器开发有限公司);酶标分析仪(型号:MB-530,深圳市汇松科技发展有限公司);荧光定量RCP仪(型号:PIKOREAL96)、荧光PCR板(型号:SPL0960)均购自美国Thermo公司;电泳仪(型号:DYY-6C)、电泳槽(型号:DYCZ-24DN)、转膜仪(型号:DYCZ-40D)均购自北京六一生物科技有限公司;便携式彩色多普勒超声仪(型号:DW-PF522,徐州大为自动化设备有限公司);生理记录仪(型号:BL-420F,成都泰盟科技有限公司);包埋机(型号:BMJ-A,常州中威

电子仪器公司);显微镜(型号:BA210T,厦门麦克奥迪电气股份有限公司)。

2 方法

2.1 分组及造模

动物适应性饲养1周后,随机取10只SD大鼠为正常组,余下50只大鼠行腹腔注射盐酸多柔比星进行造模。参照文献[5-7],将注射用盐酸多柔比星用生理盐水稀释成浓度为2 mg/mL,按1 mL/kg进行腹腔注射,前5周注射2次,后5周每周注射1次,连续10周,使建模大鼠盐酸多柔比星药量累积至20 mg/kg。末次注射停药后1周,行心脏超声检测观察心脏结构改变,以左室短轴缩短率(left ventricular fractional shortening, LVFS)<30%,且大鼠出现精神萎靡、体质量增长缓慢、腹水等表现即为造模成功^[8]。11只大鼠在造模过程中死亡。造模成功后,采用随机数字表法将大鼠分为模型组、心康冲剂组、美托洛尔组,每组13只。

2.2 干预方法

造模成功后,心康冲剂组及美托洛尔组开始药物干预治疗。大鼠给药剂量按动物与人体表面积折算^[9]。心康冲剂组根据前期研究^[10-11]选取最佳有效剂量1.08 g/kg;美托洛尔组予以美托洛尔2.25 mg/kg;空白组、模型组予以生理盐水15 mL/kg,各组均每天灌胃1次,连续给药6周后进行相关指标检测。模型组、心康冲剂组、美托洛尔组大鼠因盐酸多柔比星毒性蓄积分别死亡7、5、5只。

2.3 检测指标及方法

2.3.1 心脏超声检查 采用2%戊巴比妥钠30 mg/kg腹腔注射麻醉,麻醉后大鼠取仰卧位,予以前胸备皮涂搽耦合剂,分别获取胸骨旁左心室长轴和乳头肌水平短轴切面,选用便携式彩色多普勒超声仪,M型超声,连续记录10个周期后,记录LVFS、左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、左室舒张期内径(left ventricular end diastolic internal dimension, LVIDd)、左室收缩末期内径(left ventricular end systolic internal dimension, LVIDs)数值变化,所有数据测量3次,取平均值^[12],均由同一位专业人员检测,且该检测人员不知晓动物分组情况。

2.3.2 血清学检测指标 大鼠腹主动脉采血后置于抗凝管中,常温下放置15 min后于离心机中3000 r/min、半径8 cm、离心15 min,取上清液,于-20℃冰箱内保存备用,严格按照试剂盒说明书进行ELISA法测定大鼠血清脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α),通过酶标仪读取数据。

2.3.3 心肌病理检测 经腹主动脉采血后,将大鼠开胸剥离心脏,在生理盐水中漂洗,除去血液,滤纸拭干,于心室最大横径处切开,留取最大横径至心尖部分约200 mg置于4%多聚甲醛溶液中固定,石蜡包埋切片,进行HE染色,观察最大横径处心肌组织病理变化。

2.3.4 RT-PCR法检测心肌组织NET、TNF- α mRNA表达 取心尖部组织20 mg,Trizol提取组织总RNA,然后以组织总mRNA为模板,逆转录为互补DNA,反应体系以GAPDH为内参基因,在NCBI上搜索NET基因序列,primer 5软件设计引物,引物由上海生工生物工程股份有限公司合成,见表1。PCR反应体系为30 μ L,包括正反向引物各1 μ L,Template 2 μ L,ddH₂O 11 μ L,2 \times SYB GREEN PCR Master Mix 15 μ L。扩增条件:95℃ 10 min,95℃ 15 s,60℃ 30 s,共循环40次。采用2^{- $\Delta\Delta$ Ct}法计算目的基因表达水平的比值。

2.3.5 Western blot检测心肌组织NET表达 取各组大鼠心尖部组织25 mg置于组织裂解液中,按照NET蛋白定量试剂盒使用说明操作,分离提取蛋白,测定蛋白浓度,随后进行电泳2.5 h、转膜140 min、封闭、一抗孵育,用1 \times PBST缓冲液将一抗按照一定比例稀释,NET(大鼠,1:2000)、GAPDH(兔,1:3000),将膜与一抗一起孵育,室温放置90 min。孵育结束后,用1 \times PBST缓冲液洗3次,每次15 min。然后二抗孵育用1 \times PBST缓冲液稀释HRP标记的二抗,稀释比例(大鼠,1:5000;兔,1:6000),将稀释后的二抗与膜共同孵育90 min。孵育结束后用1 \times PBST缓冲液洗3次,每次10 min。随后用ECL显色曝光、显影冲洗。

2.3.6 生物信号采集系统检测颈交感神经放电(sym-pathetic nervous system activity, SNA) 将大鼠麻

表1 引物序列

目的基因	正向引物	反向引物	长度/bp
TNF- α	CCCCTCTATTTATAATTGCACCT	CTGCTAGTTTAGCTCCGTTT	167
NET	TCTAGGAAGCCTGAGTCCGC	TTGCACCAACTGAGACCACC	74
GAPDH	ACAGCAACAGGGTGGTGAC	TTTGAGGGTGCAGCGAAGCTT	252

醉后,取仰卧位,沿颈部正中中线剪开皮肤,逐层分离皮肤、肌肉、筋膜,暴露气管、颈总动脉及神经,用玻璃分针分出交感神经心支,并将其挂于双极铂银丝电极,表面滴加 37 ℃石蜡油以保持湿润,接生物信号采集系统,记录基础放电情况。为诱导 SNA 的最高峰,后静脉注射硝普钠(100 ug/kg)^[13]。最终将基础放电和最高放电值之比作为统计学数据^[14]。

2.4 统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析。计量资料以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,若满足正态分布、方差齐性,组间两两比较采用最小显著法(LSD)检验;若不符合正态分布,则采用非参数秩和检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 各组大鼠行为学情况

模型组大鼠精神萎靡、鼠毛疏松易脱、大量腹水,部分出现体质量减轻、活跃度降低、进食少,个别大鼠出现便溏。美托洛尔组反应稍迟钝,有腹水,体质量增长缓慢。心康冲剂组大鼠喜静卧,鼠毛缺乏光泽,有腹水,体质量缓慢增加,活跃度降低。空白组大鼠鼠毛光泽,反应灵敏,正常进食进水,二便正常,腹部平坦,体质量逐渐增加。

3.2 各组大鼠心脏超声结果

与空白组比较,模型组 LVIDs、LVIDd 均明显升高($P<0.01$),LVFS、LVEF 均明显降低($P<0.01$)。与模型组比较,心康冲剂组和美托洛尔组 LVEF、LVFS 均明显升高($P<0.05$),LVIDd、LVIDs 均明显降低($P<0.05$)。心康冲剂组与美托洛尔组间 LVEF、LVFS、LVIDd、LVIDs 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。详见表 2。

表 2 各组大鼠心脏功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	LVEF/%	LVFS/%	LVIDd/mm	LVIDs/mm
空白组	6	87.8±4.7	61.2±10.5	5.8±0.5	1.8±0.4
模型组	6	49.7±7.6**	24±3.9**	6.6±0.6**	5.2±0.6**
心康冲剂组	8	68.8±14.1 [▲]	37.9±3.3 [▲]	5.8±0.5 [▲]	3.8±0.7 [▲]
美托洛尔组	8	67.8±6.8 [▲]	35.6±5.2 [▲]	5.9±0.5 [▲]	4.0±0.8 [▲]

注:与空白组比较,** $P<0.01$;与模型组比较,[▲] $P<0.05$ 。

3.3 各组大鼠血清 BNP、NE、TNF- α 水平

与空白组比较,模型组 BNP、NE、TNF- α 均明显升高($P<0.01$)。与模型组比较,美托洛尔组与心康冲剂组 BNP、NE、TNF- α 均明显降低($P<0.01$)。相比,心康冲剂组与美托洛尔组间 BNP、NE、TNF- α 比较,差异均无统计学意义。详见表 3。

表 3 各组大鼠血清 BNP、NE、TNF- α 水平比较($\bar{x}\pm s, n=6$)

组别	n	BNP	NE	TNF- α
空白组	6	125.32±4.93	138.78±6.68	259.22±17.57
模型组	6	152.05±6.94*	175.92±10.69*	323.93±12.78*
心康冲剂组	8	138.32±4.10 ^{▲▲}	159.02±6.94 ^{▲▲}	289.88±9.06 ^{▲▲}
美托洛尔组	8	142.64±4.42 ^{▲▲}	164.19±4.17 ^{▲▲}	295.28±10.34 ^{▲▲}

注:与空白组比,** $P<0.01$;与模型组比,^{▲▲} $P<0.01$ 。

3.4 大鼠心肌组织病理学结果

空白组心肌细胞结构均匀,边缘清晰,排列整齐。与空白组相比,模型组心肌细胞可见肥大水肿,结构模糊,排列不规则,有少量炎性细胞浸润。与模型组相比,心康冲剂组和美托洛尔组心肌细胞水肿及炎性细胞浸润程度有不同程度减轻。详见图 1。

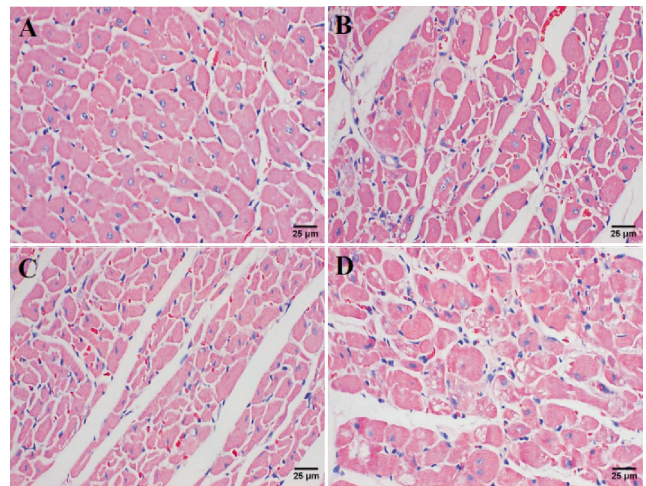


图 1 各组心肌组织 HE 染色图($\times 400$)

注:A.空白组;B.模型组;C.心康冲剂组;D.美托洛尔组。

3.5 各组大鼠心肌组织 NET、TNF- α mRNA 表达情况

与空白组比较,模型组 NET mRNA 表达明显降低($P<0.01$),TNF- α mRNA 明显升高($P<0.01$)。与模型组比较,心康冲剂组和美托洛尔组 NET mRNA 表达均明显升高($P<0.05, P<0.01$),TNF- α mRNA 表达明显降低($P<0.01$)。与美托洛尔组比较,心康冲剂组 NET mRNA 表达明显升高($P<0.01$),TNF- α mRNA 表达明显降低($P<0.01$)。详见表 4。

表 4 各组大鼠心肌 NET、TNF- α mRNA 表达比较($\bar{x}\pm s, n=4$)

组别	NET	TNF- α
空白组	1.08±0.14	1.04±0.06
模型组	0.25±0.03**	7.78±1.29**
心康冲剂组	0.59±0.08 ^{▲▲■}	1.63±0.32 ^{▲▲■}
美托洛尔组	0.40±0.02 [▲]	3.51±0.57 ^{▲▲}

注:与空白组比较,** $P<0.01$;与模型组比较,[▲] $P<0.05$,^{▲▲} $P<0.01$;与美托洛尔组比较,[■] $P<0.01$ 。

3.6 各组大鼠心肌组织NET表达情况

与空白组比较,模型组 NET 相对表达量明显降低($P<0.01$)。与模型组比较,心康冲剂组和美托洛尔组 NET 相对表达量均明显升高($P<0.01$)。心康冲剂组与美托洛尔组间 NET 相对表达量比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。详见表 5、图 2。

表 5 各组大鼠心肌 NET 相对表达量比较($\bar{x}\pm s, n=4$)

组别	NET
空白组	0.71±0.10
模型组	0.10±0.02**
心康冲剂组	0.44±0.09 ^{▲▲}
美托洛尔组	0.34±0.14 ^{▲▲}

注:与空白组比较,** $P<0.01$;与模型组比较,^{▲▲} $P<0.01$ 。

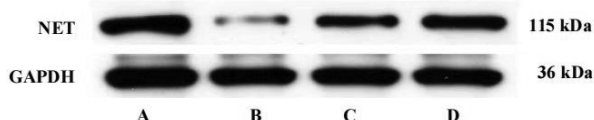


图 2 各组大鼠心肌组织中 NET 表达电泳图

注:A.空白组;B.模型组;C.心康冲剂组;D.美托洛尔组。

3.7 各组大鼠颈 SNA 情况

与空白组比较,模型组 SNA 明显升高($P<0.01$)。与模型组比较,心康冲剂组和美托洛尔组 SNA 明显降低($P<0.01$)。心康冲剂组与美托洛尔组间 SNA 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。详见表 6。

表 6 各组大鼠 SNA 比较($\bar{x}\pm s, n=4$)

组别	SNA
空白组	46.29±14.49
模型组	166.57±26.18**
心康冲剂组	102.56±16.71 ^{▲▲}
美托洛尔组	87.54±9.31 ^{▲▲}

注:与空白组比较,** $P<0.01$;与模型组比较,^{▲▲} $P<0.01$ 。

4 讨论

CHF 属于中医学“水肿”“喘证”范畴。CHF 患者初期多以心肺气虚为主,继而出现心阳不足,累及脾肾。脾肾阳虚则水饮内停,主要表现为胸闷气短、呼吸困难、畏寒、纳差、乏力、双下肢水肿等,故治疗应以升补宗气、温阳利水为主。心康冲剂治以温阳补气,健脾利水,方中黄芪、人参、升麻、柴胡、桔梗以升陷汤之意大补宗气,茯苓、陈皮、炒白术、薏苡仁、砂仁以健脾利水,佐入制附片、桂枝以增强温阳化饮之力,配伍姜皮、大腹皮借“以皮行皮”之意以利水消肿。前期临床研究发现,心康冲剂可改善 CHF 患者

证候学指标,改善心功能,提高患者生活质量^[3]。

NET 为交感神经递质传导过程中的重要一环,尤其是在心血管系统方面^[15-16]。生理情况下,交感神经突触前膜上的 NET 可将交感神经冲动所发出的 NE 通过再摄取方式回到神经末梢中^[17]。心脏是交感神经丰富器官,心脏交感神经 NET mRNA 在心脏交感神经节中表达^[18]。目前,可采用同位素标记 NET 特异性配体法检测离体心肌组织中结合点变化,或采用核素显像技术进行心肌交感神经 NE 再摄取功能检测^[19]。心衰早期 NET 表达下调,故 NE 再摄取障碍,导致交感神经兴奋性增加。NE 在血中浓度变化取决于交感神经释放的速度,随着交感神经系统活性增强而上升,反之则下降。NE 是交感神经纤维末端释放的神经递质,是一种潜在的促炎介质,可诱导释放多种炎症因子。TNF- α 是炎症级联反应的重要成员,交感神经持续兴奋可导致大量细胞因子释放,激活免疫系统,出现代偿性抗炎反应。CHF 状态下交感神经系统和免疫炎性系统激活之间有相互作用,故抑制 CHF 时的交感系统兴奋性可降低中枢促炎性因子的释放。

本课题组前期研究发现,心康冲剂通过降低血浆肾素活性、血管紧张素 II、醛固酮水平,抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性,调节 CHF 内分泌系统变化,保护心肌细胞^[20]。为进一步探索心衰发生发展的病理机制,本研究从交感神经系统方面进行研究。在 CHF 早期交感神经系统的激活可维持一定的心输出量和组织器官的血流灌注,是机体的一种代偿机制。随着病情进展,出现血流动力学和神经-体液因素的紊乱,如醛固酮、血管紧张素 II 等体液因子增多,导致水钠潴留、心肌重构。故长时间交感神经系统的高度激活是心室重塑和病情恶化的危险因素。因此,阻断神经内分泌系统的过度激活是防治心室重构治疗 CHF 的关键^[21]。 β 受体阻滞剂可有效抑制交感神经系统活性、减慢心率、抑制心肌收缩从而保护心肌。美托洛尔属于临床常用 β 受体阻滞剂,在心衰、冠心病、高血压等心血管疾病治疗过程中需长期服用^[22-23]。研究表明,美托洛尔可改善冠心病心力衰竭患者临床症状、促进心功能恢复、减少并发症,可显著提高临床疗效^[24]。潘宇等^[25]研究证明美托洛尔通过抑制 β -AR-AC-cAMP 信号转导通路,降低应激状态下家兔交感兴奋性,减少 NE 释放,提高心室稳定性。徐振兴等^[26]研究表明美托洛尔治疗急性心肌梗死大鼠可以改善心肌神经生长因

子表达和交感神经再生。为明确抑制交感神经兴奋是否可以减少心肌耗氧量,拮抗心室重塑,从而治疗CHF。因此,本研究选择美托洛尔作为阳性对照药物。

本实验研究表明,与空白组比较,模型组大鼠LVEF、LVFS均显著降低,血清BNP、NE、TNF- α 水平均明显升高;心肌组织中NET mRNA及NET蛋白的表达明显降低,兴奋性明显增高。TNF- α mRNA表达明显增加。经心康冲剂干预后大鼠LVEF、LVFS不同程度增加,血清BNP、NE、TNF- α 值不同程度下降;心肌组织中NET mRNA及NET蛋白的表达显著增加,交感神经兴奋性降低。TNF- α mRNA表达明显下降。以上结果说明心康冲剂可通过增加交感神经递质的表达,上调NET蛋白,从而降低交感神经兴奋作用以发挥改善大鼠心功能、抑制炎症因子释放、抑制心室重构功效,其效力与美托洛尔相当。本研究只是对心脏、交感神经的初步探索,其防治CHF的作用机制有待进一步深入研究。

参考文献

- [1] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告2018》概要[J].中国循环杂志,2019,34(3):209-220.
- [2] TRIPOSKIADIS F, KARAYANNIS G, GIAMOZIS G, et al. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2009, 54(19): 1747-1762.
- [3] 闫秋林.心康饮对冠心病心力衰竭伴利尿剂抵抗患者的临床研究[D].长沙:湖南中医药大学,2016.
- [4] 陈志成.心康饮对冠心病心力衰竭肾阳虚证患者心肌能量代谢的临床研究[D].长沙:湖南中医药大学,2017.
- [5] 李书国,毛小波,张峰,等.阿霉素诱导慢性充血性心力衰竭模型制作的改良方案[J].中国比较医学杂志,2006,16(7):415-418.
- [6] 张译心,纪凤兰,王鑫,等.阿霉素致大鼠慢性心力衰竭模型建立[J].中国老年学杂志,2021,41(12):2576-2581.
- [7] 钟森杰,李静,李琳,等.心衰病证动物模型的研究现状述评[J].中国中医急症,2021,30(1):179-181,188.
- [8] XU K, GEORGE I, KLOTZ S, et al. Erythropoietin derivate improves left ventricular systolic performance and attenuates left ventricular remodeling in rats with myocardial infarct-induced heart failure[J]. Journal of Cardiovascular Pharmacology, 2010, 56(5): 506-512.
- [9] 贺石林,王键,王净净.中医科研设计与统计学[M].长沙:湖南科学技术出版社,2005:48.
- [10] 刘蓉芳,谭雄,张辉,等.心康冲剂调控慢性心衰大鼠 miRNA1, miRNA133/caspases 抗心肌凋亡[J].中国中医基础医学杂志, 2019,25(8):1047-1051.
- [11] 刘蓉芳,张辉,谭雄,等.心康冲剂对慢性心衰大鼠心肌微血管内皮细胞保护作用研究[J].中国中医基础医学杂志,2018,24(10): 1389-1392,1440.
- [12] 刘蓉芳,郑洪波,黄火剑,等.慢性心衰肾阳虚证、心阳虚证大鼠vWF、ET-1表达差异研究[J].江西中医药,2019,50(10):37-40.
- [13] 马柳一,尹玉洁,张军芳,等.芪苈强心胶囊对慢性心衰大鼠下丘脑室旁核RAS系统及交感神经系统的影响[J].中国药理学通报, 2016,32(4):575-580.
- [14] 郭艳琳,吕豆,封启龙,等.中枢前列腺素E2在慢性心力衰竭交感兴奋中的作用[J].中国病理生理杂志,2018,34(6):982-988.
- [15] 齐跃,田泽君,李贺,等.心血管疾病时交感神经NET表达及功能变化研究进展[J].人民军医,2016,59(2):198-200.
- [16] SCHROEDER C, JORDAN J. Norepinephrine transporter function and human cardiovascular disease[J]. American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology, 2012, 303(11): 1273-1282.
- [17] 靳文英,乔正国,郑春华,等.蛋白激酶C结合蛋白1参与心力衰竭小鼠心脏去甲肾上腺素转运蛋白的表达下调[J].中华心血管病杂志,2014,42(3):219-224.
- [18] 刘旭东,李锦毅,史晶,等.去甲肾上腺素转运蛋白的研究进展[J].武警医学,2005,16(4):294-296.
- [19] CHEN X Y, KUDO T, LAPA C, et al. Recent advances in radiotracers targeting norepinephrine transporter: Structural development and radiolabeling improvements[J]. Journal of Neural Transmission, 2020, 127(6): 851-873.
- [20] 宋亚妮,谭雄,聂孝平,等.心康冲剂对慢性心力衰竭大鼠血浆RAAS的影响[J].中医药导报,2015,21(1):21-23.
- [21] PONIKOWSKI P, VOORS A A, ANKER S D, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology Developed with the special contribution of the Heart Failure Association of the ESC[J]. European Heart Journal, 2016, 37(27): 2129-2200.
- [22] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等.慢性心力衰竭基层诊疗指南:2019年[J].中华全科医师杂志,2019(10):936-947.
- [23] HE S F, JIN S Y, YANG W, et al. Cardiac μ -opioid receptor contributes to opioid-induced cardioprotection in chronic heart failure[J]. British Journal of Anaesthesia, 2018, 121(1): 26-37.
- [24] 孙继明.美托洛尔对冠心病心力衰竭的干预效果[J].山西医药杂志,2021,50(16):2440-2443.
- [25] 潘宇,刘明明,郭帅,等.美托洛尔对应激家兔心肌交感神经信号传导过程的影响[J].疑难病杂志,2017,16(1):23-26.
- [26] 徐振兴,李京波,魏盟,等.美托洛尔对急性心肌梗死大鼠心肌神经生长因子表达和神经重构的影响[J].中华心律失常学杂志, 2008,12(2):110-114.

(本文编辑 黎志清)