

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2020.04.05

❖ 论著 ❖

依普利酮对慢性心力衰竭大鼠血气分析和血流动力学及运动能力的影响

付超¹, 姜红²

(1. 西安市第四医院检验科, 陕西 西安 710002; 2. 陕西省渭南市中医医院心脑血管科, 陕西 渭南 714000)

【摘要】目的: 分析依普利酮对慢性心力衰竭大鼠血气分析和血流动力学以及运动能力的影响。**方法:** 将 50 只 SD 大鼠随机分为正常对照组 ($n=10$) 和心衰模型组 ($n=40$), 腹腔注射阿霉素 (4 mg/kg) 制作大鼠慢性心力衰竭模型, 正常对照组腹腔注射同体积 NS; 心衰模型建立成功后根据使用依普利酮剂量分为低剂量组、中剂量组、高剂量组和 NS 处理组, 正常对照组灌胃等体积 NS, 连续给药 12 周; 观察各组大鼠 E/A 值、游泳时间、游泳指数、血液流变学指标、血气指标、体重、全心重量、全心重量指数、肺水肿、心肌细胞凋亡指数、TNF- α 含量及 IL-6 等指标。**结果:** NS 处理组 E/A 值、游泳时间、游泳指数、血液流变学指标、血气指标、体重、全心重量指数、肺水肿、心肌细胞凋亡指数、TNF- α 及 IL-6 含量与正常对照组相比, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 给药依普利酮 12 周后, 低剂量组、中剂量组和高剂量组血气分析、血流动力学及运动能力指标较 NS 处理组均显著改善, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 仅高剂量组全心重量指数较 NS 处理组显著升高 ($P < 0.05$)。**结论:** 依普利酮能改善慢性心力衰竭大鼠的血气、血流动力学指标和运动能力等指标, 缓解慢性心力衰竭; 高剂量组效果尤为显著。

【关键词】 大鼠; 慢性心力衰竭; 依普利酮; 血气分析; 血流动力学; 运动能力

【中图分类号】 R541.6 **【文献标志码】** A

Effects of eplerenone on blood gas analysis, hemodynamics and motor ability in rats with chronic heart failure

FU Chao¹, JIANG Hong²

(1. Department of Laboratory Medicine, the Xi'an Fourth Hospital, Xi'an 710002; 2. Department of Cardio Cerebrovascular, Weinan Traditional Chinese Medicine Hospital, Weinan 714000, Shaanxi, China)

【Abstract】Objective: To analysis the effects of eplerenone on blood gas analysis, hemodynamics and motor ability in rats with chronic heart failure. **Methods:** 50 SD rats were randomly divided into normal control group ($n=10$) and heart failure model group ($n=40$). Adriamycin (4 mg/kg) was injected intraperitoneally to make chronic heart failure model. The normal control group was injected with the same volume of NS. 40 modeled rats with heart failure were randomly divided into four groups: model group of heart failure, low dose group, medium dose group and high dose group, normal control group rats were given equal volume of NS every day, they were administered continuously for 12 weeks. The E/A value, swimming time, swimming index, blood flow index, blood gas index, body weight, whole heart weight, whole heart weight index, pulmonary edema, myocardial apoptosis index, TNF- α content and IL-6 content were evaluated. **Results:** Compared with the normal control group, there were significant differences in E/A value, swimming time, swimming index, blood flow index, blood gas index, body weight, whole heart weight, whole heart weight index, pulmonary edema, myocardial apoptosis index, TNF- α content and IL-6 content in heart failure model group ($P < 0.05$). 12 weeks after administration of eplerenone, the indexes of blood gas analysis, hemodynamics and exercise ability in low-dose group, middle dose group and high-dose group were significantly improved compared with heart failure model group ($P < 0.05$), and the whole heart weight index of high-dose group was significantly higher than that of heart failure model group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Eplidone can relieve the symptoms of heart failure by improving the exercise ability, hemodynamic indexes, blood gas indexes and heart function of the CHF rats, and the high-dose group has the most significant effect.

【Key words】 Rats; Chronic heart failure; Eprinone; Blood gas analysis; Hemodynamics; Exercise ability

慢性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF) 是老年人群常见心脏血管疾病终末阶段的临床综合征,

基金项目: 陕西省教育厅科学研究计划项目 (15JK1076)

作者简介: 付超 (1985 -), 女, 硕士, 主治医师。E-mail: fuchao198511163@163.com

通讯作者: 姜红。E-mail: jiangh5166@163.com

由心脏功能与结构发生改变引起心肌的舒张和收缩功能障碍、神经体液变化、血液流变学变化及炎症细胞因子含量变化等^[1-2]。随着我国人口老龄化及高血压、冠心病等心血管类疾病的发病率不断升高,慢性心衰患者的数量逐年增加,其高发病率和死亡率给社会带来巨大负担和经济损失,已成为威胁人类健康的主要疾病之一^[3]。CHF的病理生理机制是多种内源性神经内分泌、炎症细胞因子的过度激活以及由此产生的心脏重塑,其中肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活十分重要^[4]。研究^[5]发现,醛固酮受体拮抗剂已成为继血管紧张素转换酶抑制剂、 β 受体抑制剂后的第三个能降低CHF病死率的神经内分泌阻断药物,醛固酮拮抗剂可通过抑制醛固酮作用而减轻心室重构、改善心室功能、保护血管和改善血管内皮功能等。依普利酮是第二代醛固酮受体阻断剂,对醛固酮受体具有高度选择性,可降低CHF患者心衰死亡率^[6-8]。本研究通过探讨依普利酮对CHF大鼠E/A值、游泳时间、游泳指数、血液流变学指标、血气指标、炎症因子等指标变化,分析依普利酮在CHF大鼠中的作用。

1 材料和方法

1.1 主要试剂和仪器

依普利酮(江西宇能医药化工有限公司生产)、盐酸阿霉素(武汉大华伟业医药化工有限公司生产)、乌拉坦(江苏倍达医药科技有限公司生产)、大鼠肿瘤坏死因子- α (TNF- α)ELISA试剂盒和大鼠白介素-6(IL-6)ELISA试剂盒(购自南京森贝伽生物科技有限公司)、TUNEL凋亡检测试剂盒(购自上海碧云天生物技术有限公司)、彩色多普勒超声仪(美国GE公司)、PCLAB-UE 生物医学信号采集处理系统(北京微信斯达科技发展有限公司)、血气分析仪(北京普朗新技术有限公司)、动物人工呼吸机(上海玉研科学仪器有限公司)、BX51 荧光显微镜(日本奥林巴斯)、紫外可见分光光度计(上海仪电分析仪器有限公司)。

1.2 实验动物及分组

选取 SPF 级健康 SD 大鼠 50 只(由陕西省医学实验动物中心提供),6 周龄左右,体重 180 ~ 200 g,雌雄各半,分笼饲养,自由饮水,环境温度控制在(20 ± 2)℃,相对湿度控制在 60% ~ 75%,通风良好。所有大鼠在试验前适应性饲养 1 周。SD 大鼠随机分为正常对照组($n = 10$)和心衰模型组($n = 40$),慢性心力衰竭模型建立成功后,根据使用依普利酮剂量分为低剂量组、中剂量组、高剂量组和 NS 处理组,每组各 10 只。

1.3 大鼠心衰模型制作及依普利酮处理

大鼠心衰模型制作采用腹腔注射阿霉素(4 mg/kg, 2 mL/kg),每周 1 次,连续给药 6 周,每周测量大鼠体重,根据结果调整阿霉素给药剂量,注射 6 周后超声心动图检查 LVFS, LVFS 较基础值降低量 $\geq 30\%$ 为心衰模型建立成功标准^[9-11]。正常对照组大鼠按 2 mL/kg 剂量腹腔注射生理盐水,每周 1 次,连续给药 6 周。

建模成功后,40 只 SD 大鼠根据随机分为 4 组,每天上午 10:00 左右灌胃依普利酮 1 次,连续 12 周。低剂量组大鼠每天灌胃依普利酮 50 mg·kg⁻¹·d⁻¹,中剂量组 100 mg·kg⁻¹·d⁻¹,高剂量组 200 mg·kg⁻¹·d⁻¹,NS 处理组和正常对照组灌胃等体积 NS。

1.4 观察指标及评价方法

1.4.1 彩色多普勒超声测定 采用 VIVID 3 Pro 彩色多普勒超声仪连 8 MHz 线性矩阵变频探头(2D 扫描灰度 60,帧速 130 f/s;M 型扫描速度 50 mm/s)进行超声心动图测量,脉冲多普勒(PW)模式下测定左心室二尖瓣口血流速度,测定血流 E 峰、A 峰和 E/A 值。

1.4.2 运动能力 末次给药后 6 h,游泳实验测试各组大鼠耐力运动能力,水池面积 60 cm × 50 cm,水深 50 cm,水温(30 ± 2)℃;大鼠尾巴距基部 2 ~ 5 cm 处用橡皮圈带拴住相当于 7% 体重的金属螺帽,使其负重在水中进行力竭性游泳,以大鼠身体下沉,经 10 s 后仍不能返回水平(或出现动作极度不协调)为力竭的标准,分别记录各组动物的游泳时间和游泳指数(游泳指数 = 100% × [(体重 + 负重) × 游泳时间])。

1.4.3 血液流变学指标 游泳实验后禁食、禁水 12 h,测量大鼠体重。然后用 25% 乌拉坦按 0.5 mL/kg 行腹腔注射麻醉,将大鼠仰位固定在实验板上,行气管插管,连接动物人工呼吸机,呼吸频率 80 次/min,潮气量 3 ~ 5 mL,小量给氧。分离右侧颈总动脉,切开动脉壁,结扎远端,近端插入连接高精度压力换能器的 PE-50 型聚乙烯心导管,通过 PCLAB-UE 生物医学信号采集处理和分析系统记录血液流变学参数:心率(HR)、收缩压(ASP)、舒张压(ADP);连续稳定 10 min 后,开胸暴露心脏,将心导管进一步插入左心室,记录左室收缩压(LVSP)、左心室张末期压(LVEDP)、左室内压最大上升速率(dP/dTmax)和左室内压最大下降速率(dP/dTmin)等指标。

1.4.4 血气指标分析 用 1 mL 肝素钠冲管针管通过左颈总动脉插管取血 2 mL,血气分析仪检测动脉血氧分压(PO₂)和血氧饱和度(SO₂),计算血氧含量

(CO₂) (mL/100 mL) = 1.39 × 15 × SO₂ + 0.00315 × PO₂, 评价依普利酮对呼吸功能的影响。

1.4.5 全心重量指数和肺水肿测定 测量各组动物的体重和全心重量, 计算全心重量指数 (mg/g) = 全心湿重/体重, 评价依普利酮对全心重量和全心重量指数的影响。取出肺组织, 采用干湿称重法, 测定肺含水量。

1.4.6 心肌细胞凋亡 制备心肌组织石蜡标本, 采用 TUNEL 法检测心肌细胞凋亡。每个标本制作 5 张切片, 随机选取每张切片的 5 个 ×400 视野, 计数凋亡阳性细胞核数和正常心肌细胞核数, 计算心肌细胞凋亡指数 (AI) (%) = (心肌细胞凋亡细胞核数/正常心肌细胞核数) × 100%。

1.4.7 血清 TNF-α 和 IL-6 检测 左颈总动脉插管取血 2 mL, 离心分离血清, 按照 ELISA 试剂盒说明书方法检测血清 TNF-α 和 IL-6 含量。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件对数据进行统计学分析, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, one-way ANOVA 作差异显著性分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 彩色多普勒超声测定

NS 处理组大鼠 E/A 值较正常对照组明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。依普利酮治疗 12 周后, 低剂量组、中剂量组和高剂量组大鼠 E/A 值较 NS 处理组明显增大, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 1。

2.2 运动能力

NS 处理组大鼠游泳时间和游泳指数较正常对照组均明显降低 ($P < 0.001$); 依普利酮治疗 12 周

后, 低剂量组、中剂量组和高剂量组大鼠游泳时间和游泳指数较 NS 处理组均显著延长, 差异均有统计学意义 ($P < 0.001$)。见表 2。

表 1 依普利酮对心舒张功能影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	E 峰 (m/s)	A 峰 (m/s)	E/A 值
正常对照组 (n=10)	0.732 ± 0.006	0.165 ± 0.005	4.444 ± 0.159
NS 处理组 (n=10)	0.617 ± 0.010 *	0.235 ± 0.012 *	2.637 ± 0.129 *
低剂量组 (n=10)	0.637 ± 0.007#	0.224 ± 0.011#	2.859 ± 0.167#
中剂量组 (n=10)	0.660 ± 0.014#	0.192 ± 0.010#	3.451 ± 0.198#
高剂量组 (n=10)	0.689 ± 0.009#	0.169 ± 0.006#	4.086 ± 0.151#

* $P < 0.001$, 与正常对照组比较; # $P < 0.01$, 与 NS 处理组比较。

2.3 血液流变学指标

NS 处理组、低剂量组、中剂量组和高剂量组血液流变学指标 HR、ASP、ADP、LVSP、dP/dTmax、dP/dTmin 较正常对照组均显著降低 ($P < 0.001$), LV-EDP 检测结果显著升高 ($P < 0.001$)。低剂量组、中剂量组和高剂量组血液流变学指标 ASP、ADP、LVSP、dP/dTmax、dP/dTmin 较 NS 处理组均显著升高 ($P < 0.001$), LVEDP 检测结果显著降低 ($P < 0.001$), 高剂量组 HR 显著升高 ($P = 0.003$), 低剂量组和中剂量组 HR 无统计学差异 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 2 依普利酮对大鼠游泳时间和游泳指数的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	游泳时间 (min)	游泳指数
正常对照组 (n=10)	91.65 ± 1.90	3.02 ± 0.07
NS 处理组 (n=10)	39.96 ± 1.66 *	1.11 ± 0.06 *
低剂量组 (n=10)	50.45 ± 2.21#	1.43 ± 0.07#
中剂量组 (n=10)	70.97 ± 2.32#	2.06 ± 0.09#
高剂量组 (n=10)	83.22 ± 2.19#	2.46 ± 0.08#

* $P < 0.001$, 与正常对照组比较; # $P < 0.01$, 与 NS 处理组比较。

表 3 依普利酮对血液流变学指标的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	HR (bpm)	ASP (mmHg)	ADP (mmHg)	LVSP (mmHg)	LVEDP (mmHg)	dP/dTmax (mmHg/s)	dP/dTmin (mmHg/s)
正常对照组 (n=10)	386.06 ± 29.78	163.43 ± 2.02	136.96 ± 4.31	135.03 ± 3.10	4.24 ± 0.13	6 153.97 ± 40.31	4 858.20 ± 63.64
NS 处理组 (n=10)	342.29 ± 4.76 *	105.96 ± 4.19 *	81.94 ± 2.03 *	72.97 ± 2.60 *	11.74 ± 0.19 ^a	3 668.07 ± 69.83 ^a	2 597.80 ± 107.76 ^a
低剂量组 (n=10)	347.46 ± 3.06#	138.57 ± 2.28#	114.35 ± 4.26#	113.14 ± 5.80#	7.35 ± 0.14#	4 829.19 ± 82.75#	3 509.18 ± 105.58#
中剂量组 (n=10)	354.86 ± 3.71#	147.51 ± 3.31#	124.50 ± 4.07#	126.35 ± 5.45#	6.44 ± 0.23#	5 157.38 ± 70.43#	3 854.55 ± 49.36#
高剂量组 (n=10)	362.74 ± 2.29#	158.80 ± 3.50#	128.93 ± 7.48#	131.39 ± 7.12#	5.31 ± 0.17#	5 607.67 ± 76.49#	4 231.77 ± 110.31#

* $P < 0.05$, 与正常对照组比较; # $P < 0.05$, 与 NS 处理组比较。

2.4 血气指标分析

NS 处理组大鼠动脉 PO₂ 和 CO₂ 较正常对照组均明显下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。依普利酮治疗 12 周后, 低剂量组、中剂量组和高剂量组 PO₂ 和 CO₂ 较 NS 处理组均明显上升, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$), 且随着给药浓度增大, PO₂

和 CO₂ 上升幅度均逐渐增大。见表 4。

2.5 全心重量指数测定

低剂量组、中剂量组和高剂量组依普利酮治疗 12 周后体重均较治疗前显著增加 ($P < 0.05$)。给药前, NS 处理组和给药组大鼠体重较正常对照组显著降低 ($P < 0.05$)。治疗 12 周后, NS 处理组大鼠

的体重、全心重量较均正常对照组明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);全心重量指数明显升高,数据差异有统计学意义($P < 0.05$);心衰大鼠给与不同浓度的依普利酮处理 12 周后,低剂量组、中剂量组和高剂量组大鼠全心重量指数均显著降低($P < 0.05$),但给药后大鼠体重和全心重量仅高剂量组显著升高($P < 0.05$),低剂量组、中剂量组与 NS 处理组无显著差异($P > 0.05$)。见表 5。

表 4 依普利酮对血气指标的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	PO ₂ (mmHg)	CO ₂ (mmHg)
正常对照组 ($n = 10$)	96.81 ± 10.89	20.65 ± 5.06
NS 处理组 ($n = 10$)	81.24 ± 11.49*	10.04 ± 3.14*
低剂量组 ($n = 10$)	89.24 ± 10.67#	20.16 ± 5.02#
中剂量组 ($n = 10$)	92.36 ± 10.67#	20.39 ± 5.23#
高剂量组 ($n = 10$)	95.61 ± 10.55#	20.61 ± 5.03#

* $P < 0.05$,与正常对照组比较;# $P < 0.05$,与 NS 处理组比较。

表 5 依普利酮对体重、全心重量及全心重量指数的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	体重变化		全心重量(mg)	全心重量指数(mg/g)
	给药前(g)	给药 12 周后(g)		
正常对照组 ($n = 10$)	236.49 ± 28.23	287.52 ± 26.22 Δ	1 513.74 ± 90.48	3.33 ± 0.18
NS 处理组 ($n = 10$)	203.19 ± 20.17*	225.69 ± 25.06* ^c	1 399.09 ± 73.30*	4.17 ± 0.12*
低剂量组 ($n = 10$)	202.17 ± 16.59*	241.91 ± 25.47* [#] Δ	1 403.82 ± 84.20	3.79 ± 0.11#
中剂量组 ($n = 10$)	201.79 ± 19.33*	248.05 ± 25.86* [#] Δ	1 449.97 ± 86.66	3.53 ± 0.29#
高剂量组 ($n = 10$)	202.66 ± 18.17*	253.28 ± 25.57* [#] Δ	1 476.63 ± 87.38#	3.37 ± 0.26#

* $P < 0.05$,与正常对照组比较;# $P < 0.05$,与 NS 处理组比较; $\Delta P < 0.05$,与造模后比较。

2.6 肺水肿心肌细胞凋亡检测

与正常对照组相比,NS 处理组大鼠肺含水量明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。依普利酮治疗 12 周后,低剂量组、中剂量组和高剂量组大鼠肺含水量均明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

TUNEL 法处理后光镜下细胞核呈黄褐色者为心肌凋亡阳性细胞。统计结果显示 NS 处理组心肌细胞凋亡指数较正常对照组明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。依普利酮治疗 12 周后,低剂量组、中剂量组和高剂量组大鼠心肌细胞凋亡指数均明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 6。

表 6 依普利酮对肺水肿及心肌细胞凋亡的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	肺含水量(%)	心肌细胞凋亡指数(%)
正常对照组 ($n = 10$)	77.92 ± 7.74	9.59 ± 0.68
NS 处理组 ($n = 10$)	92.40 ± 9.22*	38.14 ± 1.21*
低剂量组 ($n = 10$)	81.18 ± 7.24#	35.46 ± 1.65#
中剂量组 ($n = 10$)	80.06 ± 8.12#	35.08 ± 3.88#
高剂量组 ($n = 10$)	78.48 ± 7.89#	24.05 ± 1.63#

* $P < 0.05$,与正常对照组比较;# $P < 0.05$,与 NS 处理组比较。

2.7 血清 TNF- α 和 IL-6 检测

血清 TNF- α 和 IL-6 表达量在 NS 处理组大鼠较正常对照组均明显升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。依普利酮处理 12 周后,血清 TNF- α 和 IL-6 表达量在低剂量组、中剂量组和高剂量组大鼠较 NS 处理组均明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 7。

表 7 依普利酮对血清中 TNF- α 、IL-6 含量的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	TNF- α (ng/mL)	IL-6 (ng/mL)
正常对照组 ($n = 10$)	2.38 ± 0.17	92.59 ± 11.80
NS 处理组 ($n = 10$)	8.41 ± 0.11*	195.59 ± 26.52*
低剂量组 ($n = 10$)	6.10 ± 0.12#	165.70 ± 22.98#
中剂量组 ($n = 10$)	4.92 ± 0.30#	152.09 ± 22.84#
高剂量组 ($n = 10$)	3.86 ± 0.36#	129.34 ± 23.96#

* $P < 0.05$,与正常对照组比较;# $P < 0.05$,与 NS 处理组比较。

3 讨论

CHF 最常见的病因是心肌病、心瓣膜病、心肌炎、感染、心脏毒性药物等,表现为心脏不能适应体循环的静脉回流,性能下降,长期难以满足机体代谢需求,是多数心脑血管疾病的归宿,严重威胁着人类的生命健康^[12-13]。CHF 病理生理机制是多种内源性神经内分泌、炎性细胞因子的过度激活以及由此产生的心脏重塑,其中肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活起十分重要的作用。

CHF 心衰动物模型包括压力超负荷所致 CHF、容量超负荷过度所致 CHF、心脏快速起搏所致 CHF、结扎冠脉或注入微栓子所致 CHF、遗传性 CHF 及药物或毒物所致的 CHF,其中药物或毒物所致 CHF 与人类 CHF 相似,是评价药物对心衰血液动力学、神经体液影响等重要病理模型。因此,本研究采用阿霉素造模心衰大鼠模型。

醛固酮对心肌细胞外基质促进纤维增生的不良影响独立和叠加于 Ang II 的作用,发生衰竭的心脏和心室中醛固酮生成量及活化程度均增加。因此,可通过使用醛固酮受体拮抗剂从而抑制醛固酮对心脏和心室发热有害作用,对心衰患者的治疗具有显著效果。依普利酮为第二代醛固酮受体阻断剂,明显提高了其对醛固酮受体具有高度选择性,在心衰治疗中可以进一步降低患者死亡率。心肌功能的提高与否是临床上衡量慢性心衰患者心功能变化的重要指标之一^[14],本研究通过游泳运动试验观察了依普利酮对大鼠耐力型运动能力的影响。结果显示 NS 处理组大鼠的游泳时间和游泳指数较正常对照组均明显降低($P < 0.001$),给予不同浓度的依普利

酮治疗后,给药组大鼠游泳时间均显著延长($P < 0.001$),且时间延长程度与给药的浓度呈正相关关系。说明依普利酮能够有效提高心衰模型大鼠的耐力型运动能力,可能与呼吸功能和血液流动改善有关。鉴于此,本研究观察依普利酮对心衰大鼠血气指标及血液流变学指标改善效果,结果显示造模后NS处理组大鼠动脉 PO_2 和 CO_2 均明显下降($P < 0.05$),给予不同浓度的依普利酮治疗后,各给药组 PO_2 和 CO_2 均明显上升($P < 0.05$),且随着给药浓度增大, PO_2 和 CO_2 上升幅度均逐渐增大,说明依普利酮对心衰大鼠呼吸功能具有较好的改善效果。给予依普利酮后心衰大鼠血液流变学指标 HR、ASP、ADP、LVSP、dP/dTmax、dP/dTmin 均显著降低($P < 0.001$),LVEDP 检测结果显著升高($P < 0.001$),且上升或下降程度与给药浓度呈正相关关系。说明依普利酮能够改善心衰后的血液流变学指标,增强心肌收缩力,改善心肌舒张功能。

为了进一步探讨依普利酮对慢性心衰大鼠的作用和影响,本研究还检测了依普利酮对大鼠体重、全心指数、肺指数、心肌损伤损伤及炎症因子的影响。结果显示,给药后大鼠的体重、全心指数、肺指数均较NS处理组显著提升,心肌细胞凋亡率明显降低,血清 TNF- α 和 IL-6 的表达量显著降低,说明依普利酮对大鼠心衰指标的改善,可能与减轻心肌细胞损伤和炎症因子降低等因素有关。另外,本研究不足之处在于未对依普利酮作用心衰大鼠的相关分子机制及相关通路进行深入探讨,将在后续研究中进行深入分析。

综上所述,依普利酮能改善心衰大鼠的运动能力、血流动力学、血气指标和心脏功能等指标,缓解心衰症状,但临床上的有效性和安全性有待进一步研究。

参考文献

[1] 曾会云,胡贤主. 合组学习对慢性心力衰竭老年患者健康教育

效果的影响[J]. 临床和实验医学杂志,2015,14(18):82-85.

[2] 董肖,凌洁,刘斌,等. 慢性心力衰竭病因病机及中医辅助治疗研究进展[J]. 实用中医药杂志,2018,34(7):871-872.

[3] 申素琴,申玉敏. 芪苈强心胶囊对慢性心力衰竭患者心功能、神经内分泌及细胞因子的影响[J]. 河北中医,2015,37(9):110-112.

[4] 范新俊. 慢性心力衰竭患者合并贫血的临床相关性研究[D]. 合肥:安徽医科大学,2016.

[5] 张少杰. 比索洛尔抗充血性心力衰竭的临床应用[J]. 世界最新医学信息文摘,2016,16(22):10-12.

[6] Volterrani M, Iellamo F. Eplerenone in chronic heart failure with depressed systolic function[J]. International journal of cardiology, 2015,200:12-14.

[7] 郭真力,孟建军,杜晶,等. 依普利酮对急性心肌梗死大鼠心肌炎症反应及心脏功能影响的研究[J]. 中国心血管病研究,2018,16(4):380-384.

[8] Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction[J]. New England Journal of Medicine,2003,348(14):1309-1321.

[9] Li S, Guo K, Wu JF, et al. Altered expression of c-kit and nanog in a rat model of Adriamycin-induced chronic heart failure[J]. American journal of cardiovascular disease,2017,7(2):57-63.

[10] Gao L, Yang T, Zhu JQ, et al. Effect of Qiangxin Huoli decoction on rats with adriamycin-induced chronic heart failure[J]. Journal of Traditional Chinese Medicine,2009,39(1):81-88.

[11] Manthey J, Dietz R, Hackenthal E, et al. Effects of Hydralazine and Isosorbide Dinitrate on Vasoconstrictor Mechanisms in Patients with Heart Failure[J]. Vasodilators in Chronic Heart Failure. Springer Berlin Heidelberg,1983, Doi:10.1007/978-3-642-68605-4_7.

[12] Störk S, Handrock R, Jacob J, et al. Treatment of chronic heart failure in Germany: a retrospective database study[J]. Clinical Research in Cardiology,2017,106(11):923-932.

[13] Hombach V, Merkle N, Rasche V, et al. The role of cardiovascular magnetic resonance imaging in the diagnosis and prognosis of patients with heart failure[J]. Herz,2011,36(2):84-93.

[14] 孙静,姜芊竹,周亚滨,等. 养心颗粒对心力衰竭大鼠心肌功能的影响[J]. 中医药信息,2019,36(3):9-13.

(收稿日期:2020-03-10)

学术编辑:罗蕾)