

· 论 著 ·

卡托普利对实验大鼠左室肥厚的干预作用

张群燕, 蔡 辉, 董晓蕾, 郭郡浩, 商 玮, 张永文

[摘要] 目的 观察卡托普利逆转压力负荷增加大鼠左室肥厚的作用。方法 采用腹主动脉狭窄所致压力负荷增加大鼠左室肥厚模型, 将雄性 SD 大鼠 36 只随机分为假手术组、模型组、卡托普利组, 观察用药 4 周后左室重量指数(LVMI)、左室心肌病理形态 HE 染色、左室心肌细胞超微结构等指标的改变。结果 模型组 LVMI 明显高于假手术组($P < 0.01$), 卡托普利组(2.32 ± 0.35)明显低于模型组(2.98 ± 0.36), $P < 0.01$; 左室心肌病理形态 HE 染色、左室心肌细胞超微结构的改变与 LVMI 的改变基本一致。结论 卡托普利具有逆转心肌肥厚的作用。

[关键词] 左室肥厚; 压力负荷; 超微结构; 卡托普利

中图分类号: R541 文献标志码: A 文章编号: 1672-271X(2010)01-0006-03

Regressing left ventricular hypertrophy by captopril in rat with pressure overload

ZHANG Qun-yan, CAI Hui, DONG Xiao-lei, GUO Jun-hao, SHANG Wei, ZHANG Yong-wen. Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, PLA, Nanjing, Jiangsu 210002, China

[Abstract] **Objective** To observe the effects of captopril on regressing left ventricular hypertrophy in rat with pressure overload. **Methods** The model of left ventricular hypertrophy in rat with pressure overload by abdominal aortic constriction was used. 36 SD male rats were randomly divided into 3 groups: sham operation group, model group and captopril group. After treatment 4 weeks, it was observed that the changes of myocardial hypertrophy [left ventricular mass index (LVMI), left ventricular myocardium HE staining, left ventricular myocytes ultramicrostructure]. **Results** LVMI in model group(2.32 ± 0.35) was increased significantly than that in sham operation group ($P < 0.01$). LVMI in captopril group was lower than that in model group (2.98 ± 0.36) ($P < 0.01$). The changes of left ventricular myocardium HE staining and left ventricular myocytes ultramicrostructure were consistent with those of LVMI. **Conclusion** Captopril had the effect on regressing left ventricular hypertrophy.

[Key words] left ventricular hypertrophy; pressure overload; ultramicrostructure; captopril

左心室肥厚(left ventricular hypertrophy, LVH)是长期压力负荷增加的结果,近年来研究表明,高血压合并左室肥厚者其猝死的发生率明显增高,心肌缺血、心律失常、心力衰竭的发生率也相应增加,左室肥厚现已作为一项独立的心血管病危险因素,它与心脑血管病的发生率和死亡率密切相关,严重影响预后^[1]。因此,如何逆转或减轻左室肥厚对充血性心力衰竭的防治具有重要的临床价值。本研究在长期进行中药对左室肥厚干预的基础上,以卡托普利为对照研究,现主要从左室重量指数(LVMI)、左

室心肌病理形态 HE 染色、左室心肌细胞超微结构等指标角度,将对照组卡托普利对压力负荷增加大鼠致左室肥厚的干预作用报告如下。

1 材料与方法

1.1 实验材料 动物:雄性 SD 大鼠 36 只,体重 180~200 g。药物:卡托普利,12.5 mg/片,中美上海施贵宝制药有限公司生产,批号 9912031J。

1.2 造模方法 参考 Doering 等^[2]的方法,2%戊巴比妥钠 40 mg/kg 腹腔注射麻醉,固定,剃毛,常规消毒,分层打开腹腔,在左肾上缘分开后腹膜等软组织,暴露腹主动脉,并在双肾动脉上方分离腹主动脉,用银夹造成腹主动脉狭窄(银夹内径 0.7 mm),分层关闭腹腔。

1.3 分组处理 随机分为 3 组,所有动物均常规喂养。假手术组(12 只):手术时只分离腹主动脉,不

基金项目:南京军区南京总医院科研基金资助项目(Q2008042)

作者简介:张群燕(1981-),女,湖北武汉人,硕士在读,主要从事心血管疾病的防治研究工作

作者单位:210002 江苏南京,南京军区南京总医院中西医结合科

用银夹缩窄,手术 4 周后,双蒸水灌胃 1.5 ml/100 g 体重,1 次/日,连续 4 周。模型组(12 只):造模 4 周后,双蒸水灌胃 1.5 ml/100 g 体重,1 次/日,连续 4 周。卡托普利组(12 只):造模 4 周后,卡托普利灌胃 100 mg/kg(相当于成人 80~160 倍),1 次/日,双蒸水稀释,连续 4 周。

1.4 观察指标

1.4.1 左室重量指数 断头处死所有动物,迅速取出心脏,沿房室交界处去除左右心房及大血管,去除右心室游离壁,将左心室加室间隔准确称重作为左室重量,并计算按照左室重量(mg)/体重(g)公式即左室重量指数(%)作为左室肥厚的指标^[3]。

1.4.2 左室心肌病理形态 HE 染色 常规石蜡切片采用 HE 染色,经过脱蜡、染色、脱水、二甲苯透明及中性树胶封固等步骤,在光镜下观察^[4]。

1.4.3 左室心肌细胞超微结构 将大鼠迅速处死后,取左室心肌固定于 pH 7.4 二甲砷酸钠配置的 2% 戊二醛溶液内,取材经心肌缓冲液冲洗后再固定于 10% 锇酸溶液中,按电镜常规技术脱水、包埋、切片,经醋酸铅与枸橼酸铅双重染色,在日本电子 1200EX 透射电镜下观察并照像。

1.5 统计学处理 用 SPSS 11.5 统计软件进行统计处理,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。实验组和对照组之间比较采用两独立样本 t 检验,以

$P \leq 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 共有 8 只死亡,死后均尸体解剖。假手术组 1 只因肠梗阻死于术后第 4 天。模型组有 3 只死于术后 2 天之内,经证实均系死于急性心功能衰竭。卡托普利组 2 只因肠梗阻死于术后 3 天;2 只死于术后 2 周内,经证实系死于慢性心功能衰竭。

2.2 左室重量指数 模型组 LVMI 为 (2.98 ± 0.36) ,明显高于假手术组 (2.11 ± 0.14) ($P < 0.01$),卡托普利组 LVM 为 (2.32 ± 0.35) ,明显低于模型组 (2.98 ± 0.36) ($P < 0.01$)。

2.3 左室心肌病理形态 HE 染色 光镜下假手术组心肌纤维排列整齐,心肌细胞大小正常。模型组心肌纤维排列紊乱,细胞横径稍大。卡托普利组的改变接近假手术组。(图 1)

2.4 左室心肌细胞超微结构 假手术组心肌细胞为正常超微结构,细胞核、细胞质、线粒体、肌浆网、肌原纤维形态正常。模型组心肌细胞超微结构的主要改变为:线粒体变性,表现为线粒体嵴减少、断裂,基质密度变浅;肌浆网扩张;肌原纤维变性,表现为肌原纤维断裂及排列紊乱;细胞核边缘不规则,染色质边移。卡托普利组心肌细胞超微结构基本接近正常。(图 2)

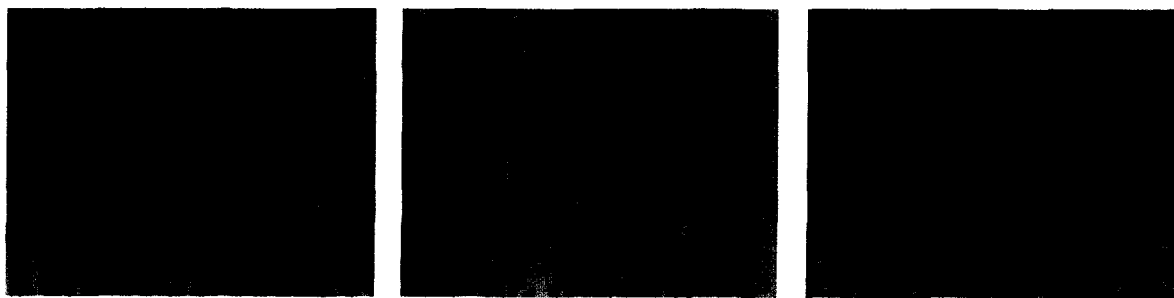


图 1 左室心肌病理形态(HE $\times 400$)

A:假手术组;B:模型组;C:卡托普利组

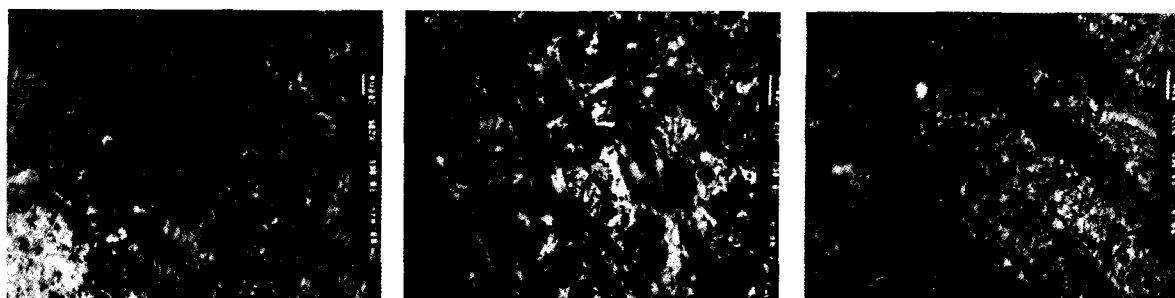


图 2 左室心肌细胞超微结构

A:假手术组($\times 20K$);B:模型组($\times 12K$);C:卡托普利组($\times 12K$)

3 讨 论

自 20 世纪 90 年代初 Packer 提出心力衰竭的神经内分泌假说以来,越来越多的证据证实:心力衰竭是神经内分泌介导的慢性全身性适应反应,其病理生理主要有两大因素,即心室重构和神经内分泌细胞因子系统的激活^[5-6]。肾素-血管紧张素-醛固酮(RAAS)的各个组成部分作为一个相互关联的整体,是心室重构时机体运用其代偿机制的一个至关重要的方面。

研究心肌肥厚动物模型建立的方法有多种,如压力超负荷造模、容量超负荷造模和冠状动脉结扎^[7]。而主动脉狭窄致左室肥厚动物模型是较常用的实验方法,可很好地模拟从代偿期向衰竭心肌演变过程中的形态、代谢等改变及还原压力负荷增加导致心肌肥大的病理生理过程。根据这一突出特点,结合临床需要,参考 Doering 等^[2]方法,运用腹主动脉银夹狭窄所致压力负荷增加的办法建立大鼠左室肥厚模型,主要从左室重量指数、左室心肌病理形态 HE 染色、左室心肌细胞超微结构等指标,观察卡托普利对压力负荷增加大鼠左室肥厚的逆转作用。

结果发现,模型组 LVMI 明显高于假手术组($P < 0.01$),卡托普利组 LVMI 明显低于模型组($P < 0.01$)。光镜下假手术组心肌纤维排列整齐,心肌细胞大小正常。模型组心肌纤维排列紊乱,细胞横径稍大。卡托普利组的改变接近假手术组。假手术组心肌细胞为正常超微结构。模型组心肌细胞超微结构的主要改变为:线粒体变性,肌浆网扩张,肌原纤维变性,细胞核边缘不规则,染色质边移。卡托普利组心肌细胞超微结构基本接近正常。

卡托普利逆转左室肥厚的作用可能与降低血浆或局部血管紧张素 II 水平有关。研究发现,常规剂量(50mg/kg, 1 次/d, 已知该剂量可完全抑制循环中血管紧张素转换酶 ACE 的活性)的卡托普利可以治

疗自发性高血压大鼠,可预防 LVH、心肌纤维化的发生^[8],进一步证实左室肥厚与 RAAS 活性之间可能有密切相关。本实验卡托普利组(100 mg/kg, 1 次/d, 相当于成人 80 ~ 160 倍)在左室重量指数、左室心肌病理形态 HE 染色、左室心肌细胞超微结构等反应左室肥厚的指标方面均有明显的作用,与模型组比较均有显著统计学意义。结果表明卡托普利具有逆转左心室肥厚之作用。

【参考文献】

- [1] Rosei EA, Muiesan ML, Salvetti M, et al. Evaluation of subclinical target organ damage for risk assessment and treatment in the hypertensive patients: left ventricular hypertrophy [J]. J Am Soc Nephrol, 2006, 17 (4 Suppl 2): S104-S108.
- [2] Doering CW, Jalil JE, Janicki JS, et al. Collagen network remodeling and diastolic stiffness of the rat left ventricle with pressure overload hypertrophy [J]. Cardiovasc Res, 1998, 22 (5): 686-695.
- [3] Simone GD, Kizer JR, Chinali M, et al. Normalization for body size and population-attributable risk of left ventricular hypertrophy: the strong heart study [J]. AJH, 2005, 18 (2 Pt 1): 191-196.
- [4] Stansfield WE, Rojas M, Corn D, et al. Characterization of a model to independently study regression of ventricular hypertrophy [J]. J Surg Res, 2007, 142 (2): 387-393.
- [5] Gradman AH, Alfayoumi F. From left ventricular hypertrophy to congestive heart failure: management of hypertension heart disease [J]. Progr Cardiovasc Dis, 2006, 8 (5): 326-341.
- [6] Li J, Doerffel Y, Hoher B, et al. Inflammation in the genesis of hypertension and its complications-the role of angiotensin II [J]. Nephrol Dial Transplant, 2007, 22 (11): 3107-3109.
- [7] 李昌繁, 江时森. 心力衰竭动物模型的研究进展 [J]. 医学研究生学报, 2007, 20 (5): 532-534.
- [8] Brooks WW, Conrad CH, Robinson KG, et al. L-arginine fails to prevent ventricular remodeling and heart failure in the spontaneously hypertensive rat [J]. Am J Hypertens, 2009, 22 (2): 228-234.

(收稿日期:2009-11-16;修回日期:2009-12-04)

(本文编辑:潘雪飞; 英文编辑:王建东)