

ACE 抑制剂对实验性心力衰竭大鼠中心动脉 反射波增强指数的影响

王礼春, 马 虹, 廖新学, 何建桂, 曾武涛, 陶 军

(中山大学附属第一医院心内科, 广东 广州 510080)

摘 要:【目的】研究中心动脉反射波增强指数在实验性心力衰竭大鼠中的变化及 ACE 抑制剂对其作用。【方法】30 只 Wistar 大鼠随机分成心力衰竭治疗组(12 只, 培哚普利每天 3 mg/kg)、心力衰竭对照组(12 只)和假手术组(6 只)。其中心力衰竭的模型通过缩窄腹主动脉制成。分别处理 3 个月后, 通过直接测定的主动脉压力波型, 观察不同组别中反射波增强指数的差异。【结果】假手术组的反射波增强指数为 -34.63 ± 3.16 , 心力衰竭时反射波增强指数明显增高(心力衰竭对照组, 8.41 ± 14.11), 应用培哚普利治疗后能使其恢复(心力衰竭治疗组, -37.45 ± 9.83)。【结论】培哚普利能改善心力衰竭大鼠的反射波特征, 其抗心力衰竭作用可能部分是通过改善血管的动脉弹性, 从而优化心脏和血管的相互作用来实现的。

关键词: 反射波增强指数; 心力衰竭, 充血性; 大鼠; 培哚普利; 动脉弹性

中图分类号: R54

文献标识码: A

文章编号: 1672-3554(2004)02-0110-04

The Effect of ACE Inhibitor on Central Aortic Reflective Wave Pressure Augmentation Index in Rats with Experimental Heart Failure

WANG Li-chun, MA Hong, LIAO Xin-xue, HE Jian-gui, ZENG Wu-tao, TAO Jun

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital, SUN Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract: 【Objective】To investigate the change of central aortic reflective wave pressure augmentation index(AIx) in Wistar rat with experimental heart failure and the effect of ACE inhibitor on it. 【Methods】Thirty Wistar rats were randomly divided into 3 groups: heart failure group treated with perindopril(CHF-T, 3 mg/kg each day, lasting 3 months), heart failure group without treatment(CHF-C) and pseudo-operated group(Ps). The heart failure was induced by constricting abdominal aorta. All groups were followed up 3 months. Central aortic pressure was measured directly by cannulating into ascending aorta. The differences of AIx among the groups were studied. 【Results】The AIx in group Ps was -34.63 ± 3.16 . And the AIx in group CHF-C(8.41 ± 14.11) was greater significantly than that in group Ps. The treatment of perindopril could reduce the AIx(CHF-T, -37.45 ± 9.83). 【Conclusion】The treatment of perindopril can reduce the elevated AIx to normal level in rats with experimental heart failure. Its effect on treating heart failure may be partly contributed to the improvement of arterial elasticity.

Key words: reflective wave augmentation index; heart failure, congestive; rat; perindopril; arterial elasticity

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2004, 25(2): 110-113]

收稿日期: 2003-10-08

基金项目: 广东省科技计划项目(20031130601)

作者简介: 王礼春(1971-), 男, 湖北鄂州人, 博士生, 主治医师, E-mail: wlcluck@hotmail.com; 马 虹, 导师, 通讯作者。

(C)1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

中心动脉压是左心室和外周血管相互作用的中心环节。其压力的周期性改变,即波型特征,取决于左心的收缩状态和动脉系统的血管弹性,主要由心脏射血所产生的压力和外周动脉反射回来的压力波构成。正常情况下,动脉血管的弹性良好,压力反射波的传导速度较慢,当反射波返回心脏时,刚好落在心脏的舒张期,从而使主动脉根部的舒张期压力增高,有利于心脏的血液灌注。相反,当动脉血管的弹性受损,反射波的传导速度加快时,反射波返回时可落在心脏的收缩期,使心脏的后负荷增大,不利于心脏做功,同时主动脉根部的舒张期压力降低,使心脏的灌注减少,影响心脏的功能^[1]。在心力衰竭时,由于心脏的功能已经受损,动脉弹性所造成的影响将更加明显。大量实验表明动脉弹性的改变参与了充血性心力衰竭的病理生理过程,然而这些研究多集中于外周局部动脉的弹性改变上,而较少涉及与心脏直接作用的中心动脉压力;即使少数实验对中心动脉压力与心力衰竭的关系进行了研究,但其中心动脉压力波型大都是从外周动脉压力波间接推导而来,与实际的中心动脉压力波型之间存在一定的差异^[2]。为此本文通过直接测定主动脉根部的压力变化,研究实验性后负荷增加性心力衰竭大鼠反射波增强指数的改变,及血管紧张素转化酶抑制剂对反射波增强指数的影响。

1 材料与方法

1.1 心力衰竭模型的复制和实验分组

清洁级的雄性 Wistar 大鼠 30 只,质量 200 ~ 250 g,由中山大学动物实验中心提供。随机分成心力衰竭治疗组(CHF-T 组,12 只)、心力衰竭对照组(CHF-C 组,12 只)、假手术组(Ps 组,6 只)。其中心力衰竭大鼠是根据文献所述,于肾动脉上方缩窄腹主动脉,使后负荷增加而发展而成^[3,4]。经预试验应用超声心动图和血流动力学监测左室射血分数(EF)、左室舒张末期压力(LVEDP)、左室内压的最大上升和下降速度($+dp/dt$ 、 $-dp/dt$),发现术后 4 个月大鼠已出现明显心力衰竭。故于术后 4 月后,CHF-T 组每天给予培哚普利(由法国施维雅公司提供) 3 mg/kg 灌胃,CHF-C 组和 C 组则以生理盐水来对照,持续 3 个月。

1.2 测量指标及方法

腹腔注射乌拉坦 600 mg/kg 麻醉大鼠后,经右

颈总动脉插管入左室,应用 Biolab 生物信号采集与处理系统(四川成都泰盟电子有限公司)同步记录心电图和左室内压变化,稳定 10 min 后,测定左室收缩末期压力(LVESP)、LVEDP、 $\pm dp/dt$,各数值均为连续 10 个心搏的平均值。小心将导管退出心室,当心室压力波突然变成动脉压力波时,表明导管处于主动脉根部,稳定 5 min,记录主动脉根部的压力波型。如文献所述^[5]记算主动脉根部压力波的反射波增强指数(AIx)。简单如图 1 所示,AIx 为反射的压力波峰(P2)与心脏射血所产生的压力波峰(P1)的差值(P2 - P1)与整个脉压的比值的百分数。当动脉弹性明显降低时,P2 大于 P1,AIx 为正;反之 P2 小于 P1,AIx 为负。

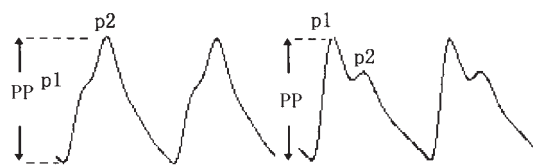


图1 中心动脉压力波及反射波增强指数(AIx)的计算方法

Fig 1 Central aortic pressure tracings and the measure of AIx

Left: subject with stiff arteries elasticity; Right: subject with compliant arteries elasticity

1.3 统计方法

计量用均数 $\pm$ 标准差表示 ($\bar{x} \pm s$), 使用 SPSS11.0 for windows 软件进行统计。多组资料用 ANOVA 方法。 $P < 0.05$ 表示有统计学显著差异。

2 结果

2.1 实验大鼠的一般资料和血流动力学指标

至实验结束,预行血流动力学测定时,心力衰竭治疗组、心力衰竭对照组已分别死亡 3 只和 4 只大鼠,假手术组无死亡。另外,CHF-T 组和 CHF-C 组分别有 4 只和 6 只大鼠出现明显腹水。如表 1 所示,3 组在体重和心率上无明显差异 ($P > 0.05$),但左室质量指数(LVMI)和血流动力学指标存在显著不同。其中心力衰竭对照组的 $\pm dp/dt$ 显著降低,LVEDP 显著升高,说明心力衰竭已明显存在,而心力衰竭治疗组上述指标均有改善。

2.2 培哚普利对心力衰竭大鼠 AIx 的影响

与治疗组 (-37.45 ± 9.83) 相比,心力衰竭对

表 1 各组大鼠的血流动力学指标

Table 1 Changes of hemodynamic parameters in different groups ($\bar{x} \pm s$)

	CHF-T(<i>n</i> = 9)	CHF-C(<i>n</i> = 8)	Ps(<i>n</i> = 6)	<i>F</i>	<i>P</i>
Mass(g)	541.67 ± 50.44	567.50 ± 56.12	592.50 ± 46.55	1.78	0.195
LVMl(mg/g)	1.99 ± 0.16 ¹⁾	2.54 ± 0.45	1.97 ± 0.16 ³⁾	9.09	0.020
HR(min ⁻¹)	421.56 ± 30.84	425.13 ± 30.92	420.33 ± 31.83	0.05	0.954
SBP(mmHg)	123.09 ± 6.33 ¹⁾	108.49 ± 1.45	101.72 ± 6.06 ²⁾	35.36	0.000
DBP(mmHg)	69.66 ± 17.72 ¹⁾	44.64 ± 1.00	71.06 ± 4.07 ³⁾	13.15	0.000
MAP(mmHg)	87.47 ± 10.14 ¹⁾	65.92 ± 1.14	81.28 ± 0.67 ³⁾	24.42	0.000
LVEsP(mmHg)	150.77 ± 15.18 ¹⁾	115.93 ± 1.03	108.17 ± 6.20 ²⁾	41.19	0.000
LVEDP(mmHg)	-4.34 ± 6.25 ¹⁾	2.66 ± 2.34	-6.62 ± 2.13 ³⁾	9.24	0.001
+ dp/dt(mmHg/s)	7.44 ± 2.05 ¹⁾	5.89 ± 0.26	9.50 ± 0.03 ^{2),3)}	13.06	0.000
- dp/dt(mmHg/s)	-5.94 ± 1.70 ¹⁾	-3.77 ± 0.10	-5.62 ± 0.33 ³⁾	9.35	0.001

CHF-T: Heart failure group treated with perindopril; CHF-C: Heart failure without treatment; Ps: Pseudo-operated group. 1) *vs* CHF-C, *P* < 0.05; 2) *vs* CHF-T, *P* < 0.05; 3) *vs* CHF-C, *P* < 0.05

照组 AIx 明显升高 (8.41 ± 14.11 , $P < 0.001$), 培
噪普利能使其下降并与假手术组 (-34.63 ± 3.16)
无差别 ($P = 0.868$)。图 2 所示为各组主动脉根部
的典型压力波型,可见心力衰竭治疗后与假手术组
压力波形基本相同。

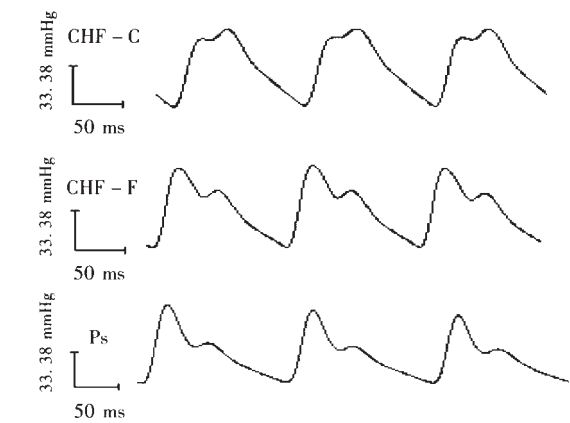


图 2 各组主动脉压力波图型

Fig. 2 Central aortic pressure tracings of different groups CHF-T, CHF-C, Ps: The same as table 1

3 讨 论

越来越多的证据表明,动脉的弹性改变参与了
充血性心力衰竭的病理生理过程。在无症状的左室
功能不全和充血性心力衰竭中,作为动脉弹性受损
指标之一的脉压增高,对患者的预后具有预测作用
[6,7]。另外也有实验发现在健康的老年人群中,脉压
增高对今后心力衰竭的发生有预测意义[8]。动脉弹
性的受损对心脏的直接作用主要表现在主动脉根

部压力特征的改变对心脏收缩和舒张的影响上。而
这种压力波形的变化又取决于动脉系统压力波反
射特性的改变。虽然许多研究者创建了各种各样的
模型,以便由周围动脉间接推导出中心动脉的压力
波形,但都不同程度地存在着多种偏差,尤其是在
反射的压力波上,差异更为明显[2]。本实验通过直
接测定主动脉根部的压力情况,可以克服这些误
差,真实客观地反应主动脉的压力波情况。

大多数实验表明心力衰竭中,不同部位、不同
节段,甚至整个动脉系统的弹性均可发生不同程
度的受损,并与心力衰竭的严重程度有关,某些药
物的治疗(如单剂或长程 ACEI)常能改善这种动脉
弹性的改变[9-11]。本实验的结果也提示,在后负
荷增高的心力衰竭大鼠中, AIx 明显增高,给与培
噪普利治疗后能使其恢复,进一步说明心力衰竭
中动脉弹性的降低及其抗心力衰竭药物治疗的作
用。然而也有许多实验出现不同的结果,比如
Mitchell 等[1]于心力衰竭患者中,通过体表动脉
波描记的方法发现,其中央传导动脉的弹性降低,
而周围肌性动脉的弹性则升高;特别是 AIx,该实
验发现于心力衰竭者中降低。这些结果的差异可
能与心力衰竭的病因、心力衰竭的不同时期和测
量方法的差异有关。比如由高血压所致的心力衰
竭可能与由心肌病所致的心力衰竭存在差别,因
为高血压本身对动脉弹性也有不利的影响;另外
在心力衰竭的不同阶段,机体可有不同的代偿或
失代偿机制,而这些可影响动脉弹性的改变。本
实验中心力衰竭大鼠的 AIx 升高,可能与所采取
的后负荷增高性动物模型和心力衰竭的时程较
长有关。

由于血管的弹性大小受血管内压的影响,故 AI_x 与动脉血压有关。当血压增大时, AI_x 增高;血压降低时, AI_x 下降。因而在评价 AI_x 时要考虑血压的影响。本实验中由于心力衰竭对照组的血压与假手术组的血压无明显差异,故血压对结果的影响不大,说明心力衰竭时 AI_x 的升高与血压无关;而培哚普利治疗组的血压较心力衰竭对照组为高, AI_x 却较后者明显降低,故即使考虑血压对 AI_x 的影响,也更能说明培哚普利对心力衰竭大鼠 AI_x 的降低作用。至于培哚普利治疗组较心力衰竭对照组 AI_x 显著降低的原因可以与培哚普利的长期治疗对血管壁结构的影响有关;因为有许多研究发现动脉的弹性特性与血管壁内弹性纤维/胶原的比值、纤维粘连蛋白交联的多少、平滑肌细胞与弹性纤维的连接程度、以及内弹力板的孔径和面积百分分数相关^[12-14] ;但不足的是本实验未对此进行研究。

总之,本实验通过对实验性后负荷增大性心力衰竭大鼠的研究发现,心力衰竭时主动脉根部的 AI_x 升高,培哚普利可以纠正这种升高的不利现象。说明 ACEI 类药物在抗心力衰竭治疗中,其益处可能是部分通过改善动脉弹性,使心脏与血管的相互作用得到优化来实现的。

参考文献:

- [1] Mitchell G F, Tardif J C, Arnord J M, *et al.* Pulsatile hemodynamics in congestive heart failure[J]. *Hypertension*, 2001, 38(6): 1433-9.
- [2] Chae C U, Pfeffer M A, Glynn R J, *et al.* Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly[J]. *JAMA*, 1999, 281(7): 634-9.
- [3] 陈方,方卫华,王鹏飞,等. 大鼠充血性心力衰竭时内皮素改变及心钠素的影响[J]. *中国心血管杂志*, 1998, 3(2): 67-9.
- [4] Cutilletta A F, Rudnik M, Zak R, *et al.* Muscle and non-muscle cell RNA polymerase activity during the development of myocardial hypertrophy[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 1978, 10(8): 677-82.
- [5] Oliver J J, Webb D J. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23(4): 554-66.
- [6] Mitchell G F, Moyé L A, Braunwald E, *et al.* Sphygmomanometrically- determined pulse pressure is a powerful independent predictor of recurrent events following myocardial infarction in patients with impaired left ventricular function[J]. *Circulation*, 1997, 96(12): 4254-60.
- [7] Domanski M J, Mitchell G F, Norman J, *et al.* Independent prognostic information provided by sphygmomanometrically determined pulse pressure and mean arterial pressure in patients with left ventricular dysfunction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1999, 33(4): 951-8.
- [8] Millasseau S C, Patel S J, Redwood S R, *et al.* Pressure wave reflection assessed from the peripheral pulse: is a transfer function necessary?[J]. *Hypertension*, 2003, 41(5): 1016-20.
- [9] Giannattasio C, Achilli F, Failla M, *et al.* Radial, carotid and aortic distensibility in congestive heart failure: effects of high-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor or low-dose association with angiotensin type 1 receptor blockage[J]. *JACC*, 2002, 39(8): 1275-82.
- [10] Lage S G, Kopel L, Medeiros C C, *et al.* Angiotensin II contributes to arterial compliance in congestive heart failure[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2002, 283(4): H1424-9.
- [11] Joannides R, Bizet-Nafeh C, Costentin A, *et al.* Chronic ACE inhibition enhances the endothelial control of arterial mechanics and flow-dependent vasodilation in heart failure[J]. *Hypertension*, 2001, 38(6): 1446-50.
- [12] Boumazza S, Arribas S M, Osborne-Pellegrin M, *et al.* Fenestrations of the carotid internal elastic lamina and structural adaptation in stroke-prone spontaneously hypertensive rats[J]. *Hypertension*, 2001, 37(4): 1101-7.
- [13] Bézie Y, Lamazière J M, Laurent S, *et al.* Fibronectin expression and aortic wall elastic modulus in spontaneously hypertensive rats[J]. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 1998, 18(7): 1027-34.
- [14] Bézie Y, Lacolley P, Laurent S, *et al.* Connection of smooth muscle cells to elastic lamellae in aorta of spontaneously hypertensive rats[J]. *Hypertension*, 1998, 32(1): 166-9.

(编辑 刘清海)