

- 6 Lüscher TF. Atherosclerosis and CAD [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36 (8): 457 - 459
- 7 Janssens H, Van de Lisdonk EH, Bor H, *et al.* Gout, just a nasty event or a cardiovascular signal? A study from primary care [J]. *Fam Pract*, 2003, 20(4): 413 - 416
- 8 Krishnan E. Inflammation, oxidative stress and lipids: the risk triad for atherosclerosis in gout [J]. *Rheumatology*, 2010, 49 (7): 1229 - 1238
- 9 Meng J, Tan W, Zhu Y, *et al.* A coronary artery disease - associated SNP rs6903956 contributed to asymptomatic hyperuricemia susceptibility in Han Chinese [J]. *Lipids Health Dis*, 2015, 14(1): 1 - 6
- 10 Taylor WJ, Franssen J, Jansen TL, *et al.* Study for updated gout classification Criteria (SUGAR): identification of features to classify gout [J]. *Arthritis Care Res*, 2015, 67(9): 1304 - 1315
- 11 Qanadli SD, Jouannic AM, Dehmeshki J, *et al.* CT attenuation values of blood and myocardium: rationale for accurate coronary artery calcifications detection with multi - detector CT [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (4): e0124175
- 12 Kopke A, Greeff O B W. Hyperuricaemia and gout [J]. *S Afr Fam Pract*, 2015, 57(1): 6 - 12
- 13 吴鹏涛, 曾佑勤. 北京市体检人群高尿酸血症患病率现状调查及危险因素分析 [J]. *中国医学创新*, 2015, 8: 55 - 57
- 14 Karis E, Crittenden DB, Pillinger MH. Hyperuricemia, gout, and related comorbidities: cause and effect on a two - way street [J]. *South Med J*, 2014, 107(4): 235 - 241
- 15 Takx RAP, Zanen P, Leiner T, *et al.* The interdependence between cardiovascular calcifications in different arterial beds and vascular risk factors in patients at high cardiovascular risk [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 238(1): 140 - 146
- 16 卢刚, 吕方方, 张泉, 等. 64 排螺旋 CT 血管造影和冠状动脉造影诊断冠心病的临床比较 [J]. *医疗卫生装备*, 2015, 36 (3): 76 - 78
- 17 Thomas DM, Divakaran S, Villines TC, *et al.* Management of coronary artery calcium and coronary CTA findings [J]. *Curr Cardiovasc Rep*, 2015, 8(6): 1 - 14
- 18 路爱青, 李全太, 孙作忠. 经胸超声心动图、心电图、多层螺旋 CT 冠状动脉造影诊断冠心病的对比研究 [J]. *功能与分子医学影像学: 电子版*, 2015, 1: 24 - 27
- 19 Çukurova S, Pamuk ÖN, Ünlü E, *et al.* Subclinical atherosclerosis in gouty arthritis patients: a comparative study [J]. *Rheumatol Int*, 2012, 32(6): 1769 - 1773
- 20 Singh JA. When gout goes to the heart: does gout equal a cardiovascular disease risk factor? [J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(4): 631 - 634
- 21 Sato S, Shimizu Y, Hayashida N, *et al.* Associations of carotid atherosclerosis and hyperuricemia with height in relation to drinking status of rural Japanese men: The Nagasaki Islands study [J]. *Acta Med Nagasakiensia*, 2015, 59(3): 77 - 82
- 22 Moriarity JT, Folsom AR, Iribarren C. Serum uric acid and risk of coronary heart disease: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study [J]. *Ann Epidemiol*, 2000, 10(3): 136 - 143
- 23 Wheeler JG, Juzwishin KD, Eiriksdottir G, *et al.* Serum uric acid and coronary heart disease in 9,458 incident cases and 155,084 controls: prospective study and meta - analysis [J]. *PLoS Med*, 2005, 2 (3): 236 - 243 (收稿日期: 2015 - 12 - 22) (修回日期: 2016 - 01 - 04)

苯那普利对糖尿病大鼠心功能的保护作用

吴迦勒 牟 芸 胡申江

摘要 **目的** 观察苯那普利对糖尿病大鼠心功能的保护作用。**方法** 大鼠腹腔注射链脲佐菌素 (STZ) 诱导糖尿病模型, 并随机分成糖尿病组和苯那普利组, 未予注射 STZ 的大鼠为对照组。苯那普利组予苯那普利药粉自来水溶解后灌胃, 对照组和糖尿病组予自来水灌胃。8 周后予心脏超声测左心室舒张末期内径 (LVIDD)、左心室收缩末期内径 (LVIDS)、射血分数 (EF)、左心室短轴缩短率 (FS)、血流动力学检查测左心室峰压 (LVSP)、左心室舒张末压 (LVEDP)、左心室内压最大上升 (+ dp/dt) 和下降速率 (- dp/dt), 并测心脏重量指数。**结果** 心脏超声显示: 与对照组相比, 糖尿病组 LVIDD、FS、EF 显著减少; 与糖尿病组相比, 苯那普利组 LVIDS 明显减少, EF、FS 显著增加。血流动力学测定与对照组相比, 糖尿病组 + dp/dt 显著下降, LVSP、LVEDP、- dp/dt 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 与糖尿病组相比, 苯那普利组 + dp/dt 显著增加, LVSP、LVEDP、- dp/dt 差异无统计学意义。与对照组相比, 糖尿病组心脏重量指数显著增加; 与糖尿病组相比, 苯那普利组心脏重量指数差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** STZ 诱导的糖尿病大鼠 8 周时发现心功能不全, 苯那普利对糖尿病大鼠的心功能具有保护作用。

关键词 苯那普利 糖尿病 大鼠 心功能

作者单位: 310005 杭州, 浙江中医药大学附属第二医院、浙江省新华医院心内科 (吴迦勒); 310003 杭州, 浙江大学医学院附属第一医院 (牟芸、胡申江)

通讯作者: 吴迦勒, 电子信箱: caleb_w1227@126.com

中图分类号 R587

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.06.037

Protective Effect of Benazepril on Cardiac Function in Diabetic Rats. Wu Jiale, Mou Yun, Hu Shenjiang. Department of Cardiovascular Medicine, Zhejiang College of Traditional Chinese Medicine, The Second Affiliated Hospital, Zhejiang 310005, China

Abstract Objective To examine the protective effect of Benazepril on cardiac function in diabetic rats. **Methods** Diabetic model was induced in rats by intraperitoneal injection of streptozotocin (STZ). The successful model of diabetic rats were randomly divided into diabetic group and benazepril group. The control group were rats that were not injected with STZ. Rats in the control group and diabetic group were fed with tap water by gavage and the benazepril group with benazepril powder dissolved tap water. After 8 weeks, cardiac ultrasound was used to measure left ventricular end diastolic diameter (LVIDD), left ventricular end systolic diameter (LVIDS), ejection fraction (EF), left ventricular fraction shortening (FS). And left ventricular peak pressure (LVSP), left ventricular end diastolic pressure (LVEDP), maximal rates of pressure development and decline were measured by ventricular intubation. And heart weight index was also measured. **Results** Echocardiography showed: that in the diabetic group compared with the control group, LVIDD, FS, EF were significantly decreased. Compared with the diabetes Group, LVIDS of benazepril group was significantly decreased, EF, FS were significantly increased. Hemodynamics showed: in the diabetic group, compared with the control group, $+dp/dt$ was decreased significantly. And LVSP, LVEDP, $-dp/dt$ showed no significant differences. Compared with diabetes group, $+dp/dt$ of benazepril group increased significantly. But LVSP, LVEDP, $-dp/dt$ showed no significant differences. Compared with the control group, the heart weight index significantly increased. Compared with diabetic group, the heart weight index of benazepril group showed no significant differences. **Conclusion** Cardiac insufficiency was found in STZ-induced diabetic rats at eighth week. Benazepril showed a protective effect in the cardiac function of diabetic rats.

Key words Benazepril; Diabetes mellitus; Rat; Cardiac function

糖尿病是影响人们身体健康的重大疾病之一,糖尿病的慢性并发症尤其是心血管并发症已经成为糖尿病患者死亡的主要原因,对糖尿病慢性并发症的防治是糖尿病治疗的主要目的。糖尿病心肌病是指发生于糖尿病患者,不能用冠心病、高血压性心脏病、心脏瓣膜病及其他心脏病变来解释的心肌病变。该病在代谢紊乱及微血管病变之基础上引发心肌广泛灶性坏死,最终进展为心律失常、心力衰竭及心源性休克,甚至猝死。糖尿病心肌病目前无特效的疗法,主要是控制血糖及心力衰竭的治疗。所以早期对糖尿病的患者进行干预,防止进展到糖尿病心肌病显得格外重要。目前认为肾素-血管紧张素(RAS)的激活在糖尿病心肌病的发病机制中具有重要作用^[1]。苯那普利是临床常用的一种血管紧张素转换酶抑制剂,主要用于冠心病、高血压病的治疗,但是对于单纯糖尿病引起的心功能不全的防治作用少有报道,本研究采用腹腔注射链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)制造糖尿病大鼠模型,早期予苯那普利进行干预,观察苯那普利对糖尿病大鼠心功能的保护作用,旨在为防治糖尿病心肌病提供理论依据。

材料与方 法

1. 材料:雄性 SD 大鼠,体重 180~220g,由浙江大学医学院附属第一医院实验动物中心提供。链脲佐菌素购自 Sigma 公司。苯那普利由北京诺华制药

有限公司提供。

2. 造模及分组方法:雄性 SD 大鼠禁食 12h 后,一次性左下腹腔注射由柠檬酸钠溶液(0.1mol/L, pH 4.5)配置的 STZ (70mg/kg)诱导糖尿病模型。72h 后测随机血糖,血糖浓度 > 16.7mmol/L 认为造模成功。将造模成功的大鼠随机分成糖尿病组和苯那普利组,未予注射 STZ 的大鼠做为对照组。最后纳入实验的大鼠为对照组 7 只,糖尿病组 20 只,苯那普利组 18 只。

3. 给药方法:造模成功后 1 天既开始给药,所有大鼠均采用灌胃给药。苯那普利组大鼠予苯那普利药粉溶于自来水混悬,给药剂量为 10mg/(kg·d),对照组及糖尿病组给予自来水灌胃。大鼠每周定期测体重决定给药剂量。所有大鼠采用普通大鼠饲料喂养,饮用自来水,动物房温度控制在 25℃ 左右。共喂养 8 周。

4. 心脏超声检查:给药 8 周后称取大鼠体重及复测血糖后,给予 4% 水合氯醛(0.01ml/g)腹腔注射麻醉,利用(15~6)MHz 探头(SONO 550, Agilent)行超声检查。每一个超声测定值取 3 个连续心动图周期测量的均值。超声测定的指标包括:左心室舒张末期内径(left ventricular internal diameter at diastolic phase, LVIDd),左心室收缩末期内径(left ventricular internal diameter at systolic phase, LVIDs),左心室短轴

缩短率(left ventricular fractional shortening, FS),左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, EF)。

5. 血流动力学检测:给药 8 周后称取大鼠体重,予 4% 水合氯醛(0.01ml/g)腹腔注射麻醉,动物仰卧固定,颈部正中切口,气管插管行正压人工呼吸,频率 80 次/分,潮气量 10ml,然后于胸骨左侧第 4 至第 5 肋间开胸,打开心包膜。自心尖插入一磨钝的 7 号针头至左心室,针头的另一侧经压力换能器连于生物信号采集系统,测量左心室收缩压(left ventricular systolic pressure, LVSP),左心室舒张末压(left ventricular end-diastolic pressure, LVEDP),左心室内压最大收缩和舒张速率(maximal rates of pressure development and decline, $\pm dp/dt$)。

表 1 超声心动图参数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	LVIDd(mm)	LVIDs(mm)	FS(%)	EF	心率(次/分)
对照组	7.73 \pm 1.19	3.77 \pm 1.36	52.04 \pm 9.68	0.86 \pm 0.09	432 \pm 44
糖尿病组	6.79 \pm 0.58 [*]	4.25 \pm 0.53	37.15 \pm 8.81 ^{**}	0.72 \pm 0.11 ^{**}	350 \pm 54 ^{**}
苯那普利组	6.67 \pm 0.81	3.74 \pm 0.64 [#]	43.82 \pm 7.53 [#]	0.80 \pm 0.08 [#]	382 \pm 23 [#]

与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与糖尿病组比较, # $P < 0.05$

2. 血流动力学测定:与对照组相比,糖尿病组 + dp/dt 显著下降, LVSP、LVEDP、- dp/dt 差异无统计学意义($P > 0.05$);与糖尿病组相比,苯那普利

6. 测心脏重量指数:测完血流动力学后,迅速取下心脏在冰生理盐水中漂洗,用滤纸吸干,称取心脏重量,计算心脏重量指数(心脏重量/体重, mg/g)。

7. 统计学方法:所有数据经 SPSS 11.0 统计软件处理。各计量资料检测结果用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用方差分析,对两组间的计量资料进行方差齐性检验,满足方差齐性后行 t 检验,方差不齐采用校正 t' 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 心脏超声测定:与对照组相比,糖尿病组 LVIDd、心率、FS、EF 显著减少($P < 0.01$);与糖尿病组相比,苯那普利组 LVIDs 明显减少,心率、EF、FS 显著增加,详见表 1。

组 + dp/dt 显著增加, LVSP、LVEDP、- dp/dt 差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表 2。

表 2 血流动力学参数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	LVSP(mmHg)	LVEDP(mmHg)	+ db/dt(mmHg/s)	- dp/dt(mmHg/s)
对照组	102.36 \pm 6.96	6.96 \pm 3.25	6015.63 \pm 905.70	4378.96 \pm 804.81
糖尿病组	96.45 \pm 18.50	9.73 \pm 4.63	4044.66 \pm 1318.27 [*]	3772.79 \pm 1429.20
苯那普利组	107.23 \pm 10.57	8.33 \pm 3.05	5424.27 \pm 923.68 [#]	4816.63 \pm 1055.37

与对照组比较, * $P < 0.05$;与糖尿病组比较, # $P < 0.05$

3. 心脏重量指数测定:与对照组相比,糖尿病组体重显著下降,心脏重量指数显著增加;与糖尿病组相比,苯那普利组体重及心脏重量指数差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表 3。

理改变,故临床的治疗和研究具有一定的困难。现大多采用糖尿病动物模型进行研究,目前国际上常用的方法是对大鼠注射 STZ 或四氧嘧啶破坏胰岛细胞诱发糖尿病,作为研究糖尿病心肌病的动物模型。但是研究发现四氧嘧啶建模导致动物肝肾损害明显,病死率高,而 STZ 诱导糖尿病模型建模成功率高,病死率低,从而被广泛采用。STZ 诱导糖尿病多采用腹腔注射或尾静脉注射,腹腔注射剂量在 45 ~ 75mg/kg,一般采用随机血糖 > 16.7 mmol/L 作为成模标准。本实验采用腹腔注射 STZ(70mg/kg)72h 后测随机血糖, > 16.7 mmol/L 入选为糖尿病组及苯那普利组,实验结束前复测随机血糖均 > 16.7 mmol/L,并且与对照组相比体重明显降低,因此本实验糖尿病大鼠建模成

表 3 各组大鼠体重及心脏重量指数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	体重(g)	心脏重量指数(mg/g)
对照组	421 \pm 62	3.23 \pm 0.14
糖尿病组	221 \pm 46 [*]	4.07 \pm 0.67 [*]
苯那普利组	230 \pm 40	4.07 \pm 0.64

与对照组比较, * $P < 0.01$

讨 论

糖尿病心肌病的病因复杂,又具有特异的病理生

功。本实验结果显示糖尿病组大鼠心脏重量指数与对照组比显著增加,与 Grimm 等^[2]报道一致,他们分离心肌单个细胞发现,糖尿病心肌宽度显著增加约为正常对照的 1.4 倍,间质区 I 型胶原及纤维连接蛋白均增加,分别为正常对照的 3.3 倍和 4 倍。提示这种心脏增重,与心肌细胞肥大及间质纤维化均有关。目前对于糖尿病动物模型心脏功能变化仍然存在争议,有些研究证实收缩期和舒张期功能都受到损害,另一些研究则提出只有收缩期功能发生改变,这些偏差可能和 STZ 的用量、高糖血症的严重性和持续时间,或测定心肌功能的技术不同有关^[3]。本实验糖尿病组虽然舒张功能的指标差异无统计学意义,但是评价收缩功能的 EF、FS、+ dp/dt 均较正常组明显下降,并且心脏重量指数较对照组明显升高,提示本实验的糖尿病大鼠出现了心功能不全。

众所周知,RAS 系统在高血压、心肌梗死、充血性心力衰竭的心室重塑中起重要作用。RAS 系统主要由血管紧张素原(Agt)、血管紧张素 I(Ang I)、血管紧张素 II(Ang II)、肾素、血管紧张素转化酶(ACE)及血管紧张素受体(ART)组成,其中 Ang - II 是 RAS 系统主要的活性肽,过多的 Ang II 作用于心肌细胞,可以引起心肌细胞肥大,血管收缩,刺激心肌成纤维细胞增生,增加胶原沉积,使心肌间质纤维化,从而导致心肌重塑。大量研究证实过度激活的 RAS 系统同样参与了糖尿病心肌病的发生发展。研究表明糖尿病患者的游离脂肪酸和高胰岛素水平可以引起交感神经活性增强,促进肾素分泌并激活 RAS 系统,同时高血糖可以通过葡萄糖反应元件和己糖胺合成提高血管紧张素原的基因表达,高血糖代谢的中间产物可以促进肾素释放^[4-7]。在心脏的心肌细胞中升高的 Ang II 与表达增多的血管紧张素受体结合,导致心肌细胞肥大、凋亡,刺激心肌成纤维细胞增生,增加胶原沉积,使心肌间质纤维化,导致糖尿病心肌病的发生。

ACEI 是 20 世纪 80 年代发展起来的一类应用广泛的抗高血压和抗充血性心力衰竭药。ACEI 可以直接抑制循环中的 ACE,降低血浆中 Ang II 和醛固酮的浓度,降低血压,减少心脏的后负荷。同时,ACEI 能够抑制局部组织 ACE 的活性,减少 Ang II 的生成,从而阻断由局部 RAS 激活所介导的一系列连锁反应,抑制心脏重构。在心力衰竭患者中,ACEI 对 RAS 的

持续抑制可改善左心室功能,降低肺毛细血管楔压,降低心脏充盈压,增加每搏排出量,增加左心室射血分数和心脏指数^[8]。但是对于 ACEI 能否改善糖尿病大鼠心功能,仍报道不一,李菊芬等^[9]对 STZ 诱导的糖尿病大鼠药物治疗 4 周,卡托普利治疗组与模型组心功能没有明显的差异,卡托普利联合辛伐他汀治疗组的心功能才有改善,推测可能和用药的时间剂量有关,也可能和不同 ACEI 分子结构不同有关。本研究在糖尿病大鼠造模成功后马上开始苯那普利的治疗,以观察苯那普利能否预防糖尿病心肌病的发生,结果显示苯那普利组较 DM 组 EF 值及 dp/dt 显著升高,表明苯那普利对糖尿病导致的心力衰竭起到一定程度的防治作用,但心脏重量指数苯那普利组与糖尿病组相比差异无统计学意义,可能和用药时间短有关。

参考文献

- 1 景雅莉,田慧,潘长玉,等. 血管紧张素 II 对实验性糖尿病大鼠心肌病变的影响及卡托普利的保护作用[J]. Chinese J Diabete, 2000,8(5):298-300
- 2 Grimma D, Jabusehb HC, Kossmebla P, et al. Experimental diabetes and left ventricular hypertrophy effects of beta-receptor blockade[J]. Cardiovasc Pathol, 2002, 11:229-237
- 3 黄娅茜,王宪,孔炜. 糖尿病心肌病发病机制的研究进展[J]. 生理科学进展,2010,41(1):31-36
- 4 Boustany CM, Bharadwaj K, Daugherty A, et al. Activation of the systemic and adipose renin-angiotensin system in rats with diet-induced obesity and hypertension[J]. J Physiol Regul, Integr Comp Physiol,2004,287(4):R943-R949
- 5 Choi KC, Kim NH, An MR, et al. Alterations of intrarenal renin-angiotensin and nitric oxide systems in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. Kidney Int Suppl,1997,60:S23
- 6 Hsieh TJ, Zhang SL, Filep JG, et al. High glucose stimulates angiotensinogen gene expression via reactive oxygen species generation in rat kidney proximal tubular cells[J]. Endocrinology, 2002, 143(8):2975-2985
- 7 Toma I, Kang JJ, Sipos A, et al. Succinate receptor GPR91 provides a direct link between high glucose levels and renin release in murine and rabbit kidney[J]. J Clin Invest, 2008,118(7):2526-2534
- 8 Schofield RS, Kline SE, Schmalfluss CM, et al. Early outcomes of a care coordination-enhanced telehome care program for elderly veterans with chronic heart failure[J]. Telemed J E Health, 2005, 11(1):20
- 9 李菊芬,邓雨丽,陈海翔,等. 辛伐他汀联合卡托普利治疗对糖尿病大鼠心功能和心肌纤维化的影响[J]. 中华分子心脏病学杂志, 2010,11(3):158-161

(收稿日期:2014-12-04)

(修回日期:2015-08-02)