

卡维地洛对慢性心力衰竭兔心肌应变及应变率的影响

严静^a, 张召才^a, 杨继东^b, 胡才宝^a, 陈昌勤^a, 姚丽娜^a (浙江医院, a. ICU; b. 心脏超声科, 杭州 310013)

摘要:目的 探讨卡维地洛对慢性心力衰竭兔心肌应变及应变率的作用,以评价其对心肌局部功能的影响和意义。方法 30只日本大耳兔随机分为3组,分别为空白对照组(CTL组,6只)、慢性心力衰竭组(CHF组,12只)和卡维地洛干预心衰组(CVD组,12只)。CHF组和CVD组兔每周2次耳缘静脉注射盐酸阿霉素溶液(浓度:1 mg · mL⁻¹) 1 mL · kg⁻¹,共计8周;对照组同期耳缘静脉注射等量生理盐水。对照组和模型组兔自第12周始每日以生理盐水(5 mg · kg⁻¹ · d⁻¹)灌胃,CVD组兔以等量卡维地洛生理盐水(浓度:1 mg · mL⁻¹)灌胃,共8周。分别于第12、20周测定3组兔血清B型钠尿肽(BNP)水平,心脏超声测定左心室舒张末期径(LVEDD)、左室射血分数(LVEF)和缩短分数(FS)等,同时应用心肌应变率显像(SRI)技术检测3组兔左室侧壁和室间隔基底部心肌的收缩期和舒张早期峰值应变率(SR_s和SR_e)、收缩期和舒张期峰值应变(PSS和PDS)的变化。结果 ①CHF组和CVD组兔在12周时,其血清BNP水平较CTL组明显升高、LVEDD扩大、LVEF和FS下降,左室侧壁和室间隔基底部心肌SR_s、SR_e、PSS、PDS明显降低。②20周时,CVD组兔较12周时血清BNP水平和LVEDD明显下降、LVEF和FS明显升高,SR_s、SR_e、PSS、PDS显著增高;CHF组和对照组上述指标与第12周比较无明显变化。结论 慢性心衰时局部心肌收缩期和舒张期峰值应变和应变率降低;卡维地洛可以改善心力衰竭兔整体心肌收缩功能、改善心脏重构;可以增加收缩期和舒张期峰值应变及应变率,改善局部心肌收缩和舒张功能。

关键词:应变率成像;慢性心力衰竭;多普勒超声心动描记术;β-肾上腺素能受体拮抗剂

中图分类号:R965.1

文献标识码:A

文章编号:1007-7693(2009)02-099-05

Effect of Carvedilol on Strain and Strain Rate in Rabbits with Chronic Heart Failure

YAN Jing^a, ZHANG Zhaocai^a, YANG Jidong^b, HU Caibao^a, CHEN Changqin^a, YAO Lina^a (Zhejiang Hospital, a. ICU; b. Echo Dep, Hangzhou 310013, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the effect of carvedilol on myocardial strain and strain rate and to evaluate its roles and significance on regional myocardial function in rabbits with chronic heart failure. **METHODS** Thirty Japanese rabbits were randomly divided into 3 groups: control (CTL group, $n=6$), chronic heart failure group (CHF group, $n=12$) and carvedilol-intervened group (CVD group, $n=12$). Rabbits in CHF and CVD group were intravenously injected at auri-edge with adriamycin hydrochloride twice a week for 8 weeks with a concentration of 1 mg · kg⁻¹, the CTL group was injected with equal saline at the same timepoint. Thereafter,

基金项目:卫生部科学研究基金-浙江省医药卫生重大科技计划基金(WKJ2005-2-035)

作者简介:严静,男,主任医师,博士生导师

Tel: (0571) 87987373-5085

E-mail: zjicu@vip.163.com

rabbits in CTL and CHF group were administrated ig with $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ saline, and CVD group with equal volume of carvedilol-saline, daily for 8 weeks. The serum B-type natriuretic peptide (BNP) level in 3 group of rabbits were detected on week 12 and week 20, respectively. Meanwhile, the left ventricular end-diastolic dimension (LVEDD), left ventricular ejection fraction (LVEF) and fractional shortening (FS) were measured by echocardiography, the peak systolic and peak diastolic strain (PSS and PDS), the systolic and early diastolic strain rate (SR_s and SR_e) derived from the basal segment of inter-ventricular septum (BS-IVS) and left ventricular lateral wall (LVLW) were assessed by strain rate imaging. **RESULTS** In comparison with CTL group, the serum BNP level and LVEDD in CHF and CVD group of rabbits were significantly increased, while the LVEF, FS, SR_s , SR_e , PSS and PDS of BS-IVS and LVLW were significantly decreased on week 12. In CVD group, the serum BNP level, the LVEDD on week 20 were significantly decreased in comparison with those on week 12, while the LVEF, FS, SR_s , SR_e , PSS and PDS were significantly increased. While in CTL and CHF groups, there was no significant change in above parameters. **CONCLUSION** The systolic and peak diastolic strain and strain rate of regional myocardium were decreased in chronic heart failure. Carvedilol can improve the global systolic function and cardiac remodeling in chronic heart failure rabbits and can also increase the systolic and peak diastolic strain and strain rate thus improve regional myocardial function.

KEY WORDS: strain rate imaging (SRI); chronic heart failure; doppler echocardiography; β -adrenoceptor blocker

卡维地洛是第三代 β -受体阻滞剂,可以非选择性阻断心脏 β -受体、选择性阻断 α_1 受体,还具有抗氧化、抗增生及抑制细胞凋亡等作用,最终可以改善心脏重构、延缓心衰进程、改善心衰预后^[1-3]。应变率显像(strain rate imaging, SRI)是近年发展的超声检测技术,通过检测心肌应变和应变率等指标可以评价心肌局部功能变化^[4]。本研究以卡维地洛干预慢性心力衰竭模型兔,观察心肌应变及应变率的变化,探讨卡维地洛对慢性心衰模型局部心肌功能的影响和意义。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组

δ 、3月龄、纯种近系日本大耳兔30只(中国科学院上海实验动物中心提供,批号:SCYK 沪 2003-0003),平均体重: $(2.38 \pm 0.21) \text{ kg}$, SPF 清洁级环境饲养。实验动物随机分为空白对照组(CTL组,6只)、慢性心力衰竭组(CHF组,12只)和卡维地洛干预心衰组(CVD组,12只)。

1.2 实验药物

盐酸多柔比星粉针(别名:盐酸阿霉素,浙江海正药业股份有限公司提供,规格:每支10 mg,批号:060503);溶液配制方法:将盐酸多柔比星粉加入生理盐水(浙江莎普爱思制药有限公司提供,规格: $500 \text{ mL} \cdot \text{瓶}^{-1}$,批号:060605-2,下同)中稀释,终浓度为 $1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

卡维地洛片剂(商品名:达利全,上海罗氏制药有限公司提供,规格:每片25 mg,批号:M1025);溶液配制方法:将达利全片碾成粉末后加入生理盐水中稀释,终浓度为 $1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

1.3 主要实验试剂和仪器

B型钠尿肽(BNP)检测 ELISA 试剂盒(美国 ADL 公司);美国 GE 公司 Vivid 7.0 彩色多普勒超声诊断仪(M3S 超声探头,频率 $1.7 \sim 3.4 \text{ MHz}$)。

1.4 建立动物模型

CHF 及 CVD 组兔每周经耳缘静脉注射2次盐酸阿霉素溶液,每次剂量 $1 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$,共计8周;对照组同期予等量的生理盐水耳缘静脉注射。其后观察4周并进行模型鉴定,鉴定方法主要包括:ELISA 法检测各组兔血清 BNP 水平,二维超声条件下以 Simpson 法测定其左心室舒张末期内径(LVEDD)、左室射血分数(LVEF)和缩短分数(FS)等指标。

1.5 药物干预试验

自12周始,CVD组兔每日予卡维地洛溶液 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 灌胃1次;另外两组兔每日以等量生理盐水灌胃,共8周。干预前后均进行BNP检测、心脏超声检测LVEDD、LVEF和FS,以及应用SRI技术检测各组动物局部心肌功能。

1.6 心肌局部功能检测:

应用美国 GE 公司 Vivid7.0 彩色多普勒超声诊断仪测定,具体方法如下:分别采集并储存3个完整心动周期的组织多普勒图像,存入仪器硬盘中,启动 SRI 软件,以同步心电图为标志划分收缩期及舒张期。测量室间隔基底部及左室侧壁基底部收缩期峰值应变率(Systolic Strain Rate, SR_s)和舒张早期峰值应变率(Early Diastolic Strain Rate, SR_e),收缩期峰值应变(Peak Systolic Strain, PSS)和舒张期峰值应变(Peak Diastolic Strain, PDS),并取三个心动周期的平均值作为该壁的 SR_s , SR_e , PSS 及 PDS 值。见图1,2。

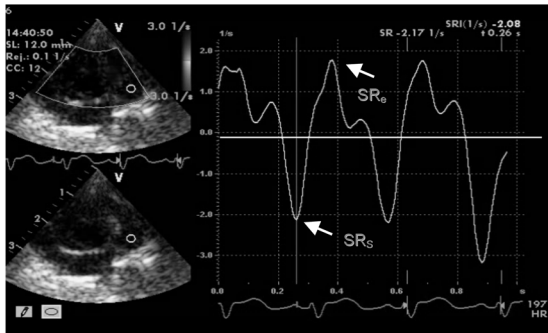


图1 应变率成像曲线(SR_e:舒张早期峰值应变率为正数, SR_s:收缩期峰值应变率为负数)

Fig 1 Curve of strain rate imaging (SR_e:the early diastolic strain rate,SR_s:the systolic strain rate)

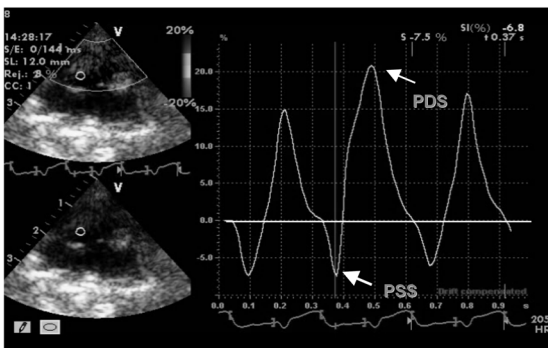


图2 应变成像曲线(PDS:舒张期峰值应变为正数 PSS:收缩期峰值应变为负数)

Fig 2 Curve of strain imaging (PDS:the peak diastolic strain, PSS: the peak systolic)

表1 3组兔干预前后血清BNP水平、LVEDD、LVEF和FS的比较

Tab 1 Comparison of BNP、LVEDD、LVEF& FS before and after intervention in 3 groups of rabbits

组别	CTL 组		CHF 组		CVD 组	
	干预前(n=6)	干预后(n=6)	干预前(n=9)	干预后(n=7)	干预前(n=8)	干预后(n=8)
BNP /pg · mL ⁻¹	327.0 ± 55.7	268.9 ± 93.8	561.6 ± 94.3 ¹⁾	541.2 ± 128.1 ¹⁾	579.3 ± 72.0	333.1 ± 95.5 ^{1),2)}
LVEDD/mm	10.3 ± 0.5	11.2 ± 1.3	11.4 ± 1.1 ¹⁾	12.0 ± 1.2 ¹⁾	12.6 ± 1.0	10.3 ± 1.1 ^{1),2)}
LVEF/%	64.1 ± 6.1	61.9 ± 8.7	40.1 ± 11.6 ¹⁾	40.8 ± 5.0 ¹⁾	42.4 ± 6.4	55.1 ± 10.6 ^{1),2)}
FS /%	31.4 ± 4.4	30.1 ± 5.9	21.2 ± 8.4 ¹⁾	20.7 ± 3.8 ¹⁾	17.1 ± 1.9	25.9 ± 6.9 ^{1),2)}

注:与对照组比较,¹⁾P<0.01;与干预前比较,²⁾P<0.01

Note:Compared with CTL group,¹⁾P<0.01;Compared with week 12 stage,²⁾P<0.01

2.4 卡维地洛对心肌应变和应变率的影响

CVD 组兔干预后室间隔和左室侧壁基底部心肌的 SR_e、PDS 数值和 SR_s、PSS 绝对数值均较干预前明显增大(P<0.01);CHF 组及对照组干预前后室间隔和左室侧壁基底部心肌的 SR_e、SR_s、PDS、PSS 无明显变化,表明卡维地洛能改善心衰兔收缩期和舒张期局部节段心肌功能,见表2。

3 讨论

SRI 是在组织速度成像基础上衍生发展的超声

1.7 统计处理

应用 SPSS11.5 统计学软件。计量资料以均数 ± 标准差表示。两组间比较用非配对 t 检验;组内前后比较用配对 t 检验。

2 结果

2.1 动物存活情况

12 周时(干预前),CHF 组和 CVD 组兔存活率分别为 75% (9/12)和 67% (8/12),对照组为 100% (6/6);20 周时(干预后)心衰组存活 7 只,干预组存活 8 只,对照组存活 6 只。

2.2 模型鉴定情况

12 周时(干预前),与对照组相比较,CHF 组和 CVD 组兔血清 BNP 水平明显升高、LVEDD 明显扩大、LVEF 和 FS 明显下降,且 CHF 组和 CVD 组间相关数据比较无明显差异,表明已成功建立阿霉素诱导的心力衰竭模型,如表 1。

2.3 卡维地洛对 BNP、LVEDD、LVEF 和 FS 的影响

卡维地洛干预 8 周后,CVD 组兔血清 BNP 水平较干预前明显下降,LVEDD 明显缩小,LVEF 和 FS 明显升高;另两组兔干预前后血清 BNP 水平,LVEDD、LVEF 和 FS 等指标无明显变化。表明卡维地洛能改善心衰兔整体心脏收缩功能和心脏重构,见表 1。

检测新技术,其主要指标有应变和应变率,应变反映的是心肌在张力作用下发生变形的能力;应变率则反映心肌发生变形的速度。应变或应变率成像能够定量分析局部心肌的变形,直接反映心肌的局部功能,由于不受周围节段牵拉和心脏整体位移的影响,因而能较好地定量评价局部节段心肌功能。

本研究应用盐酸阿霉素诱导日本大耳兔建立慢性心力衰竭模型,结果显示模型组动物心脏扩大、心脏收缩功能减退,血清BNP增高,形成了类似于人

表 2 3 组兔干预前后左室侧壁、室间隔基底段应变及应变率比较

Tab 2 Comparison of strain and strain rate of BS – IVS and LVLW before and after intervention in 3 groups of rabbits

组别	CTL 组		CHF 组		CVD 组	
	干预前 (n = 6)	干预后 (n = 6)	干预前 (n = 9)	干预后 (n = 7)	干预前 (n = 8)	干预后 (n = 8)
左室侧壁基底段						
SR _e /s ⁻¹	2.34 ± 0.89	2.39 ± 0.60	0.98 ± 0.85 ¹⁾	1.08 ± 0.62 ¹⁾	1.43 ± 0.56 ¹⁾	2.50 ± 0.77 ²⁾
SR _s /s ⁻¹	-1.93 ± 0.64	-2.23 ± 0.60	-0.85 ± 0.7 ¹⁾	-1.03 ± 0.67 ¹⁾	-1.55 ± 0.38 ¹⁾	-2.39 ± 0.52 ²⁾
PDS/%	11.67 ± 2.70	10.21 ± 3.0	1.65 ± 4.38 ¹⁾	3.30 ± 1.94 ¹⁾	2.63 ± 2.13 ¹⁾	8.70 ± 3.96 ^{1),2)}
PSS/%	-12.23 ± 3.88	-13.92 ± 5.65	-3.88 ± 5.41 ¹⁾	-5.78 ± 2.2 ¹⁾	-4.59 ± 2.40 ¹⁾	-12.90 ± 6.70 ²⁾
室间隔基底段						
SR _e /s ⁻¹	2.68 ± 0.80	2.94 ± 0.59	1.38 ± 0.64 ¹⁾	1.36 ± 0.6 ¹⁾	1.46 ± 0.43 ¹⁾	2.50 ± 1.01 ²⁾
SR _s /s ⁻¹	-2.75 ± 0.71	-2.93 ± 0.57	-1.82 ± 1.28 ¹⁾	-1.43 ± 0.59 ¹⁾	-1.41 ± 0.30 ¹⁾	-2.24 ± 0.59 ^{1),2)}
PDS/%	10.95 ± 4.53	11.27 ± 3.76	6.55 ± 5.54 ¹⁾	3.26 ± 2.95 ¹⁾	3.87 ± 1.74 ¹⁾	7.99 ± 2.68 ^{1),2)}
PSS/%	-12.85 ± 2.57	-15.37 ± 2.03	-7.89 ± 6.85 ¹⁾	-5.95 ± 2.80 ¹⁾	-8.73 ± 1.80 ¹⁾	-15.19 ± 4.90 ²⁾

注:与对照组比较,¹⁾P < 0.01;与干预前比较,²⁾P < 0.01

Note:Compared with CTL group,¹⁾P < 0.01;Compared with week 12 stage,²⁾P < 0.01

类扩张型心肌病的心脏改变。阿霉素导致心脏组织中抗氧化物质减少、氧化产物增多形成氧化应激,导致心肌纤维丢失、心肌细胞空泡变性是其导致心力衰竭的主要机制;其他引起心肌损伤的机制包括导致心肌组织中钙超载、抑制核酸蛋白合成、促使心肌脂质过氧化和血管活性胺过度释放、刺激肿瘤坏死因子 α (TNF-α) 和白细胞介素 2 (IL-2) 产生、造成肾上腺素能受体和溶酶体功能改变、抑制辅酶 Q₁₀ 和钠钾 ATP 酶的活性等,以及交感神经过度激活,β₁ 受体下调,mRNA 表达下降,参与 β 受体减敏 G 蛋白耦联受体激酶 GRK2 增加,使心功能恶化^[5]。

卡维地洛治疗 8 周后,心衰兔左室内径 LVEDD 缩小、血清 BNP 下降、EF 和 FS 等指标明显增高,表明其确实可以改善心脏的整体收缩功能,逆转心脏重构;同时 SRI 检测还证实卡维地洛改善了动物收缩期和舒张期的局部心肌功能。卡维地洛改善心脏整体收缩功能的机制包括阻滞心脏 β-受体、降低 GRK2 水平、抑制受体下调、降低交感神经激活造成的不良心脏效应;作用于心肌细胞和血管平滑肌细胞,抑制 L 型钙电流,抑制 Ca²⁺ 超负荷,保护心肌细胞,产生血管舒张作用及抗增生作用;阻断 α₁ 受体引起血管扩张、减轻心脏后负荷、改善心肌血液供应、降低心律失常发生;对于阿霉素诱导的心衰模型而言,由于氧化应激在其病理生理机制中起关键作用^[5],卡维地洛的抗氧化、抗内皮素特性、抗增生及抑制细胞凋亡等作用可能在慢性心衰的转归上处于非常重要的地位。

本研究通过 SRI 技术检测心肌应变和应变率,直观地看到心肌在药物作用下发生的细微变化,精确、定量地发现慢性心衰兔局部心肌收缩和舒张功能同时获得改善。卡维地洛改善局部心肌收缩和舒张功能的机理尚不明确,可能与其改善心肌重构、促进心室同步性、减轻心肌纤维化而改善心脏顺应性等有关^[3,6-7]。由于心肌应变和应变率分别反映局部心肌在张力作用下发生变形的能力和速度,这种方法不受心率、心脏整体位移和周围组织的影响,因此其对心脏功能的评价较传统心脏超声指标更加准确和客观,已经开始广泛应用于心脏疾病或全身性疾病心脏改变的识别和早期诊断、心血管疾病的鉴别诊断和心脏再同步治疗等方面^[4,8],本研究结果提示 SRI 技术可望成为一种临床评价心血管药物疗效或具有心脏毒性的药物毒副作用的手段。

综上所述,卡维地洛对心力衰竭兔心肌具有保护作用,不仅可以改善其心脏整体收缩功能、逆转心脏重构,尚可改善局部心肌收缩和舒张功能,SRI 成像技术可望成为评价 β-受体阻滞剂的疗效机制的有效手段。

REFERENCES

[1] POOLE-WILSON PA, SWEDBERG K, CLELAND J G F, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial [J]. Lancet, 2003, 362(9377): 7-13.

[2] The Carvedilol Prospective Randomize Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chonic heart

- failure[J]. N Engl J Med, 2001, 344(22):1651-1658.
- [3] BELLENGER N G, RAJAPPAN K, RAHMAN S L, et al. Effects of carvedilol on left ventricular remodelling in chronic stable heart failure: a cardiovascular magnetic resonance study[J]. Heart, 2004, 90(7):760-764.
- [4] POPOVIC Z B, GRIMM R A, PERLIC G, et al. Noninvasive assessment of cardiac resynchronization therapy for congestive heart failure using myocardial strain and left ventricular peak power as parameters of myocardial synchrony and function[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2002, 13(12):1203-1208.
- [5] CHRISTIANSEN S, AUTSCHBACH R. Doxorubicin in experimental and clinical heart failure[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2006, 30(4):611-616.
- [6] SANDERSON J E. Systolic and diastolic ventricular dyssynchrony in systolic and diastolic heart failure [J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 49(1):106-108.
- [7] YU C M, LIN H, ZHANG Q, et al. High prevalence of left ventricular systolic and diastolic asynchrony in patients with congestive heart failure and normal QRS duration [J]. Heart, 2003, 89(1):54-60.
- [8] MARWICK T H. Measurement of strain and strain rate by echocardiography: ready for prime time? [J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 47(7):1313-1327.

收稿日期:2007-09-29