

右心衰竭幼龄大鼠 B 型钠尿肽的变化及卡维地洛的干预作用

安金斗¹, 梁芳², 冯嵩¹

(1. 郑州大学第一附属医院儿科, 河南 郑州 450052; 2. 江门市中心医院儿科, 广东 江门 529000)

[摘要] 目的 通过研究右心衰竭幼龄大鼠血清 B 型钠尿肽(BNP)含量、右室心肌 BNP 蛋白和 BNP mRNA 表达的变化及 β 受体阻滞剂卡维地洛的干预作用,探讨 BNP 在小儿右心衰竭的诊断和治疗中的意义。方法 51 只 Sprague Dawley 4 周龄大鼠随机分为 4 周心衰组、6 周心衰组、卡维地洛组、4 周对照组和 6 周对照组。心衰组及卡维地洛组大鼠给予腹腔注射野百合碱(MCT),两个对照组给予腹腔注射生理盐水。至 4 周形成右心衰竭模型,将 4 周心衰组和 4 周对照组幼龄大鼠处死观察心肌病理学变化,同时卡维地洛组开始给予卡维地洛灌胃共 14 d,6 周心衰组和 6 周对照组同时等量蒸馏水灌胃至 6 周。每组存活大鼠测血流动力学和相关生理指标,ELISA 法检测血清中的 BNP 水平,免疫组化法和 RT-PCR 法检测右室心肌 BNP 蛋白和 BNP mRNA 的表达。结果 4 周心衰组血清 BNP 浓度、右室心肌中 BNP 蛋白、BNP mRNA 与 4 周对照组相比均明显升高($P < 0.01$),6 周心衰组上述指标升高更为显著($P < 0.01$)。血清 BNP、心肌 BNP 蛋白之间具有正相关关系($P < 0.01$)。卡维地洛组与 6 周心衰组比较血流动力学改善,右室肥厚减轻,血清 BNP 浓度、心肌中 BNP 蛋白和 BNPmRNA 表达均降低($P < 0.05$)。结论 右心衰竭时 BNP 可作为诊断和反映心衰严重程度的指标,卡维地洛对治疗压力负荷性右心衰竭有一定作用。
[中国当代儿科杂志,2009,11(7):571-576]

[关键词] 右心衰竭;B 型钠尿肽;卡维地洛;幼龄大鼠
[中图分类号] R-33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2009)07-0571-06

B-type natriuretic peptide (BNP) levels and the effects of carvedilol on BNP levels in juvenile rats with right heart failure

AN Jin-Dou, LIANG Fang, FENG Song. Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China (Email:anjindou@zzu.edu.com)

Abstract: Objective To examined serum B-type natriuretic peptide (BNP) levels and BNP expression of protein and mRNA in the right ventricular myocardium in juvenile rats with right heart failure (RHF) and the effects of β -adrenergic receptor blocker carvedilol on serum and myocardial BNP levels in order to investigate the role of BNP in the diagnosis and treatment of RHF. **Methods** Fifty-one four-week-old Sprague-Dawley rats were randomly assigned to 5 groups: RHF 1, RHF 2, carvedilol-treated RHF, control 1 and control 2. RHF was developed 4 weeks after an intraperitoneal injection of monocrotaline in the RHF 1, RHF 2 and carvedilol-treated RHF groups. The rats in the RHF 1 and the control 1 groups were sacrificed after the RHF event for observing pathological changes in the myocardium. After the RHF event, the carvedilol-treated group was given intragastric administration of carvedilol (3.5 mg/kg/d) for 2 weeks. The RHF 2 and the control 2 groups were given distilled water of equal dose instead. The rats were sacrificed 2 weeks after carvedilol or distilled water administration. Serum BNP levels were measured using ELISA. BNP protein and mRNA expression in the right ventricular myocardium were measured by immunohistochemistry and RT-PCR, respectively. Haemodynamics and some physiological indexes were measured. **Results** Serum BNP levels and BNP protein and mRNA expression in the right ventricular myocardium were significantly higher in the RHF 1 group than those in the control 1 group ($P < 0.01$). Serum BNP levels and BNP protein and mRNA expression in the right ventricular myocardium increased more significantly in the RHF 2 group. There was a positive correlation between serum BNP levels and myocardial BNP protein expression in the RHF group ($r = 0.698, P < 0.01$). Serum BNP levels and BNP protein and mRNA expression in the carvedilol-treated RHF group were significantly reduced when compared with the RHF 2 group ($P < 0.05$). Carvedilol treatment also resulted in improved hemodynamics and relieved right ventricular hypertrophy. **Conclusions** BNP may serve an index for the diagnosis of RHF and the evaluation of severity in children with RHF. Carvedilol shows protections against RHF caused by pressure load.
[Chin J Contemp Pediatr, 2009, 11 (7):571-576]

Key words: Right heart failure; B-type natriuretic peptide; Carvedilol; Juvenile rats

[收稿日期]2008-10-13;[修回日期]2008-11-24
[作者简介]安金斗,男,大学,主任医师。主攻方向:儿童心血管疾病。

慢性肺动脉高压致右心衰竭在小儿常见于大型室间隔缺损、动脉导管未闭、完全性房室间隔缺损和完全性肺静脉异位引流等疾病的合并症,既往诊断标准主要基于病人的临床症状及体征,主观随意性较大,近来有研究认为B型钠尿肽(BNP)除了与左心衰竭关系密切,也可以反映右心衰竭的严重程度^[1]。第3代非选择性 β 受体阻滞剂卡维地洛全面阻滞 β 受体,同时阻滞 α_1 受体^[2],能改善心肌血流灌注、增强心肌收缩力,治疗成人心衰临床上已有应用,但对小儿右心衰竭的治疗作用报道很少。本研究通过野百合碱(monocrotaline, MCT)导致慢性肺动脉高压致右心衰竭大鼠模型,观察在慢性压力负荷性右心衰竭发展中BNP血清水平和心肌组织中的表达变化及卡维地洛的干预作用。

1 材料与方法

1.1 材料

Sprague Dawley(SD)幼龄大鼠51只,体重70~100 g,购自河南省动物中心;MCT粉剂(伊普瑞斯公司,美国);卡维地洛片剂(批号:H20000005,北京巨能制药有限责任公司);ELISA试剂盒(上海普洛麦格公司,美国加州RaPidBio Lab);BNP抗体(美国Santa公司);生物素标记兔抗山羊IgG、辣根酶标记链霉卵白素和DAB显色剂(北京中山金桥公司);Trizol提取液(大连宝生物工程有限公司);RT-PCR两步法试剂盒(K1003S,上海普洛麦格公司);引物(北京奥科生物技术公司);多道生理记录仪(RM-6240CD型,成都仪器厂);Biosens数字影像系统(上海山富科学仪器有限公司);酶标仪(450 nm)(354 CE型,芬兰Thermo Electron公司);PCR仪(420-6248REVC, BIORAD, 美国);紫外线成像分析系统(美国基因公司)。

1.2 动物分组及给药

将MCT粉剂加入乙醇和生理盐水混合液(乙醇:生理盐水=2:8)配成1%浓度溶液,51只SD4周龄大鼠随机分为4周心衰组($n=11$)、6周心衰组($n=12$)、卡维地洛组($n=12$)、4周对照组($n=8$)和6周对照组($n=8$)。4周心衰组、6周心衰组、卡维地洛大鼠按Dalla Libera等^[3]的方法,以30 mg/kg剂量腹腔注射MCT,4周及6周对照组给予腹腔注射生理盐水。至4周右心衰竭模型形成,4周心衰组大鼠死亡1只,剩余者和4周对照组大鼠处死,卡维地洛组开始给予卡维地洛灌胃共14 d,卡维地洛剂量为每日3.5 mg/kg,每周测一次体重调整剂量,

两个对照组大鼠同时给予等量蒸馏水灌胃。至6周时卡维地洛组共死亡3只,6周心衰组死亡4只,6周对照组全部存活。

1.3 血流动力学指标测定

动物处死前称重(BW),经0.3%水合氯醛腹腔注射麻醉,仰位固定,分离右侧颈静脉,将一端连接压力感受器并充满0.1%肝素生理盐水的聚乙烯管(内径0.5 mm)插入右侧颈静脉,通过与之相连的多道生理记录仪在上下腔静脉的汇合处记录中心静脉压(CVP),再继续深入插管并监测波形,当出现明显的楔记波形时,则表明插管进入右心室,稳定后记录右心室收缩压(RVSP)、右心室压最大上升速率(RVdp/dt)等。分离左侧颈动脉,将另一导管插入左颈总动脉测得平均主动脉压(MAP)后,继续送入导管进左室测量左室压力上升的最大变化速率(LVdp/dt)。

1.4 血液及组织标本的留取

抽取循环血液3 mL,然后将动物处死,完整切取肝脏、心脏,冰盐水冲洗。称量肝脏重量,计算肝脏与体重的比值(HW/BW),修剪心脏,分别称取右室、左室及室间隔的重量,计算右室与左室加室间隔的比值,即右室肥厚指数 $[RV/(LV+S)]$,同时计算左室与体重的比值(LV/BW)。切取部分右室心肌和肝脏组织用10%甲醛固定,剩余右心室组织置液氮保存待测。

1.5 血清BNP的检测

1.5.1 血清采集 将抽取的血液标本注入含有依地酸二钠抗凝剂(Na_2 -EDTA, 1.5 mg/mL)和抑肽酶(500 KIU/mL)的聚乙烯试管中混匀,迅速4℃离心10 min(转速3 000 r/min),取血清,置-70℃冰箱保存。测定时,将标本置于室温复融混匀,同上离心5 min,取上清液。

1.5.2 BNP测定 采用双抗夹心酶标记免疫吸附测定法(ELISA),用两株单克隆抗体分别与BNP特异性结合,第一株抗体包被在酶标板上,第二株抗体用生物素标记作为示踪物,与结合在单抗上的BNP结合而形成免疫复合物,BNP待测样品被夹在两层抗体之间。结果单位为pg/mL,最小可测值为5 pg/mL,批内和批间变异系数分别为<2.5%和<3.0%。

1.6 免疫组织化学法检测右心室心肌组织BNP蛋白的表达

1.6.1 免疫组化 心肌标本经10%甲醛固定后石蜡包埋,切成3 μ m厚的切片,分别经二甲苯脱蜡、分级酒精水化后,放入0.01 mol/L柠檬酸盐缓冲液(pH 6.0)中,抗原加热修复,室温冷却,PBS缓

冲液漂洗。滴加封闭用兔血清 4℃ 过夜。然后加生物素化兔抗羊 IgG 30 min, PBS 漂洗后滴加辣根酶标记链霉卵白素 30 min。DAB 显色, 苏木素复染细胞核, 封片观察。

1.6.2 结果判断 用已知阳性切片做阳性对照, 用 PBS 替换一抗做阴性对照。胞浆或胞膜呈棕黄色为阳性表达。每张切片随机选择 5 个视野, 采用 Biosens 数字图像分析系统进行定量分析, 分析阳性区面积百分比。

1.7 RT-PCR 法检测右心室心肌组织 BNP mRNA 的表达

1.7.1 总 RNA 的提取 取 50 mg 大鼠右心室心肌组织, 用 Trizol 试剂一步法提取总 RNA, 溶解于 10 μL DEPC 水中, 测定浓度后保存于 -70℃。

1.7.2 逆转录反应 (reverse transcription, RT) 两步法 RNA 2 μL, Oligo (dT) 15 (天根生物工程公司) 2 μL, DEPC 水 (AMRESCO 公司) 1 μL, 70℃ 水浴变性 5 min, 再加入 5 × 缓冲液 4 μL, dNTP 1 μL, Rnase 0.5 μL, M-MLV 逆转录酶 1 μL, 补 DEPC 水 8.5 μL 至 20 μL 体积, 37℃ 退火 5 min, 42℃ 合成 1 h, 70℃ 15 min。

1.7.3 PCR 反应 PCR 反应体系为: cDNA 2.5 μL, 10 × 缓冲液 (含 15 Mm MgCl₂) 2.3 μL, dNTP 0.5 μL, Taq 酶 0.5 μL, BNP 上游引物 5'-TGG GAA GTC CTA GCC AGT CTC-3' 和下游引物 5'-GCA GCT TGA ACT ATG TGC CAT-3' 各 1 μL, β-actin 上游引物 5'-TCC TCC CTG GAG AAG AGC TA-3' 和下游引物 5'-TCA GGA GGA GCA ATG ATC TTG-3' 各 1 μL, 补 DEPC 水 15.2 μL 至 25 μL 体积。PCR 反应条件为: 预变性 94℃ 2 min、变性 94℃ 1 min、退火 55.1℃ 1 min、延伸 72℃ 2 min、循环 35 次后 72℃ 延伸 5 min。

1.7.4 琼脂糖电泳 PCR 产物于 1.5% 琼脂糖凝胶电泳, BNP 212 bp, β-actin 302 bp。在紫外灯下照相, 用图像分析处理系统进行灰度扫描, 做扫描面积积分半定量分析, 以 β-actin 作为内参照, 比较各组 BNP/β-actin 比值。

1.8 统计学处理

使用 SPSS 13.0 统计软件系统, 所测数据以平均值 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验, 相关性用直线相关与回归分析, *P* < 0.05 为有显著性意义。

2 结果

2.1 野百合碱诱导的右心衰竭大鼠模型

注射 MCT 4 周时, 大鼠开始出现食欲不振、倦怠少动、体重下降、呼吸困难等表现, 光镜下观察右心室心肌切片示心肌细胞排列紊乱, 心肌纤维分叉断裂, 细胞核大浓染, 部分肌浆溶解, 可见空泡变性; 正常对照组心肌纤维排列整齐, 细胞间隙明显, 可见血管 (图 1)。4 周心衰组大鼠血流动力学指标 CVP 和 RVSP 升高和 RVdp/dt 显著降低 (*P* < 0.01)。心衰组大鼠心肌、血流动力学的改变均符合右心衰竭的表现。

2.2 右心衰竭大鼠血液动力学、血清 BNP、右室心肌 BNP 蛋白和 BNP mRNA 变化

2.2.1 4 周心衰组与 4 周对照组比较 4 周形成心衰时, HW/BW 和 RV/(LV + S) 明显增大, CVP 和 RVSP 均明显升高 (*P* < 0.05, *P* < 0.01), RVdp/dt 显著降低 (*P* < 0.01)。LV/BW、MAP 和 LVdp/dt 差异无显著性 (*P* > 0.05)。大鼠血清 BNP 值显著高于 4 周对照组 (*P* < 0.01), 右室心肌 BNP 蛋白和 BNP mRNA 比值均较对照组升高 (*P* < 0.01)。见表 1~2。

2.2.2 6 周心衰组与 6 周对照组比较 LV/BW、MAP 和 LVdp/dt 两组比较差异无显著性 (*P* > 0.05); HW/BW、RV/(LV + S) 和血液动力学右心功能指标较对照组变化显著 (*P* < 0.01)。血清 BNP、右室心肌 BNP 蛋白及 BNP mRNA 升高均较 6 周对照组显著 (*P* < 0.01)。见表 1~2, 图 2。

2.2.3 4 周心衰组与 6 周心衰组两组间比较 6 周心衰组与 4 周心衰组相比, 左心指标无明显变化, HW/BW、RV/(LV + S)、CVP、RVSP 持续增加 (*P* < 0.05, *P* < 0.01) 和 RVdp/dt 继续降低 (*P* < 0.05), 右心衰竭程度加重。血清 BNP 水平继续升高 (*P* < 0.01), 右室心肌 BNP 蛋白和 BNP mRNA 表达也更强 (*P* < 0.05, *P* < 0.01)。见表 1~2, 图 3。

2.3 卡维地洛干预作用

心衰后用药 14 d 的卡维地洛组和 6 周心衰组相比, RVdp/dt 增高, RVSP、RV/(LV + S) 降低 (*P* < 0.05), 其余指标差异无显著性意义 (*P* > 0.05)。本实验卡维地洛剂量能降低已升高的血清 BNP 的水平、右室心肌 BNP 蛋白水平和 BNP mRNA 的表达 (*P* < 0.05)。见表 1~2。

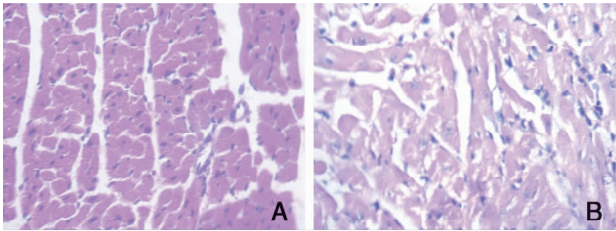


图1 右室心肌细胞形态变化(苏木精-伊红染色, ×400) A:4周对照组心肌纤维排列整齐,细胞间隙明显,可见血管;B:4周心衰组心肌细胞排列紊乱,心肌纤维分叉断裂,细胞核大浓染,部分肌浆溶解,可见空泡变性。

2.4 血清BNP、右室心肌BNP蛋白之间的相关性
相关分析结果显示,心衰组大鼠血清BNP和右室心肌BNP蛋白呈正相关, $r=0.698$, $P<0.01$ 。(图4)。

3 讨论

近来有研究用单剂量MCT诱发大鼠右心衰竭取得了较理想的动物模型。目前认为MCT吸收入血后代谢为具有生物活性的吡咯野百合碱,引起作

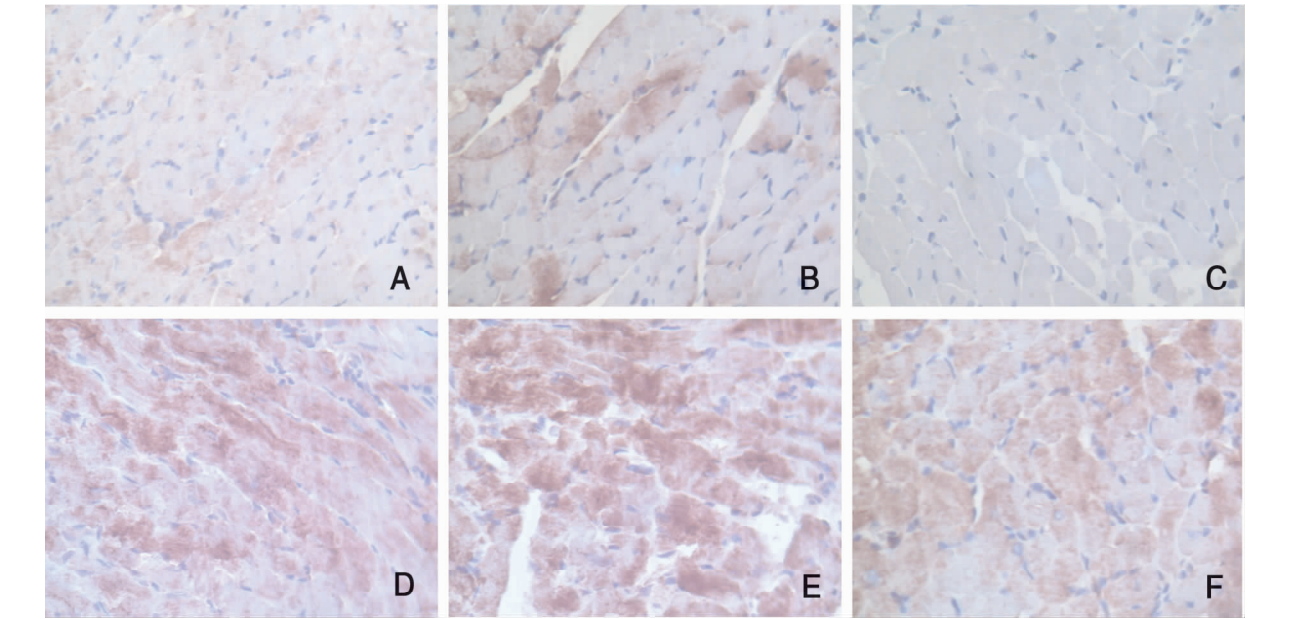


图2 右室心肌BNP蛋白表达(免疫组化法, ×400) 胞浆或胞膜呈棕黄色为阳性表达。A,B:4周,6周对照组大鼠心肌仅有少量的BNP的表达;C:阴性对照组;D:4周心衰组心衰大鼠心肌BNP表达明显增强;E:6周心衰组心衰大鼠BNP表达增强更加明显;F:卡维地洛治疗组BNP表达较6周心衰组显著降低。

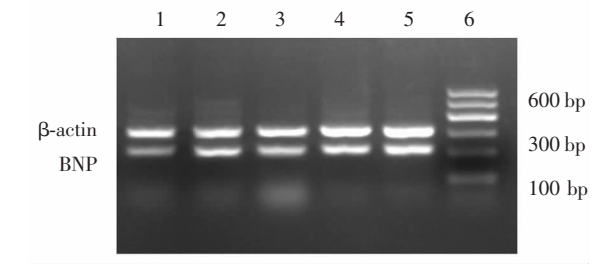


图3 5组心肌BNPmRNA表达 1:4周对照组;2:4周心衰组;3:6周对照组;4:卡维地洛治疗组;5:6周心衰组;6:Marker

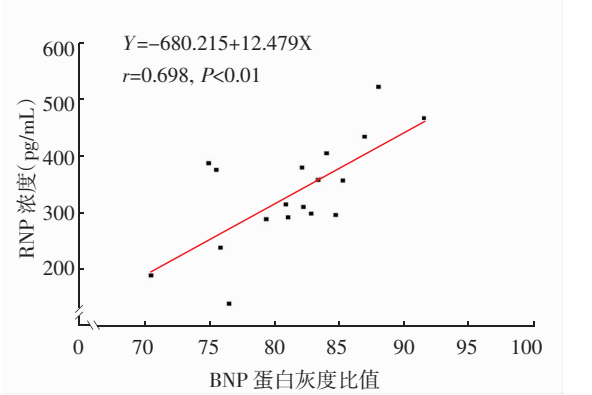


图4 血清BNP、右室心肌BNP蛋白之间的相关性

表 1 4 周、6 周时右心衰竭大鼠血流动力学变化和卡维地洛的影响

	鼠数	CVP (mmHg)	RVSP (mmHg)	RVdp/dt (mmHg/s)	MAP (mmHg)	LVdp/dt (mmHg/s)	HW/BW (%)	RV/ (LV+S)(%)	LV/BW (mg/g)
4 周对照组	8	3.9±0.8	27.4±2.2	1 395±77	92.6±8.3	3 241±484	3.1±0.1	29.2±3.4	1.3±0.1
4 周心衰组	10	8.8±1.4 ^b	35.1±3.7 ^b	1 038±111 ^b	93.8±10.1	3 046±339	4.2±0.7 ^a	62.0±9.4 ^b	1.2±0.2
6 周对照组	8	4.2±0.8	27.3±2.3	1 390±70	94.4±9.2	2 999±328	3.4±0.4	30.6±5.3	1.3±0.2
6 周心衰组	8	11.0±1.7 ^{c,f}	38.1±3.1 ^{c,e}	933±92 ^{c,e}	94.7±7.8	2 986±346	5.2±1.2 ^{c,e}	69.6±7.4 ^{c,e}	1.3±0.1
卡维地洛组	9	10.0±1.2	34.0±4.4 ^d	1 033±97 ^d	95.8±9.2	3 113±364	4.5±0.7	60.4±7.6 ^d	1.4±0.2

a: 与 4 周对照组比较, $P<0.05$; b: 与 4 周对照组比较, $P<0.01$; c: 与 6 周对照组比较, $P<0.01$; d: 与 6 周心衰组比较, $P<0.05$; e: 与 4 周心衰组比较, $P<0.05$; f: $P<0.01$

CVP: 中心静脉压 RVSP: 右心室收缩压, RVdp/dt: 右心室压最大上升速率, MAP: 平均主动脉压, LVdp/dt: 左室压力上升的最大变化速率, HW/BW: 肝脏与体重的比值, RV/(LV+S): 右室肥厚指数, LV/BW: 左室与体重的比值。1 mm Hg=0.133 kPa

表 2 4 周、6 周时右心衰竭大鼠血清和心肌 BNP 及 BNP mRNA 变化以及卡维地洛的影响

	血清 BNP(pg/mL)	心肌 BNP 蛋白	心肌 BNP mRNA
4 周对照组 (n=8)	144.0±41.1	68.4±3.7	0.46±0.07
4 周心衰组 (n=10)	304.0±85.3 ^a	79.0±4.5 ^a	0.89±0.09 ^a
6 周对照组 (n=8)	220.5±41.2	74.4±3.8	0.70±0.03
6 周心衰组 (n=8)	375.7±94.4 ^b	84.4±4.8 ^b	0.99±0.10 ^b
卡维地洛组 (n=9)	310.1±54.4 ^c	79.3±3.5 ^c	0.89±0.08 ^c

a: 与 4 周对照组比较, $P<0.01$; b: 与 6 周对照组比较, $P<0.01$; c: 与 6 周心衰组比较, $P<0.05$

为靶细胞的肺动脉血管内皮细胞不可逆的损伤和后续的炎症反应^[4], 导致肺血管重塑及肺动脉高压, 最终形成右心衰竭, 其机制比较符合临床病理生理情况。国内有研究发现给予 3 月龄的大鼠颈背部皮下注射 MCT 60 mg/kg 经 6 周形成右心衰竭^[5]。本实验根据 Dalla Libera 等^[3]的右心衰竭大鼠模型, 给予 3~4 周大鼠腹腔注射 MCT 30 mg/kg, 4 周后大鼠出现 CVP 和 RVSP 升高、右心室压变化速率降低、右室肥厚和心肌细胞变性等右心衰竭的表现, 左心室重量和血流动力学指标无异常, 表明右心衰竭模型成功。

BNP 主要由心室分泌, 在心室压力和容积负荷增加时生成增多。压力诱导的心肌病中机械刺激可增强 5-羟色胺 2B 受体通过核因子 κ B 调节 BNP 表达^[6]。部分心室的负荷卸载可以使心衰大鼠的心脏 BNP 基因表达减少^[7]。在原发性或血栓栓塞性肺动脉高压导致的右心压力超负荷病人中, 血清 BNP 水平都有所升高, 且与平均肺动脉压、右心房压、右心舒张末压力和总肺阻力相关^[8]。在对肺动脉高压大鼠的研究中也证实, BNP 水平明显升高, 并且与心脏肥大程度呈正相关^[9]。有学者也发现临床左心和右心都衰竭的病人, 和单纯左心收缩功能不

全的病人相比有明显的 BNP 水平的升高^[10], 说明单独右心衰竭可以刺激右心室心肌 BNP mRNA 表达, 合成 BNP 蛋白迅速分泌入血。本实验结果显示 MCT 注射 4 周后心衰组大鼠血流动力学指标异常, CVP 和 RVSP 升高, RVdp/dt 降低, 心衰已处于失代偿时期, BNP 血清水平、右室心肌 BNP 蛋白和 BNP mRNA 的表达均显著高于正常组, 说明右心压力高负荷和继发的容积超负荷使 BNP 代偿激活。在室间隔缺损导致的肺动脉和右心室压力和容积超负荷的儿童中, BNP 水平反映出过重负荷, 有利于识别合并肺动脉高压的室间隔缺损患儿, 以便进行早期干预^[11]。因此提示 BNP 可作为鉴别合并肺动脉高压致右心衰竭患儿的有效指标。

有研究发现, 心衰程度分级不同的症状性患者 BNP 浓度不同, 血浆 BNP 的增高程度和心衰的严重程度相关。血浆 BNP 水平与原发性肺动脉高压病人的右心衰竭的程度相平行^[12]。本研究也显示了压力负荷性右心衰竭时 BNP 的水平随心衰的发展持续升高, 表明持续存在的压力性负荷和继发的舒张末期心室容积的增加刺激心肌 BNP 不断的表达和释放, BNP 是反映右心衰竭程度的灵敏标记物, 其含量的测定是判断右心衰竭或肺动脉高压严重程度的独立监测指标。

正常情况下心房、心耳及心室存在低浓度的 BNP mRNA, 表达的 BNP 前体直接进入血液分解为具有生物学活性的 BNP^[13]。生物活性肽的前体嗜铬粒蛋白 A 和 BNP 共同集中在肥大和扩张的心室肌中, 通过 InsP3/Ca²⁺ 信号通路调节钙离子的释放, 从而调整 BNP 的启动和表达^[14,15]。研究表明, BNP mRNA 仅在心衰失代偿期表达增高, 而在心衰代偿期表达无显著变化^[16]。在急性心肌损伤的大鼠中, 右心室 BNP mRNA 表达比左心室稍晚^[17]。本实验 BNP 血清水平和右室心肌 BNP 蛋白、右室心肌 BNP 蛋白和 BNP mRNA 的表达均呈正相关关系, 表明三者在心衰发展过程中具有一致性, BNP 的血清水平

能够反映出右室心肌BNP表达的变化,证实了临床测定外周血液循环中BNP含量的有效性。

Frantz等^[18]研究表明,卡维地洛治疗心衰病人可导致BNP水平降低。Shyu等^[19]用大剂量卡维地洛治疗肾动脉结扎致心肌梗厚大鼠,可逆转升高的BNP蛋白和其mRNA的表达。卡维地洛恢复 β 受体对正性肌力药物的敏感性,增强心肌收缩力;并且可逆转 α_1 受体的激动导致的血管收缩和后负荷的增加,抑制心肌的肥厚^[20]。 β 阻滞剂治疗大鼠右心衰竭的研究还不多,在本实验中,卡维地洛明显降低了心衰大鼠升高的血清BNP水平和右室心肌BNP及BNP mRNA的表达,增加的CVP和RVSP显著下降,右心肥厚减轻,表明卡维地洛对右心衰也有明显的治疗作用,改善了心肌功能,BNP水平随之下降。BNP可作为判断右心衰竭治疗效果的监控指标,以指导右心衰竭的治疗。

左心衰竭及先天性心脏病时,右心衰竭是影响患者长期预后的一个重要因素。BNP作为右心衰竭诊断、分级及转归的指示剂,具有广泛的发展前景。然而迄今为止,BNP在右心衰竭发病中的作用机制还没有完全阐释清楚,BNP一定的界值水平对于心衰的敏感性高而特异性稍差,其浓度的升高受到年龄、性别、相关类似疾病(冠状动脉综合征、肾脏病变等)和治疗的影响,血清BNP检测应结合临床而不应该作为一种孤立的指标,具体的诊断标准、分级范围、最佳测定方法等问题有待于进一步的研究和明确。

[参 考 文 献]

- [1] Krüger S, Graf J, Merx MW, Koch KC, Kunz D, Hanrath P, et al. Brain natriuretic peptide predicts right heart failure in patients with acute pulmonary embolism[J]. *Am Heart J*, 2004, 147(1): 60-65.
- [2] Qvigstad E, Sjaastad I, Bøkenes J, Schiander I, Solberg L, Sejersted OM, et al. Carvedilol blockade of α_1 - and β -adrenoceptor induced inotropic responses in rats with congestive heart failure[J]. *Eur J Pharmacol*, 2005, 516(1): 51-59.
- [3] Dalla Libera L, Ravara B, Angelini A, Rossini K, Sandri M, Thiene G, et al. Beneficial effects on skeletal muscle of the angiotensin II type 1 receptor blocker irbesartan in experimental heart failure[J]. *Circulation*, 2001, 103(17): 2195-2200.
- [4] Campian ME, Hardziyenka M, Michel MC, Tan HL. How valid are animal models to evaluate treatments for pulmonary hypertension? [J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2006, 373(6): 391-400.
- [5] 于洋,张国伟,祁家驹.大鼠右心衰竭模型的建立[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2007, 14(4): 288-291.
- [6] Liang YJ, Lai LP, Wang BW, Juang SJ, Chang CM, Leu JG, et al. Mechanical stress enhances serotonin 2B receptor modulating brain natriuretic peptide through nuclear factor- κ B in cardiomyocytes[J]. *Cardiovasc Res*, 2006, 72(2): 303-312.
- [7] Wang J, Marui A, Ikeda T, Komeda M. Partial left ventricular unloading reverses contractile dysfunction and helps recover gene expressions in failing rat hearts[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2008, 7(1): 27-31.
- [8] Pruszczyk P. N-terminal Pro-brain natriuretic peptide as an indicator of right ventricular dysfunction[J]. *J Card Fail*, 2005, 11(5 Suppl): S65-69.
- [9] Usui S, Yao A, Hatano M, Kohmoto O, Takahashi T, Nagai R, et al. Upregulated neurohumoral factors are associated with left ventricular remodeling and poor prognosis in rats with monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension[J]. *Circ J*, 2006, 70(9): 1208-1208.
- [10] Mariano-Goulart D, Eberlé MC, Boudousq V, Hejazi-Moughari A, Piot C, et al. Major increase in brain natriuretic peptide indicates right ventricular systolic dysfunction in patients with heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2003, 5(4): 481-488.
- [11] Costello JM, Backer CL, Checchia PA, Mavroudis C, Seipelt RG, Goodman DM. Alterations in the natriuretic hormone system related to cardiopulmonary bypass in infants with congestive heart failure[J]. *Pediatr Cardiol*, 2004, 25(4): 347-353.
- [12] Nagaya N, Ando M, Oya H, Ohkita Y, Kyotani S, Sakamaki F, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a non-invasive marker for efficacy of pulmonary thromboendarterectomy[J]. *Ann Thorac Surg*, 2002, 74(1): 180-184.
- [13] Cauliez B, Berthe MC, Lavoine A. Brain natriuretic peptide: physiological, biological and clinical aspects[J]. *Ann Biol Clin (Paris)*, 2005, 63(1): 15-25.
- [14] Heidrich FM, Zhang K, Estrada M, Huang Y, Giordano FJ, Ehrlich BE. Chromogranin B regulates calcium signaling, nuclear factor κ B activity, and brain natriuretic peptide production in cardiomyocytes[J]. *Circ Res*, 2008, 102(10): 1230-1238.
- [15] Tota B, Angelone T, Mazza R, Cerra MC. The chromogranin A-derived vasostatin: new players in the endocrine heart. *Curr Med Chem*[J]. 2008, 15(14): 1444-1451.
- [16] Langenickel T, Pagel I, Höhnle K, Dietz R, Willenbrock R. Differential regulation of cardiac ANP and BNP mRNA in different stages of experimental heart failure[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2000, 278(5): H1500-1506.
- [17] Guerra MS, Roncon-Albuquerque R Jr, Lourenço AP, Falcão-Pires I, Cibrão-Coutinho P, Leite-Moreira AF. Remote myocardium gene expression after 30 and 120 min of ischaemia in the rat[J]. *Exp Physiol*, 2006, 91(2): 473-480.
- [18] Frantz RP, Olson LJ, Grill D, Moualla SK, Nelson SM, Nobrega TP, et al. Carvedilol therapy is associated with a sustained decline in brain natriuretic peptide levels in patients with congestive heart failure[J]. *Am Heart J*, 2005, 149(3): 541-547.
- [19] Shyu KG, Liou JY, Wang BW, Fang WJ, Chang H. Carvedilol prevents cardiac hypertrophy and overexpression of hypoxia-inducible factor-1 α and vascular endothelial growth factor in pressure-overloaded rat heart[J]. *J Biomed Sci*, 2005, 12(2): 409-420.
- [20] Qvigstad E, Sjaastad I, Bøkenes J, Schiander I, Solberg L, Sejersted OM, et al. Carvedilol blockade of α_1 - and β -adrenoceptor induced inotropic responses in rats with congestive heart failure[J]. *Eur J Pharmacol*, 2005, 516(1): 51-59.

(本文编辑:吉耕中)