

# 强心活力方对阿霉素引起心脏毒性的保护作用

高玲<sup>1</sup>, 粟粟<sup>1</sup>, 杨婷<sup>2</sup>, 王迪<sup>1</sup>, 王冰梅<sup>1\*</sup>

(1. 长春中医药大学, 长春 130117; 2. 青岛市城阳区第二人民医院, 山东 青岛 266109)

**[摘要]** **目的:**研究强心活力方对抗肿瘤药物阿霉素(ADR)化疗后心脏毒性作用的干预。**方法:**96只健康Wistar大鼠随机分为6组,正常组,ADR模型组(16 mg·kg<sup>-1</sup>),参附组(3 g·kg<sup>-1</sup>),强心活力方高、中、低剂量(3.6, 1.8, 0.9 g·kg<sup>-1</sup>)组。观察各组大鼠的精神状态、进食、粪便及皮毛情况。末次灌胃给药24 h后,检测大鼠血浆脑钠肽(BNP)水平、心电图、全心质量指数(HW/BW),苏木精-伊红(HE)染色,马松(Masson)染色和透射电镜(TEM)观察心肌形态学和超微结构改变。**结果:**与正常组大鼠比较,ADR模型组大鼠精神状态差,体质量减轻,心电图异常改变严重,血浆BNP及HW/BW升高明显( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),光镜及电镜观察发现心肌及超微结构损伤严重。而强心活力方对大鼠一般状态及体质量改善明显,并可降低血浆BNP含量和全心质量指数,扭转异常心电图,抑制心肌纤维化、细胞水肿及超微结构异常改变,尤以强心活力方高剂量组作用明显,与ADR组比较有显著性差异( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。**结论:**强心活力方对阿霉素所致的大鼠心脏毒性具有保护作用。

**[关键词]** 阿霉素; 心脏毒性; 强心活力方; 血浆脑钠肽(BNP)

**[中图分类号]** R22;R24;R285.5;R253.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)14-0153-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20181051

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180309.1444.056.html>

**[网络出版时间]** 2018-03-09 15:12

## Cardioprotective Effect of Qiangxin Huoli Recipe on Adriamycin-induced Cardiotoxicity

GAO Ling<sup>1</sup>, SU Li<sup>1</sup>, YANG Ting<sup>2</sup>, WANG Di<sup>1</sup>, WANG Bing-mei<sup>1\*</sup>

(1. Changchun University of Traditional Chinese Medicine, Changchun 130117, China;

2. Qingdao Chengyang District Second People's Hospital, Qingdao 266109, China)

**[Abstract]** **Objective:** To study the intervention effect of Qiangxin Huoli recipe on cardiotoxicity after chemotherapy of antitumor drug ADR in rats. **Method:** Totally 96 healthy Wistar rats were randomly divided into 6 groups, namely normal group, ADR model group (16 mg·kg<sup>-1</sup>), Shenfu control group (3 g·kg<sup>-1</sup>), and high-dose, medium-dose, low-dose Qiangxin Huoli recipe groups (3.6, 1.8, 0.9 g·kg<sup>-1</sup>). The mental state, eating, feces and fur of each group of rats were observed. After 24 h of the last intragastric administration, plasma brain natriuretic peptide (BNP) levels, electrocardiogram (ECG), whole heart mass index (HW/BW), hematoxylin-eosin staining (HE) staining, Masson staining and transmission electron microscopy (TEM) were detected, and the myocardial morphological and ultrastructural changes were observed. **Result:** Compared with normal group, the ADR model group had significant differences from normal control rats ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ) in weight loss; ECG showed significantly abnormal changes; plasma BNP and HW/BW significantly increased. Myocardial and ultrastructure injury were observed by light microscope and sem. Qiangxin Huoli recipe can obviously improve the general conditions and body quality of rats, decrease the plasma BNP levels and HW/BW, reverse the abnormal ECG, and inhibit the myocardial fibrosis, cellular edema and abnormal changes of ultrastructure, especially in the high-dose group. The differences from ADR group were quite obvious ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). **Conclusion:**

**[收稿日期]** 20171108(012)

**[基金项目]** 吉林省科技厅国际合作项目(20140414054GH)

**[第一作者]** 高玲,在读博士,从事中医内科脑病的研究,E-mail:952343185@qq.com

**[通信作者]** \*王冰梅,博士,副教授,从事中药药理学研究,E-mail:345712323@qq.com

Qiangxin Huoli recipe has a protective effect on adriamycin-induced cardiotoxicity in rats.

[Key words] adriamycin; cardiotoxicity; Qiangxin Huoli recipe; brain natriuretic peptide (BNP)

阿霉素(adriamycin, ADR)属于蒽环类药物,是临床最常用的抗肿瘤药物之一,广泛用于急性白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、肺癌、乳腺癌、肝癌等的治疗。由于其化疗副反应颇多,除引起骨髓抑制、皮肤黏膜反应、胃肠道反应、脱发等副作用以外,严重的心肌损伤也较为多见<sup>[1]</sup>。因具有强烈的细胞毒性作用<sup>[2]</sup>,尤其对心脏的累积毒性作用,影响了肿瘤患者的长期应用。因此,研究 ADR 化疗后所致的不良反应机制及寻找有效的治疗方法是目前肿瘤化疗后亟待解决的关键问题。

近年来,针对恶性肿瘤患者应用 ADR 化疗后引起心脏毒性反应的临床研究越来越多,应用中药丸剂、注射剂等对恶性心律失常、心肌肌钙蛋白异常表达及心功能不全等 ADR 心脏毒性改善突出<sup>[3-4]</sup>。强心活力方为国家专利复方(ZL2005100456439),临床用以治疗慢性心力衰竭达 40 年之久,治愈患者数千例。其组成为黄芪、附子、党参、丹参、川芎、三七、当归、桔梗、白术、茯苓、葶苈子、甘草,可益气温阳、活血利水,在改善患者心肌损伤、心功能不全及心肌缺血方面作用明显。本研究团队在前期动物实验中,分别从炎症损伤、细胞凋亡方面证实了强心活力方具有一定的抗炎、抗凋亡作用<sup>[5-6]</sup>。由于 ADR 产生的心脏毒性可严重损伤心肌细胞并加重心肌纤维化程度,因此,有效保护心肌细胞、抗心肌纤维化及扭转心肌超微结构改变等是减轻 ADR 心脏毒性的治疗靶点。该研究在前期实验基础上通过建立大鼠 ADR 心脏毒性模型,分别从血流动力学、心电、心肌病理学等角度观察药物疗效,更引入透射电镜的方法观察心肌超微结构变化,目的在于验证强心活力方对 ADR 毒性的抑制及心脏保护作用,并探究其作用机制,为肿瘤患者应用 ADR 化疗后的副反应的药物使用提供实验依据。

## 1 材料

**1.1 仪器** PowerLab 8/35 型八通道生理记录仪(澳大利亚 ADInstruments 公司);TDZ5-WS 型台式低速离心机(长沙维尔康湘鹰离心机有限公司);TB-718D 型生物组织自动包埋机(湖北泰维医疗科技有限公司);FC 型酶标仪, HM340E 型石蜡切片机(美国 Thermo 公司);EB-38BDI 型显微镜(麦克奥迪公司);H-7650 型透射电子显微镜(日立 Hitachi 公司);JT202N 型电子天平(上海精天电子仪器有

限公司)。

**1.2 试剂** 注射用盐酸多柔比星(ADR,深圳万乐药业有限公司,批号 H44024359);强心活力方(江阴天江药业有限公司免煎剂,批号 1509022);参附注射液(雅安三九药业有限公司,国药准字 Z51020664);BNP 试剂盒(美国 Abcam 公司,批号 20151024076);苏木精-伊红(HE)染液(南昌雨露实验器材有限公司,批号 140315);马松(Masson)染液(北京诺博莱德科技有限公司,批号 20150511);戊二醛,钨酸,磷酸盐缓冲液(PBS,北京化工厂,批号分别为 20140815,20130502,20130624)。

**1.3 动物** 健康 Wistar 大鼠,雌雄各半,共 96 只,体质量(210 ± 10) g,购自吉林大学实验动物中心,合格证号 SCXK(吉)2014-0003。饲养环境为室内温度 22 ~ 25 °C,相对湿度 50% ~ 65%,洁净饮食,安静、通风、清洁环境下分笼饲养。动物实验的开展取得了长春中医药大学实验动物伦理委员会的批准(编号 ACCUCM-2015-156)。

## 2 方法

**2.1 分组、造模及给药** 将健康 Wistar 大鼠适应性饲养 1 周后,雄性体质量(235 ± 20) g;雌性体质量(225 ± 20) g,按体质量随机分为 6 组,分别是正常组、ADR 组、参附组、强心活力方高、中、低剂量组,每组 16 只,雌雄各 8 只,分笼饲养。

造模前药物灌胃进行预防,其中正常组及 ADR 组灌饲等体积生理盐水,参附组灌饲等体积参附注射液(3 g·kg<sup>-1</sup>),强心活力方各组按临床等效剂量设高、中、低剂量(3.6, 1.8, 0.9 g·kg<sup>-1</sup>)进行等体积灌胃,时间为 10 d。于第 11 天开始灌胃同时以腹腔注射 ADR 法复制大鼠心脏毒性模型,采用梯度剂量间隔给药进行造模<sup>[7]</sup>。先将 ADR 用生理盐水稀释(1:1),质量浓度为 1 g·L<sup>-1</sup>,大鼠给药梯度剂量及频率分别为 1, 2, 3 mg·kg<sup>-1</sup>,各剂量依次给药 2 次,分别间隔 2 日,4 mg·kg<sup>-1</sup>给药 1 次,累积 ADR 给药量为每只 16 mg·kg<sup>-1</sup>,造模时间为 19 d,其他各组同法腹腔注射相应体积的生理盐水后再继续灌胃 11 d,该实验总时长为 40 d。

**2.2 一般体征** 在大鼠喂养过程中注意观察大鼠一般情况,包括死亡情况、活动状态、体毛有无脱落,并定期测量大鼠体质量,记录体质量变化。

**2.3 采集心电图** 实验期满,于术前 12 h 禁食不

禁水,10%水合氯醛(3 mL·kg<sup>-1</sup>),腹腔注射麻醉,取仰卧位固定,采用 PowerLab 数据软件八道生理记录仪(8/35T)采集心电信息。

**2.4 大鼠全心质量指数(HW/BW)** 行腹主动脉取血,置于抗凝真空采血管,尽快分离血浆,离心后取血浆置离心管,-20℃冰箱保存备用。迅速处死大鼠取出心脏,生理盐水冲洗后滤纸吸干并称质量,计算大鼠 HW/BW, HW/BW = 心脏质量/大鼠处死前体质量。

**2.5 心肌组织标本制备** 剥离心脏,取部分心尖放入 4%多聚甲醛溶液中固定 24 h 后,按步骤将组织进行脱水、透明、浸蜡包埋、切片,并准备染色。

**2.6 HE 染色** 二甲苯脱蜡,75%乙醇至水,自来水冲洗,苏木精染色,PBS 水洗,过染盐酸乙醇分化,稀氨水返蓝,伊红染色,75%乙醇脱水,二甲苯透明,中性树胶封片。光镜观察心肌组织病理形态结构并摄片。

**2.7 Masson 染色** 切片脱蜡至水,自来水冲洗,苏木精染核,PBS 水洗,过染盐酸乙醇分化,丽春红酸性复红液染色,2%冰乙酸浸洗,1%磷钼酸分化,亮绿染色,0.2%冰乙酸浸洗,75%乙醇脱水,二甲苯透明,中性树胶封片。光镜观察心肌组织纤维化情况并摄片。

**2.8 透射电镜观察** 各组大鼠剥离心脏后,取部分心尖浸泡于 2.5%戊二醛固定,PBS 冲洗,1%饿酸固定,PBS 水洗,乙醇、丙酮脱水,环氧树脂包埋,加热聚合,超薄切片,醋酸双氧铀、柠檬酸铅重金属染色。透射电镜观察心肌组织超微结构并摄片。

**2.9 统计学处理** 所有数据均以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用 SPSS 19.0 统计软件进行统计学分析,组间差异比较采用 One-way ANOVA 方差分析,两两比较采用 *t* 检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

### 3 结果

**3.1 强心活力方对大鼠一般状态及体质量的影响** 实验期间正常组大鼠精神状况良好,皮毛色泽光亮,体质量增长正常。ADR 组大鼠逐渐反应迟钝,毛发晦暗无光泽,体质量下降明显,有明显的腹部胀大和腹部积液情况,泄泻,粪质稀溏。各组死亡情况为正常组 1 例;ADR 组 5 例;参附组 2 例;强心活力方高剂量组 3 例;中剂量组 4 例;低剂量组 4 例。与正常组比较,ADR 组大鼠体质量下降明显(*P* < 0.05),尤其是在第 30 天体质量下降显著(*P* < 0.01);与 ADR 组比较,参附组和高剂量组大鼠体质量明显高于 ADR 组(*P* < 0.05),各治疗组大鼠体质量均有上升趋势。故强心活力方能够增加大鼠体质量,对心脏毒性后的一般状态有一定改善作用。见表 1。

表 1 强心活力方对大鼠体质量的影响( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Effect of Qiangxin Huoli recipe on weight of rats( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	<i>n</i>	10 d	20 d	30 d	40 d
正常	-	15	265.9 ± 15.6	289.2 ± 16.1	308.7 ± 18.7	330.4 ± 17.6
ADR	-	11	264.4 ± 15.9	267.6 ± 14.3 <sup>1)</sup>	250.4 ± 13.7 <sup>2)</sup>	238.7 ± 14.2 <sup>2)</sup>
参附	3	14	266.5 ± 16.8	280.9 ± 15.6	272.6 ± 17.0 <sup>3)</sup>	282.0 ± 16.2 <sup>4)</sup>
强心活力方	3.6	13	265.8 ± 14.7	274.1 ± 15.4	269.8 ± 15.5 <sup>3)</sup>	272.2 ± 16.4 <sup>4)</sup>
	1.8	12	266.1 ± 16.1	269.3 ± 14.3	261.4 ± 12.2	264.6 ± 13.1 <sup>3)</sup>
	0.9	12	264.7 ± 16.7	262.4 ± 15.8	251.6 ± 14.3	245.0 ± 13.5

注:与正常组比较<sup>1)</sup>*P* < 0.05, <sup>2)</sup>*P* < 0.01;与 ADR 组比较<sup>3)</sup>*P* < 0.05, <sup>4)</sup>*P* < 0.01(表 2,3 同)。

**3.2 强心活力方对大鼠心电图的影响** 正常组心电图较规则,基线平稳,无明显变化;ADR 组与正常组比较,心电图损伤性 S-T 段明显抬高,缺血性 T 波异常高耸,并出现坏死性 Q 波。说明心肌缺血严重,可能有部分梗死;参附组和高剂量组心电图与正常组比较,S-T 段变化不甚明显;而中剂量组 S-T 段压低,说明心肌供血不足;低剂量组 S-T 段抬高,U 波增大。以上说明 ADR 可造成严重的心肌缺血及损伤,强心活力方可一定程度扭转此种

情况。

**3.3 强心活力方对大鼠血浆 BNP 含量的影响** 与正常组比较,ADR 组大鼠血浆 BNP 含量升高极为明显(*P* < 0.01);与 ADR 组相比,参附组、强心活力方高、中剂量组血浆 BNP 含量变化明显(*P* < 0.05),而低剂量组血浆 BNP 含量变化与 ADR 组无明显差异。说明强心活力方可一定程度降低具有心脏毒性大鼠血浆的 BNP 含量,并可能存在剂量依赖性。见表 2。

表 2 强心活力方对大鼠血浆 BNP 含量的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Effect of Qiangxin Huoli recipe on level of plasma BNP of rats ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	<i>n</i>	BNP/ $\mu g \cdot L^{-1}$
正常	-	15	42.72 ± 6.12
ADR	-	11	385.48 ± 15.58 <sup>2)</sup>
参附	3	14	179.44 ± 10.31 <sup>4)</sup>
强心活力方	3.6	13	153.82 ± 14.57 <sup>4)</sup>
	1.8	12	327.39 ± 13.14 <sup>3)</sup>
	0.9	12	365.53 ± 18.70

**3.4 强心活力方对大鼠 HW/BW 的影响** 与正常组相比, ADR 组 HW/BW 明显升高 ( $P < 0.05$ ), 说明 ADR 心脏毒性使心肌出现肥厚增生; 与 ADR 组比较, 各治疗组 HW/BW 均有下降趋势。其中参附组、强心活力方高剂量组下降明显 ( $P < 0.05$ )。说明强心活力方能一定程度改善大鼠心肌增生坏死情况。见表 3。

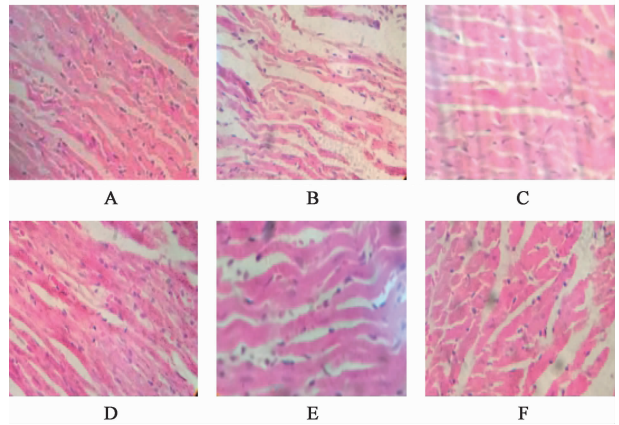
表 3 强心活力方对大鼠 HW/BW 的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Effect of Qiangxin Huoli recipe on BW/HW of rats ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	<i>n</i>	BW/HW/ $mg \cdot g^{-1}$
正常	-	15	2.18 ± 0.09
ADR	-	11	3.05 ± 0.12 <sup>1)</sup>
参附	3	14	2.31 ± 0.11 <sup>3)</sup>
强心活力方	3.6	13	2.37 ± 0.13 <sup>3)</sup>
	1.8	12	2.52 ± 0.17 <sup>3)</sup>
	0.9	12	2.86 ± 0.16 <sup>1)</sup>

**3.5 强心活力方对大鼠心肌病理学的影响** 正常组心肌排列规整, 横纹清楚, 胞浆均匀, 无空泡化; ADR 组心肌细胞排列紊乱, 肌纤维断裂明显, 横纹消失, 胞浆不均匀, 空泡化严重, 节段性胞浆凝聚及溶解; 参附组和强心活力方高剂量组心肌排列尚整齐, 横纹清晰, 肌纤维断裂轻于 ADR 组, 胞浆空泡化及溶解亦较 ADR 组明显减轻; 中、低剂量组可见部分横纹, 心肌排列紊乱、胞浆溶解相对 ADR 组减轻。故强心活力方可明显改善 ADR 心脏毒性的心肌细胞及纤维病理改变。见图 1。

**3.6 强心活力方对大鼠心肌纤维化的影响** 正常组心肌纤维排列规则, 走行呈束带状, 绿染即纤维化染色不明显; ADR 组心肌纤维断裂严重, 排列不规则, 纤维化亮绿染色严重; 参附组和强心活力方高剂量组心肌走行较规整, 纤维化绿染程度不及 ADR 组



A. 正常组; B. ADR 组; C. 参附组; D ~ F. 强心活力方 (3.6, 1.8, 0.9  $g \cdot kg^{-1}$ ) 组 (图 2, 3 同)

图 1 强心活力方对大鼠心肌病理学的影响 (HE,  $\times 100$ )

Fig. 1 Effect of Qiangxin Huoli recipe on cardiopathology of rats (HE,  $\times 100$ )

明显; 中、低剂量组心肌散乱呈块状, 没有明显的肌束走行, 纤维化改善程度不甚明显。故强心活力方在改善 ADR 心脏毒性大鼠的心肌纤维化方面具有明显优势。见图 2。

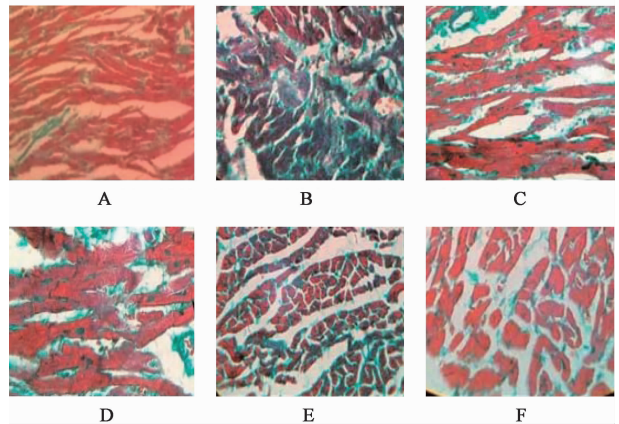


图 2 强心活力方对大鼠心肌纤维化的影响 (Masson,  $\times 100$ )

Fig. 2 Effect of Qiangxin Huoli recipe on myocardial fibrosis of rats (Masson,  $\times 100$ )

**3.7 强心活力方对大鼠心肌超微结构的影响** 正常组心肌细胞组织基本正常, 心肌纤维排列规律整齐, 核结构基本无异; ADR 组细胞间质扩大, 核染色质集聚, 线粒体水肿, 空泡化, 明暗带不明显, 嵴突模糊, 嵴断裂明显, 闰盘溶解断裂严重; 参附组和强心活力方高剂量组肌丝排列较整齐, 线粒体排列较规整, 嵴断裂程度轻于模型组; 中、低剂量组改善不十分明显。故强心活力方可不同程度改善 ADR 心脏毒性大鼠的心肌超微结构变化, 以高剂量组最为明显。见图 3。

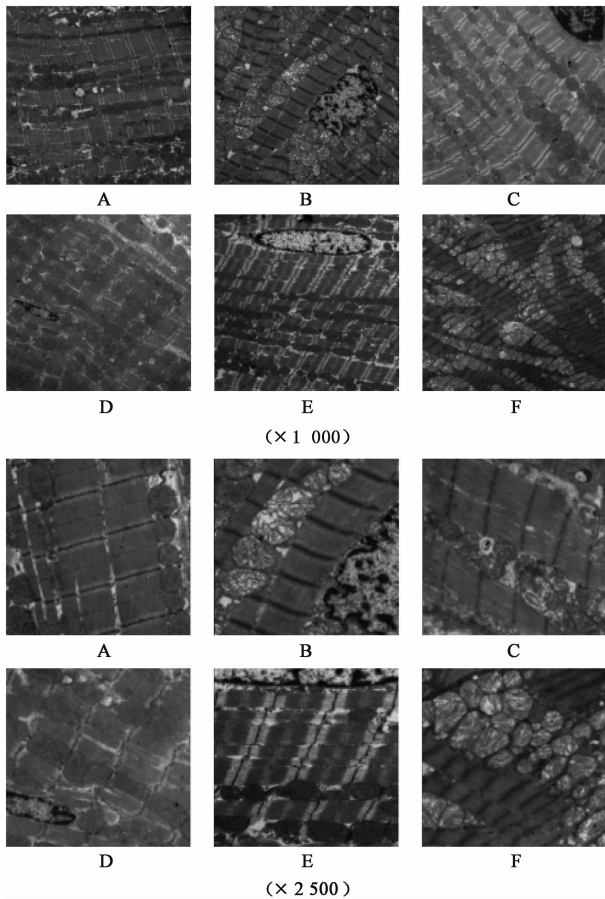


图 3 强心活力方对大鼠心肌超微结构的影响 (TEM)  
Fig. 3 Effect of Qiangxin Huoli recipe on myocardial ultrastructure of rats (TEM)

#### 4 讨论

抗肿瘤药物对机体的毒性作用是影响肿瘤治疗效果的主要障碍之一。近年来,阿霉素的心脏毒性一直是肿瘤界常见问题和难以攻克的难关。迄今为止,ADR 诱导的心肌损伤是心脏毒性的主要表现形式,但机制尚不完全明了<sup>[8]</sup>。作为最严重的毒副作用,ADR 引起充血性心衰发病率高达 30%。Bonadonna 等<sup>[9]</sup>首次报道了阿霉素在抗肿瘤过程中出现的心脏毒性问题,以心电图的异常为主要表现。作为抗肿瘤的常用药物,ADR 在治疗的同时,给患者带来了许多急性和慢性副作用,严重影响了药物的预期疗效。急性的副反应有骨髓抑制、恶心、呕吐、心律失常等,但一般为可逆性改变,且临床应对措施也较为容易。慢性副反应主要有进展性心肌损伤和终末阶段的充血性心力衰竭,该反应一般是非可逆性且临床预后很差。大量动物和临床实验证明<sup>[10]</sup>,改善阿霉素对心脏毒性的状况,是肿瘤治疗的关键。

强心活力方是临床治疗慢性心衰的有效复方,

具有益气温阳、活血利水的功效。既往研究从心肌细胞凋亡、炎症因子通路等方面分别证实了强心活力方对慢性心衰具有一定的保护作用,作用机制可能是通过抗心肌细胞凋亡、抑制炎症因子过度表达实现的,为本实验的开展提供了一定的实验基础和理论支持。因肿瘤患者在服用抗肿瘤药物 ADR 后,由于药物药量的累积,会出现严重的心脏毒性,严重者出现心衰,威胁病患的生命健康。而 ADR 所致心脏毒性的机制不完全明确,通过实验发现,复制心脏毒性的大鼠会出现体质量下降,一般状态不佳,饮食饮水减少,死亡率升高。通过心电采集系统监测的心电图会出现 S-T 段抬高明显,出现坏死性 Q 波,且心率加快。血浆 BNP 是慢性心衰诊断的金指标,其含量的高低与慢性心衰程度呈正相关<sup>[11]</sup>。与超声心动图比较,当  $BNP > 75 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$  时,诊断左室功能不全特异性高达 98%<sup>[12]</sup>。本实验结果 ADR 组 BNP 含量明显高于正常组,说明左室功能严重异常,ADR 对心脏的毒性十分明显。通过计算大鼠全心质量指数即 BW/HW,发现 ADR 组大鼠 BW/HW 明显增高,说明 ADR 对大鼠心脏的毒性作用使得心肌出现肥厚,质量增加。以病理检测手段对大鼠心肌进行 HE 染色和 Masson 染色发现,ADR 组大鼠心肌细胞排列紊乱,肌纤维断裂明显,空泡化严重,节段性胞浆凝聚及溶解。而 Masson 染色是检验心肌纤维化的有效方法,通过实验发现,ADR 组绿染明显,即纤维化程度严重,心肌纤维断裂明显,走行不规则,条带分布消失。心肌细胞作为终末分化细胞,能量需求高,但再生能力弱。由于线粒体数量约占细胞体积的 40%,线粒体受损将会导致心肌细胞的严重病理性改变<sup>[13]</sup>。通过透射电镜观察心肌细胞超微结构发现,ADR 组心肌肌原纤维排列紊乱,线粒体水肿空泡化严重,肌丝溶解断裂,明暗带不明显,闰盘间隙增宽,甚至溶解断裂。以上均说明 ADR 对大鼠造成的心脏毒性使大鼠心肌组织纤维化明显,病理及超微结构异常改变。

强心活力方不同剂量对 ADR 引起的心脏毒性会产生不同程度的保护作用,结合其药物组成的药理作用,不难分析出该复方对阿霉素毒性引起的心脏毒性的保护作用。黄芪可强心,对中毒或疲劳衰竭心脏的作用更为明显。所含黄芪多糖能够改善血流变,增强心脏收缩,改善心功能。并可激活 CHF 大鼠 AMPK 的相关通路,促进心肌摄取利用游离脂肪酸<sup>[14-15]</sup>。去甲乌药碱(DMC)是附子最主要成分,具有强心、扩张血管、抗心肌缺血等的作用。研究发

现附子人参有效组分2:1配伍时可能通过拮抗神经内分泌系统的过度激活,抑制心肌肥厚,从而阻断心肌重构<sup>[16]</sup>。党参提取物作用突出,可明显增强心肌收缩力、增加心输出量<sup>[17]</sup>。丹参主要成分为丹参酮,对心脏具有抗脂质过氧化损伤、抗血小板聚集、调节血管内皮功能等作用<sup>[18]</sup>。当归具有抑制心肌细胞肥大,调节血管生成,抑制主动脉平滑肌收缩的作用等<sup>[19]</sup>。

因此,本实验通过观察大鼠一般情况,心脏毒性病理、超微结构、心电图及血浆BNP水平等,证实了强心活力方对ADR所致的心脏毒性具有一定的保护作用,且以强心活力方高剂量(3.6 g·kg<sup>-1</sup>)效果最好。这与强心活力方拮抗心肌细胞自噬、凋亡,心肌纤维化可能存在一定的关联性,但这种保护作用机制尚处于假设层面。本研究目前正进行强心活力方对ADR心肌细胞凋亡、能量代谢及氧化应激作用的实验,以证实前期假设,逐步完善强心活力方对ADR所致大鼠心脏毒性保护作用的机制探讨。

#### [参考文献]

[1] 赵刚,祁静蕙,胡增华,等. 国产阿霉素相同剂量不同用药方案静脉滴注药代动力学及疗效与毒副作用的研究[J]. 中国肿瘤临床,1992,19(5):375-380.

[2] Gianni L, Herman E H, Lipshultz S E, et al. Anthracycline cardiotoxicity: from bench to bedside[J]. J Clin Oncol,2008,26(22):3777-3784.

[3] 齐创,周作枝,王荧,等. 麝香保心丸防治阿霉素心脏毒性的临床研究[J]. 现代肿瘤医学,2017,25(20):3323-3326.

[4] 郭永强,马东红,贾国柱,等. 生脉注射液防治阿霉素心脏毒性的临床研究[J]. 中西医结合心血管病杂志,2016,4(5):87-88.

[5] 高玲. 强心活力方对慢性心衰大鼠的保护作用及干预炎症反应的作用机理研究[D]. 长春:长春中医药大学,2016.

[6] 杨婷. 强心活力方对慢性心力衰竭大鼠的保护作用及作用机理研究[D]. 长春:长春中医药大学,2016.

[7] 王玉敏,马琰岩,高俊虹,等. 黄芪总提取物及其有效成分改善阿霉素致心衰的研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(7):208-212.

[8] 曲敬琨,张佳,张靖. 葱环类药物心脏毒性防治药物研究进展[J]. 中国肿瘤临床,2014,41(22):1474-1477.

[9] Bonadonna G, Monfardini S, De Lena M, et al. Phase I and preliminary phase II evaluation of adriamycin (NSC123127) [J]. Cancer Res, 1970, 30(10):2572-2582.

[10] 范颖,才丽平,于彩娜,等. 参附汤、芪附汤、姜附汤对阿霉素心脏毒性损伤大鼠线粒体途径细胞凋亡的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(8):135-138.

[11] 徐建虎,张琦,杨子庆,等. 阿霉素诱导大鼠慢性心衰模型的制备[J]. 宁夏医科大学学报,2016,38(3):348-351.

[12] Maisel A. B-type natriuretic peptide in the diagnosis and management of congestive heart failure[J]. Cardiol Clin, 2003,19(4):557-562.

[13] 李雪丽,刘建勋. 线粒体与心肌缺血/再灌注损伤[J]. 中国药理学通报,2012,28(12):1633-1636.

[14] 宋杰,胡阳黔,刘坚. 黄芪多糖对慢性心衰大鼠心肌AMPK活性和FFA代谢的影响[J]. 中国病理生理杂志,2015,31(1):28-32.

[15] 李钦,胡继宏,高博,等. 黄芪多糖在免疫调节方面的最新研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(2):199-206.

[16] 王楚盈,李玉梅,刘畅,等. 附子人参有效组分配伍对阿霉素致慢性心衰大鼠血流动力学的影响及其机制研究[J]. 中药新药与临床药理,2015,26(1):39-43.

[17] 宁理文,赵红新. 党参的药理作用及临床应用[J]. 临床合理用药,2014,7(10):66.

[18] 王俐,覃韦苇,蔡博丞,等. 丹参酮Ⅱ<sub>A</sub>对冠心病的药理作用及其机制的研究进展[J]. 中国临床药理学杂志,2017,26(2):143-146.

[19] 李曦,张丽宏,王晓晓,等. 当归化学成分及药理作用研究进展[J]. 中药材,2013,36(6):1023-1028.

[责任编辑 全燕]