

# 保心丸对多柔比星致扩张型心肌病家兔肝功能的影响

武璞, 吕腾, 肖思源, 曹慧, 宋亚刚, 王斌\*

(陕西中医学院, 陕西 咸阳 712046)

**【摘要】** 目的:探讨保心丸对扩张型心肌病家兔肝功能的影响。方法:新西兰兔72只,除正常组6只外,其余家兔采用耳缘 *iv*  $0.75 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  多柔比星方法复制家兔扩心病模型,每周2次,于第4周B超检查记录家兔心率(HR),主动脉内径(AO),左室舒张期末内径(LVEDD),左室收缩期末内径(LVESD),计算左室射血分数(LVEF)及每分钟搏出量(SV),将造模成功的家兔随机分为模型组、保心丸高、中、低剂量组( $2.7, 1.35, 0.675 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ )及卡托普利组 $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,连续 *ig* 给药30 d,每天1次,并于第8周取血清检测丙氨酸氨基转移酶(ALT),天门冬氨基转移酶(AST),碱性磷酸酶(ALP), $\gamma$ -谷氨酰转氨酶( $\gamma$ -GT),总蛋白(TP),白蛋白(ALB),肌酸激酶(CK)的含量;心室取材,HE染色观察心脏组织的病理变化。结果:与正常组比较,第4周B超检测模型组射血分数及每分钟搏出量明显降低( $P < 0.05, P < 0.01$ ),表明扩张型心肌病模型成功。第8周时血清肝功检测,与正常组比较,模型组ALT,AST, $\gamma$ -GT,CK含量明显升高( $P < 0.05, P < 0.01$ ),TP含量明显降低( $P < 0.05$ );与模型组比较,保心丸各剂量组及卡托普利组明显降低ALT,AST, $\gamma$ -GT,CK含量( $P < 0.05, P < 0.01$ ),明显升高TP含量( $P < 0.05$ )。病理观察显示,模型组部分心肌萎缩,部分心肌细胞轻-中度浊肿,或轻度脂肪变性,间质纤维组织增生,血管充血,各给药组上述病理变化均有明显减轻。结论:保心丸对多柔比星致家兔扩张型心肌病肝功能有一定的保护作用。

**【关键词】** 保心丸;多柔比星;扩张型心肌病,肝功能

**【中图分类号】** R285.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-9903(2015)10-0150-04

**【doi】** 10.13422/j.cnki.syfjx.2015100150

**Study of Baoxin Pill on Liver Function in Doxorubicin-induced Dilated Cardiomyopathy Rabbits** WU Pu, LYU Teng, XIAO Si-yuan, CAO Hui, SONG Ya-gang, WANG Bin\* (Shannxi University of Chinese Medicine, Xi'an Yang 712046, China)

**【Abstract】** **Objective:** To study the effect of Baoxin pill on liver function in the rabbit with dilated cardiomyopathy (DCM). **Method:** Seventy-two rabbits were randomly divided into the normal group, the model group, the high-, medium-, low-dose Baoxin pill groups ( $2.7, 1.35, 0.675 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), and the captopril group ( $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ). The DCM model was induced in rabbits by injecting doxorubicin ( $0.75 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) via the ear vein twice weekly for 4 weeks. The heart rate, aortic dimension, left ventricular and diastolic diameter, left ventricular and systolic diameter were measured, and the left ventricular ejection fraction (LVEF) and the stroke volume (SV) were calculated at the fourth week. After continuous intragastric administration of the corresponding medicines for 30 days, the levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP),  $\gamma$ -glutamyltransferase ( $\gamma$ -GT), total protein (TP), albumin (ALB), creatine kinase (CK) were measured at the eighth week. The pathological changes of heart tissue were observed by HE staining. **Result:** Compared with normal group, the LVEF and SV decreased at the fourth week, the levels of ALT, AST,  $\gamma$ -GT, ALB, TP, CK increased, the level of TP decreased at eighth weeks in the model group ( $P < 0.05, P < 0.01$ ). Compared with model group, the levels of ALT, AST,  $\gamma$ -GT, ALB, TP, CK decreased, the level of TP increased at eighth weeks in the Baoxin pill groups ( $P < 0.05, P < 0.01$ ). Moreover, the alleviated pathological changes in heart tissues were observed in the Baoxin pill groups. **Conclusion:** Baoxin pill has a certain protective effect on liver function in rabbits with dilated cardiomyopathy induced by adriamycin.

**【Key words】** Baoxin pill; adriamycin; dilated cardiomyopathy; liver function

**【收稿日期】** 20140916(024)

**【基金项目】** 陕西省科技厅科技研究项目(2010K01-150)

**【第一作者】** 武璞,从事心脑血管药理工作,Tel:15029302565,E-mail:877526286@qq.com

**【通讯作者】** \*王斌,博士,副教授,从事心脑血管药理工作,Tel:13892981087,E-mail:wangbin812@126.com

扩张型心肌病(DCM)是一种原因未明的原发性心肌病,以心室扩大为主要特征,主要表现为心功能不全、心律紊乱,最终出现心力衰竭而死亡。本实验前期研究表明,保心丸对多柔比星致家兔扩张型心肌病确有一定治疗意义,而临床上心功能不全往往会通过相关调节因素引起心源性肝功能异常<sup>[1]</sup>。相关研究显示,肝功能异常(dysfunction of liver)亦可导致心功能不全的发生,同时也可在其发展及预后上产生影响<sup>[2]</sup>,二者相互作用相互影响。而肝功能检测在临床上作为普遍、基础的检查,可以辅助临床诊断,同时亦可观察病情变化、指导治疗<sup>[3]</sup>。本实验对多柔比星致家兔扩张型心肌病肝功能进行检测,为 DCM 治疗提供一定临床前参照。

### 1 材料

**1.1 动物** 新西兰兔 72 只,雌雄各半,体重 2 500 ~ 3 000 g,西安市沣渭新区实验动物养殖厂提供,动物合格证号 SCXK(陕)6100-0016,实验前适应性饲养 1 周。

**1.2 药物及试剂** 多柔比星(浙江海正药业股份有限公司生产,批号 130703),保心丸(陕西中医学院药理教研室自制,主要由丹参、五味子、麦冬等中药组成,批号 20140305),卡托普利(山西津华晖星制药有限公司,批号 130403)。

**1.3 仪器** M7 型迈瑞彩色多普勒(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司),BS800 型迈瑞全自动生化分析仪(迈瑞医疗国际有限公司)。

### 2 方法

**2.1 模型制备** 将家兔分为正常组及模型组,除正常组 6 只外,模型组每周给药 2 次,多柔比星用生理盐水配成 1 g·L<sup>-1</sup>,每次 0.75 μL·g<sup>-1</sup>家兔采用耳缘 iv,造模 4 周,正常组给予生理盐水,每次 0.75 μL·g<sup>-1</sup>。

**2.2 模型 B 超检测** 造模结束后,将造模组存活动物随机抽取 10 只与正常组进行 B 超心脏检测,家兔用 3% 戊巴比妥钠(1 μL·g<sup>-1</sup>)麻醉后行超声心动图检查。记录家兔心率(HR),主动脉内径(AO),左室舒张期末内径(LVEDD),左室收缩期末内径(LVESD)。计算左室射血分数(LVEF)及每分钟搏出量(SV),检测模型。

$$SV = 7 / (2.4 + LVEDD) \times LVEDD^3 - 7 / (2.4 + LVESD) \times LVESD^3$$

$$LVEF = SV / [7 / (2.4 + LVEDD) \times LVEDD^3]$$

**2.3 分组及给药** 将造模组家兔随机分为保心丸高、中、低 2.7, 1.35, 0.675 g·kg<sup>-1</sup>(相当于人给药量 12, 6, 3 倍)及卡托普利组 2.5 mg·kg<sup>-1</sup>, ig 给药 4 周,于末次给药后取血取心脏进行相关检测。

**2.4 肝功能相关指标含量检测** 普通管取血清分离血清采用全自动生化仪测定丙氨酸氨基转移酶(ALT),天门冬氨酸氨基转移酶(AST),碱性磷酸酶(ALP),γ-谷氨酰转移酶(γ-GT),总蛋白(TP),白蛋白(ALB),肌酸激酶(CK)的含量。

**2.5 家兔心脏组织病理形态检查** 每组随机取 2 只家兔,麻醉,取心脏,10% 甲醛溶液固定,心室取材,按常规制作切片,用中性树脂密封,在 LEICA 生物显微镜下观察 HE 染色切片,并采集图像,在各组动物心室部位各选取 2 个视野,拍照进行形态学观察。

**2.6 统计学分析** 采用 SPSS 11.0 软件包进行统计学分析,数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组数据间比较用两样本 *t* 检验,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

### 3 结果

**3.1 心脏超声评价心功能** 与正常组比较,模型组心室射血分数及每分钟搏出量在长轴和短轴测量都出现差异(*P* < 0.01),表明模型成功。见表 1。

表 1 多柔比星对家兔超声心电图的影响( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Effects of doxorubicin on ultrasonic electrocardiogram in rabbits ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | n  | 长轴           |             |                           |                               | 短轴           |              |                          |                               |
|----|----|--------------|-------------|---------------------------|-------------------------------|--------------|--------------|--------------------------|-------------------------------|
|    |    | LVEDD/mm     | LVESD/mm    | LVEF/100%                 | SV/mL                         | LVEDD/mm     | LVESD/mm     | LVEF/100%                | SV/mL                         |
| 正常 | 6  | 15.85 ± 2.64 | 12.13 ± 3.1 | 0.44 ± 0.13               | 654.24 ± 149.87               | 16.45 ± 1.76 | 11.63 ± 2.33 | 0.52 ± 0.15              | 856.83 ± 313.22               |
| 模型 | 10 | 15.45 ± 2.81 | 12.98 ± 2.4 | 0.31 ± 0.05 <sup>1)</sup> | 463.43 ± 177.39 <sup>2)</sup> | 15.07 ± 2.63 | 11.91 ± 2.44 | 0.4 ± 0.08 <sup>2)</sup> | 550.28 ± 172.49 <sup>1)</sup> |

注:与正常组比较<sup>1)</sup>*P* < 0.05, <sup>2)</sup>*P* < 0.01。

**3.2 对扩张型心肌病家兔肝功能的影响** 与正常组比较,模型组家兔肝功能 ALT, AST, γ-GT 及 CK 水平明显升高(*P* < 0.05, *P* < 0.01), TP 含量明显降低(*P* < 0.01);与模型组比较,保心丸各剂量组与卡

托普利组明显降低 ALT, AST, γ-GT 及 CK 水平(*P* < 0.05, *P* < 0.01), 明显升高 TP 含量(*P* < 0.05, *P* < 0.01);各组之间 ALP, ALB 均无明显统计学差异。见表 2。

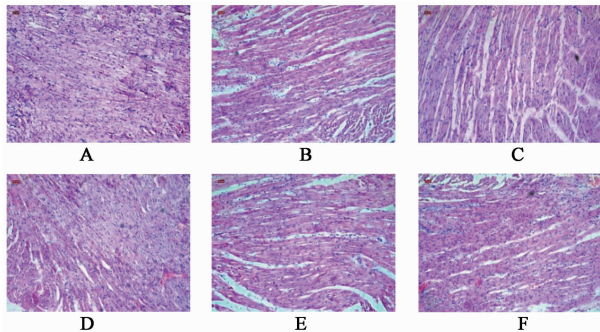
表 2 保心丸对扩张型心肌病家兔肝功能的影响( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

Table 2 Effects of Baoxin pill on liver function in rabbit dilated cardiomyopathic ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

| 组别   | 剂量<br>/g·kg <sup>-1</sup> | ALT/U·L <sup>-1</sup>       | AST/U·L <sup>-1</sup>        | ALP/U·L <sup>-1</sup> | γ-GT/U·L <sup>-1</sup>     | TP/g·L <sup>-1</sup>        | ALB/g·L <sup>-1</sup> | CK/U·L <sup>-1</sup>            |
|------|---------------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------|---------------------------------|
| 正常   | -                         | 51.67 ± 15.97               | 49.36 ± 6.39                 | 72.62 ± 17.29         | 8.18 ± 1.44                | 56.46 ± 6.55                | 40.12 ± 3.60          | 1 093.77 ± 112.62               |
| 模型   | -                         | 71.98 ± 14.29 <sup>2)</sup> | 152.24 ± 59.81 <sup>1)</sup> | 72.95 ± 27.86         | 10.03 ± 1.21 <sup>1)</sup> | 46.20 ± 13.01 <sup>2)</sup> | 41.47 ± 3.44          | 1 373.64 ± 355.44 <sup>2)</sup> |
| 保心丸  | 2.7                       | 62.05 ± 9.82                | 42.13 ± 3.91 <sup>3)</sup>   | 61.23 ± 11.98         | 8.30 ± 1.55 <sup>4)</sup>  | 55.57 ± 2.71                | 40.15 ± 1.80          | 977.57 ± 281.21 <sup>4)</sup>   |
|      | 1.35                      | 58.13 ± 10.99 <sup>4)</sup> | 51.37 ± 15.05 <sup>3)</sup>  | 78.07 ± 23.82         | 8.41 ± 0.83 <sup>3)</sup>  | 56.16 ± 2.32 <sup>4)</sup>  | 41.33 ± 1.11          | 855.27 ± 402.27 <sup>4)</sup>   |
|      | 0.675                     | 56.03 ± 9.35 <sup>4)</sup>  | 47.13 ± 11.03 <sup>3)</sup>  | 63.75 ± 10.58         | 8.75 ± 1.07                | 56.44 ± 2.68 <sup>3)</sup>  | 40.18 ± 1.95          | 1 506.08 ± 214.72               |
| 卡托普利 | 2.5 × 10 <sup>-3</sup>    | 55.78 ± 14.31 <sup>4)</sup> | 47.64 ± 8.25 <sup>3)</sup>   | 74.48 ± 27.52         | 8.65 ± 2.21                | 55.26 ± 3.35 <sup>4)</sup>  | 39.80 ± 2.27          | 1 407.63 ± 327.07               |

注:与正常组比较<sup>1)</sup> P < 0.05, <sup>2)</sup> P < 0.01; 与模型组比较<sup>3)</sup> P < 0.05, <sup>4)</sup> P < 0.01。

**3.3 对扩张型心肌病家兔心脏组织的影响** HE 染色显示,正常组未见明显异常;模型组部分心肌萎缩,部分心肌细胞轻-中度浊肿,或轻度脂肪变性,间质纤维组织增生,血管充血;保心丸高剂量组可见部分心肌轻度萎缩,部分心肌细胞脂肪变性,间质纤维组织轻度增生;中剂量组可见部分心肌轻度萎缩,部分心肌轻度细胞浊肿,或轻度脂肪变性,间质纤维组织轻度增生;低剂量组部分心肌萎缩,部分心肌细胞轻-中度浊肿,间质纤维组织轻度增生和血管充血;卡托普利组出现部分心肌轻度萎缩,部分心肌轻度细胞浊肿,间质纤维组织轻度增生。见图 1。



A. 正常组; B. 模型组; C. 保心丸 2.7 g·kg<sup>-1</sup>组; D. 保心丸 1.35 g·kg<sup>-1</sup>组; E. 保心丸 0.675 g·kg<sup>-1</sup>组; F. 卡托普利 2.5 mg·kg<sup>-1</sup>组

图 1 保心丸对扩张型心肌病模型家兔心脏的影响(HE, ×200)

Fig. 1 Effects of Baoxin Pill on dilated cardiomyopathy model in rabbit heart(HE, ×200)

#### 4 讨论

DCM 的病因及确切的发病机制尚未阐明,但是近年相关研究表明其病因可能与遗传、抗肿瘤药、感染及代谢异常等有关<sup>[4]</sup>。多柔比星做为化疗药物,实验上常常用以复制扩张型心肌病动物模型,其具有较强心脏毒性<sup>[5]</sup>,本实验使用 B 超进行验证,由其结果可以看出多柔比星心脏毒性与报道相符,可使间质纤维组织增生,这与临床扩张型心肌病病理症状相似。在临床上心衰病人往往伴有肝功能异

常,扩张型心肌病病情发展到后期,病人也会出现心力衰竭。当心力衰竭时中心静脉压升高,肝脏淤血;心排量减少时引起肝脏缺血;再灌注时氨基转移酶会升高;心源性肝硬化时出现白蛋白降低<sup>[6]</sup>,这都是心脏病变后引起肝功异常的表现。同时江登丰等<sup>[7]</sup>通过对肝硬化的研究得出由于肝硬化患者循环系统处于兴奋状态,导致心输出量、心率的增加,可进一步导致心肌结构及功能异常。

本实验由病理结果得出正常组无明显病变而模型组家兔出现明显的组织变性和组织充血,各给药组病变程度较模型组低,且肝功检测发现,ALT, AST, γ-GT, ALB, TP, CK 含量出现异常,同时与模型组比较其中部分给药组出现相关差异,可见肝脏和心脏是互相影响的,同时肝功结果亦证明保心丸对多柔比星致家兔扩张型心肌病肝功异常具有一定治疗意义,具体由于其本身药物具有保肝疗效,还是由于减轻心脏病变从而改善肝功还有待进一步研究。

#### [参考文献]

[1] 贾卓. 心功能不全继发肝功能异常的相关研究[D]. 大连:大连医科大学,2012.  
[2] Manjunath G, Tighduart H, Brahm H, et al. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community [J]. J Am Coil Cardiol, 2003, 41(1):47-55.  
[3] 李锡明,马冬辉. 充血性心力衰竭患者 B 型尿钠肽与肝功能异常的临床意义[J]. 医学临床研究,2004,21(9):989-991.  
[4] 谭刚,邢人鑫,李永芳. 扩心病的治疗进展[J]. 当代医学:学术版,2008,14(13):13-14.  
[5] 李国草,李庚山,张静,等. 兔扩张型心肌病模型的复制[J]. 岭南心血管病杂志,2004,1(10):54-56.  
[6] 胡司淦,邵杉,吴士礼,等. 肝功能异常水平对慢性心力衰竭患者的预测价值[J]. 岭南心血管病杂志,2013,19(2):178-181.  
[7] 江登丰,毛华,黄纯焯,等. 肝硬化患者心功能改变及其与肝功能的关系[J]. 肝脏,2011,16(6):439-441.

[责任编辑 周冰冰]