

K-CoxB-JN 复方水提物对注射阿霉素小鼠心肌损伤的治疗作用

董晓鹏¹, 赵刃², 韩淑英³, 郑彩慧¹, 吴范武¹, 吕力勋³, 王敏¹, 王国权¹, 包巨大^{1*}

(1. 河北联合大学中医学院, 河北 唐山 063000; 2. 唐山中医医院, 河北 唐山 063000;
3. 河北联合大学基础医学院药理教研室, 河北 唐山 063000)

[摘要] 目的: 观察抗柯萨奇 B 病毒性心肌炎胶囊(K-CoxB-JN)复方水提物对注射阿霉素致小鼠心肌的治疗作用。方法: 以阿霉素 3 mg·kg⁻¹ ip, 隔日 1 次, 共 7 次致小鼠心肌损伤, 造模同时开始 ig K-CoxB-JN 复方水提物高、中、低剂量(10, 5, 2.5 g·kg⁻¹)连续 3 周, 并设模型组(生理盐水)和正常对照组。称量小鼠心脏指数, 计算存活率, 测定血清肌酸激酶(CK)和乳酸脱氢酶(LDH)活性, 光镜下观察心室肌组织形态学变化。结果: K-CoxB-JN 复方水提取物能减轻阿霉素致心肌损伤小鼠的心肌间质水肿、充血, 减轻心肌的坏死程度, 减少心肌细胞坏死范围。结论: K-CoxB-JN 复方水提取物对阿霉素致心肌损伤小鼠有一定的治疗作用。

[关键词] K-CoxB-JN 复方水提取物; 阿霉素; 心肌损伤

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)19-0238-03

[DOI] CNKI:11-3495/R.20110809.1704.003 **[网络出版时间]** 2011-08-09 17:04

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20110809.1704.003.html>

病毒性心肌炎是临床常见、多发病, 其中柯萨奇 B₃ 病毒性心肌炎最为常见^[1]。近年来, 国内病毒性心肌炎发病率有所提高, 在儿童和青壮年中的发病率呈上升趋势, 严重危害了人类的健康^[2]。且可并发严重的心律失常、心力衰竭、心源性休克、猝死,

亦可演变成扩张型心肌病, 目前尚无公认有效的治疗药物^[3]。抗柯萨奇 B 病毒性心肌炎胶囊(K-CoxB-JN)由西洋参、麦冬、五味子、黄芪、牡丹皮、莱菔子、王不留行组成, 经临床应用证明“K-CoxB-JN”对病毒性心肌炎有较好的治疗作用, 其缺点是临床应用剂量较大, 本研究拟用该药的全方水提物, 观察其对注射阿霉素模型小鼠心肌的治疗作用, 为该方进一步研究提供实验依据。

1 材料

1.1 动物 雄性, SPF 级, 昆明种小鼠 150 只, 体重 16~18 g, 由北京华卓康生物科技股份有限公司提供, 合格证号 SCXK(京)2009-0004。

[收稿日期] 2011-03-17

[基金项目] 国家科技重大专项课题(2009ZX09103-442)

[第一作者] 董晓鹏, 医师, 中药防治心血管疾病, Tel: 15830511245, E-mail: ytdxp@yahoo.cn.

[通讯作者] *包巨大, 硕士生导师, 教授, 中药防治心血管疾病, Tel: 0315-3725030, E-mail: baojutai@sohu.com

胞容易获得更多的生存机会, 这些细胞因不易死亡而积累癌变因素, 最终成为永生的癌细胞。本研究结果进一步验证了上述学说, 同时提示至生胶囊能促进食管癌细胞凋亡, 其作用机制可能与其提高 Fas 表达、降低 FasL 表达有关。此外, 至生胶囊促进食管癌细胞凋亡及调节 Fas, FasL 表达的作用存在一定的量效关系, 至生胶囊高剂量作用优于替加氟。

[参考文献]

- [1] 秦善文, 王一博, 李佺. 至生胶囊治疗肝癌临床研究[J]. 中国中医药现代远程教育, 2008(10): 1182.
- [2] 王祥麒, 杨峰. 至生胶囊联合化疗治疗中晚期食管癌

24 例临床观察[J]. 现代药物与临床, 2010(4): 297.

- [3] 杨海燕, 张黎莉. 至生胶囊对小鼠免疫功能的影响及其升白作用和抗应激能力的研究[J]. 中成药, 2010(2): 293.
- [4] 王祥麒, 杨峰, 蒋士卿, 等. 至生胶囊对食管癌 Eca-109 细胞作用的体内外实验研究[J]. 中医杂志, 2011(3): 231.
- [5] 王祥麒, 蒋士卿. 至生胶囊对人食管癌细胞 Eca-109 侵袭作用的影响[J]. 中医学报, 2010(3): 387.
- [6] Schroter M, Peli J, Hahne M, et al. Fas-dependent tissue turnover is implicated in tumor cell clearance [J]. Oncogene, 2000, 19(14): 1794.

[责任编辑 何伟]

1.2 药物与试剂 阿霉素(50 mg/支,批号090301A),由浙江海正药业股份有限公司提供;乳酸脱氢酶(LDH)试剂盒(批号2400050)、肌酸激酶(CK)试剂盒(批号2400053),由南京化学试剂有限公司提供。

1.3 仪器 电子天平(上海精密仪器仪表有限公司),全自动生化分析仪(北京朗普信科技有限公司),LD25-2 低温离心机(北京医用离心机厂)。

2 方法

2.1 K-CoxB-JN 复方水提物制备 按处方量称取K-CoxB-JN 中药材10付共1 200 g,加水8倍浸泡30 min后,90℃分别进行2,1.5,1.5 h煎煮,过滤得水煎液。将3次水煎液混合,在80℃浓缩、70℃鼓风干燥箱烘干得干燥物300 g,即为水提物。

2.2 造模及给药 取健康小鼠随机分组,每组30只,①高剂量组;②中剂量组;③低剂量组;④模型组;⑤正常对照组;除正常对照组外,其余各组小鼠ip阿霉素(ADR)3 mg·kg⁻¹,隔日1次,共7次,共15 d造模。同时每日给药:除模型组用生理盐水0.4 mL/只ig外,其余高,中,低3组用K-CoxB-JN复方水提物(10,5,2.5 g·kg⁻¹)ig,1次/d,连续3周。中剂量组约为人用等效剂量。

2.3 取材 末次给药后禁食24 h,称体质量,摘眼球取血,制备血清。之后迅速取心脏称质量后置10%甲醛内固定。

2.4 观测指标

2.4.1 动物一般情况 每天密切观察小鼠活动、毛发、大小便、摄食情况,记录各组小鼠存活率。

2.4.2 血清CK和LDH活力检测 用全自动生化分析仪测定。

2.4.3 形态学检测 心室部分以10%甲醛固定,常规制片,HE染色,光镜下观察。

2.5 统计学处理 实验数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

3 结果

3.1 对小鼠心脏指数和存活率的影响 模型组心脏指数比正常组明显增高($P < 0.05$),3个给药组心脏指数明显降低,与模型组比较, $P < 0.05$ 。说明该提取物可以减轻心肌间质增生、水肿及充血,减轻心肌损伤。给药组的存活率明显高于模型组。其中正常组的存活率最高,中剂量组次之。见表1。

3.2 对小鼠CK,LDH活力的影响 与正常组比较

表1 K-CoxB-JN 水提物对模型小鼠的心脏指数和存活率的影响($\bar{x} \pm s, n = 15$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	心脏指数 /mg·g ⁻¹	存活率 /%
K-CoxB-JN	10	5.43 ± 0.24 ¹⁾	76.7 ¹⁾
	5	5.48 ± 0.21 ¹⁾	80.0 ¹⁾
	2.5	5.51 ± 0.17 ¹⁾	73.3 ¹⁾
模型	-	6.06 ± 0.27	43.3
正常	-	5.11 ± 0.20 ¹⁾	93.3 ¹⁾

注:与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$ (表2同)。

模型组CK,LDH活力明显升高($P < 0.05$)。3个给药组CK,LDH活力明显低于模型组($P < 0.05$)。说明该提取物可以降低心肌细胞的坏死程度及缩小心肌坏死范围。见表2。

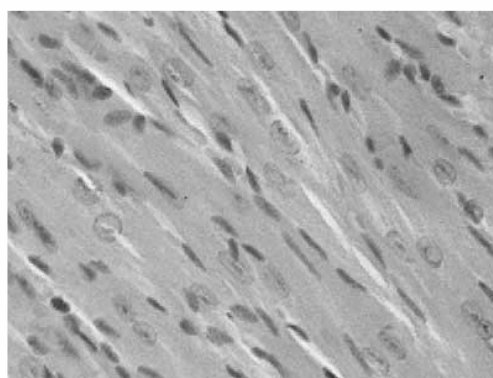
表2 K-CoxB-JN 水提物对模型小鼠的CK和LDH活力的影响($\bar{x} \pm s, n = 15$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	CK	LDH U·mL ⁻¹
K-CoxB-JN	10	0.51 ± 0.04 ¹⁾	1 395.43 ± 133.66 ¹⁾
	5	0.47 ± 0.06 ¹⁾	1 414.66 ± 132.84 ¹⁾
	2.5	0.46 ± 0.06 ¹⁾	1 502.12 ± 130.68 ¹⁾
模型	-	0.65 ± 0.08	1 730.97 ± 147.00
正常	-	0.31 ± 0.13 ¹⁾	1 138.17 ± 104.84 ¹⁾

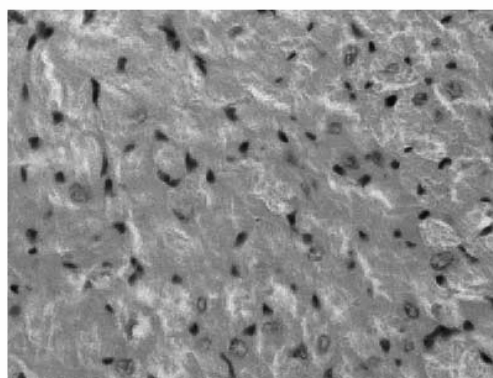
3.3 对模型小鼠心室组织形态学的影响 见图1。正常组心肌基本正常,细胞排列整齐,结构正常,病理改变轻微;模型组心肌细胞界限不明显,细胞间隙变大,且有坏死;K-CoxB-JN 10 g·kg⁻¹组细胞排列较模型组整齐,有少量散在的心肌细胞界限不明显和灶性心肌细胞变性。

4 讨论

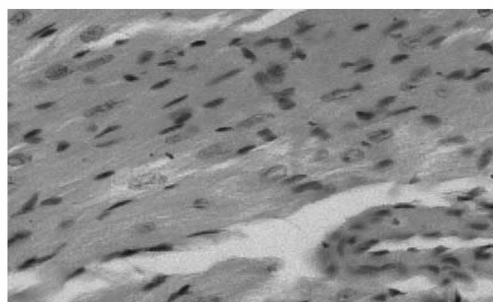
根据病毒性心肌炎的临床特点,大多数医家认为该病急性期以实邪——温热病毒为主,故治疗多以清热解毒、兼顾滋养心阴为大法;急性期过后,病程进入气阴两虚、痰瘀互结为主阶段,治疗多选益气养阴药物,不主张用大苦大寒之品^[4]。故此方中用西洋参、麦冬、五味子,取中药成方生脉饮之义,益气养阴,补益心气;黄芪甘温补气益阳、固表止汗与生脉饮合用增强本方的益气养阴之功;牡丹皮苦寒清气阴不足之虚热。王不留行苦以开泻,走而不守,与牡丹皮合用共奏活血祛瘀通脉之功;莱菔子行气降气,与西洋参相反相成共收强心除满之效。



A



B



C

A. 正常组; B. 模型组; C. K-CoxB-JN 10 g·kg⁻¹组

图 1 K-CoxB-JN 水提物对模型小鼠心室肌组织形态学的影响(HE, ×400)

诸药合用以达益气养阴、活血通络、清热解毒、行气除满之功^[5]。

本次实验表明 K-CoxB-JN 水提物能减轻心肌细胞水肿、充血程度,降低血清 CK, LDH 减小心肌坏

死程度,同时能够提高阿霉素致心肌受损小鼠的生存率。证实了 K-CoxB-JN 改善或是治疗心肌受损的可行性。

阿霉素属于蒽醌类抗肿瘤抗生素,具有抗癌谱广、抗癌作用强的特点,在临床上广泛用于治疗多种恶性肿瘤,但阿霉素对心肌具有毒性损伤作用^[6]。阿霉素致心肌损伤的机制是其可逐渐耗竭体内的抗氧化酶,使膜系统的不饱和脂质过氧化,产生膜系统的损害。进而导致膜系统对某些离子的通透性发生变化,伴随着细胞外环境 Na⁺, Ca²⁺ 的大量内流,使三磷酸腺苷和计算磷酸降解,并促使高能磷酸键耗竭,导致细胞毒性作用和细胞内水分增多,最终产生心肌细胞的变形、坏死及间质改变等病理变化。氧化应激可能是心肌病的发生和发展的重要因素之一,尽早进行针对性治疗,中断氧化因子的恶性循环,就可以更好的保护心脏的结构和功能^[7]。

[参考文献]

- [1] 韩丽华,王振涛,尚东丽. 中医药治疗病毒性心肌炎临床研究进展[J]. 河南中医, 2002, 17(8):491.
- [2] 宁娟,李永宏. 病毒性心肌炎的发病机制[J]. 医学综述, 2008, 14(9):1349.
- [3] 周晓春,张晓红,王冰,等. 中医药治疗病毒性心肌炎研究进展[J]. 承德医学院学报, 2007, 24(3):296.
- [4] 高炳麟. 病毒性心肌炎辨证进展[J]. 南京中医学院学报, 1990 (1):62.
- [5] 邢继平,包巨太,李光田,等. 抗柯萨奇 B 中药胶囊治疗病毒性心肌炎的临床疗效评价[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2003, 8(6):701.
- [6] Zhang Y W, Shi J, Li Y J, et al. Cardiomyocyte death in doxorubicin-induced cardiotoxicity [J]. Arch Immunol Ther Exp(Warsz), 2009, 57(6):435.
- [7] 严骅,高俊杰,蒋梅先. 强心饮对阿霉素诱导大鼠慢性心肌损伤的保护作用[J]. 中国中医基础医学杂志, 2010, 16(7):557.

[责任编辑 何伟]