

• 药理 •

参参康心胶囊抗阿霉素心肌毒性的实验研究

吴红彦¹, 张建刚², 刘永琦¹, 张 颜¹

(1 甘肃中医学院, 甘肃 兰州 730000; 2 兰州医学院, 甘肃 兰州 730000)

摘要: 目的: 探讨参参康心胶囊对阿霉素(ADR)心肌毒性模型小鼠抗氧化能力及心肌形态学的影响作用。方法: 腹腔注射阿霉素复制小鼠心肌毒性模型, 治疗后测定各组小鼠血清 SOD MDA 水平以及心肌形态学的变化。结果: 与正常对照组比较, 模型组 MDA 水平明显升高, SOD 活性降低, 并且心肌组织出现明显的损伤; 与模型组比较, 治疗组小鼠以上各指标均有明显改善。结论: 参参康心胶囊具有明显的抗脂质过氧化作用, 可减轻 ADR 对心肌形态学的病理损伤。

关键词: 参参康心胶囊; 阿霉素; 心肌; 自由基; 形态

中图分类号: R285.5 文献标识码: B 文章编号: 1005-9903(2003)03-0018-03

参参康心胶囊由红参(*Panax ginseng* C. A. May)、参三七(*Panax notoginseng* (Burk) F. H. Chen)、水蛭(*Hirudo nipponica* Whitman)组成, 方中红参补益心气, 三七、水蛭化瘀通络, 共奏益气活血通络之效。为了进一步探讨该制剂的作用机理, 我们研究了参参康心胶囊对阿霉素(Adrimycin, ADR)性心肌毒性模型小鼠抗自由基功能及对心肌形态学的影响作用。

1 材料

1.1 参参康心胶囊制备 将水蛭粉碎成粉末; 吉林红参、参三七混合, 加水煎煮, 浓缩成膏状, 加入水蛭粉末, 混匀、烘干, 粉碎, 装入胶囊即得, 规格为每粒 0.5g(1g 相当于生药 2g)。实验时用蒸馏水溶解成 40mg/ml。

1.2 试剂 阿霉素(DAR), 深圳万乐药业有限公司制造, 批号 0102E1; 维生素 E 每丸 100mg, 大连南美制药有限公司, 批号 000737; 血清超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA), 酶试剂盒均由南京建成医学生物研究所提供, 批号 200203。

2 方法

2.1 阿霉素(ADR)心肌毒性实验动物模型的复制及用药 KM 种小鼠 60 只(由兰州生物制品研究所实验动物中心提供), 雌雄各半, 体重 20 ± 2 g, 随机分为五组: ADR 模型组, 小鼠腹腔注射 ADR, 按 15mg/kg 剂量溶于 1ml 生理盐水, 注射 1 次; 参参康心胶囊低剂量组、参参康心胶囊高剂量组和阳性物对照组(维

生素 E 组), 小鼠 ADR 给法同 ADR 模型组; 正常对照组, 腹腔注射生理盐水 1ml。

参参康心胶囊低剂量组、高剂量组每天依次灌服参参康心胶囊溶液 0.4g/kg、0.8g/kg, 阳性药物对照组每天灌服维生素 E 0.04g/kg, ADR 模型组、正常对照组每天灌服等体积生理盐水, 每日 1 次, 连续 7d。

2.2 标本制备及检测

2.2.1 参参康心胶囊对 ADR 心肌毒性模型小鼠血清 SOD 及 MDA 含量的影响 第 8d, 于小鼠眼眶取血, 离心分离血清, 按标准试剂盒说明采用分光光度法测定 SOD 活性及 MDA 含量。SOD 活力单位用 NU/ml 表示, MDA 含量用 nmol/ml。

2.2.2 参参康心胶囊对 ADR 心肌毒性模型小鼠心肌形态学的影响 迅速开胸, 在无菌条件下取出心脏的左心室。其中每组中取 6 只鼠心尖组织用 4% 甲醛固定, 常规石蜡包埋切片, HE 染色。光镜下观察心肌组织病理形态学改变, 包括心肌空泡变性, 肌原纤维丧失、溶解性坏死及间质水肿, 按病变记分标准^[1]进行统计比较。

病变记分标准, 按病变范围记分^[1]: 正常记 0 分; 小于 5% 记 1.0 分; 6% ~ 15% 记 1.5 分; 16% ~ 25% 记 2.0 分; 26% ~ 35% 记 2.5 分; 大于 35% 记 3 分。

2.3 统计 数据均用 SPSS-10 统计软件处理(单因素方差分析法)。

3 结果

3.1 参参康心胶囊对 ADR 心肌毒性模型小鼠血清 SOD 及 MDA 含量的影响 从表 1 中可见, 与正常对

照组比较, ADR 模型组其 SOD 活性明显降低, MDA 的含量明显升高($P < 0.01$); 与 ADR 模型组比较, 参参康心胶囊组 SOD 活性升高, 而 MDA 值明显降低($P < 0.01$)。

表1 参参康心胶囊对 ADR 心肌毒性小鼠血清 SOD 活性 MDA 含量的影响($n = 12, \bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (g/kg)	MDA	SOD
		(nmol/ml)	(nu/ml)
正常对照组		7.02 ± 1.28	132.25 ± 7.93
ADR 模型组		29.81 ± 3.39* [*]	58.23 ± 10.18* [*]
参参康心组	0.8	8.62 ± 1.30* [#]	126.21 ± 6.47 [#]
参参康心组	0.4	11.30 ± 1.40* [#]	107.46 ± 9.67* [#]
维生素 E 组	0.04	11.20 ± 1.68* [#]	109.53 ± 8.56* [#]

注: 与正常对照组比较* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与模型组比较[#] $P < 0.05$ 。

3.2 参参康心胶囊对 ADR 心肌毒性模型小鼠心肌形态学的影响 实验各组小鼠心肌病理变化主要表现为心肌空泡变性, 肌原纤维丧失, 溶解性坏死及间

表2 光镜下小鼠心肌病变记分($n = 6x \pm s$)

组别	剂量(g/kg)	间质水肿	溶解性坏死	肌原纤维丧失	空泡变性	总记分
ADR 模型组		2.50 ± 0.30	1	2.33 ± 0.61	0.83 ± 0.41	1.67 ± 0.27
参参康心组	0.8	1.42 ± 0.49 [#]	0.83 ± 0.41	0.67 ± 0.52 [#]	0 [#]	0.73 ± 0.20 [#]
参参康心组	0.4	0.83 ± 0.41 [#]	0.17 ± 0.41 [#]	0.50 ± 0.55 [#]	0.33 ± 0.52 [#]	0.46 ± 0.10 [#]
维生素 E 组	0.04	1.08 ± 0.20 [#]	0.17 ± 0.40 [#]	0 [#]	0.50 ± 0.55 [#]	0.44 ± 0.15 [#]

阿霉素 (Adriamycin, ADR) 是一种广谱高效抗肿瘤药物, 然而它有明显的剂量相关性心肌毒性作用^[6-8]。目前普遍认为 ADR 心肌毒性作用主要与自由基损伤有关^[9], 本实验也获得了类似结果, ADR 模型组小鼠 SOD 活性较正常对照组明显降低($P < 0.01$), 而模型组 MDA 的含量较正常对照组明显升高($P < 0.01$), 并结合形态学观察到 ADR 模型组小鼠心肌组织出现明显空泡变性, 肌原纤维丧失, 溶解性坏死及间质水肿, 病变总记分明显高于其它各组。提示 ADR 抑制机体抗自由基作用可能主要通过以下途径而实现, ADR 经线粒体作用产生半醌自由基, 后者能从呼吸链中抽提电子导致超氧阴离子形成, 并进而产生一系列自由基(羟自由基及氧化脂质自由基), 脂质过氧化分解的最终产物丙二醛(MDA)是一种细胞毒性物质, 可使细胞膜透性增加, 完整性丧失^[7], 从而损伤细胞膜、线粒体、肌浆网和溶酶体等膜系统^[6]。在正常情况下, 体内存在清除自由基和抑制自由基反应的酶系统, 如超氧化物歧化酶(SOD)等, 使之维持自由基产生与清除的动态平衡。

质水肿, 各组病变均以内膜下心肌为重, 中层及外层次之, 进行统计比较可看出(见表2), ADR 模型小鼠心肌出现明显空泡变性、肌原纤维丧失、溶解性坏死及间质水肿, 参参康心胶囊各治疗组各项观察指标均较模型组明显减轻($P < 0.05$, 大剂量与模型组溶解性坏死无明显差异), 并且总病变记分各治疗组亦明显低于模型组。同时观察到参参康心小剂量组间质水肿及溶解性坏死好于大剂量组。

4 讨论

参参康心胶囊由红参、三七、水蛭组成, 方中红参补益心气、三七补血活血、水蛭逐络通经, 诸药合奏益气、活血、通络之功。药理研究表明, 红参、三七、水蛭均改善心肌缺血, 并且红参、三七能增强机体 SOD、CAT 活性, 发挥抗脂质过氧化、清除自由基等功能, 抗 ADR 心肌毒性^[2-5]。为了进一步探讨该制剂的改善心功能的作用机理, 我们应用阿霉素心肌毒性模型, 研究了参参康心胶囊抗自由基功能及心肌形态学的影响作用。

ADR 抑制了 SOD 的活性, 使本来就含有较少 SOD 等酶的心肌组织, 抗自由基酶进一步耗尽^[7,10]。从而使自由基大量产生、蓄积, 同时也使自由基反应的脂质过氧化分解的最终产物丙二醛(MDA)的含量亦增多, 而心肌组织对自由基损伤特别敏感, 结果造成心肌损害。本实验结果同时证实, 阿霉素心肌毒性模型小鼠经参参康心胶囊治疗后血清 SOD 的活性明显升高, MDA 的含量明显下降, 病理形态学结果显示参参康心胶囊各治疗组各项观察指标均较模型组明显减轻($P < 0.05$), 并且总病变记分各治疗组亦明显低于模型组($P < 0.05$)。提示本制剂可通过提高抗自由基酶的活性, 增强机体清除过氧化分解产物能力, 抑制了 ADR 的心肌细胞毒性, 从而发挥对心肌组织的保护作用, 为参参康心胶囊临床防治阿霉素心肌病提供了又一重要理论依据。

参考文献:

[1] 刘彤华. 诊断病理学[M]. 人民卫生出版社. 1995. 858-860.
 [2] 裴印权, 温淑荣, 王晓阳, 等. 人参地上部分总皂甙的强

- 心作用研究[J]. 北京医科大学学报, 1986, 18(2): 140-142.
- [3] 王力. 人参二醇组皂甙对阿霉素心肌损害的保护作用[J]. 佳木斯医学院学报. 1994, 17(1): 21-23.
- [4] 刘仁海. 人参根叶皂甙对大鼠培养心肌细胞氧化损伤的保护作用[J]. 中国中药杂志, 1993, 18(3): 176-177.
- [5] 许占民, 张一昕, 王鑫国, 等. 人参强心滴丸对阿霉素对大鼠心肌损伤的保护作用[J]. 中国中医药科技. 2000, 7(4) 225-226.
- [6] Lukacova N, Cizkova D, Marsala M, et al. Effect of midthoratic spinal cord constriction on catalytic nitric oxide synthase activity in white matter columns of rabbit[J]. Neurochem Res. 2000, 25(8): 1139-48.
- [7] Emmanuel S, William M. Doxorubicin (Adeiamycin) Cardiomyopathy- a critical review[J]. West J Med. 1983, 139, 332-3.
- [8] 王明玉. 阿霉素心肌病[J]. 国外医学肿瘤学分册. 1999, 26(6): 369-371.
- [9] 王立新, 林三仁. 叔丁基茴香对双香豆素加强阿霉素毒性的保护作用及其机制[J]. 北京医科大学学报, 1998, 30(6): 503-504.
- [10] 杨晓萍. 微量元素硒、锌、铜对阿霉素心脏毒性的拮抗作用[J]. 中华心血管病杂志, 1988, 16(3): 164-165.