

刺五加注射液对化疗药物心脏损伤保护及辅助治疗的实验研究

葛一蒙¹, 郝春华², 韩冰¹, 张珊², 张蕊², 孙双勇², 王维亭^{2*}, 赵专友², 汤立达^{2*}

1. 哈尔滨珍宝制药有限公司, 黑龙江 哈尔滨 158400

2. 天津药物研究院新药评价有限公司, 天津 300310

摘要: **目的** 研究刺五加注射液对化疗药物阿霉素诱导心肌损伤的保护及助眠、抗抑郁作用, 为其临床的辅助治疗应用提供实验依据。**方法** 1) 大鼠 ip 2.5 mg/kg 的盐酸阿霉素, 每周1次, 连续6周, 诱导大鼠心脏毒性模型; 于阿霉素注射后立即尾静脉输注药液, 时长1 h, 共6次, 对照组、模型组给予生理盐水, 受试药组给予刺五加注射液 (50、100、200 mg/kg, 以总黄酮计), 阳性对照组给予参芪扶正注射液 (25 mL/kg); 测定大鼠血清心肌酶、炎症因子, 以及心肌组织病理改变。2) 以地西洋 (0.5 mg/kg) 为阳性对照, 测定刺五加注射液 (30、60、120 mg/kg) 对戊巴比妥钠阈剂量 (45 mg/kg) 及阈下剂量 (30 mg/kg) 致小鼠睡眠的影响。3) 采用小鼠悬尾实验, 以氟西汀 (20 mg/kg) 为阳性对照, 测定刺五加注射液 (30、60、120 mg/kg) 对不动时间的影响, 观察其抗抑郁作用。**结果** 与模型组比较, 刺五加注射液 50、100、200 mg/kg 不同程度减轻心肌病理改变, 减少心肌酶乳酸脱氢酶 (LDH)、肌酸激酶同工酶 MB (CK-MB) 漏出, 除刺五加注射液 50 mg/kg 组 CK-MB 外, 均差异显著 ($P < 0.05$); 可使 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平不同程度降低, 其中 100、200 mg/kg 组均差异显著 ($P < 0.05$ 、0.01)。与对照组比较, 刺五加注射液 30、60、120 mg/kg 剂量相关性地显著缩短小鼠睡眠潜伏期 ($P < 0.05$ 、0.01、0.001), 120 mg/kg 组显著延长睡眠时间 ($P < 0.001$), 60、120 mg/kg 组显著增加入睡率 ($P < 0.05$ 、0.01)。与对照组比较, 刺五加注射液各剂量组明显缩短小鼠悬尾不动时间 ($P < 0.05$ 、0.01)。**结论** 刺五加注射液对化疗药物阿霉素导致的心肌损伤治疗效果明显, 而且能助眠、抗抑郁, 这些作用对于恢复机体体力、促进健康有重要作用。

关键词: 刺五加注射液; 阿霉素; 心肌损伤; 助眠; 抗抑郁

中图分类号: R965 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2018) 11-1963-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.11.006

Effect of *Acanthopanax* Injection on myocardial protection induced by doxorubicin in rat and sleeping, antidepressant effect in mice

GE Yimeng¹, HAO Chunhua², HAN Bing¹, ZHANG Shan², ZHANG Rui², SUN Shuangyong², WANG Weiting², ZHAO Zhuanyou², TANG Lida²

1. Harbin ZB Pharmaceutical Co., Ltd, Harbin 158400, China

2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research Co., Ltd, Tianjin 300010, China

Abstract: Objective To investigate the protective effect of *Acanthopanax* Injection on cardiotoxicity induced by doxorubicin in rats, and the hypnotic effect together with antidepressant effect of *Acanthopanax* Injection was researched in mice. **Methods** 1) The cardiotoxicity model of rats was induced by ip injection of doxorubicin hydrochloride with 2.5 mg/kg once a week for 6 Weeks. The total cumulative dose was 15 mg/kg. The serum myocardial enzymes, inflammatory factors, pathological changes of myocardial tissue were determined after *Acanthopanax* Injection treatment. 2) The sleep-promoting effects of *Acanthopanax* Injection on the threshold dose (45 mg/kg) and subthreshold dose (30 mg/kg) of sodium pentobarbital were studied in mice. 3) The time of immobility is recorded in the tail suspension test (TST) in mice. The normal group and model group were given NS, and the *Acanthopanax* Injection groups were given 50, 100, 200 mg/kg in the rats, and 30, 60, 120 mg/kg in the mice respectively; the positive control was given Shenqi Fuzheng Injection 25 mL/kg in rats, diazepam 0.5 mg/kg, and fluoxetine 20 mg/kg in mice,

收稿日期: 2018-04-26

作者简介: 葛一蒙 (1987—), 女, 医药工程工程师, 主要从事药品研发。Tel: 13796666985 E-mail: 611967806@qq.com

*通信作者: 王维亭 (1974—), 男, 研究员, 主要从事心血管药理学研究。Tel: (022) 84845240 E-mail: wangwt@tjipr.com

汤立达 (1963—), 男, 研究员, 主要从事新药药理、新靶点药物分子设计及新药发现研究。Tel: (022) 23006908

E-mail: tangld@tjipr.com

respectively. **Results** After treatment with 50, 100, and 200 mg/kg of *Acanthopanax* Injection in rats, myocardial pathological changes were reduced to different degrees, with less leakage of myocardial enzyme LDH and CK-MB. As the mice treated by *Acanthopanax* Injection at the dose of 30, 60, 120 mg/kg, the sleep incubation period shortened, the sleep time prolonged, and the sleeping rate increased. The time of immobility was significantly shortened in TST with *Acanthopanax* Injection administration. **Conclusions** *Acanthopanax* Injection has a protective effect of on cardiotoxicity induced by doxorubicin in rats, *Acanthopanax* Injection also shows hypnotic and antidepressant effects in mice, which are important for restoring the body's physical strength and promoting health.

Key words: *Acanthopanax* Injection; myocardial protection; doxorubicin; sleeping; antidepressant

刺五加为五加科植物刺五加 *Acanthopanax senticosus* (Rupr. et Maxim.) Harms 的干燥根、根茎、树皮、叶、茎、果实亦可供药。该药性温,味辛、微苦,无毒,入脾肾经,能扶正固本、补肾健脾、益智安神,主治脾肾阳虚、腰膝酸软、体虚乏力、失眠多梦、食欲不振^[1]。刺五加中富含多种活性物质,现代药理学研究表明,刺五加具有神经元保护、免疫调节、延缓衰老、抗氧化、抗肿瘤、改善心脑血管活性、调节血糖等作用^[2]。随着中药现代化进程不断发展,相关的药品如刺五加胶囊、刺五加黄酮滴丸等制品在市面中经常出现^[3]。刺五加注射液为刺五加的茎叶经水醇法提取精制而成的棕红色灭菌溶液,为槲皮甙、丁香苷和金丝苷等皂苷、多糖和黄酮的混合物^[4],用于肝肾不足所致的短暂性脑缺血发作、脑动脉硬化、脑血栓形成、脑栓塞等,临床用于冠心病、心绞痛合并神经衰弱和更年期综合征。肿瘤病人化疗时的心脏毒性,以及病人承受难治性疾病的心理压力及其产生的睡眠障碍、抑郁等疾病,越来越受到临床与社会关注。本实验研究刺五加注射液对化疗药物阿霉素诱导心肌损伤的治疗效果及助眠、抗抑郁作用,为其在肿瘤病人的心脏保护治疗,以及促进睡眠、改善抑郁心理辅助治疗的临床应用提供实验依据。

1 材料

1.1 药品与试剂

刺五加注射液,规格为 20 mL/支(以总黄酮计 100 mg/20 mL/支),批号 D17030315,哈尔滨珍宝制药有限公司生产;参芪扶正注射液,规格 250 mL/瓶,批号 160617,丽珠集团利民制药厂生产;盐酸阿霉素,规格为 500 mg/瓶, CAS: 25316-40-9, MW: 57 998, Rui Taibio 产品。

大鼠乳酸脱氢酶(LDH)ELISA 试剂盒,批号 RA20036;大鼠肌酸激酶同工酶 MB(CK-MB)ELISA 试剂盒,批号 RA20038;大鼠白细胞介素-1 β (IL-1 β)ELISA 试剂盒,批号 RA20020;大鼠白细胞介素-6(IL-6)ELISA 试剂盒,批号 RA20607;大鼠

肿瘤坏死因子- α (TNF- α)ELISA 试剂盒,批号 RA20035;大鼠细胞间黏附分子 1(ICAM-1)ELISA 试剂盒,批号 RA20614;大鼠血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)ELISA 试剂盒,批号 RA20552,均为 Bio-Swamp 公司产品。

1.2 动物

SPF 级 Wistar 大鼠,雄性,260~300 g;CD-1(ICR)小鼠,SPF 级,18~20 g,雌雄兼用,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,动物生产许可证号 SCXK(京)2016-0006。

1.3 主要仪器

Rayto RT-6100 全自动酶标仪,雷杜生命科学股份有限公司产品;B320A 型医用低速离心机,白洋离心机厂产品;TS100 显微镜成像系统,日本 Nikon 公司产品;MP150 多导生理信号采集系统,美国 Biopac system Inc 产品。

2 方法

2.1 对阿霉素导致的大鼠心肌损伤的作用

2.1.1 模型制备与分组给药 将 50 只 Wistar 大鼠随机分成 5 组,每组 10 只。使用生理盐水将盐酸阿霉素配制成为 2.5 mg/mL 溶液,大鼠 ip 给药,每次 2.5 mg/kg,每周 1 次,共 6 周,累积总药量 15 mg/kg,病理切片显示心肌损伤明显,证明模型成功;另设对照组 10 只,ip 等体积生理盐水,每周 1 次,共 6 周。于阿霉素注射后立即尾静脉输注药液,时长 1 h,共 6 次,对照组、模型组静脉给予生理盐水,3 个剂量受试药组给予刺五加注射液,剂量分别为 50、100、200 mg/kg(以总黄酮计,相当于临床用量的 0.5、1.0、2.0 倍);阳性对照组给予参芪扶正注射液,剂量为 25 mL/kg(相当于临床等效剂量)。

2.1.2 血清心肌酶、炎性、黏附因子水平测定 给药结束后,大鼠经腹主动脉取血,4℃、3 000 r/min 离心 10 min,取上层血清试剂盒法测定 LDH、CK-MB、ICAM-1、VCAM-1、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平。

2.1.3 组织病理学 每组取 4 只大鼠心脏,用生理

盐水冲洗后,置4%甲醛固定。以冠状位切取组织,进行石蜡包埋,制作石蜡切片,切片厚度5 μm ,常规HE染色,显微镜进行病理观察。

2.2 对戊巴比妥钠催眠小鼠的影响

2.2.1 对戊巴比妥钠阈剂量致小鼠催眠时间的影响 小鼠50只,按体质量随机分组为5组,即对照组和刺五加注射液低、中、高剂量组,以及阳性对照地西洋组,每组10只,雌雄各半。实验在22~26 $^{\circ}\text{C}$ 空调温度条件下进行,刺五加注射液低、中、高剂量组各给予30、60、120 mg/kg (相当于临床用量的0.5、1.0、2.0倍);地西洋给予0.5 mg/kg (相当于临床等效剂量);对照组给予生理盐水。给药体积均为0.24 $\text{mL}/10\text{ g}$,尾iv给药。

各组给药后15 min,ip戊巴比妥钠45 mg/kg ,给药体积0.18 $\text{mL}/10\text{ g}$,以小鼠翻正反射消失1 min以上,为小鼠入睡标准,观察入睡潜伏期(min);从翻正反射消失至恢复时间为持续睡眠时间(min)。

2.2.2 对戊巴比妥钠阈下剂量催眠的协同作用影响 小鼠分组及给药操作同“2.2.1”项。

各组给药后15 min,ip戊巴比妥钠30 mg/kg ,给药体积0.18 $\text{mL}/10\text{ g}$,以小鼠翻正反射消失1 min以上,为小鼠入睡标准,观察30 min内入睡的小鼠动物数。

2.3 对小鼠抑郁模型的影响

2.3.1 模型制备与分组给药 将小鼠尾部后1/3处用胶带固定,悬挂于试验台边缘,距离地面50 cm ^[5]。小鼠50只,按体质量随机分组为5组,即对照组和刺五加注射液低、中、高剂量组,以及阳性对照氟西汀组,每组10只,雌雄各半。实验在22~26 $^{\circ}\text{C}$ 空调温度条件下进行,刺五加注射液低、中、高剂量组各给予30、60、120 mg/kg (相当于临床用量的0.5、1.0、2.0倍),尾iv给药,给药体积0.24 $\text{mL}/10\text{ g}$;氟西汀给予20 mg/kg (相当于临床用量的5倍)^[6-7],ig给药,给药体积20 mL/kg ;对照组给予生理盐水,尾iv给药,给药体积0.24 $\text{mL}/10\text{ g}$ 。各组给药共7 d。

2.3.2 小鼠不动时间测定^[5] 分别于给药第1、3、5、7天,受试药给药30 min后,阳性药给药1 h后开始悬尾实验。对小鼠悬挂后3~6 min内的不动时间(s)进行统计。

2.3 统计学处理

数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用SPSS 19.0软件进行统计学分析,组间差异性采用单因素方差分析,正态性、方差齐性资料采用单因素方差分析组间差异

性,两组间比较采用LSD法;非正态、方差不齐资料采用Kruskal wallis非参数检验;计量资料以率来表示,采用Fisher精确检验。

3 结果

3.1 对阿霉素导致的大鼠心肌损伤影响

3.1.1 对血清心肌酶的影响 模型组阿霉素致心肌损伤后,心肌酶LDH、CK-MB漏出均明显升高($P < 0.01$)。与模型组比较,刺五加注射液50、100、200 mg/kg 可使LDH分别下降22.2%、25.5%、28.1%,使CK-MB分别下降3.4%、18.6%、22.2%;阳性对照药参芪扶正注射液使LDH下降25.9%,使CK-MB下降18.6%,除刺五加注射液50 mg/kg 组CK-MB外,均差异显著($P < 0.05$)。刺五加注射液100 mg/kg 组与参芪扶正注射液25 mL/kg 组比较无统计学差异。结果见表1。

表1 刺五加注射液对阿霉素导致的心肌损伤大鼠心肌酶的影响($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Table 1 Effect of *Acanthopanax* Injection on myocardial enzymes in myocardial injury rats induced by doxorubicin ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量/ ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)	LDH/($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	CK-MB/($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)
对照	—	50.9 $\pm$ 16.4	617.0 $\pm$ 193
模型	—	82.7 $\pm$ 18.6 ^{##}	900.4 $\pm$ 190.5 ^{##}
刺五加注射液	50	64.3 $\pm$ 20.8*	870.0 $\pm$ 187.3
	100	61.6 $\pm$ 19.4*	732.5 $\pm$ 167.1*
	200	59.5 $\pm$ 20.7*	700.7 $\pm$ 203.7*
参芪扶正注射液	25 $\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1}$	61.3 $\pm$ 18.6*	732.5 $\pm$ 173.3*

与对照组比较:## $P < 0.01$;与模型组比较:* $P < 0.05$

$P < 0.01$ vs control group; * $P < 0.05$ vs model group

3.1.2 对炎症、黏附因子的影响 与对照组比较,模型组大鼠阿霉素致心肌损伤后血清IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平均明显升高($P < 0.01$ 、0.001)。与模型组比较,刺五加注射液50、100、200 mg/kg 可使IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平不同程度降低,其中100、200 mg/kg 组均差异显著($P < 0.05$ 、0.01),阳性对照药参芪扶正注射液25 mL/kg 显著降低IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平($P < 0.05$)。刺五加注射液100 mg/kg 组与参芪扶正注射液25 mL/kg 组比较无统计学差异。各组ICAM-1、VCAM-1水平均无明显差异。结果见表2。

3.1.3 对心肌组织病理学的影响 对照组心肌纤维染色均匀,细胞排列整齐,胞质染色均匀,核呈圆形或椭圆形,染色质分布均匀,间质无炎细胞浸润,

未出现心肌坏死病变;模型组心肌缺血区,心肌细胞间隙加宽,心肌细胞体积增大,有空泡现象,间质与细胞水肿明显,细胞核固缩碎裂,心肌纤维排列失去正常结构,呈明显的波浪状,白细胞在间质中沉积严重,出现炎细胞浸润现象;刺五加注射液 50、100、200 mg/kg 治疗后可使这种病理改变不同程度减轻,正常形态细胞增多,变性坏死细胞减少,细胞周围间隙明显缩小,胞浆红染减轻。阳性对照药参芪扶正注射液也可明显改善心肌病理损伤。结果见图1。

3.2 对戊巴比妥钠催眠小鼠的影响

3.2.1 对戊巴比妥钠阈剂量致小鼠催眠时间的影响 刺五加注射液 30、60、120 mg/kg 尾 iv 给药后,可剂量相关性地缩短睡眠潜伏期,延长睡眠时间,与对照组比较,睡眠潜伏期分别缩短 21.6%、31.4%、37.3%,均差异显著($P < 0.05$ 、 0.01 、 0.001);睡眠时间分别延长 7.2%、22.5%、55.2%,120 mg/kg 组差异显著($P < 0.001$)。地西洋作用明显,潜伏期缩短 51.0% ($P < 0.001$),睡眠时间延长 73.7% ($P < 0.001$)。结果见表3。

表2 刺五加注射液对阿霉素导致的心肌损伤大鼠炎症、黏附因子的影响($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Table 2 Effect of *Acanthopanax* Injection on inflammation and adhesion factor in myocardial injury rats induced by doxorubicin ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	IL-1β/ (pg·mL ⁻¹)	IL-6/ (pg·mL ⁻¹)	TNF-α/ (pg·mL ⁻¹)	ICAM-1/ (ng·mL ⁻¹)	VCAM-1/ (ng·mL ⁻¹)
对照	—	13.1±3.8	29.4±12.9	59.4±17.3	3.84±1.14	72.1±32.4
模型	—	19.2±3.3 ^{###}	52.4±13.3 ^{##}	87.7±17.0 ^{###}	5.02±1.68	95.8±34.3
刺五加注射液	50	17.6±3.6	36.8±13.8*	74.6±15.8	4.72±1.41	90.5±29.0
	100	16.2±2.9*	35.6±13.7*	70.1±16.0*	4.62±1.71	85.2±31.9
	200	14.9±2.7**	32.0±16.7**	69.4±17.0*	4.44±1.95	80.0±34.1
参芪扶正注射液	25 mL·kg ⁻¹	15.6±3.2*	33.0±16.3*	71.0±18.8*	4.54±1.77	84.0±36.7

与对照组比较:## $P < 0.01$ ### $P < 0.001$;与模型组比较:* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

$P < 0.01$ ### $P < 0.001$ vs control group; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs model group

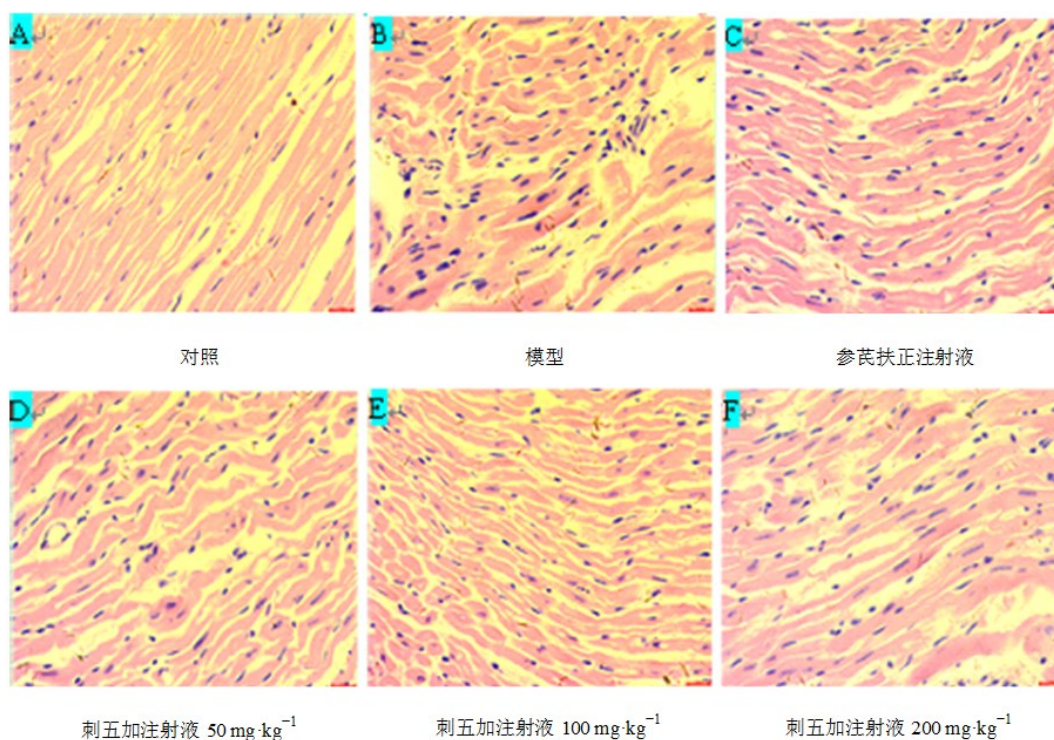


图1 刺五加注射液对阿霉素导致的心肌损伤大鼠心肌组织病变影响(HE, ×200)

Fig. 1 Effect of *Acanthopanax* Injection on myocardial lesion in myocardial injury rats induced by doxorubicin (HE, ×200)

3.2.2 对戊巴比妥钠阈下剂量致小鼠催眠的影响与对照组比较,刺五加注射液 60、120 mg/kg 尾 iv 给药后,可使小鼠入睡例数增加,入睡率分别为 70%、90%,差异显著($P<0.05$ 、 0.01);阳性对照地西洋也可明显提高例数,入睡率达 100%($P<0.001$)。结果见表 4。

表 3 刺五加注射液对戊巴比妥钠阈剂量致小鼠催眠时间影响($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

Table 3 Effect of *Acanthopanax* Injection on hypnotic time induced by threshold dose of pentobarbital sodium in mice ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	潜伏期/min	睡眠时间/min
对照	—	5.1±1.2	39.1±10.5
刺五加注射液	30	4.0±0.9*	41.9±14.8
	60	3.5±0.7**	47.9±11.2
	120	3.2±0.8***	60.7±15.9***
地西洋	0.5	2.5±0.7***	67.8±12.5***

与对照组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$

* $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$ vs control group

3.3 对小鼠抑郁模型悬尾不动时间的影响

对照组小鼠不动时间随实验时间延长有所增加 77.1~127.3 s。与对照组比较,给药 1 d 各组均未见作用的显著统计学差异;给药 3 d 后,刺五加注射液 120 mg/kg 可使不动时间缩短 46.8%($P<0.01$),氟西汀使不动时间缩短 57.7%($P<0.01$);给药 5 d 后,刺五加注射液 30、60、120 mg/kg 可使不动时间分别缩短 33.2% ($P<0.05$)、47.7% ($P<0.01$)、42.2% ($P<0.01$),氟西汀使不动时间缩短 67.7% ($P<0.001$);给药 7 d 后,刺五加注射液 30、60、120 mg/kg 可使不动时间分别缩短 34.7% ($P<$

表 4 刺五加注射液对戊巴比妥钠阈下剂量催眠的协同作用影响($n=10$)

Table 4 Synergistic effect of *Acanthopanax* Injection on hypnosis induced by subthreshold dose of pentobarbital sodium in mice ($n=10$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	入睡动物 数	入睡百分 率/%
对照	—	1	10
刺五加注射液	30	2	20
	60	7	70*
	120	9	90**
地西洋	0.5	10	100***

与对照组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$

* $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$ vs control group

0.05)、46.0% ($P<0.01$)、45.5% ($P<0.01$),氟西汀使不动时间缩短 74.6% ($P<0.001$)。结果见表 5。

4 讨论

近年来癌症患病率越来越高,化疗药物治疗作用确切。然而,使用化疗药物均有不同程度的副作用如骨髓抑制、肝、心脏毒性等,而其确切机制相对复杂,近期研究主要包括氧化应激、炎症、线粒体损伤等。本实验观察刺五加注射液对化疗药物阿霉素导致大鼠心肌损伤的治疗效果,并与参芪扶正注射液进行比较。结果显示,刺五加注射液能明显减轻心肌病理损伤,使心肌酶 LDH、CK-MB 漏出减少,治疗效果肯定。刺五加注射液主要成分有刺五加总苷、黄酮类化合物、刺五加多糖等。其中,黄酮类物质具有阻止钙离子向细胞内流动、抑制氧自由基生成的作用,从而扩张冠脉血管,增加血流量,减轻心肌缺血组织损害^[8-10]。李冷等^[11]发现,刺五加叶皂苷对大鼠急性心肌梗死具有明显保护作用,可能与其增强抗氧化酶活性、减少自由基对心肌的氧化

表 5 刺五加注射液对小鼠悬尾实验不动时间的影响($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

Table 5 Effect of *Acanthopanax* Injection on immobility time of tail suspension test in mice ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	不动时间/s			
		给药 1 d	给药 3 d	给药 5 d	给药 7 d
对照	—	77.1±12.4	106.5±13.4	107.3±12.3	127.3±12.8
刺五加注射液	30	56.7±10.8	75.9±11.6	71.7±11.6*	83.1±18.7*
	60	44.7±14.3	76.3±10.4	56.1±12.0**	68.7±15.2**
	120	44.1±11.0	56.7±15.4**	62.0±10.0**	69.4±11.5**
氟西汀	20	31.5±8.2	45.0±10.3**	34.7±7.8***	32.3±7.2***

与对照组同期比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$

* $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$ vs control group

损伤、降低血清过氧化脂(LPO)及心肌血管紧张素II(Ang II)和肾上腺素(E)含量等机制有关。另外,本研究显示,刺五加具有重要的抗炎活性,可使IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平不同程度降低。Lin等^[12-13]发现,刺五加提取物能够通过抑制细胞内过氧化物的产生来抑制诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的表达,从而激活了NF- κ B细胞信号传导通路,引起TNF- α 下调和IL-10的上调,调控机体的免疫、炎症等生理活动。Jung等^[14]从刺五加树皮中分离得到了具有抗炎和镇痛活性的单体化合物liriodendrin。

肿瘤患者心理压力倍增,导致临床失眠症患者大量增加,治疗主要以安眠类药物为主,但是目前西药制剂中缺乏一种多受体、多作用位点的药物,导致严重的副作用,如安定治疗可能解决患者睡眠障碍,但对头晕、乏力等症状无效甚可加重,而中医药治疗失眠症优势较为显著。为此,本实验采用刺五加注射液治疗失眠症,并与地西洋进行比较。结果显示,刺五加注射液可剂量相关性地缩短睡眠潜伏期,延长睡眠时间,增加入睡率。这得益于刺五加良好的药理作用:刺五加注射液含有多种异喹啉定、丁香苷、金丝桃苷、多糖等,具有良好的调节植物神经、镇静安神作用^[15],能明显改善睡眠,对中枢神经系统无抑制作用,无残留效应及成瘾性^[16],尤其是刺五加注射液对中枢神经系统具有调节兴奋和抑制的双向作用,能促进正常的睡眠-觉醒周期的重新建立,在治疗睡眠障碍、提高睡眠质量方面有独特的优势^[17]。

抑郁症属于情感障碍类疾病,肿瘤患者抑郁症几率也很高,高达80%的乳腺癌患者有不同程度的抑郁症。近年来,经过治疗虽有好转,但仍有一些残留症状,如消极、社会适应能力差、自杀死亡率高,一些抑郁症患者还存在明显的认知功能障碍^[18]。目前临床常用抗抑郁西药由于患者耐受性差、不良反应多、效果不稳定等诸多因素影响抑郁症的治疗。本实验通过小鼠悬尾模型,观察刺五加注射液的抗抑郁作用,并与市售氟西汀进行比较。结果显示,与对照组比较,刺五加注射液可明显缩短小鼠悬尾不动时间,说明刺五加注射液对行为绝望动物模型具有明显的抗抑郁作用。与陈忠新等^[5]报道一致,刺五加浸膏和氟西汀一样可以明显缩短小鼠悬尾的失望时间。刺五加的化学成分和药理作用繁多且复杂^[19],包含多种苷类、黄酮等活性成分以及多种氨基酸和微量元素,具备抗应激刺激、抗疲劳、抗氧化反应等多种药理作用,具有双

向调控即“适应原”样作用,“适应原”样作用完全是向着对机体有利的方面进行,既影响神经系统、心血管系统,又影响其他许多生理指标,增强机体对外界有害刺激因素的抵抗力和机体对外界环境的适应力,调节机体紊乱的功能。

刺五加注射液属于中药注射液,具有广泛的药理作用^[2, 20],包括心脑血管保护、延缓衰老、抗氧化、免疫调节等,纯度高、药效迅速、作用可靠、无消化道吸收。本研究结果显示,刺五加注射液对化疗药物阿霉素导致的心脏损伤治疗效果明显,而且助眠、抗抑郁,这些作用对于恢复机体体力,促进健康有重要作用。

参考文献

- [1] 涂正伟,周渭渭,单洪,等.刺五加的研究进展[J].药物评价研究,2011,34(3): 213-216.
- [2] 贾继明,王宏涛,王宗权,等.刺五加的药理活性研究进展[J].中国现代中药,2010,12(2): 7-10.
- [3] 白雪,胡文忠,姜爱丽,等.刺五加主要活性物质及其药理作用的研究进展[J].食品工业科技,2016,37(6): 396-399.
- [4] 杜秀芳,刘伟娜,詹文红.刺五加注射液的临床应用进展[J].现代中西医结合杂志,2007,16(24): 3603-3604.
- [5] 陈忠新,李强,闫丽莉,等.刺五加浸膏抗抑郁作用的实验研究[J].黑龙江科技信息,2011,21(13): 48.
- [6] 温彩霞,肖岩,许建华.姜黄素及其衍生物对小鼠的抗抑郁作用[J].中药药理与临床,2007,23(3): 33.
- [7] Park B K, Kim Y R, Kim Y H, et al. Antidepressant-like effects of Gyejibokryeong-hwan in a mouse model of reserpine-induced depression [J]. Biomed Res Int, 2018 Jun 26; 2018: 5845491. doi: 10.1155 / 2018 / 5845491. eCollection 2018.
- [8] 武华军,刘小龙,谢玲,等.刺五加注射液辅助常规西药治疗心绞痛疗效的Meta分析[J].湖北医药学院学报,2015,34(6): 532-537.
- [9] 田俊,张道亮.刺五加注射液对离体猪冠状动脉解痉作用的研究[J].新疆中医药,2001,19(3): 10-12.
- [10] 阴健,郭力弓.中药现代研究与临床应用[M].北京:学苑出版社,1994,415-416.
- [11] 刘冷,睢大员,曲绍春,等.刺五加叶皂苷对急性心肌梗塞大鼠心室重构的作用[J].吉林大学学报:医学版,2004,30(1): 66-70.
- [12] Lin Q Y, Jin L J, Ma Y S, et al. *Acanthopanax senticosus* inhibits nitric oxide production in murine macrophages *in vitro* and *in vivo* [J]. Phytother Res, 2007, 21(9): 879-883.
- [13] Lin Q Y, Jin L J, Cao Z H, et al. Protective effect of *Acanthopanax senticosus* extract against endotoxins in mice [J]. J Ethno Pharmacol, 2008, 118(3):

- 495-502.
- [14] Jung H J, Park H J, Kim R G, et al. *In vivo* anti-inflammatory and antinociceptive effects of liriiodendrin isolated from the stembark of *Acanthopanax senticosus* [J]. *Planta Med*, 2003, 69(7): 610- 616.
- [15] 肖 军, 朱易凡, 张宁新. 刺五加注射液对大鼠睡眠影响的实验研究 [J]. *河北医药*, 2009, 31(9): 1031.
- [16] 范 昕, 刘锦森. 刺五加注射液治疗失眠症的临床观察 [J]. *中国药房*, 2011, 22(4): 344-345.
- [17] 贾春霞. 刺五加注射液治疗中重度失眠疗效观察 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2006, 15(8): 1063.
- [18] 袁晓勇, 赵 阳. 刺五加注射液对抑郁大鼠学习记忆能力的影响及其作用机制 [J]. *新乡医学院学报*, 2017, 34(6): 469-477.
- [19] 刘 宏. 刺五加注射液治疗脑卒中后抑郁及神经功能缺损的疗效观察 [J]. *海南医学*, 2008, 19(1): 53-56.
- [20] 张 珊, 郝春华, 葛一蒙, 等. 刺五加注射液改善阿霉素诱导大鼠心脏收缩功能下降的作用研究 [J]. *中草药*, 2018, 49(17): 4071-4077.