

提示刺五加叶皂苷 B 对缺血心肌的保护作用可能通过抑制脂质过氧化过程,提高内源性抗氧化酶活性从而减轻氧自由基对心肌的损伤。

心肌梗死时,FFA 水平增高,随着心肌利用脂肪酸供能增加,脂质中间代谢产物大量堆积,过多活性氧产生,损害线粒体,从而引起心脏收缩、舒张功能异常<sup>[13]</sup>。增加心肌耗氧量,而加重心肌缺血,扩大缺血或梗死范围,又可以减弱心肌收缩力,诱发心律失常等。此外,由于心肌缺血,冠脉血流量减少,不能很好地清除代谢产物,使 LA 堆积,进一步减弱心功能。刺五加叶皂苷 B 10、20 mg/kg 均可明显降低心肌梗死区及非梗死区 FFA 及梗死区 LA 水平,表明刺五加叶皂苷 B 可纠正心肌缺血时 FFA 代谢紊乱,阻止 FFA 及 LA 堆积对心肌的损伤,可能也是其保护缺血心肌的机制之一。

心肌缺血时,可激活炎性细胞释放炎症因子,如 TNF- $\alpha$  及 IL-6,增强炎症细胞的聚集与浸润,是导致心力衰竭发生、发展的重要因子,在心肌梗死中起重要作用<sup>[14]</sup>。本实验结果表明,急性心肌梗死组大鼠血浆 TNF- $\alpha$  及 IL-6 明显增加,刺五加叶皂苷 B 10、20 mg/kg 能明显降低 TNF- $\alpha$  及 IL-6 水平,减轻炎症的发生。

综上所述,刺五加叶皂苷 B 可改善急性心肌梗死大鼠心功能,缩小 MIS,降低心肌酶活性等,对心肌缺血有保护作用,且是通过多途径综合作用的结果。本研究提示刺五加叶皂苷 B 可有效地保护实验性心肌缺血,可作为一种有效的抗心肌缺血中药

单体进行开发利用。

参考文献:

- [1] Shao C J, Ryoji Kasai R, Xu J D, et al. Saponins from leaves of *Acanthopanax senticosus* Harms, ciwujia. Structures of ciwujia nosides B, C1, C2, C3, C4, D1, D2 and E [J]. *Chem Pharm Bull*, 1988, 36(2): 601-608.
- [2] Shao C J, Ryoji Kasai R, Xu J D, et al. Saponins from leaves of *Acanthopanax senticosus* Harms, ciwujia. Structures of ciwujia nosides B, A1, A2, A3, A4, and D3 [J]. *Chem Pharm Bull*, 1989, 37(1): 42-45.
- [3] 张玉华, 韩丛成, 曲绍春, 等. 刺五加叶皂苷对大鼠实验性心肌梗死的保护作用 [J]. 中国新药杂志, 2002, 11(9): 695-697.
- [4] 刘淑杰, 吕文伟, 王秋静, 等. 刺五加冻干粉对急性缺氧和缺糖心肌细胞损伤的保护作用 [J]. 中草药, 2006, 37(8): 1223-1225.
- [5] 刘 冷, 睢大策, 曲绍春, 等. 刺五加叶皂甙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.
- [6] 睢大策, 吕忠智, 于晓凤. 刺五加叶皂甙的抗实验性心律失常作用 [J]. 中草药, 1997, 28(2): 99-101.
- [7] 周 逸, 唐其柱, 史锡腾, 等. 刺五加叶皂苷 B 对心肌 ATP 敏感性钾通道的作用 [J]. 中华心律失常学杂志, 2005, 9(5): 378-380.
- [8] 张 迪. 刺五加皂苷单体 B 对大鼠急性心肌缺血的保护作用 [D]. 长春:东北师范大学, 2006.
- [9] 于晓凤, 曲绍春, 徐华丽, 等. 人参果皂苷对大鼠实验性心肌梗死的保护作用 [J]. 吉林大学学报:医学版, 2003, 29(5): 573-575.
- [10] 孟庆义. 急性心肌梗塞生化诊断的新概念 [J]. 心血管病学进展, 1993, 14(6): 348.
- [11] 商 玲. 常见血清酶学测定在急性心肌梗塞诊断中的应用 [J]. 实用医学检验杂志, 1994, 1(1): 43.
- [12] 王秋林, 王浩毅, 王树人. 氧化应激状态的评价 [J]. 中国病理生理杂志, 2005, 21(10): 2069-2071.
- [13] 柯 柳, 余叶蓉, 张玄娥, 等. 高游离脂肪酸血症对心肌结构与功能的影响及其机制 [J]. 四川大学学报:医学版, 2009, 40(1): 24-28.
- [14] 缪希莉, 梅四清, 黄新次. 急性心肌梗死后患者不同时相血清炎症细胞因子水平的变化 [J]. 微循环学杂志, 2008, 18(4): 68-69.

## 双氢丹酚酸 B 对大鼠急性心肌缺血的治疗作用

杨宇杰<sup>1</sup>, 程晓亮<sup>2</sup>, 吕英超<sup>1</sup>, 倪力军<sup>2</sup>, 刘玉玲<sup>1</sup>, 张立国<sup>2</sup>

(1. 承德医学院, 河北 承德 067000; 2. 华东理工大学, 上海 200237)

**摘要:**目的 观察双氢丹酚酸 B 对大鼠急性心肌缺血的治疗作用。方法 采用大鼠冠脉结扎心肌梗死模型,测定心梗范围及血清心肌酶活性。结果 双氢丹酚酸 B 可明显减小心肌梗死区范围,显著抑制血清肌酸激酶 (CK)、乳酸脱氢酶 (LDH) 的升高,显著降低增高的脂质过氧化物丙二醛 (MDA) 水平,升高降低的超氧化物歧化酶 (SOD) 活性。结论 双氢丹酚酸 B 有明显的心肌保护作用,其保护缺血引起的心肌组织损伤机制可能与其抗氧化、清除氧自由基作用有关。

**关键词:**双氢丹酚酸 B; 急性心肌缺血; 肌酸激酶 (CK); 乳酸脱氢酶 (LDH); 超氧化物歧化酶 (SOD)

**中图分类号:**R285.5 **文献标识码:**A **文章编号:**0253-2670(2010)03-0447-03

收稿日期:2009-08-24

作者简介:杨宇杰(1969—),女,教授,医学硕士,从事药理学教学与科研工作,研究方向为中药新药开发与研究。

Tel: (0314) 2291187 E-mail: yyj196912@sina.com

丹参是我国传统医学中应用最早且最为广泛的药物之一,主要含有丹参酮和丹酚酸等有效成分。丹酚酸(salvianolic acid)又称丹参酸,系丹参的水溶性有效成分,属酚酸类化合物,是丹参的主要有效成分之一<sup>[1]</sup>。丹酚酸 B 由三分子丹参素与一分子咖啡酸缩合而成,是目前研究较多的丹酚酸类成分之一。研究表明,丹酚酸 B 具有抗氧化、保护心肌缺血再灌注损伤、对脑缺血损伤的保护作用<sup>[2~4]</sup>。

双氢丹酚酸 B 是以丹酚酸 B 为先导化合物合成的新化合物,通过对丹酚酸 B 在 21、22 位碳上的双键加氢制备而成<sup>[5]</sup>。本实验采用冠脉结扎心肌梗死模型,测定心梗范围及血管活性物质,评价双氢丹酚酸 B 对大鼠急性心肌缺血的治疗作用,为这一新化合物的进一步研究开发提供实验数据。

## 1 材料

1.1 动物:Wistar 大鼠,雌雄各半,体质量 220~250 g,河北省实验动物中心提供,合格证号:805029。

1.2 药品与试剂:双氢丹酚酸 B (质量分数 97.6%)、丹酚酸 B (质量分数 98.2%),华东理工大学提供;氯化三苯基四氮唑(TTC),北京化学试剂公司;肌酸激酶(CK)、乳酸脱氢酶(LDH)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化物(SOD)测试盒,南京建成生物工程研究所。

1.3 仪器:ECG-6511 心电图机,上海光电医用电子仪器公司;752 N 紫外-可见分光光度计,上海精密科学仪器有限公司。

## 2 方法

2.1 大鼠心肌梗死模型的造模方法:以 10% 水合氯醛 3 mL/kg ip 麻醉大鼠,于第 4、5 肋间切口,撕开心包,轻压胸廓挤出心脏,用丝线结扎大鼠冠状动脉左前降支,关闭切口,缝合皮肤,结扎后大鼠存活率约为 60%。假手术组只手术不结扎。

2.2 动物分组与给药:将大鼠随机分为 4 组,即假手术组、缺血模型组、丹酚酸 B (50 mg/kg) 组、双氢丹酚酸 B (50 mg/kg) 组。各组于冠脉结扎后 30 min 舌下 iv 给药 1 次,4 h 后再给药 1 次(假手术组和缺血模型组 iv 等量蒸馏水),24 h 后麻醉处理。

### 2.3 观测指标

2.3.1 心电图:测定术前以及结扎后 5、15、30 min 的导心电图,观察心电图 ST 段及 T 波变化。

2.3.2 血清酶学指标:麻醉后自腹腔静脉取血,3 000 r/min 离心 15 min,取血清,按测试盒操作测血清 LDH、CK、MDA、SOD 水平。

2.3.3 心肌梗死范围:取血后摘取大鼠心脏,用生理盐水洗尽残血,滤纸吸干,称全心及左心室质量,冷冻后在结扎线以下将左心室均匀横切成 5 份,置于 1% TTC 液中染色 15 min [(37 ± 0.5) ],取出后剪下未被染色的心肌梗死区,用滤纸吸干,称质量,计算梗死区与左心室心肌质量比及梗死区与全心质量比。

## 3 结果

3.1 心电图记录:除假手术组外各组心电图 ST 段抬高明显,T 波高尖明显,说明心肌缺血造模成功。

3.2 双氢丹酚酸 B 对大鼠心肌梗死范围的影响:缺血模型组心肌梗死范围分别占全心和左心室的 27.72%、36.08%,表明造模成功。双氢丹酚酸 B 可明显改善大鼠冠脉结扎所致心肌缺血,使梗死区心肌质量明显减轻。结果见表 1。

3.3 双氢丹酚酸 B 对心肌缺血大鼠血清 LDH、CK 活性的影响:结果见表 2。模型组大鼠血清 LDH 及 CK 活性显著升高 ( $P < 0.01$ ),双氢丹酚酸 B 可明显降低 LDH 与 CK 活性,且作用强于丹酚酸 B。

表 1 双氢丹酚酸 B 对急性心肌缺血大鼠心肌梗死范围的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Effects of dihydrosalvianolic acid B on myocardial infarction area of acute myocardial ischemia rats ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量/ (mg · kg <sup>-1</sup> )	动数/ 只	梗死区与左心室 心肌质量比/%	梗死区与全心 心肌质量比/%
假手术	-	10	-	-
模型	-	9	36.08 ± 9.38	27.72 ± 7.75
丹酚酸 B	50	9	22.56 ± 8.41	16.97 ± 6.57
双氢丹酚酸 B	50	10	20.06 ± 5.61	14.87 ± 4.14

与模型组比较:  $P < 0.01$

$P < 0.01$  vs model group

3.4 双氢丹酚酸 B 对心肌缺血大鼠血清 MDA、SOD 水平的影响:结果见表 2。模型组大鼠血清 MDA 水平明显升高 ( $P < 0.01$ ),SOD 活性显著降低 ( $P < 0.01$ );双氢丹酚酸 B 可明显降低大鼠 MDA 水平,提高 SOD 活性 ( $P < 0.01$ )。

## 4 讨论

在心肌缺血损伤时 LDH 和 CK 经细胞膜受到破坏的地方渗漏到胞质间隙,因此常用来作为心肌损伤的指标酶。本研究结果表明:双氢丹酚酸 B 可改善大鼠冠脉结扎所致心肌缺血,使梗死区质量明显减轻;并能显著抑制血清 CK、LDH 的升高,提示其有明显的心肌保护作用。

心肌缺血时脂质过氧化物 MDA 量会显著增加,而体内清除氧自由基的主要酶类 SOD 活化会

表 2 双氢丹酚酸 B 对急性心肌缺血大鼠血清 LDH、CK 活性及 MDA、SOD 水平的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 2 Effects of dihydrosalvianolic acid B on LDH, CK activities, and MDA and SOD levels in serum of myocardial ischemia rats ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量/(mg·kg <sup>-1</sup> )	动物数/只	LDH/(U·L <sup>-1</sup> )	CK/(U·mL <sup>-1</sup> )	MDA/(mmol·mL <sup>-1</sup> )	SOD/(U·mL <sup>-1</sup> )
假手术	-	10	2 138.62 ± 318.51	0.86 ± 0.21	2.47 ± 0.65	219.38 ± 19.33
模型	-	9	5 638.85 ± 862.98	1.92 ± 0.62	4.65 ± 1.02	165.75 ± 17.44
丹酚酸 B	50	9	4 609.38 ± 601.50	1.32 ± 0.43	3.30 ± 0.73	185.40 ± 8.96
双氢丹酚酸 B	50	10	4 477.21 ± 568.37	0.92 ± 0.34 *	3.14 ± 0.80	202.05 ± 15.36 *

与假手术组比较:  $P < 0.01$ ; 与模型组比较:  $P < 0.05$   $P < 0.01$ ; 与丹酚酸 B 组比较: \*  $P < 0.05$

$P < 0.01$  vs Sham group;  $P < 0.05$   $P < 0.01$  vs model group; \*  $P < 0.05$  vs salvianolic acid B group

明显降低。本研究结果表明双氢丹酚酸 B 可显著降低升高的脂质过氧化物 MDA 水平,升高降低的 SOD 活性。提示双氢丹酚酸 B 保护缺血引起的心肌组织损伤机制可能与其抗氧化、清除氧自由基作用有关。

参考文献:

[1] 林 军,冯一中,顾振纶,等. 丹参总酚酸对博莱霉素致肝纤维化小鼠的治疗作用 [J]. 中草药, 2008, 39 (3): 400-

403.  
[2] 黄治林. 丹参中 3 种水溶性成分的体外抗氧化作用 [J]. 药学报, 1997, 27(2): 96-100.  
[3] 刘 杰,高秀梅,王 怡,等. 丹酚酸 B 对急性心肌缺血大鼠血流动力学的影响及作用分子机制研究 [J]. 中草药, 2006, 37(3): 409-412.  
[4] 桂冠华. 丹酚酸对大鼠缺血再灌注损伤的保护 [J]. 药学报, 1995, 30(12): 131.  
[5] 倪力军,张立国,顾海昕,等. 丹酚酸 B 结构修饰产物及其制备方法 [P]. 中国:200710044685. X, 2007-08-08.

## 复方苦参注射液在晚期肿瘤患者联合化疗中的临床观察

缪永杰,王君芬

(舟山市人民医院 药剂科,浙江 舟山 316000)

摘要:目的 探讨复方苦参注射液在晚期肿瘤患者化疗中的抗肿瘤作用和对肿瘤化疗的增效及减毒作用。方法 将 166 例患者随机分为两组,治疗组 ( $n = 85$ ) 用化疗药物加复方苦参注射液,对照组 ( $n = 81$ ) 仅用化疗药物。结果 治疗组和对照组的总有效率在统计学上有显著性差异 ( $P < 0.05$ );治疗组毒性反应低于对照组 ( $P < 0.05$ );在改善患者生活质量,提高免疫功能方面,两组比较均有显著性差异 ( $P < 0.05$ )。结论 在化疗同时加用复方苦参注射液,能增强肿瘤患者机体免疫功能,增强化疗药物疗效,减少化疗药物不良反应。

关键词:复方苦参注射液;晚期恶性肿瘤;联合化疗

中图分类号:R286.91 文献标识码:A 文章编号:0253-2670(2010)03-0449-03

恶性肿瘤是导致人类死亡的主要原因之一,目前的治疗措施有手术、化疗、放疗和介入等治疗,而晚期肿瘤患者由于年龄、病灶部位、肿瘤类型、病程、体质、经费等各方面的原因,失去手术根治的机会,所以化疗成为主要的治疗方法之一。2005 年 1 月至 2009 年 1 月笔者对采用化疗治疗的 85 例恶性肿瘤患者同时给予复方苦参注射液治疗,进行临床观察,现总结如下。

### 1 资料与方法

1.1 临床资料:全部病例来自本院住院的恶性肿瘤患者,共 166 例,其中胃癌 53 例、肺癌 59 例、乳腺

癌 17 例、肝癌 21 例、多发性骨髓瘤 2 例、恶性淋巴瘤 4 例、鼻咽癌 4 例、子宫颈癌 6 例。随机分为治疗组和对照组,治疗组 85 例,男 48 例,女 37 例,年龄 35~69 岁,平均 52 岁,其中,胃癌 27 例、肺癌 30 例、乳腺癌 9 例、肝癌 11 例、多发性骨髓瘤 1 例、恶性淋巴瘤 2 例、鼻咽癌 2 例、子宫颈癌 3 例;对照组 81 例,男 46 例,女 35 例,年龄 34~69 岁,平均 51 岁,其中胃癌 26 例、肺癌 29 例、乳腺癌 8 例、肝癌 10 例、多发性骨髓瘤 1 例、恶性淋巴瘤 2 例、鼻咽癌 2 例、子宫颈癌 3 例。对照组与治疗组无明显差异,具有可比性。两组病例均按每种恶性肿瘤制