

## 曲美他嗪对吡喃阿霉素致心功能损伤的保护作用

张丽玲<sup>1</sup>,陈海燕<sup>1</sup>,李群<sup>2</sup>,李杰<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup> 吉林大学第一医院老年干部科,<sup>2</sup> 甲状腺外科,吉林 长春 130021)

**[摘要]** 目的:探讨曲美他嗪对吡喃阿霉素致心功能损伤的保护作用。方法:36只Wistar大鼠随机分为空白组(A组)、模型组(B组)及用药组(C组)3组,B、C组每周尾静脉注射吡喃阿霉素2.5 mg/kg(浓度2 mg/ml),A组给予尾静脉注射等量生理盐水,连续6周,C组于造模前1 d开始曲美他嗪5.4 mg/(kg·d)灌胃,A组和B组等量生理盐水灌胃,喂养8周。期间观察每组大鼠生存情况,实验结束时测定心脏重量指数,行心脏彩超检测心功能,留取血清行心肌酶学检测。结果:吡喃阿霉素可导致肌红蛋白、肌钙蛋白和谷丙转氨酶的升高,而曲美他嗪减轻心肌酶改变。用药组心脏重量指数低于模型组( $P < 0.05$ ),与空白组接近。与空白组比较,模型组左室射血分数(EF)、左室短轴缩短分数(FS)减小( $P < 0.01$ ),左室舒张末期内径(LVIDd)、左室收缩末期内径(LVIDs)增大( $P < 0.05$ )。用药组EF、FS较模型组增大( $P < 0.05$ ),LVIDs、LVIDd减小( $P < 0.05$ )。结论:曲美他嗪可改善阿霉素所致的心肌细胞损伤,保护心脏功能。

**[关键词]** 曲美他嗪;吡喃阿霉素;心脏彩超;心肌酶

**[中图分类号]** R541

**[文献标志码]** B

**[文章编号]** 1007-4368(2014)08-1077-03

**doi:**10.7655/NYDXBNS20140815

2008年我国恶性肿瘤新发病例占全球恶性肿瘤发病例数的22.3%<sup>[1]</sup>。以阿霉素为代表的蒽环类抗生素是一种高效的广谱抗肿瘤抗生素,广泛用于肿瘤的化疗,但阿霉素在心脏方面的不良反应严重限制了其在临床的广泛应用。为化疗后心肌损伤寻找一种有效的保护心肌药物至关重要。曲美他嗪作为一种全新的作用于心肌细胞代谢调控、优化心肌细胞能量代谢<sup>[2]</sup>的药物,近年来在心血管疾病领域普遍应用。本实验探讨曲美他嗪对吡喃阿霉素致心脏损伤的保护作用。

### 1 材料和方法

#### 1.1 材料

健康雄性Wistar大鼠36只,体重(280 ± 20)g,清洁级,由吉林大学动物实验中心提供,室温饲养。所有动物给予常规饲料和水喂养。将大鼠随机分为3组:空白组10只,模型组13只,用药组13只。除空白组外其余2组大鼠均予以吡喃阿霉素(THP,批号:1105c2,深圳万乐药业有限公司)2.5 mg/kg(浓度2 mg/ml)尾静脉注射,每周1次,连续6周。空白组大鼠根据体重予以等量的生理盐水尾静脉注射。

用药组大鼠于造模前1 d开始给予曲美他嗪(TMZ,批号2000958,施维雅天津制药有限公司)灌胃5.4 mg/(kg·d),空白组和模型组每日灌胃等量生理盐水,连续灌胃8周。观察记录3组大鼠存活情况,每周称体重1次。

#### 1.2 方法

##### 1.2.1 超声心动图检测

第8周末,大鼠称重后,按体重以10%水合氯醛(25 mg/kg)腹腔注射麻醉,电动剃须刀剃除大鼠胸前鼠毛,左侧卧位固定在自制的固定台上,采用日本ALOKA-5500超声诊断仪,在左侧胸骨旁进行探查,超声检测每只大鼠的左室舒张末期内径(LVIDd)、左室收缩末期内径(LVIDs)、左室射血分数(EF)以及左室短轴缩短分数(FS)。所有超声测量均由同一名有经验的医师在同一超声诊断仪上完成。

##### 1.2.2 标本的留取及检测

第8周末各组大鼠麻醉前12 h禁食水。乙醚麻醉大鼠,摘取眼球取血,常温放置30 min后以2 000 r/min于低温高速离心机离心5 min,分离血清,应用增强化学发光法检测肌红蛋白、肌钙蛋白I。丙氨酸氨基转移酶(ALT)检测应用速率法。

开胸游离心脏,取心脏,用冰生理盐水冲洗后用纸巾吸干多余水分,称重,计算心脏重量指数,心脏重量指数(mg/g)=心脏重量/体重。

**[基金项目]** 吉林省自然科学基金(201015145)

\*通信作者(Corresponding author),E-mail:yabianwanghai@163.com

### 1.3 统计学方法

采用SPSS17.0统计软件进行统计学分析。数据以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,3组间比较采用单因素方差分析,均数的两两比较采用SNK和LSD法。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 大鼠一般情况

模型组和用药组大鼠在应用吡喃阿霉素1周后开始出现轻重不一的精神状态差、活动减少及饮食减少,部分大鼠出现脱毛、腹泻,体重减轻,用药组上述症状表现较模型组轻。喂养8周时,各组大鼠体重均有增长,与空白组比较,模型组和用药组体重增长缓慢( $P < 0.05$ ),用药组增长大于模型组( $P < 0.05$ ,图1)。

### 2.2 心脏重量指数结果

与空白组比较,模型组心脏体重指数较大( $3.17 \pm 0.10$  vs  $3.02 \pm 0.20$ ,  $P < 0.05$ ),经过8周用药治疗,用药组心脏体重指数( $3.03 \pm 0.06$ )较模型组减小( $P < 0.05$ ),与空白组接近。

### 2.3 超声心动图结果

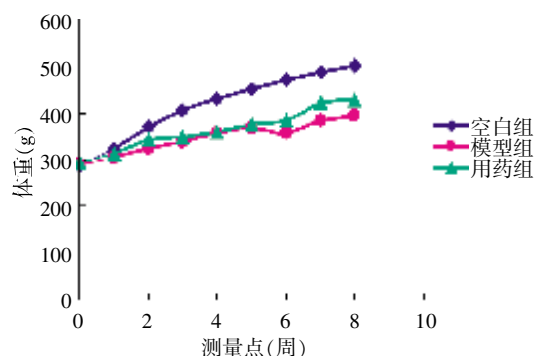


图1 用药8周时各组大鼠体重比较

与空白组比较,模型组EF、FS减小( $P < 0.01$ ),LVIDd、LVIDs增大( $P < 0.05$ ,表1)。经过8周用药后,用药组EF、FS较模型组增大( $P < 0.05$ ),LVIDs、LVIDd减小( $P < 0.05$ ,表1)。

### 2.4 心肌酶结果

与空白组比较,模型组肌红蛋白、肌钙蛋白I、ALT均增高,用药组肌红蛋白、肌钙蛋白I和ALT均低于模型组( $P < 0.05$ ,表2)。

## 3 讨论

临床上,以阿霉素为代表的蒽环类药物被广泛

表1 8周时各组大鼠心脏超声心动图指标比较

( $\bar{x} \pm s$ )

分组	n	EF(%)	FS(%)	LVIDd(mm)	LVIDs(mm)
空白组	10	83.04 $\pm$ 3.55	47.24 $\pm$ 4.55	6.68 $\pm$ 0.28	3.92 $\pm$ 0.39
模型组	10	76.98 $\pm$ 1.52**	40.46 $\pm$ 1.40**	7.16 $\pm$ 0.25**	4.20 $\pm$ 0.17*
用药组	12	79.47 $\pm$ 1.54* $\Delta$	43.09 $\pm$ 0.68* $\Delta$	6.88 $\pm$ 0.32* $\Delta$	3.91 $\pm$ 0.25 $\Delta$

与空白组比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ;与模型组比较, $\Delta P < 0.05$ 。

表2 8周时各组大鼠心肌酶结果比较

( $\bar{x} \pm s$ )

分组	n	肌红蛋白(ng/ml)	肌钙蛋白I(ng/ml)	谷丙转氨酶(U/L)
空白组	10	101.69 $\pm$ 22.80	0.03 $\pm$ 0.02	43.54 $\pm$ 6.81
模型组	10	134.50 $\pm$ 40.87*	0.18 $\pm$ 0.03*	51.19 $\pm$ 9.81*
用药组	12	102.85 $\pm$ 19.57 $\Delta$	0.09 $\pm$ 0.04* $\Delta$	39.51 $\pm$ 5.26 $\Delta$

与空白组比较,\* $P < 0.05$ ;与模型组比较, $\Delta P < 0.05$ 。

应用于血液系统恶性肿瘤和实体肿瘤的治疗,以蒽环类药物为基础的化疗方案是一线治疗的经典方案,其抗肿瘤疗效确切,但其引起心脏毒性呈进展性与不可逆性,对心脏造成严重损伤,影响了其在临床上的广泛应用<sup>[3]</sup>。因此临床化疗同时迫切需要一种心肌保护药物改善化疗后患者心功能。

本研究结果显示用药组大鼠一般状态及体重增长情况均较模型组好。心肌酶学结果显示了阿霉素可导致肌红蛋白、肌钙蛋白和谷丙转氨酶的升高,而曲美他嗪减轻心肌酶改变,说明曲美他嗪可减轻心

肌细胞损伤。心脏重量指数是评价左心功能不全价值的指标,本研究中用药组心脏重量指数低于模型组,与空白组接近,表明用药组左心功能较模型组好。心脏彩超结果显示大鼠在应用曲美他嗪后心脏的收缩及舒张功能均较模型组有改善。说明应用曲美他嗪可改善阿霉素所致的心肌细胞损伤,保护心脏功能。

阿霉素与心肌组织的亲和力明显高于其他组织,使得化疗同时心肌更容易受损。阿霉素在体内经代谢后可产生氧自由基,攻击心肌线粒体膜,而心肌

细胞清除自由基能力较低,产生心肌毒性<sup>[4-5]</sup>。有研究证实,曲美他嗪能上调 ATP,降低脂肪酸水平,具有改善心肌能量代谢的作用<sup>[6]</sup>,曲美他嗪不影响血流动力学的变化,主要通过选择性抑制线粒体长链 3 酮酰辅酶 A 硫解酶的作用,将氧化代谢底物由脂肪酸转向葡萄糖,优化心肌能量代谢<sup>[7]</sup>。可对抗蒽环类抗肿瘤药物对线粒体内长链脂肪酸氧化的抑制作用,能增加还原型辅酶 I、细胞色素 C 还原酶、细胞色素氧化酶的活性,加速 ATP 的产生,抑制蒽环类抗肿瘤药物对心肌细胞膜的脂质过氧化反应<sup>[8]</sup>。近年曲美他嗪被广泛应用于心肌细胞的保护<sup>[9]</sup>,其保护心肌机制除优化心肌能量代谢外还有抑制  $\text{Ca}^{2+}$  超载,可与膜上的可通透性蛋白结合并使之失活以抑制  $\text{Ca}^{2+}$  引起的线粒体肿胀,保护细胞膜的稳定性,清除氧自由基,减轻细胞内酸中毒,提高组织对氧的耐受力,抗中性粒细胞和血小板的聚集等<sup>[10]</sup>。

本研究通过将曲美他嗪用于阿霉素所致心脏损伤的治疗,表明曲美他嗪可改善吡喃阿霉素所致心肌酶学、心脏功能、心脏结构改变,为曲美他嗪应用于临床肿瘤化疗保护心肌方面治疗提供理论依据。

#### [参考文献]

[1] 代敏,任建松,李霓,等. 中国 2008 年肿瘤发病和死亡情况估计及预测[J]. 中华流行病学杂志,2012,33(1):57-61

- [2] 唐水陵. 曲美他嗪改善心肌细胞代谢作用的研究[J]. 中国医药指南,2012,10(16):152-153
- [3] 姜龙,龙浩,王华庆. 蒽环类抗肿瘤药物的心脏毒性和保护剂的研究进展[J]. 中国肿瘤临床,2011,38(16):991-994
- [4] 王悦,左代英,李增强,等. 辅酶 Q10 乳剂对阿霉素致小鼠心肌损伤的保护作用[J]. 南京医科大学学报:自然科学版,2013,33(12):1683-1686
- [5] 孔宏亮,宋丽杰,李占全,等. 人参皂苷 Rb1 对阿霉素心力衰竭大鼠致心脏纤维化因子表达的影响[J]. 南京医科大学学报:自然科学版,2012,32(1):26-29
- [6] 高想,张锋莉,唐艳芬,等. 曲美他嗪对大鼠心力衰竭模型心肌能量代谢的干预[J]. 医学研究杂志,2012,41(6):145-147
- [7] 张铭,周胜华. 心肌缺血的能量代谢障碍治疗进展[J]. 心脏杂志,2006,18(4):467-474
- [8] Wouters KA, Kremer LC, Miller TL, et al. Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: a review of the most promising strategies[J]. Br J Haematology, 2005, 131(5):561-578
- [9] 罗先虎,罗勇. 曲美他嗪的临床应用与研究进展[J]. 实用心脑血管病杂志,2009,17(12):1114-1116
- [10] Dehina L, Vaillant F, Tabib A, et al. Trimetazidine demonstrated cardioprotective effects through mitochondrial pathway in a model of acute coronary ischemia[J]. Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol, 2013, 386(3):205-215

[收稿日期] 2014-02-12

本刊现已启用网上稿件管理系统,作者登陆  
<http://jnmn.njmu.edu.cn/>即可在线投稿并查询稿件  
审理情况。