

川芎嗪结构修饰产物 Liguzinediol 对阿霉素致慢性心力衰竭模型大鼠血流动力学的影响[△]

李育^{1*}, 朱青^{2,3}, 郭瑶^{2,3}, 郭瑞¹, 赵凤鸣¹, 李伟^{2,3}, 卞慧敏^{2,3#} (1.南京中医药大学医学与生命科学学院, 南京 210023; 2.南京中医药大学药学院, 南京 210023; 3.江苏省中药药效与安全性评价重点实验室, 南京 210023)

中图分类号 R54;R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)01-0015-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.01.04

摘要 目的:探讨川芎嗪结构修饰产物 Liguzinediol 对阿霉素诱导的慢性心力衰竭(CHF)模型大鼠血流动力学的影响。方法:取SD大鼠腹腔注射2 mg/kg阿霉素复制CHF模型,将造模成功的大鼠采用随机数字表法分为生理盐水组、阳性对照组(去乙酰毛花苷注射液,0.022 5 mg/kg)和Liguzinediol低、中、高剂量组(5、10、20 mg/kg),每组8只,另取8只正常大鼠作为空白对照组(生理盐水)。各组大鼠单次静脉注射相应药物后,通过多道生理记录仪左心室插管记录左心室收缩内压(LVSP)、左心室最大压力上升/下降速度($\pm dp/dt_{max}$)、收缩压(SP)、舒张压(DP)、心率(HR)等血流动力学指标,记录时间分别为给药后1、5、10、20、40、60、90、120 min。结果:与空白对照组比较,生理盐水组大鼠的LVSP、 $+dp/dt_{max}$ 、 $-dp/dt_{max}$ 、SP、HR和给药后120 min的DP均明显降低($P<0.05$)。与生理盐水组比较,Liguzinediol低剂量组大鼠给药后5~60 min的LVSP、40~90 min的 $+dp/dt_{max}$ 、10~40 min的SP均明显升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$);Liguzinediol中剂量组大鼠给药后5~90 min的LVSP、10~60 min的SP、10~60 min(20 min除外)的DP均明显升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$);Liguzinediol高剂量组大鼠给药后1~120 min的LVSP、5~90 min的 $+dp/dt_{max}$ 、5~60 min的 $-dp/dt_{max}$ 和SP、40~60 min的DP均明显升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。结论:单次静脉注射Liguzinediol能显著增强CHF模型大鼠的心肌收缩功能,进而控制或缓解其CHF。

关键词 Liguzinediol;阿霉素;慢性心力衰竭;大鼠;血流动力学

Effects of Ligustrazine Structural Modification Product Liguzinediol on Hemodynamics of Chronic Heart Failure Model Rats Induced by Adriamycin

LI Yu¹, ZHU Qing^{2,3}, GUO Yao^{2,3}, GUO Rui¹, ZHAO Fengming¹, LI Wei^{2,3}, BIAN Huimin^{2,3} (1.School of Medicine and Life Science, Nanjing University of TCM, Nanjing 210023, China; 2.School of Pharmacy, Nanjing University of TCM, Nanjing 210023, China; 3.Jiangsu Key Lab for Pharmacology and Safety Evaluation of Chinese Materia Medica, Nanjing 210023, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the effects of ligustrazine structural modification product Liguzinediol on hemodynamics in chronic heart failure (CHF) model rats induced by adriamycin. **METHODS:** SD rats were given intraperitoneal injection of adriamycin (2 mg/kg) to induce CHF model. Model rats were randomly divided into normal saline group, positive control group (Deacetyl tricyanidin injection, 0.022 5 mg/kg) and Liguzinediol low-dose, medium-dose and high-dose groups (5, 10, 20 mg/kg), with 8 rats in each group. Other 8 normal rats were selected as blank control group (normal saline). Each group was given relevant medicine intravenously. The left ventricular systolic pressure (LVSP), maximal rate of rise or drop of left ventricular ($\pm dp/dt_{max}$), systolic pressure (SP), diastolic pressure (DP), heart rate (HR) and other hemodynamic indexes were recorded by multichannel physiological recorder at 1, 5, 10, 20, 40, 60, 90, 120 min after medication. **RESULTS:** Compared with blank control group, LVSP, $+dp/dt_{max}$, $-dp/dt_{max}$, SP, HR and DP at 120 min after medication of normal saline group were decreased significantly ($P<0.05$). Compared with normal saline group, LVSP at 5-60 min after medication, $+dp/dt_{max}$ at 40-90 min after medication, SP at 10-40 min after medication were increased significantly in Liguzinediol low-dose group ($P<0.05$ or $P<0.01$). LVSP at 5-90 min after medication, SP at 10-60 min after medication, DP at 10-60 min (except for 20 min) after medication were increased significantly in Liguzinediol medium-dose group ($P<0.05$ or $P<0.01$). LVSP at 1-120 min after medication, $+dp/dt_{max}$ at 5-90 min after medication, $-dp/dt_{max}$, and SP at 5-60 min after medication, DP at 40-60 min after medication were increased significantly in

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81500310、81573304、8157130318);江苏省中药资源产业化过程协调创新中心重点项目(No.ZDXM-2-1);江苏高校“青蓝工程”资助项目

* 副教授,博士。研究方向:心血管药理。E-mail:liyuj@njucm.edu.cn

通信作者:教授,硕士。研究方向:心血管药理。E-mail:hmbian@sina.com

Liguzinediol high-dose group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). CONCLUSIONS: Single intravenous injection of Liguzinediol can significantly enhance ventricular systolic function of CHF model rats so as to control or relieve CHF.

KEYWORDS Liguzinediol; Adriamycin; Chronic heart failure; Rat; Hemodynamics

慢性心力衰竭(Chronic heart failure, CHF)为各类心脏疾病发展到严重阶段所产生的一种综合征,具有较高的发病率和病死率^[1]。心力衰竭患者存在着血流动力学的紊乱,监测心力衰竭患者的血流动力学变化能更客观、更准确地评价患者的心功能指标,及时发现心功能的异常,具有非常重要的临床意义。Liguzinediol是一种川芎嗪结构修饰后产物,其化学名为2,5-二羟甲基-3,6-二甲基吡嗪^[2]。前期研究发现,Liguzinediol能提高正常大鼠的心功能,如左心室收缩压(Left ventricular systolic pressure, LVSP)、左心室最大压力上升速度(Maximal rate of rise of left ventricular, $+dp/dt_{max}$)等血流动力学指标^[3],具有较强的正性肌力作用,且水溶性好、生物利用度高、毒性小^[4-5]。为了进一步探讨Liguzinediol对CHF模型大鼠心功能的影响,本实验采用腹腔注射阿霉素复制CHF大鼠模型^[6],观察了单次静脉注射Liguzinediol对CHF模型大鼠血流动力学的影响。Liguzinediol的化学结构式见图1。

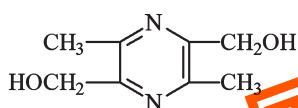


图1 Liguzinediol的化学结构式

Fig1 Chemical structure of Liguzinediol

1 材料

1.1 仪器

ATY124电子天平(北京塞多利斯天平有限公司); RM6240系列多道生理信号采集处理系统和HSS-1(B)恒温浴槽(成都仪器厂); WZS-50F6微量注射泵(浙江浙大医学仪器有限公司)。

1.2 药品与试剂

盐酸阿霉素(北京华奉联博科技有限公司,批号:HF090103;纯度 $\geq 99.0\%$); Liguzinediol(南京中医药大学药学院李伟教授提供,批号:200903,纯度: $\geq 99.0\%$); 去乙酰毛花苷注射液(上海旭东海普药业有限公司,批号:090801,规格:0.4 mg:2 mL); 肝素注射液(上海如吉生物科技发展有限公司,批号:090112,规格:1.25万u/支); 水合氯醛(天津市科密欧化学试剂有限公司,批号:20080329); 氯化钠(南京化学试剂有限公司,批号:09052420449)。

1.3 动物

健康SD大鼠, δ , SPF级,体质量(250 ± 20) g,购自上海斯莱克实验动物中心,实验动物生产合格证号:SCXK(沪)2007-0005,实验动物使用许可证号:SYXK

(苏)2007-0030。饲养条件:实验室温度(22 ± 2) $^{\circ}\text{C}$,相对湿度50%~60%,备有中央空调和空气过滤机械设施,动物笼具、垫料、饮水等均经高压蒸汽消毒,每笼4只大鼠,饲以SPF级专用颗粒饲料,自由饮水。本实验采用的方法由南京中医药大学动物伦理委员会批准。

2 方法

2.1 造模与分组

将大鼠随机分为空白对照组和模型组,模型组大鼠腹腔注射阿霉素(2 mg/kg),空白对照组大鼠腹腔注射等体积的生理盐水,每周1次,连续注射4周^[6]后,腹腔注射10%水合氯醛麻醉大鼠(0.36 g/kg)。利用RM6240系列多道生理信号采集处理系统检测大鼠LVSP、 $+dp/dt_{max}$ 、左室最大压力下降速度($-dp/dt_{max}$)、收缩压(Systolic blood pressure, SP)、舒张压(Diastolic pressure, DP)、心率(Heart rate, HR)等血流动力学指标的变化。CHF造模成功判定标准:①LVSP $\geq 40\%$, $\pm dp/dt_{max}$ 下降 $\geq 40\%$;② $\pm dp/dt_{max}$ 下降 $< 40\%$,则需DP下降 $\geq 40\%$,血压差(SP/DP) $\geq 40\%$,符合①或②条件者,且20 min内各参数稳定为造模成功。将造模成功的大鼠按随机数字表法分为生理盐水组、阳性对照组(去乙酰毛花苷注射液,0.0225 mg/kg)和Liguzinediol低、中、高剂量组(5、10、20 mg/kg),每组8只,造模成功后立即静脉注射相应药物。去乙酰毛花苷注射液与Liguzinediol的给药剂量根据前期实验设计。

2.2 给药方法与血流动力学指标检测

将给药后大鼠仰卧固定于恒温手术台上,利用RM6240系列多道生理信号采集处理系统检测大鼠血流动力学各项指标的变化。将大鼠四肢皮下插入心电图针形电极,输入多导仪测II导联心电图(Electrocardiogram, ECG)。待大鼠心电图稳定后,在胸锁乳突肌内侧找到右颈总动脉并将其分离,头端结扎进行左心室插管,经压力换能器与多导生理记录仪相连测量LVSP、 $\pm dp/dt_{max}$ 、SP、DP、HR等血流动力学指标;分离右侧股动脉进行动脉插管,经压力换能器与多道生理记录仪相连用于记录股动脉血压变化,同时分离右侧股静脉进行静脉插管用于静脉给药,肝素抗凝。观察各组大鼠单次静脉注射相应药物后不同时间点(1、5、10、20、40、60、90、120 min)血流动力学指标的变化,并全程记录120 min数据。

2.3 统计学方法

采用SPSS16.0软件进行统计分析,数据的处理结果以 $\bar{x} \pm \text{SEM}$ 表示,对多组数据进行单因素方差分析(One-way ANOVA),两两比较采用 q 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 Liguzinediol对大鼠心功能的影响

结果显示,阿霉素能明显降低大鼠的LVSP。单次静脉注射去乙酰毛花苷注射液和低、中、高剂量Liguzinediol均能抑制阿霉素所致的LVSP降低。且各组大鼠均未见心律失常的副反应发生。各组大鼠LVSP的监测图见图2,心电图见图3。

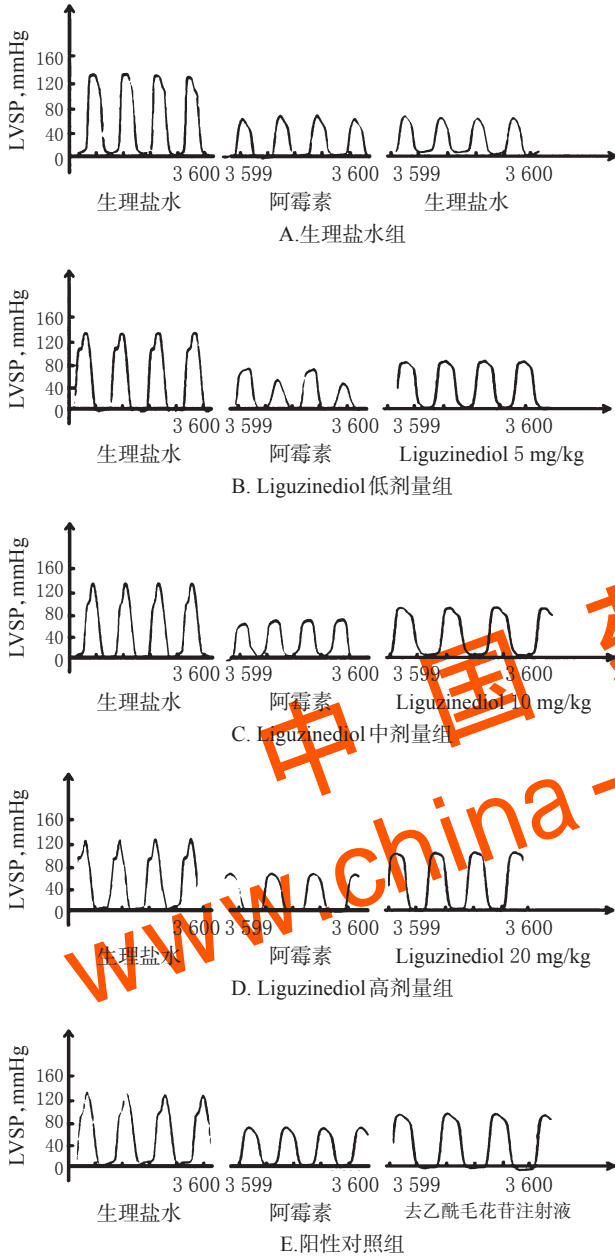


图2 各组大鼠LVSP的监测图($n=8$)

Fig 2 LVSP monitoring charts of rats in each group ($n=8$)

3.2 Liguzinediol对模型大鼠不同时间LVSP的影响

与空白对照组比较,生理盐水组大鼠LVSP明显降低($P<0.01$)。Liguzinediol低、中剂量组大鼠给药后5 min LVSP明显高于生理盐水组($P<0.05$),给药后20 min均达峰值,低剂量作用可维持至给药后60 min,中剂

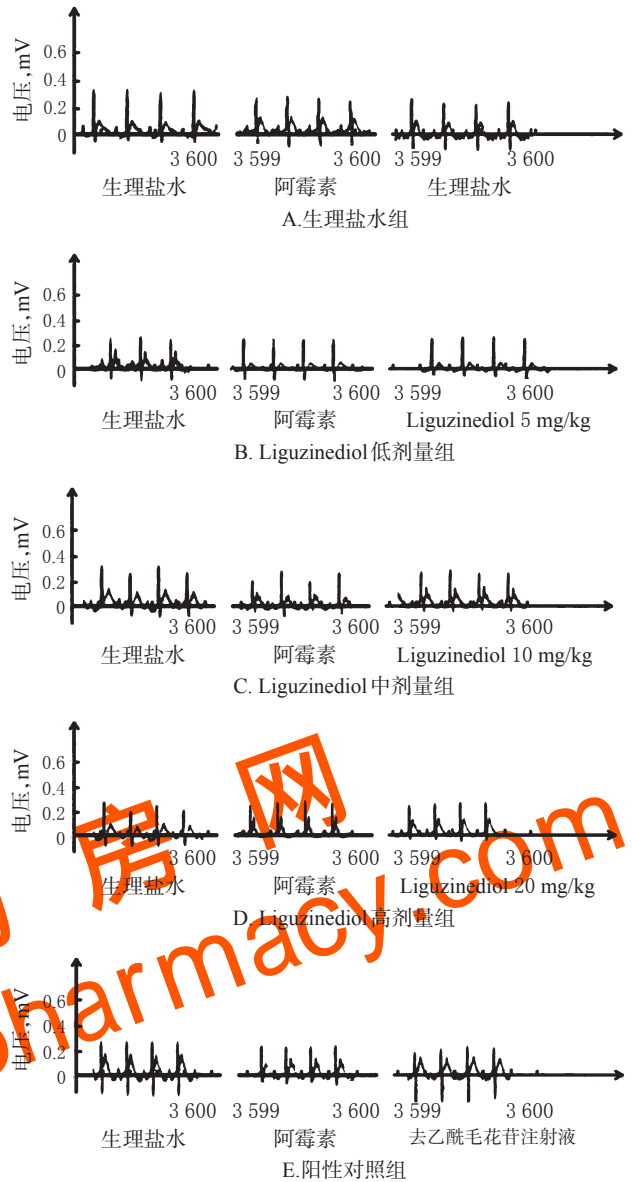


图3 各组大鼠的心电图($n=8$)

Fig 3 ECG of rats in each group ($n=8$)

量作用可维持至给药后90 min。Liguzinediol高剂量组大鼠给药后1 min LVSP明显高于生理盐水组($P<0.01$),给药后40 min达峰值,其升高LVSP的作用可维持至给药120 min。Liguzinediol高剂量组大鼠给药后1、5、10、60、90 min的LVSP均明显高于Liguzinediol低剂量组($P<0.05$)。阳性对照组大鼠给药后1 min LVSP明显高于生理盐水组($P<0.01$),给药后20 min略有下降,此后作用又增强,并维持至给药后120 min。各组大鼠LVSP的变化情况见表1。

3.3 Liguzinediol对模型大鼠不同时间+dp/dt_{max}的影响

与空白对照组比较,生理盐水组大鼠+dp/dt_{max}明显降低($P<0.01$)。Liguzinediol低剂量组大鼠给药后40 min +dp/dt_{max}明显高于生理盐水组($P<0.05$),作用可维持至给药后90 min。Liguzinediol高剂量组大鼠给药后5 min +dp/dt_{max}明显高于生理盐水组($P<0.05$),给药后

表1 各组大鼠LVSP的变化情况($\bar{x} \pm SEM, n=8, \text{mmHg}$)

Tab 1 Changes of LVSP of rats in each group ($\bar{x} \pm SEM, n=8, \text{mmHg}$)

组别	剂量, mg/kg	给药前	给药后							
			1 min	5 min	10 min	20 min	40 min	60 min	90 min	120 min
空白对照组		137.50 ± 3.89	136.39 ± 3.74	133.22 ± 3.90	132.77 ± 3.01	133.70 ± 3.96	132.00 ± 3.20	134.12 ± 3.85	130.78 ± 3.79	133.02 ± 3.95
生理盐水组		83.36 ± 1.87 ^{##}	82.98 ± 1.62 ^{##}	83.57 ± 0.83 ^{##}	80.01 ± 1.68 ^{##}	81.37 ± 3.24 ^{##}	79.47 ± 2.51 ^{##}	80.26 ± 3.42 ^{##}	79.06 ± 3.11 ^{##}	77.93 ± 4.76 ^{##}
Liguzinediol 低剂量组	5	84.01 ± 2.59 ^{##}	88.21 ± 2.05 ^{##}	94.81 ± 1.32 ^{###}	97.03 ± 2.47 ^{###}	99.58 ± 3.43 ^{###}	98.37 ± 5.59 ^{###}	98.31 ± 6.98 ^{###}	92.91 ± 7.01 ^{##}	82.59 ± 4.39 ^{##}
Liguzinediol 中剂量组	10	83.00 ± 3.63 ^{##}	92.36 ± 4.50 ^{##}	98.85 ± 4.36 ^{###}	104.78 ± 4.16 ^{###}	111.88 ± 4.34 ^{###}	107.77 ± 3.86 ^{###}	104.29 ± 3.88 ^{###}	94.78 ± 3.13 ^{###}	86.21 ± 3.32 ^{##}
Liguzinediol 高剂量组	20	82.51 ± 2.53 ^{##}	99.59 ± 4.08 ^{###}	104.80 ± 2.85 ^{###}	110.17 ± 4.60 ^{###}	112.99 ± 6.34 ^{###}	118.12 ± 3.95 ^{###}	118.05 ± 4.79 ^{###}	104.30 ± 4.59 ^{###}	90.90 ± 2.38 ^{##}
阳性对照组	0.022 5	83.36 ± 2.76 ^{##}	92.23 ± 2.20 ^{###}	101.27 ± 4.66 ^{###}	101.84 ± 3.22 ^{###}	97.87 ± 6.35 ^{###}	101.04 ± 10.09 ^{##}	102.69 ± 9.06 ^{###}	107.23 ± 6.16 ^{###}	102.42 ± 5.01 ^{###}

注:与空白对照组比较,^{##} $P < 0.01$;与生理盐水组比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$;与Liguzinediol低剂量组比较,^Δ $P < 0.05$,^{ΔΔ} $P < 0.01$;与Liguzinediol中剂量组比较,^{*} $P < 0.05$

Note: vs. blank control group,^{##} $P < 0.01$; vs. normal saline group,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$; vs. Liguzinediol low-dose group,^Δ $P < 0.05$,^{ΔΔ} $P < 0.01$; vs. Liguzinediol medium-dose group,^{*} $P < 0.05$

60 min 达峰值,作用可维持至给药后 90 min。阳性对照组大鼠给药后 5 min +dp/dt_{max} 明显高于生理盐水组($P < 0.05$),给药后 10 min 达峰值,然后迅速降低,给药后 60

min 时 dp/dt_{max} 又明显高于生理盐水组($P < 0.05$),作用维持至给药后 120 min。各组大鼠+dp/dt_{max} 变化情况见表 2。

表2 各组大鼠+dp/dt_{max}的变化情况($\bar{x} \pm SEM, n=8, \text{mmHg/s}$)

Tab 2 Changes of +dp/dt_{max} of rats in each group ($\bar{x} \pm SEM, n=8, \text{mmHg/s}$)

组别	剂量, mg/kg	给药前	给药后							
			1 min	5 min	10 min	20 min	40 min	60 min	90 min	120 min
空白对照组		9 626.91 ± 622.01	9 709.42 ± 552.59	9 363.27 ± 726.60	9 504.94 ± 767.98	8 832.88 ± 955.85	9 078.67 ± 1041.66	9 076.12 ± 777.72	8 101.28 ± 394.23	9 142.43 ± 668.26
生理盐水组		3 607.35 ± 275.35 ^{##}	3 710.67 ± 313.51 ^{##}	3 646.49 ± 300.38 ^{##}	3 428.36 ± 270.13 ^{##}	3 760.66 ± 500.81 ^{##}	3 258.43 ± 275.26 ^{##}	3 358.23 ± 366.85 ^{##}	3 350.79 ± 306.38 ^{##}	3 444.50 ± 416.97 ^{##}
Liguzinediol 低剂量组	5	3 762.02 ± 279.10 ^{##}	4 185.23 ± 400.63 ^{##}	4 473.05 ± 387.55 ^{##}	3 886.39 ± 690.86 ^{##}	4 664.36 ± 467.38 ^{##}	4 940.23 ± 541.66 ^{##}	5 037.21 ± 1030.70 ^{##}	4 496.87 ± 463.58 ^{##}	3 692.11 ± 368.73 ^{##}
Liguzinediol 中剂量组	10	3 573.04 ± 437.09 ^{##}	3 878.99 ± 541.19 ^{##}	4 101.82 ± 407.33 ^{##}	4 704.23 ± 560.19 ^{##}	4 967.72 ± 619.49 ^{##}	4 829.94 ± 838.07 ^{##}	4 677.33 ± 777.52 ^{##}	3 473.48 ± 307.12 ^{##}	3 173.70 ± 234.04 ^{##}
Liguzinediol 高剂量组	20	3 696.81 ± 362.84 ^{##}	4 600.94 ± 469.85 ^{##}	4 865.96 ± 438.17 ^{##}	5 274.49 ± 480.71 ^{##}	5 566.49 ± 648.89 ^{##}	5 913.75 ± 707.06 ^{##}	6 411.56 ± 835.92 ^{##}	5 314.05 ± 928.29 ^{##}	4 008.71 ± 381.23 ^{##}
阳性对照组	0.022 5	3 442.11 ± 164.43 ^{##}	4 121.38 ± 259.15 ^{##}	4 982.50 ± 434.91 ^{##}	5 304.86 ± 343.73 ^{##}	4 835.48 ± 478.41 ^{##}	5 144.49 ± 878.76 ^{##}	5 167.02 ± 941.36 ^{##}	5 495.95 ± 646.67 ^{##}	5 016.00 ± 513.08 ^{##}

注:与空白对照组比较,^{*} $P < 0.05$,^{##} $P < 0.01$;与生理盐水组比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$;与阳性对照组比较,[@] $P < 0.05$,^{@@} $P < 0.01$

Note: vs. blank control group,^{*} $P < 0.05$,^{##} $P < 0.01$; vs. normal saline group,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$; vs. positive control group,[@] $P < 0.05$,^{@@} $P < 0.01$

3.4 Liguzinediol对模型大鼠不同时间-dp/dt_{max}的影响 与空白对照组比较,生理盐水组大鼠给药后 10 min 和 90 min | -dp/dt_{max} | 明显高于生理盐水组明显降低($P < 0.01$)。Liguzinediol高剂量组大鼠给药后 5 min | -dp/dt_{max} | 明显高于生理盐水组($P < 0.05$),作

用可维持至给药后 60 min。阳性对照组大鼠只在给药后 10 min 和 90 min | -dp/dt_{max} | 明显高于生理盐水组($P < 0.01$)。各组大鼠-dp/dt_{max} 变化情况见表 3。

3.5 Liguzinediol对模型大鼠不同时间SP的影响

表3 各组大鼠-dp/dt_{max}的变化情况($\bar{x} \pm SEM, n=8, \text{mmHg/s}$)

Tab 3 Changes of -dp/dt_{max} of rats in each group ($\bar{x} \pm SEM, n=8, \text{mmHg/s}$)

组别	剂量, mg/kg	给药前	给药后							
			1 min	5 min	10 min	20 min	40 min	60 min	90 min	120 min
空白对照组		-7 069.60 ± 397.61	-7 302.15 ± 669.91	-6 869.73 ± 459.83	-6 838.64 ± 335.50	-6 344.25 ± 503.06	-6 260.19 ± 392.40	-6 312.11 ± 346.06	-6 003.36 ± 328.37	-6 672.73 ± 502.50
生理盐水组		-3 149.49 ± 363.58 ^{##}	-3 131.41 ± 363.93 ^{##}	-3 383.28 ± 367.28 ^{##}	-3 152.48 ± 346.04 ^{##}	-3 326.37 ± 485.15 ^{##}	-3 052.33 ± 360.29 ^{##}	-2 989.58 ± 391.25 ^{##}	-3 051.35 ± 326.00 ^{##}	-3 206.13 ± 407.47 ^{##}
Liguzinediol 低剂量组	5	-3 524.92 ± 223.34 ^{##}	-3 709.37 ± 376.68 ^{##}	-4 210.06 ± 376.77 ^{##}	-3 759.93 ± 762.02 ^{##}	-4 440.63 ± 494.33 ^{##}	-4 390.99 ± 576.55 ^{##}	-4 192.65 ± 528.01 ^{##}	-3 919.25 ± 397.98 ^{##}	-3 289.55 ± 395.01 ^{##}
Liguzinediol 中剂量组	10	-3 170.83 ± 368.49 ^{##}	-3 557.73 ± 452.48 ^{##}	-3 472.70 ± 491.97 ^{##}	-3 802.57 ± 674.32 ^{##}	-3 871.65 ± 745.82 ^{##}	-4 001.99 ± 734.58 ^{##}	-4 102.50 ± 617.28 ^{##}	-2 849.41 ± 429.85 ^{##}	-2 705.83 ± 221.26 ^{##}
Liguzinediol 高剂量组	20	-3 327.57 ± 331.44 ^{##}	-4 170.16 ± 401.50 ^{##}	-4 616.15 ± 416.65 ^{##}	-4 785.85 ± 492.86 ^{##}	-4 924.00 ± 590.72	-4 914.11 ± 518.44 ^{##}	-5 303.33 ± 707.23 ^{##}	-4 635.61 ± 677.29 ^{##}	-3 584.65 ± 413.96 ^{##}
阳性对照组	0.022 5	-2 931.22 ± 152.10 ^{##}	-3 454.34 ± 179.67 ^{##}	-4 351.04 ± 425.26 ^{##}	-4 359.95 ± 329.78 ^{##}	-3 911.42 ± 239.80 ^{##}	-4 235.73 ± 691.94 ^{##}	-3 990.86 ± 544.90 ^{##}	-4 799.71 ± 555.75 ^{##}	-4 386.97 ± 520.00 ^{##}

注:与空白对照组比较,^{*} $P < 0.05$,^{##} $P < 0.01$;与生理盐水组比较,^{*} $P < 0.05$;与Liguzinediol中剂量组比较,^{*} $P < 0.05$;与阳性对照组比较,[@] $P < 0.05$

Note: vs. blank control group,^{*} $P < 0.05$,^{##} $P < 0.01$; vs. normal saline group,^{*} $P < 0.05$; vs. Liguzinediol medium-dose group,^{*} $P < 0.05$; vs. positive control group,[@] $P < 0.05$

与空白对照组比较,生理盐水组大鼠SP明显降低($P < 0.01$)。Liguzinediol低、中剂量组大鼠给药后 10 min SP明显高于生理盐水组($P < 0.01$),低剂量作用可维持至给药后 40 min,中剂量作用可维持至给药后 60 min。Liguzinediol高剂量组大鼠给药后 5 min SP明显高于生理盐水组($P < 0.05$),作用可维持至给药后 60

min。Liguzinediol高剂量组大鼠给药后 1~20 min SP明显高于阳性对照组($P < 0.05$),另外不同剂量的Liguzinediol均可升高模型大鼠SP,但随测定时间的延长而SP呈逐渐下降的趋势。阳性对照组大鼠仅给药后 90 min SP明显高于生理盐水组($P < 0.05$)。各组大鼠SP的变化情况见表 4。

表4 各组大鼠SP的变化情况($\bar{x} \pm \text{SEM}, n=8, \text{mmHg}$)Tab 4 Changes of SP of rats in each group($\bar{x} \pm \text{SEM}, n=8, \text{mmHg}$)

组别	剂量, mg/kg	给药前	给药后							
			1 min	5 min	10 min	20 min	40 min	60 min	90 min	120 min
空白对照组		108.02 ± 3.84	107.77 ± 4.27	105.02 ± 2.96	105.27 ± 3.86	106.09 ± 4.65	101.16 ± 5.60	107.09 ± 3.34	102.61 ± 2.74	112.19 ± 3.15
生理盐水组		77.17 ± 4.65 [#]	77.30 ± 5.03 [#]	76.82 ± 4.79 [#]	72.04 ± 4.58 [#]	73.34 ± 5.37 [#]	69.01 ± 5.09 [#]	69.47 ± 6.25 [#]	68.16 ± 5.27 [#]	63.91 ± 6.25 [#]
Liguzinediol 低剂量组	5	71.01 ± 3.26 [#]	77.37 ± 5.51 [#]	84.74 ± 4.41 [#]	86.84 ± 5.53 [#]	87.81 ± 5.98 [#]	87.91 ± 7.71 [*]	85.00 ± 7.35 [*]	80.22 ± 5.99 [#]	68.67 ± 5.03 [#]
Liguzinediol 中剂量组	10	79.12 ± 4.94 [#]	90.77 ± 5.85 [*]	89.38 ± 6.36 [*]	90.47 ± 3.66 ^{***}	88.56 ± 5.50 [*]	91.31 ± 5.53 [*]	92.68 ± 6.01 [*]	87.20 ± 9.26	85.68 ± 10.05 [*]
Liguzinediol 高剂量组	20	79.28 ± 3.76 [#]	88.72 ± 4.03 [#]	92.49 ± 2.29 ^{***}	92.54 ± 2.28 ^{***}	94.21 ± 6.36 ^{**}	95.00 ± 5.46 ^{**}	96.77 ± 6.65 ^{**}	86.02 ± 7.32	77.51 ± 4.91 [#]
阳性对照组	0.022 5	67.65 ± 4.67 [#]	72.34 ± 6.19 [#]	83.83 ± 8.47 [*]	80.62 ± 4.28 [#]	73.85 ± 4.95 [#]	80.89 ± 9.92	83.55 ± 9.16 [*]	87.61 ± 6.62 [*]	76.51 ± 5.56 [#]

注:与空白对照组比较,[#] $P < 0.05$,^{##} $P < 0.01$;与生理盐水组比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$;与Liguzinediol中剂量组比较,^{*} $P < 0.05$;与阳性对照组比较,[@] $P < 0.05$

Note: vs. blank control group, [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$; vs. normal saline group, ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$; vs. Liguzinediol medium-dose group, ^{*} $P < 0.05$; vs. positive control group, [@] $P < 0.05$

3.6 Liguzinediol对模型大鼠不同时间DP的影响

与空白对照组比较,生理盐水组大鼠给药后120 min的DP明显降低($P < 0.05$)。Liguzinediol中剂量组大鼠给药后10、40、60 min的DP明显高于生理盐水组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。Liguzinediol高剂量组大鼠给药后

40~60 min DP明显高于生理盐水组($P < 0.05$)。与生理盐水组比较,Liguzinediol低剂量组和阳性对照组大鼠DP差异无统计学意义($P > 0.05$)。各组大鼠DP变化情况见表5。

3.7 Liguzinediol对模型大鼠不同时间HR的影响

表5 各组大鼠DP的变化情况($\bar{x} \pm \text{SEM}, n=8, \text{mmHg}$)Tab 5 Changes of DP of rats in each group($\bar{x} \pm \text{SEM}, n=8, \text{mmHg}$)

组别	剂量, mg/kg	给药前	给药后							
			1 min	5 min	10 min	20 min	40 min	60 min	90 min	120 min
空白对照组		56.58 ± 4.89	57.67 ± 5.14	59.60 ± 6.68	60.34 ± 6.11	59.87 ± 5.04	56.39 ± 3.23	54.90 ± 3.43	52.80 ± 4.09	60.51 ± 3.02
生理盐水组		56.54 ± 4.27	56.90 ± 4.29	54.94 ± 3.99	52.57 ± 4.24	52.24 ± 4.58	45.39 ± 4.46	46.41 ± 5.25	46.47 ± 4.86	43.95 ± 5.60 [*]
Liguzinediol 低剂量组	5	50.25 ± 2.89	54.20 ± 5.06	60.46 ± 4.43	62.70 ± 5.25	61.08 ± 5.49	58.91 ± 6.02	53.65 ± 5.40	50.85 ± 4.39	45.51 ± 4.99 [*]
Liguzinediol 中剂量组	10	59.09 ± 6.65	68.32 ± 6.14	67.25 ± 5.75	66.24 ± 4.67 [*]	65.60 ± 6.78	66.98 ± 5.13 ^{**}	69.27 ± 5.49 ^{***}	64.14 ± 8.79	62.64 ± 9.08
Liguzinediol 高剂量组	20	58.17 ± 3.79	63.55 ± 2.94	67.06 ± 4.32	63.54 ± 5.15	66.69 ± 6.13	65.04 ± 6.18 [*]	65.31 ± 3.97 [*]	58.02 ± 4.91	49.14 ± 5.29
阳性对照组	0.022 5	50.32 ± 5.40	48.85 ± 6.45	54.91 ± 6.06	54.20 ± 4.59	54.27 ± 6.10	53.66 ± 6.69	54.18 ± 6.10	56.95 ± 5.36	50.70 ± 7.07

注:与空白对照组比较,[#] $P < 0.05$;与生理盐水组比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$,^{***} $P < 0.001$

Note: vs. blank control group, [#] $P < 0.05$; vs. normal saline group, ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$, ^{***} $P < 0.001$

与空白对照组比较,生理盐水组大鼠HR明显降低($P < 0.05$)。Liguzinediol低剂量组大鼠给药后5 min HR明显高于生理盐水组($P < 0.05$),作用可维持至给药后60 min。Liguzinediol中剂量组大鼠给药后40 min HR明显高于生理盐水组($P < 0.05$),作用可维持至给药后

120 min。Liguzinediol高剂量组大鼠给药后1 min HR明显高于生理盐水组($P < 0.05$),作用可维持至给药后60 min。阳性对照组大鼠只在给药后40 min HR明显高于生理盐水组($P < 0.05$)。各组大鼠HR变化情况见表6。

表6 各组大鼠HR的变化情况($\bar{x} \pm \text{SEM}, n=8, \text{次/min}$)Tab 6 Changes of HR of rats in each group($\bar{x} \pm \text{SEM}, n=8, \text{times/min}$)

组别	剂量, mg/kg	给药前	给药后							
			1 min	5 min	10 min	20 min	40 min	60 min	90 min	120 min
空白对照组		381.75 ± 15.72	378.13 ± 14.55	376.63 ± 11.44	374.63 ± 12.68	375.88 ± 11.85	377.50 ± 12.75	381.75 ± 7.92	372.63 ± 10.24	388.38 ± 12.04
生理盐水组		310.75 ± 20.38 [#]	311.00 ± 19.82 [#]	299.88 ± 22.35 [#]	291.63 ± 24.05 [#]	301.63 ± 30.59 [#]	266.25 ± 32.75 [#]	289.25 ± 34.17 [#]	311.75 ± 30.60	303.00 ± 29.90 [#]
Liguzinediol 低剂量组	5	347.63 ± 26.41	363.63 ± 18.54	376.63 ± 19.63 [*]	370.00 ± 21.02 [*]	377.88 ± 22.42	378.13 ± 21.47 [*]	389.13 ± 23.78 [*]	379.38 ± 16.49	364.25 ± 12.80
Liguzinediol 中剂量组	10	323.63 ± 20.50 [#]	354.63 ± 17.27	354.88 ± 19.94	352.50 ± 22.50	380.00 ± 21.95	387.75 ± 22.19 ^{**}	389.13 ± 12.94 [*]	397.25 ± 12.61 [*]	392.00 ± 13.97 [*]
Liguzinediol 高剂量组	20	324.25 ± 16.13	399.00 ± 18.89 ^{***}	386.00 ± 14.50 ^{**}	393.25 ± 15.42 ^{**}	399.88 ± 21.34 [*]	398.38 ± 16.45 ^{**}	395.50 ± 17.89 [*]	392.25 ± 23.99	366.50 ± 21.93
阳性对照组	0.022 5	316.25 ± 18.35 [#]	329.25 ± 24.47	345.13 ± 29.13	353.00 ± 16.43	339.13 ± 18.98	360.50 ± 21.44 [*]	370.13 ± 20.72	368.63 ± 19.45	355.13 ± 15.79

注:与空白对照组比较,[#] $P < 0.05$,^{##} $P < 0.01$;与生理盐水组比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$;与阳性对照组比较,[@] $P < 0.05$

Note: vs. blank control group, [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$; vs. normal saline group, ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$; vs. positive control group, [@] $P < 0.05$

4 讨论

阿霉素所致慢性心功能不全模型是评价药物强心作用最常选用的动物模型之一。其作为一种萘环类抗肿瘤药,有明显的心脏毒性,用药后常出现的副作用之

一是充血性心力衰竭^[7-9]。小鼠连续注射阿霉素5 d,会导致其心室收缩能力的严重减退,引发心力衰竭^[10]。阿霉素引起左心室功能不断恶化是因其毒性损伤了心肌细胞,导致细胞反复丢失和(或)剩余的心肌细胞收缩功

能逐渐退化的结果^[11]。因此笔者根据文献[6]的方法略加改进,以阿霉素复制大鼠心力衰竭模型,研究 Liguzinediol 抗心力衰竭的作用。

在心力衰竭病理进程中,血流动力学改变主要包括:泵功能的减退,心输出量相应降低;外周循环阻力变大及终末器官出现异常;肺循环和体循环系统产生淤血等特点。心脏泵功能的下降是慢性心功能不全的主要病理生理学改变之一^[12],而血流动力学指标变化是心脏泵功能最主要的表现^[13-14]。血流动力学指标的直接测定是评价心功能最准确的方法,也是评价其他无创性心功能检测法的基础^[15]。血流动力学直接测定指标主要包括:LVSP、+dp/dt_{max}、-dp/dt_{max}、SP、DP 和 HR 等。在这些常用评价指标中,+dp/dt_{max} 反映心肌收缩性能,心肌收缩性减弱时,+dp/dt_{max} 数值减小;LVSP 检测左心室内压峰值,代表心脏在等容收缩期左心室内压力变化,二者综合后是判断心肌收缩性能的重要指标;-dp/dt_{max} 是心室舒张参数,代表等容舒张期室内压下降的最大速率,发生 CHF 时,心肌舒张功能异常,|-dp/dt_{max}| 减小^[16];SP 可以用来反映左心室最大压力;DP 反映动脉系统的流速和弹性,取决于舒张期压力下降的速率和时程;HR 可反映心泵对容量改变、心功能改变的代偿能力。本研究结果表明,生理盐水组 LVSP、+dp/dt_{max}、SP 和给药后 120 min DP 均明显下降,|-dp/dt_{max}| 明显减小,与空白对照组比较有显著差异;给予 Liguzinediol 后,各组大鼠 LVSP、+dp/dt_{max}、SP、DP 均有不同程度升高,|-dp/dt_{max}| 也明显变大,差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),且 Liguzinediol 高剂量较低、中剂量起效快,作用维持时间长。故本研究结果提示,静脉注射 Liguzinediol 能改善 CHF 模型大鼠的心肌收缩功能,可在一定时间内加强心脏的泵血能力。

综上所述,通过川芎嗪结构修饰物 Liguzinediol 静脉注射给药的药效学实验,发现 Liguzinediol 可呈剂量依赖性改善阿霉素致 CHF 模型大鼠的血流动力学相关指标,增强心肌的舒缩功能,进而控制或缓解心力衰竭,起到治疗或缓解慢性心力衰竭的作用,具有广阔的开发前景。本实验为 Liguzinediol 的进一步研究与临床应用提供了一定的理论依据及实验基础。

参考文献

[1] 中华医学会心血管病学分会,《中华心血管病杂志》编辑委员会.慢性心力衰竭诊断治疗指南[J].中华心血管病杂志,2007,35(12):1076-1095.
[2] 单晨啸. Liguzinediol 在大鼠体内的药代动力学研究[D].南京:南京中医药大学,2012.
[3] 刘峥,卞慧敏,陈龙,等. Liguzinediol 对正常大鼠心脏血

流动力学的影响[J].中国药理学杂志,2009,44(15):1155-1158.

[4] 闻侃,刘峥,卞慧敏,等. Liguzinediol 的急性毒性[J].中国新药与临床杂志,2011,30(3):234-235.
[5] FARGNOLI AS, KATZ MG, YARNALL C, et al. A pharmacokinetic analysis of molecular cardiac surgery with re-circulation mediated delivery of β ARKct gene therapy: developing a quantitative definition of the therapeutic window[J]. *Journal of Cardiac Failure*, 2011, 17(8): 691-699.
[6] 杨建业,张迎春,唐俊明,等.阿霉素诱导大鼠心衰模型的建立[J].湖北医药学院学报,2005,24(5):269-271.
[7] CHUNG WB, YOUNG HJ. Pathophysiology and preventive strategies of anthracycline-induced cardiotoxicity[J]. *Korean Journal of Internal Medicine*, 2016, 31(4): 625-633.
[8] MITRY MA, EDWARDS JG. Doxorubicin induced heart failure: phenotype and molecular mechanisms[J]. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 2016. DOI: 10.1016/j.ijcha.2015.11.004.
[9] DOLINSKY VW. The role of sirtuins in mitochondrial function and doxorubicin-induced cardiac dysfunction[J]. *Biological Chemistry*, 2017, 398(9): 955-974.
[10] NOZAKI N, SHISHIDO T, TAKEISHI Y, et al. Modulation of doxorubicin-induced cardiac dysfunction in toll-like receptor-2-knockout mice[J]. *Circulation*, 2004, 110(18): 2869-2874.
[11] MA Z, TANG Q. CTRP3 protected against doxorubicin-induced cardiac dysfunction, inflammation and cell death via activation of SIRT1[J]. *中国循环杂志*, 2017, 32(S1): 38-47.
[12] 王建芝,殷莲华.病理生理学[M]. 8版.北京:人民卫生出版社,2013:212.
[13] WANG ZQ, LI YH, LI MH, et al. Analysis of noninvasive hemodynamics in patients with chronic heart failure during different periods[J]. *Journal of Medical Theory & Practice*, 2017, 30(17): 2497-2500.
[14] 姜龙军,吴建新,赵容军,等.参附注射液联合丹参川芎嗪注射液治疗慢性肺源性心脏病心力衰竭的临床观察[J]. *中国药房*, 2015, 26(18): 2483-2485.
[15] 齐海军,王丽,王祥.血流动力学监测在心力衰竭中的临床应用进展[J]. *中国老年学*, 2016, 36(3): 748-750.
[16] 王雪梅,刘佳,付殿斌,等.参附汤萃取液成分对阿霉素致大鼠血流动力学、心肌自噬及凋亡的影响[J]. *陕西中医药大学学报*, 2014, 37(4): 75-78.

(收稿日期:2018-07-17 修回日期:2018-11-11)

(编辑:邹丽娟)