维普资讯 http://www.cqvip.com

94, 19 (1)

第19卷 第1期 重庆医科大学学报 Vol.19 No.1
1994 ACTA UNIVERSITATS SCIENTIAE MEDICINAE CHONGQING 1994

1~5

DAC-树脂血液灌流对阿霉素肝血管内输注所致心脏毒性的预防保护作用

人工肝研究室 刘宇虎* 钮 振 R979.1

提 要 研究大鼠肝血管局部输注ADM，与DAC-树脂DHP联合应用，观察对心肌组织MDA含量及心肌超微结构的影响。结果表明，与对照组比较，能明显降低心肌MDA含量，在联合应用后2小时和8天分别为0.4054±0.0497对0.7129±0.1631nmol/mg Cpro($P<0.005$)和0.5504±0.0628对0.7452±0.0612nmol/mg Cpro($P<0.005$)。超微结构结果显示联合应用均能明显减轻ADM所致急性和亚急性心肌损害的程度。研究结果表明，联合应用能减轻ADM所致自由基导致心肌脂质过氧化的程度，明显减轻心肌形态学的损害程度。

关键词 吸附剂；血液灌流；阿霉素；毒性作用
中图分类号 R-33

阿霉素(ADM)已广泛用于临床多种肿瘤的治疗，因其毒性作用，尤其是心脏毒性如心律失常、心肌收缩力减弱、慢性充血性心力衰竭而使临床应用受到严格限制[1]。近年来，有个别作者用吸附剂血液灌流(DHP)减轻ADM毒性进行了探索[2,3]。本文用肝血管持续输注ADM同步进行DHP以清除逸入循环血液中的ADM，观察心肌组织中丙二醛(Malondialdehyde，MDA)含量和心肌超微结构的改变，以探讨此联合应用疗法对预防ADM所致心脏毒性的效应和机理。

材料与方法

1. 实验用药品及器材

盐酸阿霉素(系Italy Famitalia 公司产品)，吸附剂选用二乙酰化甲壳素(Diacetylchitin，DAC)包囊的聚苯乙烯大孔树脂，简称DAC-树脂(系华东师范大学化学系研制及提供)。心肌MDA测定用试剂1、1'、4、4'-四乙氧基丙烷(TEP)和硫代巴比妥酸(TBA)，均系FLUKA公司产品。荧光分光光度计为日本ShimadzuRF-540型。电子显微镜为Hitachi-600。

2. 实验对象及分组情况

健康wistar大鼠30只均属雄性，随机分为三组，每组10只，各组又分别随机分为甲乙两个亚组。组一甲：健康大鼠非灌流对照组，不接受任何处理。组一

* 研究生 本论文为国家自然科学基金资助课题

维普资讯 http://www.cqvip.com

乙:健康大鼠灌流对照组,门静脉给生理盐水2ml(不含ADM),用硅烷化玻珠作对照DHP,以除外DHP本身可能出现对心脏的影响。组二甲:门静脉输注ADM 5mg/kg,用硅烷化玻珠DHP,2小时后取标本检测;组二乙:方法同组二甲,第8天取标本检测;组三甲:门静脉输注ADM5mg/kg,用DAC-树脂DHP,2小时后取心肌标本检测;组三乙:方法同组三甲,第8天取心肌标本检测。

3. 测定项目及方法

给药途径及血液灌流:灌流柱中置有DAC-树脂2g,用肝素化健康大鼠全血预充灌流管道系统。大鼠麻醉后作左股静脉插管,深达肝静脉开口以上、右心房以下的下腔静脉部位,再作右颈静脉插管,大鼠经肝素化后作DHP,血液流向为下腔静脉→灌流柱→右颈静脉,血流量为1ml/min。另作肠系膜插管输注ADM5mg/kg,用生理盐水2ml溶解后由微量泵在30 min内均匀泵入门静脉。DHP后各组分别按要求取左心室心尖部少许组织作心肌MDA含量测定,在相同部位再取1mm³心肌组织用戊二醛固定后作超微结构检查。

心肌MDA含量测定采用八木国夫法[4]略加改良。测定条件:EX=515nm,EM=553nm。

4. 统计学处理

全部数据据情采用方差分析,两样本均数Student's Test,由计算机处理。

结　果

1. 心肌MDA含量的变化

结果见表1。由表1可见:组一乙为0.2860±0.0326nmol/mgCpro,与组一甲0.2581±0.0243nmol/mgCpro比较,无显著性差异($P>0.05$),表明DHP本身对心肌MDA含量无明显影响。

组二乙与组二甲的MDA比较无明显差异($P>0.25$),而组三乙较组三甲的心肌MDA明显升高($P<0.005$)。说明门静脉持续30min输注ADM5mg/kg后第8天心肌MDA升高不明显,而用DAC-树脂DHP降低了心肌MDA值,第8天则比2小时有明显升高现象,但仍明显低于组二乙。

2. 心肌超微结构变化

给予ADM后的组二甲和组三甲心肌MDA值分别为0.7129±0.1613和0.4054±0.0497nmol/mgCPro,均比组一明显升高(P均<0.005),说明无论是否使用吸附剂DHP,输注ADM能使心肌MDA明显升高。但是组三甲的心肌MDA的升高幅度显著低于未用DAC-树脂DHP的组二甲($P<0.005$)(见图1),说明DAM-树脂DHP能明显降低ADM引起的心肌MDA值的增高。

组一乙心肌超微结构无损伤表现,说明DHP本身对心肌无损害作用。

注射ADM 2小时后,组二甲可见心肌呈弥漫性损害,肌丝溶解断裂;Z线明显紊乱、模糊、融合成片甚至消失;肌浆网、T管明显扩张,线粒体固缩(见照片1)。组三甲的心肌病变有明显减轻。损害表现有:肌丝轻度溶解,偶有断裂;Z线几乎都显模糊,肌浆网和T管扩张不明显(见照片2)。二组均未见细胞核和线粒体的明显病变。

输注ADM后第8天组二乙心肌损害呈局灶性,局部肌丝溶解、断裂、消失,有的肌节长短不一;Z线增宽、模糊甚至消失;肌浆网和T管显著扩张,个别形成大的空泡(见照片3)。组三乙所见心肌病变明显减轻,主要表现为肌浆网和T管轻-中度扩张,Z线轻度增宽,未见有肌丝的明显病变(见照片4)。二组均未见细胞核和线粒体有明显形态学改变。

心肌超微结构检查结果表明,DAC-树脂DHP能明显减轻门静脉输注ADM所致急性的亚急性心肌损害的程度。

讨　论

1. 自由基在ADM心肌毒性中的作用地位和联合应用DHP的影响

多数作者认为产生自由基导致心肌损伤为ADM心脏毒性的主要机制之一[5]。ADM引起心肌过氧化代谢异常,所产生的氧自由基和羟基自由基在心脏毒性的发生机制中起重要作用。Myers等[6]已证明MDA为脂质过

维普资讯 http://www.cqvip.com

表1　大鼠心肌组织MDA(nmol/mg Prot)含量(各组$n=5$)

组别	组一		组二		组三	
	甲	乙	甲	乙	甲	乙
X	0.2581	0.2860	0.7129	0.7452	0.4054	0.5504
SD	(0.0243)	(0.0326)	(0.1631)	(0.0612)	(0.0497)	(0.0628)
F			24.1509			
P			<0.01			<0.005
	<0.005		<0.005			
	<0.005					

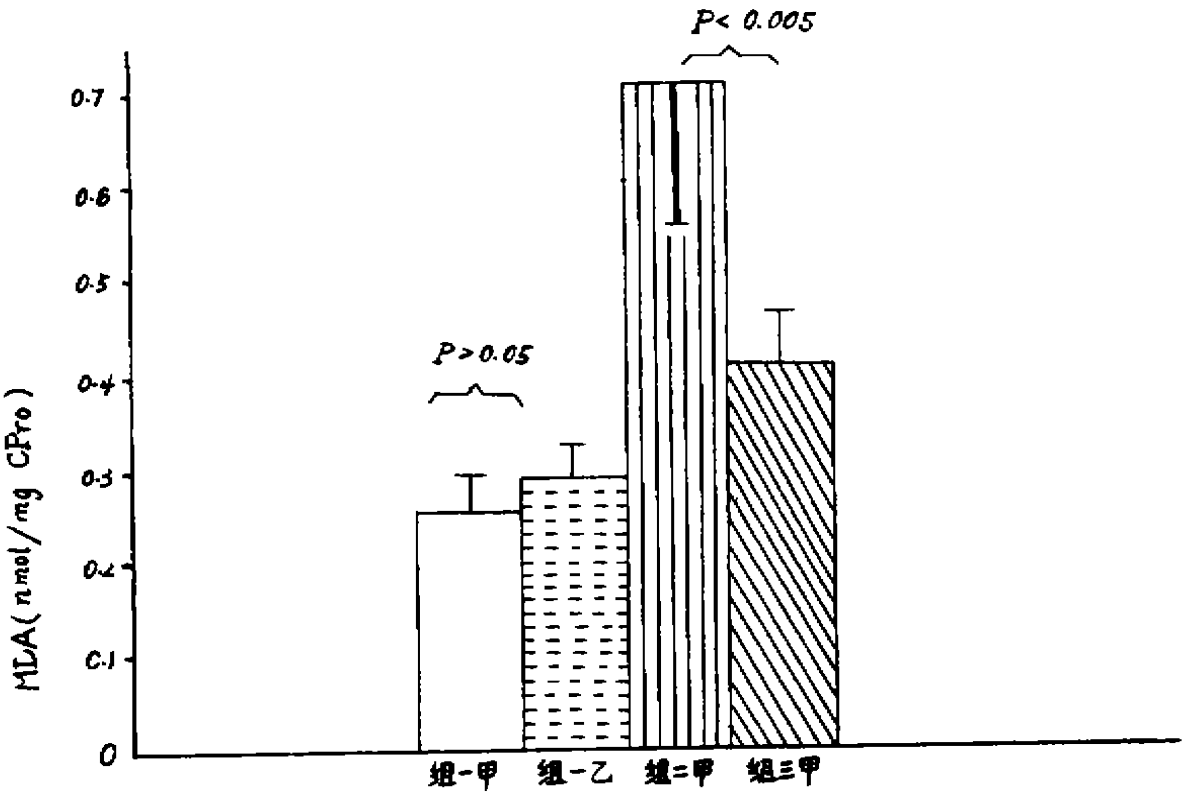
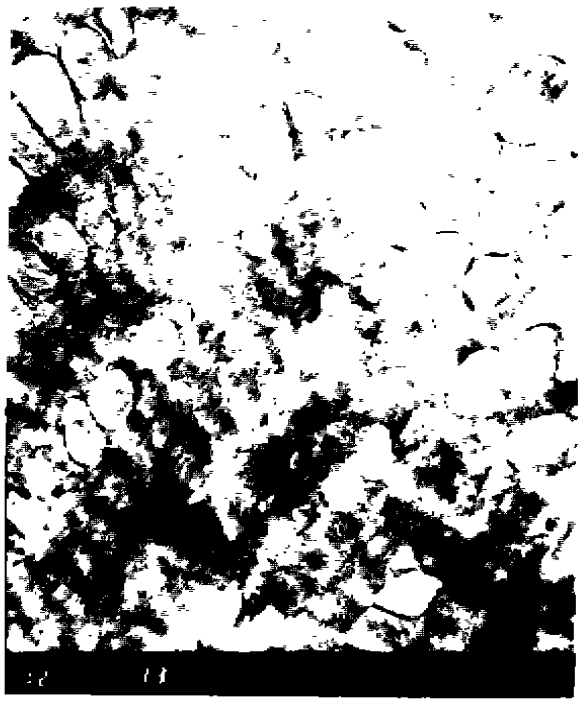


图1.DAC-树脂血液灌流2小时对心肌MDA影响

维普资讯 http://www.cqvip.com



照片1.大鼠肝血管内输注ADM(5mg/kg)后2小时的心肌超微结构改变。肌丝溶解、断裂，Z线增宽、模糊甚至消失。



照片2.大鼠肝血管内输注ADM(5mg/kg)与DAC-树脂DHP联合应用后2小时的心肌超微结构改变。肌丝轻度溶解，Z线增宽，模糊。



照片3.大鼠肝血管内输注ADM(5mg/kg)后8天的心肌超微结构改变。肌浆网、T管显著扩张形成大的空泡。



照片4.大鼠肝血管内输注ADM(5mg/kg)与DAC-树脂DHP联合应用后8天心肌超微结构改变。肌浆网T管轻中度扩张。

维普资讯 http://www.cqvip.com

氧化的分解产物，因此测定心肌组织中MDA含量可了解心肌脂质过氧化程度。本文肝血管内输注ADM后心肌组织中MDA含量明显升高，提示ADM刺激了自由基形成脂质过氧化的过程。而联合应用DAC-树脂DHP后，能明显降低2小时和8天时心肌MDA含量，亦即减弱了ADM刺激自由基产生的作用，降低了心肌细胞(以及各种细胞器)膜结构的脂质过氧化程度，从而减轻了ADM对心脏的毒性。

2. ADM对心肌形态学的改变及联合应用DAC-树脂DHP后的影响

Billingham等[7]认为心肌形态学的改变是反映ADM心脏毒性最为可靠的指标。Ferrans等，认为ADM心肌毒性超微结构的特殊病理变化最重要之点是肌浆网、T管的肿胀和肌原纤维的退化，给予大剂量ADM后10min就能观察到心肌形态学的变化，数小时后有肌浆网、T管扩张出现。本实验输注ADM后2小时心肌病变主要表现在肌丝、Z线、肌浆网和T管，而联合应用DAC-树脂DHP后心肌病变的程度则明显减轻。文献报道ADM的慢性心肌毒性主要表现为肌浆网、T管水肿、空泡变，肌丝排列紊乱、断裂溶解[8,9]。本实验单次大剂量ADM心肌亚急性改变呈局灶性病变，有肌丝、Z线、肌浆网和T管的明显改变，而用DAC-树脂DHP后也能明显减轻ADM所致亚急性心肌的损害程度。

3. 抗癌药物输注与血液灌流净化疗法联合应用的前景

DHP在临床上已普遍用于多种药物中毒以及肝、肾衰竭的抢救，能达到辅助解毒的功能。近年来，有作者将吸附剂DHP用于抗癌化疗中减轻药物毒性作用，已在动物实验和临床上作了部分探索，据称能明显减轻抗癌药的毒性作用。Ku等[10]及Kahara等[11]采用肝动脉内给ADM同步用活性炭DHP治疗转移性或原发性肝癌，疗效显著而且能明显减轻其毒性作用，无心、肝、肾脏毒性出现。但在文献中无论动物实验和临床探索，在联合应用中尚未见有关心肌生化和超微结构改变的资料报道。本文或能为此疗法的合理应用提供一些生化和形态学的依据，若能进一步扩大到临床应用研究，证实其对ADM毒性的防护作用，甚或增加疗效，则有望于在中晚期肝癌的局部化疗时增添一项有效的辅助治疗措施。

参 考 文 献

1. Young RC, et al. New Engl J Med 1981; 35(3):139
2. Winchester JF, et al.Clin Toxicol 1980; 17(4):557
3. Ku Y, et al · Nippon Geka Gakkai Zasshi 1989; 90(10):17658
4. 八木国夫，临床病理 1981;XXIX(3)：221
5. Olson JH, et al. Life Science 1981;29:1393
6. Myers CE, et al. Science 1977;197;165
7. Billingham ME,et al. Cancer Treat Rep 1978;62(6):865
8. Ferrans VJ,Cancer Treat Rep 1978;62:955
9. 温文虎，等.肿瘤 1985;5(3):101
10. Ku Y, et al. Nippon Geka Gakkai Zasshi 1989;90(12):2050
11. Kihara T, et al. Trans ASAIO 1988;XXXIV:581

(致谢:本文阿霉素的测定工作在我院检验科大力支持协助下完成)

(收稿日期 1993-10-06)

(下转11页)