

基础研究

DOI: 10.3969/j.issn.0253-3626.2012.07.007

青蒿水提液对家兔心血管和呼吸功能的影响

张 丹, 张会军, 王莎莉

(重庆医科大学神经科学中心、基础医学院生理教研室, 重庆 400016)

【摘 要】目的: 观察青蒿水提液对正常家兔心血管和呼吸功能的影响。方法: 32 只健康新西兰大白兔随机分为 4 组, 分别对其静脉注射 10 ml/kg 的生理盐水、10、100 mg/kg 和 500 mg/kg 的青蒿水提液, 连续用药第 12 天时, 记录各实验兔的动脉血压、心电图与呼吸运动; 动脉血气分析和肺组织学观察。结果: 与对照组比较: (1) 各实验组对家兔动脉血压、心率、心电图与呼吸运动均未见明显改变 ($P>0.05$)。 (2) 高剂量组 PaO_2 下降, $P<0.05$, 其余组 pH 值、 PaCO_2 、 PaO_2 、 HCO_3^- 、BE 和 SaO_2 未见明显改变, $P>0.05$ 。结论: 青蒿水提液对家兔的心血管系统功能未产生明显毒副作用, 但在较高剂量时会造成家兔肺组织炎症反应。

【关键词】青蒿水提液; 兔; 心血管功能; 呼吸功能

【中国图书分类法分类号】R285.5

【文献标志码】A

【收稿日期】2012-01-30

Effects of Artemisinin extract on the cardiovascular and respiratory function in rabbits

ZHANG Dan, ZHANG Huijun, WANG Shali

(Institute of Neuroscience, Department of Physiology, College of Basic Medicine, Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To observe the effects of Artemisinin extract on the cardiovascular and respiratory function in rabbits. Methods: Thirty-two healthy New Zealand white rabbits were randomly assigned to four groups. 10 ml/kg normal saline, 10, 100 mg/kg and 500 mg/kg Artemisinin extract were injected respectively into the rats in the four groups. Arterial blood pressure, respiratory movement, electrocardiogram, blood gas analysis and histological examination of the lungs in the experimental rabbits were measured on 12th d after the intravenous injection. Results: Compared with those in the control group, (1) there was no difference in blood pressure, respiratory movement, heart rate and electrocardiogram among each experimental group ($P>0.05$); (2) the values of pH, PaCO_2 , PaO_2 , HCO_3^- , BE and SaO_2 were not statistically changed in low and middle dosage groups ($P>0.05$), but the PaO_2 value was decreased significantly in high dosage group ($P<0.05$). Conclusions: Artemisinin extract will not exert obvious adverse effect on the cardiovascular system in rabbits, but the pulmonary inflammatory response can be induced by high-dose Artemisinin extract in experimental rabbits.

【Key words】Artemisinin extract; rabbit; cardiovascular function; respiratory function

青蒿素 (Artemisinin) 是我国科学家从青蒿中获得的划时代发现和自主创新成果, 改写了只有生物碱成分抗疟的历史^[1]。青蒿素含有青蒿琥酯、双氢青蒿素、蒿甲醚、蒿乙醚、青蒿酸等多种有效成分。最近, 课题组和其他学者发现青蒿素及其衍生物还具有抗肿瘤等广泛的药理作用^[2-6], 并以毒副作用少不易产生耐药等特点显示出非常广阔的应用前景。青蒿水提液是本课题组从青蒿中提取的一种高水溶

性青蒿素的衍生物, 它具有明确的抗肺癌功效^[7]。本文主要探讨该水提物对家兔心血管和呼吸功能的影响, 为青蒿素类药物的进一步研发与应用提供实验数据和参考。

1 材料和方法

1.1 材料

青蒿水提液, 经重庆医科大学生命科学院分离、提取和鉴定^[7]; 新西兰大白兔 32 只 (重庆医科大学动物中心提供 [动物合格证号: SCXK(渝)2002001]), 雌雄不限, 体重 (2.2 ± 0.5) kg。

作者介绍: 张 丹 (1987-), 女, 硕士,

研究方向: 中药药理。

通信作者: 王莎莉, 女, 教授, Email: ypsnali@gmail.com。

基金项目: 重庆市科委资助项目 (编号: 渝科发计字 [(2005)-50])。

1.2 主要仪器与设备

BL-420 生物信号采集与处理系统(成都泰盟科技有限公司);血气分析仪(型号:USA CHIRON M348)。

1.3 实验方法

32 只健康新西兰大白兔,随机分为对照组、低剂量组、中剂量组和高剂量组,每组 8 只。每天分别从耳缘静脉注入 10 ml/kg 生理盐水,10、100 mg/kg 和 500 mg/kg 的青蒿水提液,连续用药 12 d。第 12 天给药后:(1)即刻同步记录各组实验兔的动脉血压、心电图和呼吸运动 30 min;(2)记录结束后分别从家兔的颈总动脉采血,进行血气分析;(3)取各实验组兔的肺组织常规固定,切片,病理组织学观察。

1.4 统计学处理

各组数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用 SAS 8.1 统计软件进行数据处理,各组间比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 青蒿水提液对家兔心血管系统的影响

2.1.1 青蒿水提液对家兔动脉血压的影响 家兔的正常平均动脉压是 99.75~129.75 mmHg^[6]。本实验显示,青蒿水提液对各实验组动物的动脉血压均无明显影响, $P > 0.05$ (见表 1)。

2.1.2 青蒿水提液对家兔心电图的影响 给不同剂量青蒿水提液后,实验兔心电图未见明显异常表现。心率正常,节律整齐,这与文献[7,8]一致;P 波、P-R 间期、QRS 波、S-T 段和 Q-T 间期均在正常参考范围之内, $P > 0.05$ (见表 2)。

2.2 青蒿水提液对家兔呼吸系统的影响

2.2.1 青蒿水提液对家兔呼吸运动的影响 各实验组动物呼吸节律规则、平稳,呼吸频率均在正常范围之内,未见明显的异常改变(见表 1、图 1)。

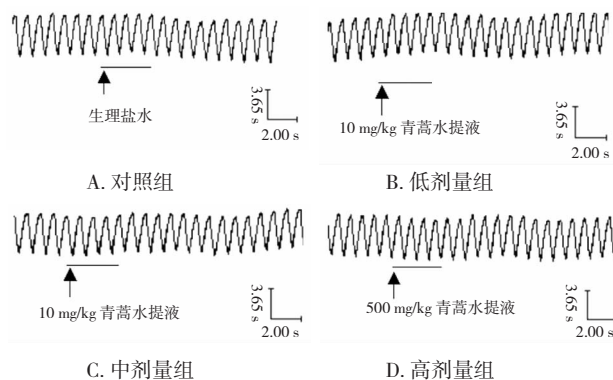


图 1 青蒿水提液对家兔呼吸运动的影响 ($n=8$)

Fig.1 Effect of Artemisinin extract on the respiratory system in different groups ($n=8$)

表 1 青蒿水提液对家兔动脉血压和呼吸频率的影响 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

Tab.1 Effect of Artemisinin extract on the arterial pressure and respiratory rate in different groups ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	平均动脉压 (mmHg)	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	呼吸频率 (次/min)
对照组	112.38 $\pm$ 0.57	137.92 $\pm$ 1.15	97.28 $\pm$ 1.66	68.25 $\pm$ 6.76
低剂量组	114.21 $\pm$ 0.49	138.61 $\pm$ 2.15	98.72 $\pm$ 1.94	72.60 $\pm$ 7.50
中剂量组	118.59 $\pm$ 0.57	140.19 $\pm$ 2.87	100.27 $\pm$ 2.80	70.26 $\pm$ 4.75
高剂量组	115.31 $\pm$ 1.96	139.80 $\pm$ 2.74	99.29 $\pm$ 4.57	75.28 $\pm$ 5.37

注:与对照组相比, $P > 0.05$

表 2 青蒿水提液对家兔心电图的影响 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

Tab.2 Effect of Artemisinin extract on electrocardiogram in different groups ($\bar{x} \pm s, n=8$)

分组	P波 (mV)	P-R间期 (s)	QRS波 (mV)	S-T段	Q-T间期 (s)	心率 (次/min)	节律
对照组	0.035 $\pm$ 0.006	0.06 ~ 0.08	0.041 $\pm$ 0.005	正常	0.141 $\pm$ 0.003	320.75 $\pm$ 3.30	齐
低剂量组	0.037 $\pm$ 0.003	0.07 ~ 0.09	0.039 $\pm$ 0.008	正常	0.144 $\pm$ 0.004	316.18 $\pm$ 2.70	齐
中剂量组	0.034 $\pm$ 0.005	0.05 ~ 0.08	0.037 $\pm$ 0.011	正常	0.138 $\pm$ 0.006	304.75 $\pm$ 2.06	齐
高剂量组	0.031 $\pm$ 0.007	0.04 ~ 0.07	0.034 $\pm$ 0.007	正常	0.136 $\pm$ 0.005	311.75 $\pm$ 3.50	齐

注:与对照组相比, $P > 0.05$

表 3 青蒿水提液对家兔血气分析的影响 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

Tab.3 Effect of Artemisinin extract on the arterial blood gas in different groups ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	pH	PaCO ₂ (mmHg)	PaO ₂ (mmHg)	HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	BE (mmol/L)	SaO ₂ (%)
对照组	7.41 $\pm$ 0.03	39.48 $\pm$ 4.96	97.83 $\pm$ 2.48	23.15 $\pm$ 3.84	-8.13 $\pm$ 4.10	99.92 $\pm$ 1.68
低剂量组	7.37 $\pm$ 0.06	38.53 $\pm$ 5.03	96.36 $\pm$ 3.18	21.30 $\pm$ 3.61	-7.57 $\pm$ 4.22	98.82 $\pm$ 2.89
中剂量组	7.39 $\pm$ 0.07	37.31 $\pm$ 4.01	98.60 $\pm$ 1.86	20.82 $\pm$ 2.73	-6.50 $\pm$ 2.90	97.16 $\pm$ 2.13
高剂量组	7.31 $\pm$ 0.05	40.84 $\pm$ 9.03	87.90 $\pm$ 3.46*	20.00 $\pm$ 1.96	-6.10 $\pm$ 3.75	95.20 $\pm$ 2.41

注:*,与对照组比较, $P < 0.05$

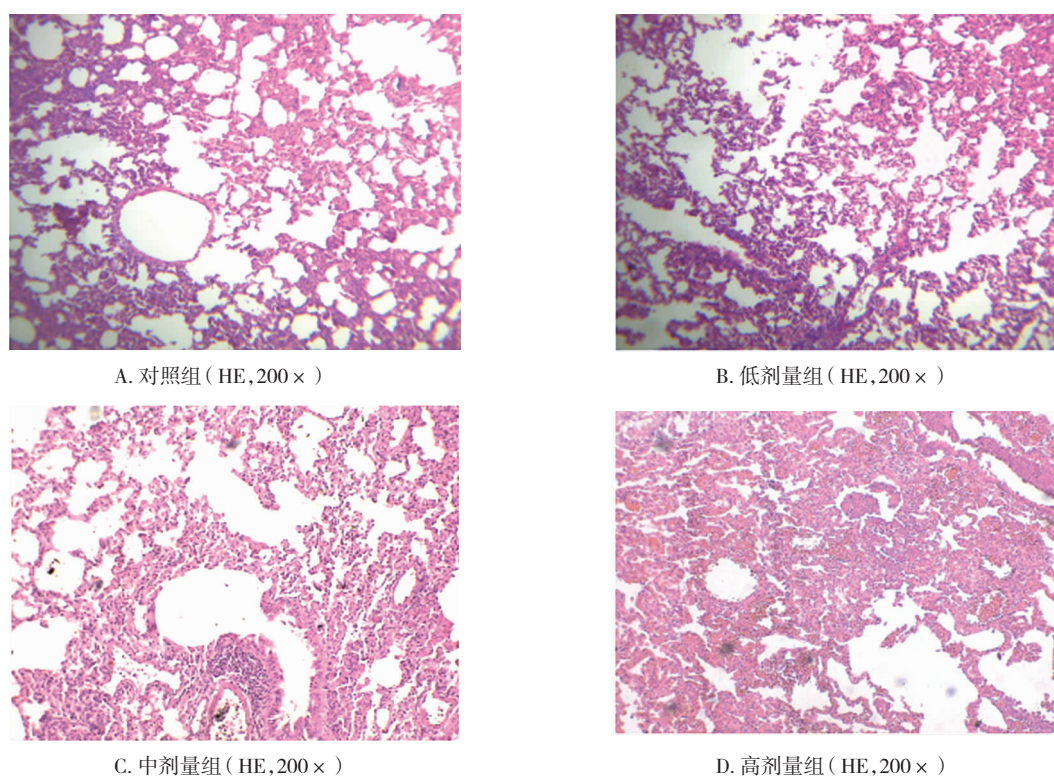


图 2 青蒿水提液对家兔肺组织学的影响

Fig.2 Effect of Artemisinin extract on histomorphology of the lung in different groups

2.2.2 青蒿水提液对家兔动脉血气分析的影响 与对照组比较,高剂量组中动脉氧分压(PaO_2)下降,差异有统计学意义($P < 0.05$);其余各组动脉血气分析结果差异无统计学意义($P > 0.05$)(见表 3)。

2.2.3 肺组织病理学观察 本实验研究显示,对照组和低、中剂量组中肺泡结构正常,肺泡壁毛细血管和内皮细胞未见明显的异常改变(见图 2A、B);高剂量组病理学显示不同程度的肺泡壁毛细血管扩张充血和炎细胞浸润,其余未见异常改变(见图 2C、D)。

3 讨论

一般情况下,青蒿素及其衍生物对心血管系统的毒副作用较低,但也有作者发现^[7]一定浓度的双氢青蒿素和青蒿琥酯在体内外都有一定的抑制心肌收缩力、减慢心率、降低冠脉流量和动脉血压的作用,而这些作用既不影响肾上腺素的升压反应,亦不受阿托品和苯海拉明的影响,提示青蒿素既无肾上腺素 α -受体阻断作用,亦无拟胆碱作用或组胺释放的作用。但本实验显示,青蒿水提液在 500 mg/kg 剂量时,对家兔的收缩压、舒张压、心率、心律均

无明显影响;在心电图 II 导联记录中,P 波直立低平,P-R 间期变异不超过 0.02 s。QRS 波正常,R 波明显,S-T 段无明显偏移,Q-T 间期正常,提示青蒿水提液在实验剂量内可能对心肌不产生明显的损害作用。结果提示青蒿水提液的用药安全性可能更高,对心脏的毒副作用可能更小。

前期实验发现:青蒿水提液在体内外都有明显的抗肺癌作用,其抑制肺癌细胞的增殖并诱导凋亡机制可能与促进其 Bax 表达上调和 Bcl-2 表达下调有关^[7,8]。同时还观察到青蒿水提液对呼吸系统的毒副作用较小,其喘式呼吸、鼻翼扇动、唇鼻紫绀和呼吸困难等症状出现比 5-氟尿嘧啶组和双氢青蒿组出现晚且轻,这些现象提示青蒿水提物对呼吸系统的毒副作用可能较低,可能还具有一定的抗哮喘作用,这些与其他学者的研究结果较为相似^[9,10]。为此,又观察了青蒿水提物对正常肺组织的影响,本实验显示:青蒿水提液在 100 mg/kg 用药时,对正常兔呼吸运动、动脉血气分析和组织学均无明显影响($P > 0.05$),而 500 mg/kg 用药时,血 pH、血氧饱和度、碱储备 BE 和 HCO_3^- 都有所下降,其中氧分压下降明

显,且差异具有统计学意义($P<0.05$),同时还伴有不同程度的肺泡壁毛细血管扩张充血、炎症细胞浸润等组织学改变(见图2)。提示在较高剂量时,青蒿水提液可能造成家兔肺组织的炎性反应。由于炎性反应中伴有组织液的渗出,使得呼吸膜增厚,影响气体交换,故动脉血氧分压下降。而低氧分压可以刺激呼吸中枢,动物出现呼吸频率和心率加快等症状,但这些变化并没有引起血 pH、血氧饱和度、碱储备 BE 和 HCO_3^- 以及动脉血压等超出正常范围,提示心血管系统特别是呼吸系统功能都处于代偿阶段。青蒿素及其衍生物的生物活性以过氧化物桥的活性为基础,过氧化物桥是青蒿素和它的全部衍生物的通常结果特征,它可以与二价铁离子或血红素反应生成自由基。分析肺组织炎性变化的可能机理是大剂量的青蒿水提液在体内代谢过程中产生较多的自由基,引发过氧化反应,导致了细胞膜功能损伤和细胞功能紊乱,这可能与赵艳红等^[11,12]的研究结果相似,当然这些机理还需要深入地研究。

参 考 文 献

- [1] 胡世林,许有玲.纪念青蒿素 30 周年[J].世界科学技术,2005,7(2):1-2,133.
- [2] 于莎莎,佟丽斐,刘 娜.青蒿素及其衍生物的抗肿瘤作用及其最新进展[J].中国实用医药,2009,4(14):234-235.
- [3] 舒 贝,马行一.青蒿素及其衍生物的免疫调节作用[J].中国中西医结合肾病杂志,2005,6(3):176-178.
- [4] Efferth T,Dunstan H,Sauerbrey A,et al.The anti-malarial artesunate is also active against cancer[J].International Journal of Oncology, 2001,18(4):767-773.
- [5] Disbrow G L,Baegle A C,Kierpiec K A,et al.Dihydroartemisinin is cytotoxic to papillomavirus-expressing epithelial cells in vitro and in vivo[J].Cancer Res,2005,65(23):10854-10861.
- [6] 杜智敏,刘 影.青蒿素抗心律失常作用研究[J].中国药理学杂志,2003,38(5):372.
- [7] 李春莉,葛 璞,王莎莉,等.青蒿水提液对肺癌 A549 细胞的影响[J].世界科技研究与发展,2011,33(2):328-331.
- [8] 张会军,王莎莉.青蒿水提物对兔 VX2 肺癌的体内效果[J].第四军医大学学报,2008,29(16):1455-1457.
- [9] 秧茂盛,何 康,许卫铭.青蒿琥酯对豚鼠哮喘模型抑制作用的研究[J].中国药理学杂志,1999,34(3):160-161.
- [10] 张孝飞,王昌明.青蒿素类药物在肺部疾病的研究现状及展望[J].医学综述,2009,15(17):2654-2658.
- [11] Efferth T,Benakis A,Romero M R,et al.Enhancement of cytotoxicity of artemisinins toward cancer cells by ferrous iron[J].Free Radic Biol Med,2004,37(7):998-1009.
- [12] 赵艳红,王京燕.青蒿素类药物神经毒性及其作用机制[J].中国寄生虫学与寄生虫病杂志,2002,20(1):49-51.
- [13] Shu B,Ma X Y.Immunoregulation of artemisinin and its derivative[J].Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Nephrology, 2005,6(3):176-178.
- [14] Du Z M,Liu Y.The study on artemisinin antiarrhythmic action[J].Chinese Pharmaceutical Journal,2003,38(5):372.
- [15] Li C L,Ge P,Wang S L,et al.Effect of artesunate water extract on human lung cancer cells A549[J].World Sci-Tech R&D,2011,33(2):328-331.
- [16] Zhang H J,Wang S L.In vivo effect of artemisinin extract on VX2 lung cancer in rabbits[J].J Fourth Military Medical University,2008,29(16):1455-1457.
- [17] Yang M S,He K,Xu W M.Anti-asthmatic effect inhibition of artesunate on asthmatic model of guinea-pig[J].Chinese Pharmaceutical Journal, 1999,34(3):160-161.
- [18] Zhao Y H,Wang J Y.Neurotoxicity of artemisinin antimalarials and its mechanism[J].Chinese Journal of Parasitology and Parasitic Diseases, 2002,20(1):49-51.

(责任编辑:冉明会)