

# 大豆苷元对异丙肾上腺素所致心肌肥厚与抗氧化的影响

钟声<sup>1</sup>, 李泽玲<sup>1</sup>, 钟星明<sup>1</sup>, 李良东<sup>2</sup>, 曾靖<sup>2\*</sup>

(1. 赣南医学院第一附属医院, 江西 赣州 341000; 2. 赣南医学院, 江西 赣州 341000)

**[摘要]** 目的: 建立异丙肾上腺素(isopropylarterenol, Iso)诱导的大鼠心肌肥厚模型, 观察大豆苷元(daidzin, DD)对大鼠心肌肥厚时抗氧化功能的影响。方法: 健康雄性 SD 大鼠随机分为 5 组: 对照组、心肌肥厚模型组、溶剂对照组、大豆苷元低、高剂量(0.1, 0.3  $\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ )组。各组分别背部 sc 同体积 NS 或 Iso 1.0  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ , 每日 1 次, 连续 10 d, 建立心肌肥厚模型。给 Iso 第 2 天开始 ip 给药, 连续 14 d。通过测定全心质量参数、左心室质量指数、血清丙二醛(MDA)含量、超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性来判断大豆苷元对 Iso 所致心肌肥厚的保护作用。结果: 与模型组相比, 0.1  $\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ 大豆苷元组的全心质量参数( $2.8 \pm 0.07$ )  $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$ 及左心室质量指数( $2.21 \pm 0.02$ )  $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$ 明显降低( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。与模型组相比, 0.1, 0.3  $\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ 大豆苷元组 MDA 含量显著降低( $12.2 \pm 1.6$ ), ( $12.1 \pm 1.8$ )  $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$  ( $P < 0.01$ )。与模型组相比, 0.3  $\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ 大豆苷元组的 SOD 活性显著升高( $197.8 \pm 7.3$ )  $\text{U}\cdot\text{mL}^{-1}$  ( $P < 0.05$ )。与模型组相比, 0.1, 0.3  $\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ 大豆苷元组的血清 GSH-Px 活性均显著升高( $496.7 \pm 30.4$ ), ( $521.6 \pm 18.8$ )  $\text{U}\cdot\text{mL}^{-1}$ ,  $P < 0.01$ )。结论: 大豆苷元对异丙肾上腺素诱导的大鼠心肌肥厚具有保护作用, 提高大鼠的抗氧化功能可能是大豆苷元抗心肌肥厚的机制之一。

**[关键词]** 大豆苷元; 异丙肾上腺素; 心肌肥厚; 抗氧化作用

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)09-0204-03

**[doi]** 10.11653/syjf2013090204

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20130220.1111.003.html>

**[网络出版时间]** 2013-02-20 11:11

## Anti-oxidation Effects of Daidzein on Myocardial Hypertrophy Caused by Isopropylarterenol

ZHONG Sheng<sup>1</sup>, LI Ze-lin<sup>1</sup>, ZHONG Xing-ming<sup>1</sup>, LI Liang-dong<sup>2</sup>, ZENG Jing<sup>2\*</sup>

(1. First Affiliated Hospital, Gannan Medical University, Ganzhou 341000, China;

2. Gannan Medical University, Ganzhou 341000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the anti-oxidation effects of daidzein (DD) on rat's myocardial hypertrophy caused by isopropylarterenol (Iso). **Method:** The rat's myocardial hypertrophy model was formed by hypodermic injection of Iso 1  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) for days at back skin, DD (0.1, 0.3  $\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ ), dimethylsulfoxide (DMSO) or normal saline (NS) were administrated in intragastric way from the second day for 14 days. After the last administration, 12 hours after fasting blood and heart were collected The indexes of whole heart and left ventricle were calculated, superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GSH-Px) activity and malondialdehyde (MDA) concentration in serum were measured. **Result:** It showed that the indexes of whole heart and left ventricle in Iso group were much bigger than control one, the activity of SOD and GSH-Px in serum was decreased, and the concentration of MDA in serum enhanced. However, DD improved these indexes. **Conclusion:** DD has a protection on rat's myocardial hypertrophy caused by Iso through enhancing the anti-oxidation activity of rats.

**[Key words]** daidzin; isopropylarterenol; myocardial hypertrophy; anti-oxidation

**[收稿日期]** 20121124(001)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(30560173)

**[第一作者]** 钟声, 主管药师, 从事临床药学研究, Tel: 13803587063

**[通讯作者]** \* 曾靖, 教授, 硕士生导师, 从事心、脑血管药理研究, Tel: 13879769873, E-mail: zengjing61@hotmail.com

心肌肥厚是心脏对慢性压力或容量超负荷产生的靶器官反应。异丙肾上腺素是 $\beta$ 肾上腺素受体激动药,可加快心率、加速传导,增加心肌耗氧量,cAMP生成和糖原合成增加,从而促进心肌细胞总蛋白和非收缩蛋白合成,心肌细胞肥大。研究表明,大豆苷元(daidzin, DD)对乳鼠心肌细胞过氧化氢损伤有保护作用<sup>[1]</sup>;笔者发现大豆苷元具有抗心律失常作用、耐缺氧作用、局部麻醉作用、对免疫器官的影响等<sup>[2-5]</sup>。大豆苷元是否能够通过升高机体的抗氧化能力从而起抗心肌肥厚作用未见报道。本实验采用异丙肾上腺素(Iso)制作大鼠心肌肥厚模型,通过观察大豆苷元对心肌肥厚时左心室质量指数及血清丙二醛(MDA)含量、超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性,证明其抗心肌肥厚作用。

## 1 材料

**1.1 药品** 大豆苷元(DD)由沈阳药科大学植化教研室提供,纯度为98%;实验前用二甲基亚砜(DMSO)溶解,使用时用双蒸水稀至所需浓度。

**1.2 试剂** MDA, SOD, GSH-Px检测试剂盒均购自南京建成生物工程研究所。异丙肾上腺素(Iso)注射针剂,上海禾丰制药有限公司,批号H31021344。

**1.3 仪器** 754N可见分光光度计(上海精密科学仪器有限公司);赛多利斯BS224S型电子天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司)。

**1.4 动物** 雄性SD清洁级大鼠购自江西中医学院实验动物中心,体重220~250 g,许可证号SCXK(赣)2005-0001,动物合格证号JZDW2006-076。

## 2 方法<sup>[6-9]</sup>

**2.1 动物分组与模型的建立** 健康雄性SD大鼠40只,随机分为5组,分别为对照组、心肌肥厚模型组、心肌肥厚+溶剂对照组(DMSO)、心肌肥厚+低浓度大豆苷元组、心肌肥厚+高浓度大豆苷元组。各组分别背部皮下注射同体积NS或Iso 1.0 mg·kg<sup>-1</sup>,每日1次,连续10 d,建立心肌肥厚动物模型。给Iso后第2天,对照组及模型组给生理盐水ip,溶剂对照组给同体积的大豆苷元溶剂ip,高、低剂量大豆苷元组分别给0.1, 0.3  $\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的大豆苷元腹腔注射,每日1次,连续14 d。

**2.2 心脏质量参数及左心室质量指数的测定** 末次给药后禁食12 h。大鼠称重,10%水合氯醛(3.0 mL·kg<sup>-1</sup>)麻醉,开胸取心脏,生理盐水洗净,滤纸吸干后,分别称全心重,左心室重,算出心脏质量参数及左心室质量指数:

$$\text{心脏质量参数} = \text{全心重}(\text{mg}) / \text{体重}(\text{g})$$

$$\text{左心室质量指数} = \text{左心室重}(\text{mg}) / \text{体重}(\text{g})$$

**2.3 血清SOD, GSH-Px活性及MDA含量测定** 大鼠麻醉后,腹腔静脉取血,静置,4℃, 2 000 r·min<sup>-1</sup> 10 min,分离血清。-80℃保存。严格按试剂盒要求测定血清SOD, GSH-Px活性及MDA含量。

**2.4 统计学方法** 所有数据用Prism 4.0统计软件进行单因素方差分析,组间两两比较用 $q$ 检验, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

## 3 结果

**3.1 对心肌肥厚大鼠心脏质量参数和左心室质量指数的影响** 0.1  $\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ 大豆苷元组能显著降低心脏质量参数和左心室质量指数( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ),见表1。

表1 大豆苷元对心肌肥厚大鼠心脏质量参数和左心室质量指数的影响( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 8$ )  $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$

| 组别 | 剂量/ $\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ | 全心重/体重                        | 左心室重/体重                       |
|----|--|-------------------------------|-------------------------------|
| 对照 | -                                      | 2.45 $\pm$ 0.08 <sup>2)</sup> | 1.88 $\pm$ 0.03 <sup>2)</sup> |
| 模型 | -                                      | 3.25 $\pm$ 0.07               | 2.55 $\pm$ 0.05               |
| 溶剂 | -                                      | 3.22 $\pm$ 0.07               | 2.54 $\pm$ 0.04               |
| DD | 0.1                                    | 2.80 $\pm$ 0.07 <sup>2)</sup> | 2.21 $\pm$ 0.02 <sup>1)</sup> |
|    | 0.3                                    | 3.17 $\pm$ 0.12               | 2.30 $\pm$ 0.03               |

注:与模型组相比<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup> $P < 0.01$ (表2~3同)。

**3.2 对心肌肥厚大鼠血清SOD活性、MDA含量的影响** 与模型组相比0.3  $\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的大豆苷元组血清SOD活性明显升高,0.1, 0.3  $\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的大豆苷元组血清MDA含量明显降低。见表2。

表2 大豆苷元对心肌肥厚时大鼠血清MDA含量和SOD活性的影响( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 8$ )

| 组别 | 剂量/ $\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ | SOD/U·mL <sup>-1</sup>        | MDA/nmol·L <sup>-1</sup>      |
|----|--|-------------------------------|-------------------------------|
| 对照 | -                                      | 156.2 $\pm$ 5.4               | 11.8 $\pm$ 0.03 <sup>2)</sup> |
| 模型 | -                                      | 145.5 $\pm$ 10.1              | 19.6 $\pm$ 2.4                |
| 溶剂 | -                                      | 162.3 $\pm$ 9.4               | 18.3 $\pm$ 2.2                |
| DD | 0.1                                    | 160.0 $\pm$ 9.6               | 12.2 $\pm$ 1.6 <sup>2)</sup>  |
|    | 0.3                                    | 197.8 $\pm$ 7.3 <sup>1)</sup> | 12.1 $\pm$ 1.8 <sup>2)</sup>  |

**3.3 对心肌肥厚大鼠血清GSH-Px活性的影响** 与模型组相比,0.1, 0.3  $\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的大豆苷元组GSH-Px活性显著升高( $P < 0.05$ ),见表3。

## 4 讨论

心肌肥厚是心脏对慢性压力或容量超负荷产生的靶器官反应,见于高血压、心脏病、肺动脉高压及慢性充血性心力衰竭等。心肌肥厚是以心肌细胞体积增大和蛋白质含量增多为主要特征的生长异常,

表 3 大豆苷元对心肌肥厚大鼠血清  
GSH-Px 活性的影响( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

| 组别 | 剂量/ $\mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$ | GSH-Px/ $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$ |
|----|--|---|
| 对照 | -  | 386.2 ± 14.3                            |
| 模型 | -  | 416.3 ± 22.1                            |
| 溶剂 | -  | 400.5 ± 24.6                            |
| DD | 0.1                                      | 496.7 ± 30.4 <sup>2)</sup>              |
|    | 0.3                                      | 521.6 ± 18.8 <sup>2)</sup>              |

是对各种心血管刺激因子如血流动力学负荷、生长因子以及激素等的适应性反应,但持续的心肌肥厚会导致失代偿而发生心衰和猝死。有研究表明,氧化应激是导致心血管系统结构、功能异常的重要原因之一<sup>[10]</sup>。近年来,氧化应激与心肌肥厚的关系受到了国内外越来越多学者的关注,有研究发现<sup>[11]</sup>氧化应激也可通过激活转录因子家族介导心肌肥厚,参与心肌肥厚的发生发展过程。另有研究表明<sup>[12]</sup>,氧自由基可通过氧化型低密度脂蛋白刺激 ATR 及其 mRNA 表达,也可通过刺激内皮素释放,使 Ang II 合成增加,从而促进血管平滑肌细胞增殖和心肌肥厚。

本实验结果显示,大豆苷元能抑制异丙肾上腺素所致的全心质量参数及左心质量指数的增大,表明大豆苷元具有抗心肌肥厚作用。SOD 及 GSH-Px 是体内作用较强的氧自由基清除酶类,实验结果显示,大豆苷元可使 SOD 及 GSH-Px 活性显著提高,提示大豆苷元可能通过提高机体的抗氧化能力而实现抗心肌肥厚作用,实验中发现的脂质过氧化的中间产物——丙二醛生成减少,也证实了这一点。

[参考文献]

[1] 许大庆,雷婕.大豆苷元对乳鼠心肌细胞过氧化氢

损伤的保护作用[J].宁夏医学杂志,2004,26(12):755.

[2] 叶和扬,邱峰,曾靖,等.大豆苷元抗心律失常作用的研究[J].中国中药杂志,2003,23(9):853.

[3] 曾靖,黄志华,邱峰,等.大豆苷元耐缺氧的实验研究[J].中国现代应用药学,2004,21(6):454.

[4] 曾靖,邱峰,叶和扬,等.大豆苷元局部麻醉作用的研究[J].赣南医学院学报,2004,24(6):637.

[5] 曾靖,邱峰,叶和扬,等.大豆苷元对免疫器官的影响[J].赣南医学院学报,2004,24(2):117.

[6] 黄志华,曾雪亮,裘莉莉,等.穿心莲内酯对异丙肾上腺素诱导的心肌肥厚大鼠血管活性物质的影响[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(12):166.

[7] 胡志苹,黄志华,曾靖,等.染料木素抗大鼠心肌肥厚作用及其与 ATPase 活性的关系[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(13):163.

[8] 刘光建,王璐,王菲菲,等.鱼腥草多糖对小鼠肝、肾、心肌和脑组织抗氧化作用的研究[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(8):207.

[9] 梁日欣,黄璐琦,刘菊福,等.药对川芎和赤芍对高脂血症大鼠降脂、抗氧化及血管内皮功能的实验观察[J].中国实验方剂学杂志,2002,8(1):43.

[10] Taniyama Y, Griendling K K. Reactive oxygen species in the vasculature: molecular and cellular mechanisms [J]. Hypertension, 2003, 42(6): 1075.

[11] Sawyer D B, Siwik D A, Xiao I, et al. Role of oxidative stress in myocardial hypertrophy and failure [J]. J Mol Cell Cardiol, 2002, 34: 379.

[12] Li D, Saldeen T, Romeo F, et al. Oxidized LDL up regulates angiotensin II type 1 receptor expression in cultured human coronary artery endothelial cells: The potential role of transcription factor NF- $\kappa$ B [J]. Circulation, 2000, 102(16): 1970.

[责任编辑 聂淑琴]