

青蒿素对猴心肌超微结构的影响

王德文 刘雪桐* (军事医学科学院放射医学研究所, 北京 100800)

摘要 恒河猴 im 青蒿素油悬剂, 剂量为 96 和 192 mg/kg/d × 14 d, 于末次给药后 3 d, 二组的心肌细胞糖原颗粒减少, 部分线粒体肿胀, 空泡变性, 或嵴凝聚均质化, 内质网扩张, 局灶性肌丝排列紊乱, 部分肌丝融合均质化, 明暗带消失, 严重者肌丝溶解坏死, 闰盘浆膜间隙增宽。剂量为 24 mg/kg/d 组中, 仅见线粒体肿胀和空泡变性。当给药后 35 d, 在 96 mg/kg/d 组中, 心肌病变明显减轻或消失, 在 48 mg/kg/d 组中则未见损伤。表明 im 大剂量青蒿素后, 早期可引起心肌超微结构的损伤, 然属于可逆性, 恢复较快。

关键词 青蒿素; 恒河猴; 心肌; 电镜; 亚急性毒性

1982年1月14日收稿 1983年2月8日修回

* 关明臣、高 洋、高卫国、王玉芝、肖 路、汪宝珍、刘建国协助工作

青蒿素是一种新型、有效的抗疟药物^(1,2), 然对该药毒副作用的了解尚少。本文介绍猴 im 青蒿素油悬剂后心肌超微结构病变的观察结果。

材料和方法

恒河猴 30 只, 年龄 3-6 岁, 体重 4.9 ± (SD) 0.8 kg, 随机分成 6 组: 青蒿素小剂量为 24 mg/kg/d; 中剂量为 48 mg/kg/d; 大剂量为 96 mg/kg/d; 特大剂量为 192 mg/kg/d; 悬浮剂对照组按特大剂量组容量的悬浮剂; 正常对照组不给任何处理。每组 4-6 只, ♀♂各半。

青蒿素为油悬剂,浓度是 150 mg/ml .悬浮剂为含苯酚(0.4%)和苯甲醇(2%)的花生油。每日im 1次,连续14 d. 猴子末次给药后3 d 和35 d 分别活杀(其中特大剂量组4只猴中有3只于末次给药后1-3 d 死亡)。肉眼和组织学观察心脏的基础上,对其中24只进行电镜观察。电镜标本除死亡例子死后立刻取材外,其他猴均在iv 硫贲妥钠深度麻醉下于左、右心室前壁下方的近内膜处取4块,经3.1% 戊二醛固定3-6 h,冲洗后再经1% 铁酸固定2 h,用乙醇脱水,环氧树脂GE-100包埋,LKB超

薄切片机切片,枸橼酸铅-醋酸铀复染,用JEM-6 c电子显微镜观察。

结 果

在中、大和特大剂量组末次给药后3 d,12只猴中有6只猴左心室扩张,1只猴两心室扩张。组织学检查6只猴心肌细胞(主要是内层心肌细胞和蒲肯野氏纤维)出现局灶性肌浆凝聚,胞核皱缩或浓缩,少数出现空泡变性,大剂量组有1只猴左心室内膜下发生小灶状出血。

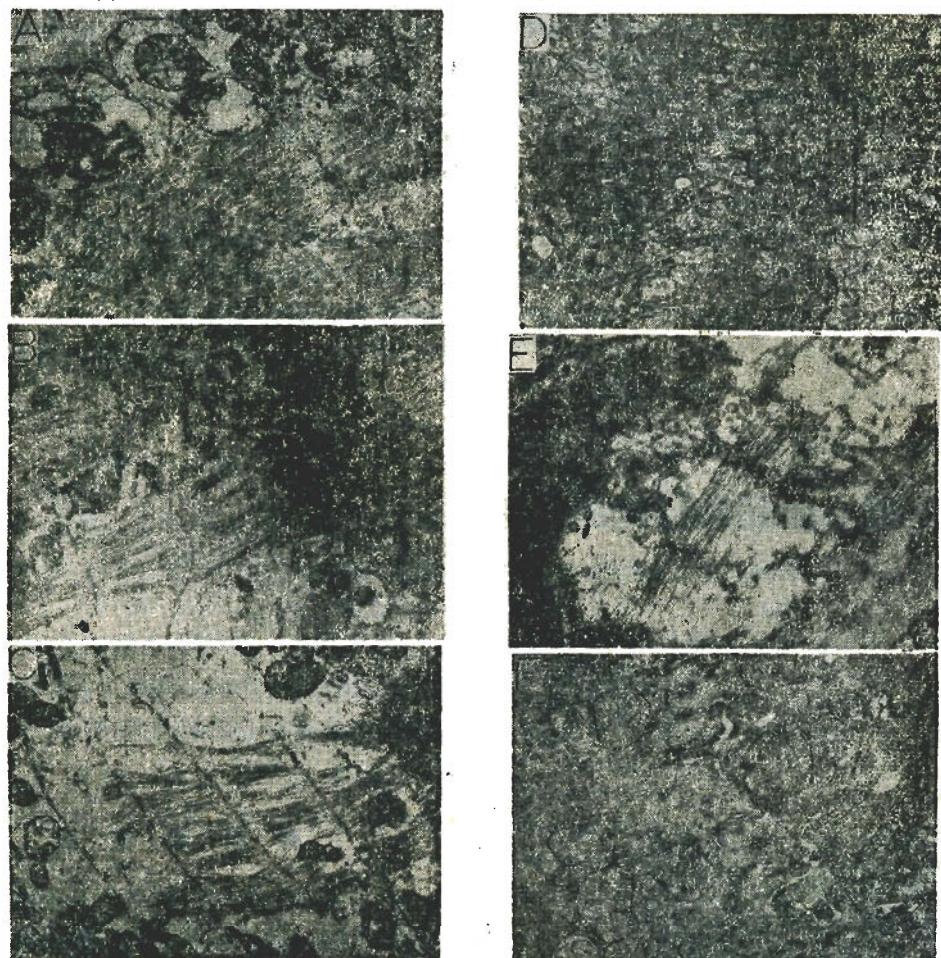


Fig 1. Electron microscopy of myocardium of rhesus monkeys after im qingfaosu suspensine in oil. A) Swelling and vacuolar degeneration of mitochondria on d 3 after $192\text{ mg/kg/d. } \times 30,000$. B) Derangement and some fusion of filaments, reduction of glycogen granules of myocardium on d 3 after $96\text{ mg/kg/d. } \times 32,000$. C) Obvious derangement of filaments, reduction of glycogen granules on d 3 after $96\text{ mg/kg/d. } \times 32,000$. D) Fusion and homogenization of filaments on d 3 after $192\text{ mg/kg/d. } \times 7,000$. E) Dissolution and necrosis of filaments on d 3 after $192\text{ mg/kg/d. } \times 32,000$. F) Extension of space of intercalated disks on d 3 after $96\text{ mg/kg/d. } \times 11,000$.

电镜观察于大剂量组(4只猴)和特大剂量组(2只猴)心肌细胞超微结构病变基本相似, 主要表现为糖原颗粒减少, 部分线粒体肿胀, 空泡变性, 外膜膨出, 有的线粒体嵴凝聚均质化, 内质网扩张, 局灶性肌丝排列紊乱, 每呈束状分隔排列, 束间距离较宽, 部分肌丝融合均质化, 明暗带消失。严重者(于特大剂量组)肌丝溶解坏死或断裂, 闰盘浆膜间隙每见增宽(图1), 细胞核外膜呈束状或齿状膨出, 毛细血管内皮细胞微饮泡增多。

小剂量组4只猴的心肌细胞病变明显减轻, 其中3只猴仅部分线粒体肿胀和空泡变性, 而肌丝和胞核未见病变, 1只猴除上述线粒体病変外, 于闰盘周有少肌丝融合, 轻度均质化。

悬浮剂对照组4猴中, 3猴心肌细胞超微结构无明显异常, 仅1猴心肌细胞部分线粒体肿胀和空泡变性。正常对照组4只猴心肌细胞均无异常发现。

末次给药后35d活杀猴的心肌变化肉眼和组织学检查未发现异常。在大剂量组2只猴中, 有1猴电镜观察到心肌细胞线粒体轻度肿胀和空泡变性, 少数肌丝轻度排列不整, 另1猴未见显著变化。中剂量组和悬浮剂对照组均与正常对照组(各2只猴)的心肌细胞无明显改变。

讨 论

当青蒿素油悬剂的im剂量达到96和192mg/kg/d, qd×14d, 于末次给药后3d, 猴心肌细胞(主要是内层心肌细胞和蒲肯野氏纤维)发生明显病変, 而于末次给药后35d, 则病変明显减轻或趋于恢复; 当青蒿素剂量降为24mg/kg/d时, 于末次给药后3d, 猴心肌细胞病変较轻。末次给药后35d, 剂量为48mg/kg/d组中, 心肌病変也已消失。这表明im青蒿素油悬剂后早期所出现的心肌细胞超微结构的损伤是可逆性的, 恢复致快, 与临床心电图、生化检查结果一致。

心电图检查发现, 于96和192mg/kg/d组

中, 猴心率减慢, 尤其在末次用药后2d为明显, 个别猴T波下降, 低电压。生化检查发现血清谷草转氨酶(SGOT)和肌酸磷酸激酶(CPK)值升高。上述各项指标的变化均反映心肌发生了损伤。然于末次用药后35d, 上述指标均恢复正常⁽³⁾。

心肌细胞富于糖原和线粒体, 且肌丝排列整齐, 从而保证了心肌的正常活动。当im大量或特大剂量青蒿素后, 引起经心肌细胞糖原减少, 线粒体肿胀和空泡变性, 表明心肌细胞的代谢过程发生障碍; 肌丝排列紊乱, 甚至凝聚均质化, 或溶解坏死, 致使心肌收缩力减弱; 闰盘浆膜间隙增宽, 可影响动作电位的迅速传播和冲动的传导, 妨碍心肌收缩的协调(闰盘浆膜间隙宽度对心肌功能有重要意义, 如闰盘解离是心脏机能严重障碍以至心衰的超微结构基础)^(4,5)。心肌的上述病変可引起严重的临床后果。在本次亚急性毒性实验中, 于192mg/kg/d组的4只猴中有3猴在末次用药后1-3d死亡。死亡原因均是在机体明显消瘦和衰竭基础上, 同时发生了严重的心肌损伤所致。这些死亡猴尸检中见左心室扩大, 心肌细胞和蒲肯野氏纤维肌浆凝聚, 空泡变性, 部分发生坏死, 而其他脏器并未发现严重的致死性病変⁽⁶⁾。

许多抗疟药物, 包括目前临床广为使用的氯奎和奎宁⁽⁷⁾, 近几年国外新发现和待推广的新药甲氟奎(mefloquine HCl)⁽⁸⁾, 均可引起心肌变性, 收缩力减弱, 传导受抑, 不应期延长, 甚至心动过缓。本文结果表明, 大剂量的青蒿素油悬剂于给药后早期, 也有类似的毒副作用。

致谢 承周金黄教授、陈德蕙和宋书元副教授审阅。

参 考 文 献

- 1 顾浩明、吕宝芬、瞿志祥。中国药理学报 1980年9月, 1(1): 48
- 2 Qinghaosu Antimalaria Coordinating Research Group. Chin Med J 1979 Dec; 92 (12): 811

3 宋书元、滕翁和、丁林茂、李培忠、王德文、王玉芝、唐佩炫、文庆成、刘雪桐。中国药学会全国药理学术会议论文摘要集(下)。哈尔滨,1982年9月:123-4

4 Weiss L, Greep RO, eds. *Histology*. 4th ed. NY: McGraw-Hill, 1977: 271-7

5 洪涛主编。生物医学超微结构与电子显微镜技术。

- 第1版。北京:科学出版社, 1980: 446-50
- 6 王德文、关明臣、刘雪桐。药学学报。待发表
- 7 上海第一医学院主编。医用药理学。第一版。北京:人民卫生出版社, 1977: 154-7
- 8 Mefloquine hydrochloride (WR 142490 HCl) Clinical Brochure. Washington: Walter Reed Army Institute of Research, 1978

Acta Pharmacologica Sinica 1983 Sep; 4 (3) : 191-194

EFFECT OF QINGHAOSU (ARTEMISININE) SUSPENSION IN OIL ON ULTRASTRUCTURE OF MYOCARDIUM IN RHESUS MONKEYS

WANG De-wen, LIU Xue-tong

(Institute of Radiation Medicine, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100800)

ABSTRACT Qinghaosu(artemisinine)suspension in oil was injected im to 30 rhesus monkeys qd × 14 d. Severe ultrastructural damages of myocardium were noticed in 192 and 96 mg/kg/d groups killed on d 3 after the last im. These involved obvious reduction of glycogen granules, swelling and vacuolar degeneration of some mitochondria, coacervation and homogenization of cristae, dilatation of endoplasmic reticulum, derangement, fusion and homogenization of filaments, even dissolution and necrosis in severe cases, and extension of space of

intercalated disks. There were only mild lesions in 24 mg/kg/d group, ie, swelling and vacuolar degeneration of mitochondria. In myocardium excised on d 35 after the last im, no damages were found. It is concluded that im qinghaosu suspension in oil above 96 mg/kg/d induced in the myocardium of rhesus monkeys transient ultrastructural damages which recovered within 5 weeks.

KEY WORDS qinghaosu (artemisinine); rhesus monkeys; myocardium; electron microscopy; subacute toxicity