

定心胶囊对房颤大鼠血清 D-二聚体的影响

王祺¹, 张艳^{2*}

(1. 辽宁中医药大学, 沈阳 110032; 2. 辽宁中医药大学附属医院, 沈阳 110032)

[摘要] 目的:通过探讨定心胶囊对房颤大鼠血清 D-二聚体含量的影响,揭示益气养阴活血中药预防和治疗房颤的作用机制。方法:选用体重在 200~250 g 的健康雄性 Wistar 大鼠,建立慢性房颤的动物模型。将造模成功的 30 只大鼠随机分为 3 组:模型组、定心胶囊治疗组(16.2 g·kg⁻¹·d⁻¹)和维拉帕米对照组(4.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹),另设一组正常对照组。用药 4 周后,观察各组房颤大鼠血清 D-二聚体的变化。结果:大鼠房颤模型组与正常对照组比较,血清 D-二聚体的含量明显增加($P < 0.05$)。定心胶囊治疗组和维拉帕米对照组与模型组比较,可以明显地降低血清中 D-二聚体的含量($P < 0.05$)。定心胶囊治疗组与维拉帕米对照组对房颤大鼠血清中 D-二聚体的改善程度相比前者优于后者($P < 0.05$),有统计学意义。结论:定心胶囊能够明显降低房颤大鼠血清 D-二聚体的水平,是防治房颤的有效药物。

[关键词] 定心胶囊;房颤;D-二聚体

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)11-0243-03

Experimental Study on Effective Therapy of D-D for Dingxin Capsule to Rats of Atrial Fibrillation

WANG Qi¹, ZHANG Yan^{2*}

(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China;

2. The Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China)

[Abstract] **Objective:** The aim of this study is to develop the effective therapy on Dingxin capsule for D-dimer(D-D) of atrial fibrillation. To reveal the mechanism of Chinese medicine with the effects of nourishing Qi and Yin and activating blood in the prevention and treatment of Atrial Fibrillation (AF). **Method:** Forty rats were randomized to 4 groups: normal group, model group, Dingxin capsule curatio group, verpamil intervention group. The level of D-D of AF rats were measured. **Result:** With the comparison of treating group and model group, the level of D-D in treating group lowed obviously ($P < 0.05$). Both of them had statistic significance. Both Dingxin capsule group and Verpamil intervention group could low the level of D-D, but Dingxin capsule group is better. **Conclusion:** Dingxin capsule could correct the level of D-D in AF rats. D-D played important role in the pathogenesis of AF.

[Key words] Dingxin capsule; atrial fibrillation; D-dimer

心房纤颤(AF)是临床最常见的心律失常之一,

具有较高的发病率、致残率和致死率。血栓栓塞是房颤常见的并发症之一,探讨中医药预防和治疗房颤具有重要意义。本实验采用益气养阴活血中药定心胶囊干预房颤大鼠,通过观测房颤大鼠血清中 D-二聚体的变化,揭示定心胶囊预防和治疗房颤的作用机制,从而为房颤的预防与治疗提供科学依据。

1 材料

1.1 动物 选择体重 200~250 g 健康雄性 Wistar 大鼠 100 只,合格证号为 SCXK(辽)2003-0009。

[收稿日期] 20101231(009)

[基金项目] 辽宁省教育厅课题(202153332)

[第一作者] 王祺,博士研究生,副主任医师,研究方向:中西医结合治疗心血管疾病, Tel: 13940305669, E-mail: qiqitem@yahoo.cn

[通讯作者] *张艳,教授、主任医师,博士生导师,研究方向:中医药防治心脑血管疾病, Tel: 13889299805, E-mail: yanzhang1016@126.com

1.2 定心胶囊 定心胶囊组成为生地黄、人参、黄芪、制甘草等 8 味中药,由辽宁中医药大学附属医院药剂科制成定心胶囊蒸馏水溶液。

1.3 试剂 *D*-二聚体试剂盒购自苏州大学血栓与止血研究室,批号 MB0311。

2 方法

2.1 房颤大鼠模型的建立 采用氯化钙-乙酰胆碱混合液以鼠尾静脉给药的方式建立房颤的动物模型^[1]。取 1 只大鼠,称重,用 3% 的戊巴比妥钠 30 mg·kg⁻¹ 进行腹腔注射麻醉,待老鼠昏迷后将其仰卧位固定在木板上,先描记大鼠的正常心电图(记录标准肢导联),将其尾部的鳞毛刮干净后注射氯化钙-乙酰胆碱混合液 1 mL·kg⁻¹ (每 1 mL 中含 Ach 33 μg, CaCl₂ 10 mg,新鲜配制),用针形电极刺入四肢,描记大鼠此时的心电图(记录标准肢导联)。共有 90 只大鼠按此方法每日给药,分笼饲养,常规喂养饲料与水,连续给药 4 周后,停药做心电图(记录标准肢导联)。心电图有典型房颤改变为房颤成功模型,随机选择 30 只大鼠列入实验对象(图 1)。



图 1 定心胶囊对大鼠心电图的影响

A. 大鼠造模前; B. 造模后; C. 给药后 4 周

2.2 分组及给药 造模成功 30 只大鼠,随机分为房颤模型组、益气养阴活血中药定心胶囊治疗组、西药维拉帕米对照组,共 3 组,平均每组 10 只大鼠,加上没有进行造模处理的正常对照组 10 只大鼠一共为 4 组。正常组、模型组每日 1 次灌服同等容积的生理盐水;益气养阴活血中药治疗组,每日灌服 1 次相当于 16.2 g·kg⁻¹ 生药的定心胶囊;西药对照组,每日灌服 1 次相当于 4.5 mg·kg⁻¹ 生药的维拉帕米;共用 4 周后测定各项指标。

2.3 指标的测量 各组动物用药 4 周后,用 3% 戊巴比妥钠 40 mg·kg⁻¹ 腹腔注射麻醉下开胸取左心室腔血 2 mL,注入试管中,摇匀 4 ℃ 3 000 r·min⁻¹ 离心 10 min,取血清用放射免疫法测定 *D*-二聚体。

2.4 数据处理 所有计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组

间比较用方差分析,采用 SPSS 11.0 统计软件包进行数据分析, $P < 0.05$ 具有显著性差异。

3 结果

3.1 大鼠一般状况的比较 正常组大鼠状态良好,神态正常,身体活动灵活,呼吸平稳,毛色纯白,皮毛光滑润泽。造模后房颤大鼠可见精神欠佳,喜倦卧,呼吸频率加快,爪子与口唇有青紫色,皮毛不如术前光滑润泽。给药 4 周后,益气养阴活血中药定心胶囊组,西药维拉帕米对照组的大鼠状态明显好转,食欲增加,活动灵活;模型组状态较前欠佳。提示定心胶囊组和维拉帕米组都能改善大鼠的一般状态。因在用药过程中有大鼠死亡,故每组随机选择 8 只进行指标的测定。

3.2 各组大鼠血清中 *D*-二聚体含量 由表 1 可见模型组与正常组比较($P < 0.05$),模型组大鼠血清 *D*-二聚体较正常组升高,且有统计学意义。中药组和西药组与模型组比较($P < 0.05$),有统计学意义,且中药组和西药组比较,中药组优于西药组($P < 0.05$)。在本实验显示,模型组血清 *D*-二聚体高于正常组并有统计学意义,说明房颤时血清 *D*-二聚体水平升高,而益气养阴活血中药定心胶囊确实能够下调血清 *D*-二聚体水平,且较西药组明显。

表 1 各组大鼠血清中 *D*-二聚体的含量($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	D-D
正常	-	259.88 ± 52.79
模型	-	356.72 ± 44.84 ¹⁾
定心胶囊	16.2	285.76 ± 103.28 ²⁾
维拉帕米	0.004 5	337.19 ± 30.44 ^{3,4)}

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.05$;与模型组比较²⁾ $P < 0.05$;与中药组比较³⁾ $P < 0.05$;与模型组比较⁴⁾ $P < 0.05$ 。

4 讨论

心房纤颤是临床上最常见的一种心律失常,是其他所有心律失常总和的 2 倍。房颤患者存在着不同程度的血栓前状态(PTS),PTS 是一个十分复杂的病理过程,有关房颤 PTS 的确切机制尚不完全明确,其可能机制为:扩大的左心房是 PTS 形成的场所。房颤时心房不规则运动引起内膜损伤,组织因子释放,激活外源性凝血系统。房颤时心房内血流紊乱缓慢,可使血小板聚集及频繁撞击,使血小板功能明显激活。故可知血小板激活,凝血、纤溶系统改变参与房颤发生、发展过程。

D-二聚体是反映凝血系统活性的敏感指标,是

PTS的一个可靠标志物。它是由凝血酶作用于纤维蛋白原,使其成为纤维蛋白单体,后者在钙离子及凝血13因子存在的情况下形成交联的纤维蛋白凝块。D-二聚体就是纤溶酶作用于交联的纤维蛋白所形成的特异性产物。因此,血清D-二聚体的升高既表示凝血酶增加也表示继发性纤溶酶形成,是PTS的分子标志物。有报道,既然,D-二聚体是交联纤维蛋白的降解产物而非纤维蛋白单体的降解产物,则D-二聚体的升高很可能表明已形成了不易辩认的血栓。所以检测D-二聚体的水平对预防和治疗房颤有重要意义。

中医将房颤归属于心悸、怔忡、促、疾、雀啄、晕厥的范畴内。祖国医学认为心房颤动的发生常与心胆气虚、心血不足、心阳衰弱、水饮内停、瘀血阻络等因素有关。其病机主要为本虚标实,尤以本虚为病机关键^[2]。心房纤颤发生后,特别是心室率快速而可致心房血流瘀滞,容易招致心房腔内血栓形成^[3]。

定心胶囊是由制甘草汤化裁而来的,由生地黄、制甘草、人参、黄芪等8味中药组成,诸药合用有益心气助心阳,滋阴养心血,通血脉复心脉之效,使心脉平复房颤减少或消失^[4]。现代药理学研究,定心胶囊有很好的抗心律失常作用。前期实验已证明定心胶囊通过降低血清中TXB₂,MMP-9及P-选择

素的含量,减低血小板活化,从而达到防治房颤的目的^[5-6]。本实验结果表明,定心胶囊能够明显降低房颤大鼠血清中D-二聚体的含量,有效改善凝血、纤溶系统状态。进一步证明定心胶囊能够有效预防和治疗房颤,减少房颤后血栓发生的机率,为益气养阴活血中药预防和治疗房颤提供了科学的实验依据。

[参考文献]

- [1] 戚文航.心房颤动基础研究和临床治疗新观点[J].中华心血管病杂志,2002,30(10):B577.
- [2] 伏新顺.复律汤合参麦注射液治疗房颤96例[J].辽宁中医杂志,2000,27(2):71.
- [3] 黄惠芝,范林香.补虚化痰重镇法为主治疗老年病因不明性房颤[J].实用医学杂志,1999,15(7):596.
- [4] 季芳,张艳.房颤大鼠血清MMP-9的水平及定心胶囊干预作用[J].中华中医药学刊,2007,25(3):518.
- [5] 张彦,张艳,杨硕,等.定心胶囊对房颤大鼠血栓素B2及基质金属蛋白酶9的影响[J].实验研究,2009,16(2):26.
- [6] 张艳,柳士博,胡晓红.定心胶囊对房颤大鼠P-选择素影响的实验研究[J].中华中医药学刊,2007,25(1):12.

[责任编辑 邹晓翠]

简 讯

据中国高等学校自然科学学报研究会、中国科学技术期刊编辑学会2009年统计结果报道,2008年《中国实验方剂学杂志》登载的学术论文中,有224篇被美国化学文摘(CA)收录,标志着《中国实验方剂学杂志》已成为CA在国内的主要统计源期刊之一,也标志着该杂志的学术水平又迈上了一个新台阶。

在此,谨向热心于《中国实验方剂学杂志》审稿、组稿工作的人员表示衷心感谢,向各学术论文作者对《中国实验方剂学杂志》工作支持表示诚挚谢意!