

# 心得快胶囊治疗药物诱发大鼠心动过缓的实验研究

王迪生\*

(安徽蚌埠医学院第二附属医院, 安徽 蚌埠 233040)

**[摘要]** 目的: 验证心得快(XDK)抗心动过缓的有效性并研究其作用机制。方法: 利用 $\beta$ 受体阻断剂普萘洛尔(Pro)、钙离子拮抗剂维拉帕米(Ver)和M受体激动剂乙酰胆碱(Ach)致实验大鼠心动过缓, 后用XDK予以治疗。每个模型中设空白对照(生理盐水)和阳性对照(阿托品); 测定大鼠心肌细胞内丙二醛(MDA)和一氧化氮(NO)含量。结果: XDK 3个剂量组(40mg、80mg、160mg·kg<sup>-1</sup>)均可显著抑制Pro或Ver致大鼠心率(HR)减慢, 还可显著降低iv Ver后大鼠死亡率; XDK中大剂量组(80mg、160mg·kg<sup>-1</sup>)可明显缩短Ach致大鼠HR减慢时间。结论: XDK对不同类型的心动过缓均有明显的治疗作用, 其作用机理可能是对抗NO等自由基对HR的影响和心肌细胞的损伤; 稳定心肌细胞钙离子等通道稳定性, 适度地增加Ca<sup>2+</sup>内流; 增强心肌 $\beta$ 受体和CAMP系统的反应性。

**[关键词]** 心动过缓; 心得快(XDK); 实验

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2006)02-0059-03

心得快(XDK)是我院中医临床验方, 由黄芪、淡附片、黄连单味中药饮片浓缩干粉和红参、冬虫夏草生药细粉经制剂加工制成的胶囊剂, 用于治疗心动过缓。心得快在多年临床使用的基础上, 抓住心动过缓的主要矛盾, 运用合理的治疗原则——温阳补气, 心肾同治, 功效确切。

心动过缓系心阳虚(心阳衰微)所致, 心阳衰微时副交感神经-M受体cGMP系统功能偏亢。因此, 心阳虚所致的心动过缓与乙酰胆碱-M受体-cGMP-Ca<sup>2+</sup>系统有关(或与在功能上与该系统相互拮抗的肾上腺素- $\beta$ 受体-cGMP-Ca<sup>2+</sup>系统有关)。为验证并探讨XDK的抗“心阳衰微”所致的心动过缓功效, 我们进行了相关的药理实验。

## 1 实验材料

药品 XDK: 由蚌埠医学院第二附属医院研制,

**[收稿日期]** 2004-11-05

**[通讯作者]** 王迪生, Tel: (0552) 3922547

全方由黄芪、淡附片、黄连、冬虫夏草和红参组成。制剂中选取适量黄芪、淡附片和黄连 3 种单味中药饮片浓缩干粉(江阴天江药业有限分司生产,批号:0102064);另取冬虫夏草和红参适量,粉碎成 80 目细粉,置烘干箱内 90℃灭菌;5 种药物粉末混合均匀过 40 目筛,填充 0 号硬胶囊。每粒胶囊含量重 0.35g(相当于含生药黄芪 1g、淡附片 0.1g、黄连 0.5g、冬虫夏草 0.004g、红参 0.1g)。该制剂符合安徽省药检所审核的蚌埠医学院第二附属医院 XDK 质量标准。实验中将胶囊内棕色粉末倒出,用生理盐水(NS)调成混悬液。

其它药品 普萘洛尔片(Pro, 10mg):汕头金石制药总厂出品,批号:010918;阿托品片(Atr, 0.3mg):南京第三制药厂出品,批号:010815;乙酰胆碱(Ach, 粉剂):上海试剂三厂出品,批号:020223;维拉帕米片(Ver, 40mg):江苏方强制药厂出品,批号:010418;生理盐水(NS):安徽医科大学第一附属医院药剂科提供,批号:010727。

动物 SD 大鼠,雌雄各半,由安徽医科大学动物科提供,动物合格证号:皖医实动准第 02 号。

主要仪器 TSH-400 低速离心机,40~200mL 及 200~1000mL 移液器,79-2 磁力加热搅拌器,756MC 紫外可见分光光度计,A-1004 电子分析天平,JJW-5R 交流稳压电源,XS-1 心电示波器,联想启天 4000 微型计算机,ESG-6511 心电图机也均为国内正规生产厂家提供。

## 2 实验方法

**2.1 动物模型** 本实验选择了维拉帕米(Ver)模型,普萘洛尔(Pro)模型和乙酰胆碱(Ach)模型。Ver 系  $Ca^{2+}$  拮抗剂,Ver 模型是目前现代医学常用的慢性心律失常模型,也是中药药理学建立“心阳衰微”模型的方法之一<sup>[1]</sup>。Pro 系  $\beta$  受体阻断剂,可阻止腺苷酸环化酶(Ac)的激活,使钙离子通道开放概率变小;致心率减慢,Pro 是中药药理学建立与心动过缓有关动物模型的方法之一<sup>[2]</sup>。Ach 系 M 胆碱能神经的递质,作用于 M 受体,使 cAMP/cGMP 比值减小,致心率减慢,Ach 也是中药药理学建立与心动过缓有关动物模型的方法之一<sup>[3]</sup>。Ver 模型、Pro 模型和 Ach 模型分别从  $Ca^{2+}$ 、 $\beta$  受体和 M 受体(或 cAMP 和 cGMP)等方面观察 XDK 是否具有广泛的抗心动过缓的功效。

**2.2 剂量** 每个动物模型中 XDK 设立三个剂量组

$40mg \cdot kg^{-1}$ ,  $80mg \cdot kg^{-1}$ ,  $160mg \cdot kg^{-1}$ , 各组大鼠灌胃(ig)给药。

**2.3 对照组** 每个模型中又设立 2 个对照组,空白对照和阳性对照。空白对照用盐水(NS),阳性对照采用阿托品(Atr)。阳性对照组 ig Atr  $0.3mg \cdot kg^{-1}$ 。

**2.4 统计方法及数据处理** 在整个动物实验中,采用心率(HR)为计量指标。各组实验数据均以均值加减标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,计量资料组间比较采用 student' t 检验。

**2.5 Pro 模型实验** SD 大鼠,体重 200~300g,随机分组,♀ ♂各半,分成正常大鼠、模型对照、Atr 和 XDK 3 个剂量共 6 组,除正常大鼠外,各组大鼠上午灌胃(ig) Pro  $15mg \cdot kg^{-1}$ ,下午分别灌胃(ig) NS、Atr 和各剂量的 XDK,1 次  $\cdot d^{-1}$ ,连续 7d,末次给受试药后 2h,ig Pro,0.5h 时测各鼠心电图(ECG),持续 30'~60',比较各鼠心率的变化。

**2.6 Ver 模型实验** SD 大鼠 50 只,体重 200~300g,随机分成 Ver 模型组、Atr 和 XDK 3 个剂量共 5 组,每组 ♀ ♂各半,各组大鼠分别给予 ig NS、Atr 和各剂量 XDK,1 次  $\cdot d^{-1}$ ,连续 7d,末次给药 2h 后,水合氯醛( $300mg \cdot kg^{-1}$ )麻醉,测各鼠心电图(ECG),持续 30'~60',记录 ECG 后 iv Ver  $5mg \cdot kg^{-1}$ ,2min 后再次 iv Ver  $5mg \cdot kg^{-1}$ ,比较 iv Ver 前后心率的变化及动物存活情况。

**2.7 Ach 模型实验** SD 大鼠,♀ ♂各半,体重 200~300g,分组给药同上,即各组大鼠分别 ig NS、Atr 和各剂量 XDK,1 次  $\cdot d^{-1}$ ,连续 7d,末次给药 2h 后,水合氯醛( $300mg \cdot kg^{-1}$ )麻醉后,用心电图监测仪观察大鼠心电活动情况,观察 iv Ach 后心率减慢持续时间。

## 3 实验结果

**3.1 Pro 模型实验结果** 实验结果如表 1 所示,Pro 可明显减慢大鼠心率,与 Atr 一样,XDK( $40mg$ 、 $80mg$ 、 $160mg \cdot kg^{-1}$ )可显著抑制 Pro 致大鼠心率减慢,与 Pro 模型组比较, $P < 0.01$ 。

表 1 心得快胶囊对 Pro 致大鼠心率减慢作用影响( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 9$ )

| 组别        | 剂量/ $mg \cdot kg^{-1}$ | 心率/ $b \cdot min^{-1}$ |
|-----------|------------------------|------------------------|
| 正常大鼠组     | —                      | 415 ± 42               |
| Pro 模型对照组 | —                      | 296 ± 32 <sup>1)</sup> |
| 阿托品阳性药组   | 0.3                    | 334 ± 17 <sup>2)</sup> |
| 心得快胶囊组    | 40                     | 363 ± 29 <sup>2)</sup> |
|           | 80                     | 373 ± 51 <sup>2)</sup> |
|           | 160                    | 407 ± 36 <sup>2)</sup> |

注:与正常大鼠组比较,<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ;与 Pro 对照组比较,<sup>2)</sup>  $P < 0.01$ 。

**3.2 Ver 模型实验结果** 实验结果如表 2、3 所示,

与 Ver 模型组比较 XDK 在 40~ 160mg·kg<sup>-1</sup> 范围可抑制 Ver 致大鼠心率减慢, 在 80、160mg·kg<sup>-1</sup> XDK 两剂量组大鼠死亡率明显低于对照组。

表 2 心得快胶囊对 Ver 致大鼠心率减慢作用影响( $\bar{x} \pm s$   $n=10$ )

| 模型组别      | 剂量<br>(mg·kg <sup>-1</sup> ) | 心率/b·min <sup>-1</sup> |                              |                             |                              |
|-----------|------------------------------|------------------------|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
|           |                              | iv Ver 前               | iv Ver 后 2min                | 再次 iv Ver 2min              | 5min                         |
| Ver 模型对照组 | —                            | 432 ± 93(10)           | 193 ± 59(10) <sup>2)</sup>   | 164 ± 46(8) <sup>2)</sup>   | 138 ± 57(5) <sup>2)</sup>    |
| 阿托品阳性药组   | 0.3                          | 460 ± 57(10)           | 231 ± 65(10)                 | 181 ± 76(8) <sup>2)</sup>   | 200 ± 73(5) <sup>2)</sup>    |
| 心得快胶囊组    | 40                           | 442 ± 74(8)            | 250 ± 44(8) <sup>1,2)</sup>  | 205 ± 49(7) <sup>2)</sup>   | 201 ± 44(7) <sup>1,2)</sup>  |
|           | 80                           | 425 ± 72(10)           | 269 ± 58(10) <sup>1,2)</sup> | 197 ± 57(10) <sup>2)</sup>  | 208 ± 43(10) <sup>1,2)</sup> |
|           | 160                          | 493 ± 31(8)            | 269 ± 62(8) <sup>1,2)</sup>  | 237 ± 60(8) <sup>1,2)</sup> | 242 ± 68(8) <sup>1,2)</sup>  |

注: 与同期 Ver 模型对照组比较, <sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ; 与 iv Ver 前比较, <sup>2)</sup>  $P < 0.01$  (括号内为动物样本数, 实验中有的组大鼠有个别死亡)。下同。

表 3 心得快胶囊对 Ver 致大鼠心率减慢后死亡率的影响( $\bar{x} \pm s$   $n=10$ )

| 组别        | 剂量/mg·kg <sup>-1</sup> | 死亡数 $n$         |
|-----------|------------------------|-----------------|
| Ver 模型对照组 | —                      | 5               |
| 阿托品阳性药组   | 0.3                    | 5               |
| 心得快胶囊组    | 40                     | 1               |
|           | 80                     | 0 <sup>1)</sup> |
|           | 160                    | 0 <sup>1)</sup> |

**3.3 Ach 模型实验结果** 实验结果如表 4 所示: XDK 组(80mg·kg<sup>-1</sup> 和 160mg·kg<sup>-1</sup>) 及 Atr 可显著缩短 Ach 致大鼠心率减慢作用持续时间。

表 4 心得快胶囊对 Ach 致大鼠心率减慢持续时间的影晌( $\bar{x} \pm s$   $n=10$ )

| 组别      | 剂量/mg·kg <sup>-1</sup> | 心率减慢持续时间/min            |
|---------|------------------------|-------------------------|
| Ach 模型组 | —                      | 3.6 ± 1.6               |
| 阿托品阳性药组 | 0.3                    | 1.6 ± 0.5 <sup>1)</sup> |
| 心得快胶囊组  | 40                     | 2.9 ± 1.2               |
|         | 80                     | 2.0 ± 0.5 <sup>1)</sup> |
|         | 160                    | 1.8 ± 0.6 <sup>1)</sup> |

#### 4 讨论

综上所述, 在动物实验中 XDK 在一定的剂量范围对钙离子拮抗剂(Ver)  $\beta$  受体阻断剂(Pro) 和乙酰胆碱(Ach) 所致的心动过缓有明显对抗效果; 钙离子拮抗剂  $\beta$  受体阻断剂(Pro) 和乙酰胆碱(Ach) 所致的心动过缓均有心阳虚的特点。XDK 能有效地对抗 Pro 和 Ach 所致的心动过缓表明, XDK 具有温阳补气的功效, 对心阳虚, 心气虚所致的心动过缓有标本兼治作用, 心得快方解也说明了这一功效。

以上的研究结果为 XDK 治疗心动过缓的进一步开发和研究提供了理论和实验基础。

#### [参考文献]

- [1] 康永, 王红梅, 刘光珍, 等. 中药药理学[M]. 北京: 科技出版社, 2001, 90.
- [2] 沈映君, 马世平, 邓文龙, 等. 中药药理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000, 535.
- [3] 竺心影. 药理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1987, 57-60.