

# 心律安口服液抗心律失常作用的实验研究

申春梯<sup>1</sup>, 朱雄华<sup>2</sup>, 曹伟春<sup>2</sup>, 许惠琴<sup>3</sup>, 卢金福<sup>3</sup>, 郝海平<sup>3</sup>, 金艳<sup>3</sup>

(1. 南京中医药大学常州附属医院, 江苏 常州 213003;

2. 常州市卫生局, 江苏 常州 213003; 3. 南京中医药大学, 江苏 南京 210000)

**摘要:** 研究心律安口服液抗大鼠、家兔心肌缺血及抗心律失常作用。方法: 用氯化钡、乌头碱致大鼠心律失常, 大鼠冠状动脉结扎致心律失常, 电刺激致家兔心律失常, 模型观察心律安口服液对大鼠、家兔心律失常的保护作用。结果: 心律安各剂量组能明显降低电刺激对家兔所致的室颤发生率, 降低冠脉结扎再灌注大鼠的心律失常; 延长氯化钡、乌头碱所致大鼠室速、室颤和死亡时间。结论: 心律安口服液能拮抗心肌缺血和心律失常, 尤对室性早搏有较好的疗效。

**关键词:** 心律安口服液; 心律失常; 实验研究

中图分类号: R285.5 文献标识码: B 文章编号: 1005-9903(2002)06-0041-03

心律失常是心血管病中常见的难治疾病之一, 抗心律失常药物一直是治疗快速心律失常的主要手段, 综合临床应用抗心律失常药物的实践, 人们提出并强调了抗心律失常西药致心律失常的作用, 所以抗心律失常的中药开发已逐步被人们认识。心律安口服液是笔者的临床经验方, 对室性早搏有较好的临床效果, 为了进一步证实其效果, 我们进行了相关的实验研究, 现将部分实验结果报告如下。

## 1 材料

**1.1 动物** Sprague-Dawley (SD) 大鼠、青紫蓝家兔, 均由南京中医药大学动物实验中心提供, 合格证: 苏动(质): 97003。

**1.2 药物组成及制备** 心律安口服液由莲子芯 (Gaertn) 麦冬 (Ker-Gawl)、五味子 (Baill)、竹叶卷心 (Brongn)、苦参 (Sophorafla vescons) 等五味药组成, 按 1: 4: 2: 2: 2 的比例称重, 莲子芯、麦冬、五味子、竹叶卷心水提浓缩至清膏, 苦参酸水提取, 合并浓缩至清膏, 醇沉液挥尽 ETOH, 水析至足量, 静置沉淀, 上清液压滤后灌封, 消毒, 包装即得, 成品调节 pH 范围 4~7。每毫升含生药量 2.9g, 由常州市中医院制剂中心提供。盐酸普罗帕酮片, 江苏鹏鹞药业有限公司, 批号: 000313。

**1.3 试剂及仪器** 氯化钡, 中国上海兴达化工试剂厂, 批号: 980901。乌头碱 (ACONITINE), Sigma chemical co. 水合氯醛, 中国上海制剂一厂, 批号: 911028。

乌拉坦, 曹阳第二化工厂, 批号: 97102。氢氧化钠, 上海试剂四厂, 批号: 20000210。盐酸, 南京化学试剂厂, 批号: 970322。ECG-5611 型心电图机, NIHON KOHDEN CORPORATION。TXTOI 型微型灌注泵, 上海医疗器械厂。DH-150 型呼吸机, 浙江大学医学仪器厂。YC-1 电子刺激器, 成都仪器厂。万用表, 上海求精仪表厂。

## 2 方法

**2.1 氯化钡致大鼠心律失常** 选取 SD 大鼠 40 只, ♀ ♂ 各半, 体重 200~240g, 随机分为 5 组, 各组每日灌胃给药 1 次, 连续给 5 日。末次给药 30min 后, 按文献<sup>[2,3]</sup>, 用 10% 的水合氯醛 300mg/kg 腹腔注射麻醉后, 仰位固定于鼠台上, 描记一段正常心电图 II 导联。股静脉注入氯化钡 2mg/kg (5 秒内注射完), 同时描记心电图 II 导联, 分别记录室性早搏 (VPB)、室速 (VT)、室颤 (VF) 出现的时间及心律恢复或死亡的时间。

**2.2 乌头碱致大鼠心律失常** 选取 SD 大鼠 40 只, ♀ ♂ 各半, 体重在 180~220g 左右, 随机分为 5 组, 各组每日灌胃给药 1 次, 连续给药 5d。末次给药后 30min 后, 按文献<sup>[1]</sup> 用 10% 的水合氯醛 300mg/kg 腹腔注射麻醉后, 仰位固定于鼠台上, 描记一段正常心电图 II 导联, 股静脉插管, 开动微型灌注泵给予乌头碱 (乌头碱的浓度为 101g/ml, 速度为 0.28ml/min), 同时监测心电图, 分别记录 VPB、VT、VF 及死亡出现的时间, 并折算成相应的乌头碱的剂量。

**2.3 结扎冠状动脉大鼠心律失常<sup>[1,4]</sup>** 选取 SD 大鼠 60 只, ♀ ♂ 各半, 体重为 210~250g, 随机分为 5

收稿日期: 2002-04-01

基金项目: 江苏省科委科研基金课题: 苏科计 (1996·284 号文)

组, 各组每日灌胃给药 1 次, 连续给药 5d。末次给药后 30min, 用 25% 的乌拉坦 1.2~ 1.5g/kg 的剂量腹腔注射, 麻醉后仰位固定于鼠台上, 措记一段正常心电图 II 导联。分离气管, 接人工呼吸机。在第 3~ 4 肋间开胸, 剪断第 4 肋骨, 暴露心脏并剪破心包膜。在心脏左冠状动脉前降支起始端约 2mm 处进针并置 - 1 号丝线, 稳定 10min 后, 再将一长 1cm, 内径为 3mm 的塑料胶管和动脉一起结扎。随后开始每分钟记录一次心电图, 连续记录 30min。然后沿塑料胶管剪断丝线, 使其再灌注, 以上每分钟记录一次心电图, 连续记录 40min, 观察大鼠心律失常发生的情况。

**2.4 电刺激致家兔心律失常的试验<sup>[4,5]</sup>** 取青紫蓝家兔 24 只, 1.8~ 2.5kg, 雌雄兼用, 随机分成 4 组, 用 25% 乌拉坦 1g/kg 麻醉家兔, 背位固定后用 I 导联记录正常心电图。气管插管, 开胸, 剪开心包膜, 并与胸壁缝合, 以充分暴露心脏。电子刺激器参数的设置: 周期 15ms, 脉宽 10ms。刺激时间为 20s。每次刺

激电压增加 0.5~ 1V, 刺激结束立即记录心电图, 以出现锯齿形波作为室颤的标志, 找出致颤阈。然后十二指肠给药, 并于给药后 30、60、90、120min 时, ①测量并记录原阈电压时电刺激致家兔室颤的动物数; ②若原阈电压时刺激未见家兔室颤, 则逐渐增加电压值, 直至出现家兔室颤, 记录阈值提高的电压值。

### 3 结果

**3.1 对氯化钡致大鼠心律失常的保护作用** 实验空白对照组在静脉注射 2mg/kg 的氯化钡后约在 4.8s 左右出现早搏 (VPB), 随后出现室速 (VT) 和心室颤动 (VF), 2min 后相继死亡。而心律安组和普罗帕酮组则推迟 VPB、VT、VF 和死亡的发生时间, 同时加快了心律恢复的时间, 经统计学处理, 与空白对照组比较具有明显的差异 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 表明了心律安对氯化钡所致的大鼠心律失常有一定的保护作用, 见表 1、表 2。

表 1 心律安对静注 2mg/kg 氯化钡致大鼠心律失常的保护作用 ( $n = 8$ )

组别	剂量 ( $g \cdot kg^{-1}$ )	心律失常出现时间(s)				
		早搏	室速	室颤	死亡发生时间	心律复常时间
空白对照组	-	4.9 ± 0.2	7.7 ± 0.2	14.6 ± 0.5	136.2 ± 13.2	-
普罗帕	0.16	4.8 ± 0.4	18.7 ± 1.5 <sup>*</sup>	-	-	288.8 ± 15.4
心律安 I 组	5	5.0 ± 0.2	7.8 ± 0.5	15.3 ± 0.5 <sup>*</sup> (n = 7)	155.0 ± 9.6 <sup>**</sup> (n = 6)	265.0 ± 5.0 (n = 2)
心律安 II 组	10	4.6 ± 0.2	9.7 ± 0.6 <sup>**</sup>	18.2 ± 0.7 <sup>**</sup> (n = 5)	210.0 ± 10.0 <sup>**</sup> (n = 2)	268.3 ± 21.1 (n = 6)
心律安 III 组	20	4.9 ± 0.2	8.8 ± 0.3 <sup>**</sup>	16.3 ± 0.8 <sup>**</sup> (n = 6)	136.7 ± 9.4 (n = 6)	385.0 ± 5.0 (n = 2)

注: 与空白对照组比较<sup>\*</sup>  $P < 0.05$ ; <sup>\*\*</sup>  $P < 0.01$ 。

表 2 心律安对氯化钡致大鼠心脏室颤、死亡动物数和心律恢复动物数的影响 ( $n = 8$ )

组别	室颤动物数	死亡动物数	恢复动物数
	n (%)	n (%)	n (%)
空白对照组	8 (100)	8 (100)	0 (0)
普罗帕酮组	0 (0) <sup>**</sup>	0 (0) <sup>**</sup>	8 (100) <sup>**</sup>
心律安 I 组	7 (87.5)	6 (75.0)	2 (25.0)
心律安 II 组	5 (62.5)	2 (25.0) <sup>*</sup>	6 (75.0) <sup>*</sup>
心律安 III 组	6 (75.0)	6 (75.0)	2 (25.0)

**3.2 对乌头碱致大鼠心律失常的保护作用** 心律安三个剂量组的数据经统计学处理均能明显地推迟 VPB、VT、VF 和大鼠的死亡时间, 提高大鼠对乌头碱的耐受剂量, 与空白对照组比较有明显差异 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 表明心律安能对抗乌头碱致大鼠心

律失常的作用, 见表 3。

**3.3 对结扎冠状动脉所致大鼠心律失常的保护作用** 大鼠心脏缺血再灌注能造成各种类型的心律失常, 其中较为常见的是室性早搏、房室传导阻滞。在给予心律安后, 大鼠心律失常发生率降低, 其中以大剂量组较明显, 与空白对照组比较差异有显著性 ( $P < 0.05$ ), 表明心律安对冠脉结扎再灌注致大鼠心律失常具有保护作用, 见表 4。

**3.4 对电刺激致家兔心律失常的保护作用** 心律安大、小剂量组和普罗帕酮组能在给药后降低家兔室颤的动物数, 也能提高致家兔室颤的电压值, 经统计学分析, 与空白对照组比较具有显著性差异 ( $P < 0.05$ ), 表明心律安能对电刺激引起的家兔室颤有一定的保护作用, 见表 5、表 6。

表 3 心律安口服液对乌头碱致大鼠心律失常的保护作用(n= 8)

组别	剂量 (g·kg <sup>-1</sup> )	乌头碱的剂量(μg/kg)			
		早搏	室速	室颤	死亡
空白对照组	-	3.2±0.1	3.9±0.2	10.0±0.7	15.1±0.6
普罗帕酮组	0.16	6.8±0.6**	8.5±0.7**	16.4±0.6*	30.7±1.7**
心律安 I 组	5	3.4±0.6	4.0±0.4	12.9±1.0**	15.3±1.3
心律安 II 组	10	3.5±0.2**	6.2±0.6**	11.3±0.8**	20.3±1.3**
心律安 III 组	20	4.8±0.2**	6.8±0.4**	12.3±0.5**	21.8±1.1**

表 4 心律安对冠脉结扎再灌注致大鼠心律失常的保护作用

组别	剂量 (g·kg <sup>-1</sup> )	动物数 (只)	心律失常发 生数(只)	心律失常 发生率(%)
空白对照组	10	11	9	81.8
普罗帕酮组	0.16	9	5	55.6
心律安 I 组	5	10	5	50.0
心律安 II 组	10	10	5	50.0
心律安 III 组	20	9	2*	22.2

表 5 心律安对电刺激致家兔心律失常的保护作用(n= 6)

组别	剂量 (g·kg <sup>-1</sup> )	给药后阈电压时室颤发生动物数(只)			
		30min	60min	90min	120min
空白对照组	-	6	5	4	5
普罗帕酮组	0.025	1*	1	-	-
心律安 I 组	5	4	4	2	4
心律安 II 组	10	2	3	2	1

表 6 心律安对电刺激致家兔室颤的保护作用( $\bar{x} \pm s, n= 6$ )

组别	剂量 (g·kg <sup>-1</sup> )	阈电压 (V)	阈值提高百分率(%)			
			30min	60min	90min	120min
空白对照组	-	5.3±1.9	0±0	3.0±7.4	7.9±14.6	1.1±2.6
普罗帕酮组	0.025	5.6±1.7	67.1±50.8*	54.5±42.4*	-	-
心律安 I 组	5	4.8±2.1	28.9±30*	30.4±32.0	24.2±23.3	23.3±40.8
心律安 II 组	10	5.3±1.8	13.2±23.3	12.0±13.4	7.2±12.0	1.9±4.5

## 4 讨论

4.1 临床用 I 类抗心律失常药物非但不能改善病的预后,反而显著增加了患者猝死和病死率<sup>[6]</sup>;因而我们从中医的发病机理思考,心律失常属中医心悸范畴,多因气阴两虚或心肾不交所致,但最为核心的特点是“热”,《温病条辨》中清宫汤由莲子芯、麦冬、五味子、竹叶卷心组成,清心除烦,本方由此而来,其中君药莲子芯,味苦寒,有清心去热的功效;吴鞠通云:“莲心,由心走肾,能使心火下通于肾,又回环上升,能使肾水上潮于心”。莲子芯的药理作用提示:甲基莲心碱具有较广泛的抗心律失常作用,其作用与降低心肌自律性、兴奋性及延长不应期有关;本实验提示:心律安口服液和心律平一样对氯化钡及乌头碱致大鼠心律失常和用电刺激家兔致心律失常具有保护作用,尤其是大剂量心律安组不但能明显推迟大鼠、家兔早搏、室速、室颤和死亡时间,还加快了心律恢复时间。

4.2 心律安对冠脉结扎再灌注致大鼠心脏缺血的

心律失常有明显的保护作用,说明心律安有抗心肌缺血及再灌注心律失常的作用,其机理有待进一步探讨。

### 参考文献:

- [1] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 人民卫生出版社, 1993. 733.
- [2] 陈一岳, 江涛, 柳楨锋. 哌唑嗪在不同实验模型上抗心律失常的作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 1993, 7(4): 278.
- [3] 夏国瑾, 刘玉芬, 吕富华, 等. 甲基莲心碱对实验性心律失常的影响[J]. 同济医科大学学报. 1986. 15(3): 200-203.
- [4] 徐叔云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学(第 2 版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1994. 1017.
- [5] 罗尊敬, 周乐全, 周欣欣. 复脉汤抗心律失常的实验研究[M]. 广州中医药大学学报, 1996, 13(2): 40-42.
- [6] 胡大一, 许玉韵. 心律失常药物治疗的现状与展望[J]. 中国实用内科杂志, 1999, 19(9): 515-517.