

# 抗纤益心浓缩丸对心律失常动物模型影响的实验研究

王振涛<sup>1</sup>, 李东洋<sup>2</sup>, 常红波<sup>2</sup>, 韩丽华<sup>1</sup>, 吴鸿<sup>1</sup>, 柴松波<sup>1</sup>

1. 河南省中医院心血管科, 河南 郑州 450002; 2. 河南中医药大学, 河南 郑州 450046

[摘要] 目的: 观察抗纤益心浓缩丸对实验性心律失常的影响, 探讨其抗心律失常的作用机制。方法: 取 100 只昆明小鼠和 50 只 Wister 大鼠, 分别随机分为模型组、普萘洛尔组、抗纤益心浓缩丸高剂量组、抗纤益心浓缩丸中剂量组、抗纤益心浓缩丸低剂量组。各药物组给予相应剂量药物灌胃, 每天灌胃 1 次, 连续 7 天, 末次灌胃 1 h 后, 复制氯仿诱发小鼠心室纤颤模型和乌头碱诱发大鼠室性早搏模型, 观察抗纤益心浓缩丸对小鼠心室纤颤发生率及大鼠室早潜伏期、持续时间的影响。结果: 氯仿诱发小鼠室颤实验: 与模型组比较, 抗纤益心浓缩丸高、中、低剂量组及普萘洛尔组小鼠室颤率显著降低, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ )。乌头碱诱发大鼠室早实验: 与模型组比较, 普萘洛尔组、抗纤益心浓缩丸高剂量组、抗纤益心浓缩丸中剂量组大鼠室早潜伏期较长, 室早持续时间较短, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ )。与普萘洛尔组比较, 抗纤益心浓缩丸低剂量组大鼠室早潜伏期较短, 室早持续时间较长, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。结论: 抗纤益心浓缩丸能预防氯仿诱发小鼠室颤, 对其具有保护作用。对乌头碱诱发大鼠室早, 抗纤益心浓缩丸能够延长室早潜伏期和缩短室早持续时间, 具有拮抗大鼠室早的作用。

[关键词] 心律失常; 抗纤益心浓缩丸; 氯仿; 乌头碱; 动物实验; 小鼠; 大鼠

[中图分类号] R541.7; R285.5 [文献标志码] A [文章编号] 0256-7415 (2017) 08-0008-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2017.08.003

## Kangxian Yixin Concentrated Pills Can Prevent Experimental Arrhythmia in Animal Model

WANG Zhen-tao, LI Dong-yang, CHANG Hong-bo, HAN Lihua, WU Hong, CHAI Song-bo

Abstract: Objective: To observe the effect of Kangxian Yixin concentrated pills on experimental arrhythmia, and to discuss the mechanism of Kangxian Yixin concentrated pills for anti-arrhythmia. Methods: Selected 100 Kunming mice and 50 Wister rats, and divided them into model group, propranolol group, Kangxian Yixin concentrated pills high dosage group, Kangxian Yixin concentrated pills middle dosage group, Kangxian Yixin concentrated pills low dosage group. Each group was given corresponding amount of medicine by gavage once a day and for seven days continuously. One hour after the last gavage, chloroform was used to induce the model of ventricular fibrillation, and aconitine was used to induce the model of ventricular premature beat. Observed the effect of Kangxian Yixin concentrated pills on the incidence of ventricular fibrillation as well as the latency and duration of ventricular premature in rats. Results: In the experiment of ventricular fibrillation induced by chloroform, the incidence of ventricular fibrillation in mice of Kangxian Yixin concentrated pills high, middle and low dosage groups and propranolol group were significantly reduced when compared with that in the model group, differences being significant ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ). In the experiment of ventricular premature beat induced by aconitine, comparing with those in the model group, the latency of ventricular premature in rats of propranolol group and Kangxian Yixin concentrated pills high and middle dosage groups was longer, while the duration of ventricular premature in rats was shorter, differences being significant ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ). Comparing with those in propranolol group, the latency of ventricular premature in rats of Kangxian Yixin concentrated pills low dosage group was shorter, while the duration of ventricular premature in rats was longer, differences being significant ( $P < 0.01$ ). Conclusion: Kangxian Yixin concentrated pills can prevent ventricular fibrillation induced by chloroform in mice and have protective effect on ventricular fibrillation. As for ventricular premature beat in rats induced by aconitine, Kangxian Yixin concentrated pills can extend the latency and shorten the duration, which manifeste the antagonistic effect on ventricular premature beat in rats.

Keywords: Arrhythmia; Kangxian Yixin concentrated pills; Chloroform; Aconitine; Animal experiment; Mice; Rats

[收稿日期] 2017-03-06

[基金项目] 河南省科技创新人才计划项目 (144200510016)

[作者简介] 王振涛 (1962-), 男, 主任医师, 教授, 主要从事中医药防治心血管疾病研究。

抗纤益心浓缩丸是本院临床经验方,由红参、黄芪、丹参、茯苓、泽兰、益母草、白术、升麻、麦冬组成,是在抗纤益心方基础上化裁组方而成,具有益气升阳、活血利水的功效。课题组前期研究表明,抗纤益心方应用于扩张型心肌病的气虚血瘀证患者,在改善临床症状、血流动力学、心功能及抑制心室重构等方面均取得良好疗效<sup>[1]</sup>。本研究采用氯仿诱发小鼠室颤(室颤)及乌头碱诱发大鼠室性早搏(室早)模型<sup>[2]</sup>,观察抗纤益心浓缩丸对动物心律失常的影响,并探讨其抗心律失常作用机制,为今后临床应用提供实验依据。

## 1 材料与方

1.1 实验动物 昆明小鼠100只,体质量(33±5)g,雌雄各半,许可证号:11400700142529;健康成年Wister大鼠50只,体质量(250±22)g,雌雄各半,许可证号:11400700139218,均由北京维通利华生物技术有限公司提供。

1.2 药物与试剂 抗纤益心浓缩丸,河南中医药大学药学院制剂室提供(批号:20151030);盐酸普萘洛尔片,江苏亚邦爱普森药业有限公司(批号:1501028);氯仿,烟台市双双化工有限公司(批号:20140701);水合氯醛,郑州派尼有限公司生产;乌头碱,中国药品生物制品检定所(批号:15121111)。

1.3 实验仪器 电子天平(启东友铭衡器有限公司);精密电子天平(北京赛多利斯,精确度1/100000);精密酸度计(上海精密科学仪器有限公司);BL-420F生物机能实验系统(成都泰盟科技有限公司)。

1.4 氯仿诱发小鼠室颤实验 取昆明种小鼠100只,适应性饲养5天后,随机分为5组,模型组、普萘洛尔组、抗纤益心浓缩丸高剂量组、抗纤益心浓缩丸中剂量组、抗纤益心浓缩丸低剂量组,每组20只。普萘洛尔组给予2 mg/(kg·d)的普萘洛尔灌胃,抗纤益心浓缩丸高、中、低各剂量组分别给予27.2 g/(kg·d)、13.6 g/(kg·d)、6.8 g/(kg·d)的抗纤益心浓缩丸灌胃,模型组每天灌胃与治疗组同等容积的生理盐水,每天灌胃1次,连续7天,末次用药1h后,将小鼠移入含有4 mL氯仿棉球的500 mL倒置烧杯内(每换1只小鼠添加氯仿1 mL),至小鼠呼吸停止后,立即沿胸骨左缘剖开胸腔,观察小鼠心脏跳动节律,以确定是否发生室颤,记录室颤动物数,计算室颤发生率。

1.5 乌头碱诱发大鼠室早实验 取Wister大鼠50只,适应性饲养5天后,随机分为5组,模型组、普萘洛尔组、抗纤益心浓缩丸高剂量组、抗纤益心浓缩丸中剂量组、抗纤益心浓缩丸低剂量组,每组10只。普萘洛尔组给予2 mg/(kg·d)的普萘洛尔灌胃,抗纤益心浓缩丸高、中、低各剂量组分别给予18.8 g/(kg·d)、9.4 g/(kg·d)、4.7 g/(kg·d)的抗纤益心浓缩丸灌胃,模型组每天灌胃与治疗组同等容积的生理盐水,每天灌胃1次,连续7天,末次用药1h后,腹腔注射4%的水合氯醛(8 mL/kg)麻醉完全后,仰卧固定于鼠板上,四肢皮下插好针

型电极,并连接于BL-420F生物机能实验系统,显示II导联心电图(见图1),心电稳定后,舌下静脉注射乌头碱(20 μg/kg),5 s内注射完,立即观察II导联心电图变化,记录大鼠室早(见图2)的出现及终止时间,计算大鼠室早潜伏时间和持续时间。



图1 正常大鼠心电图

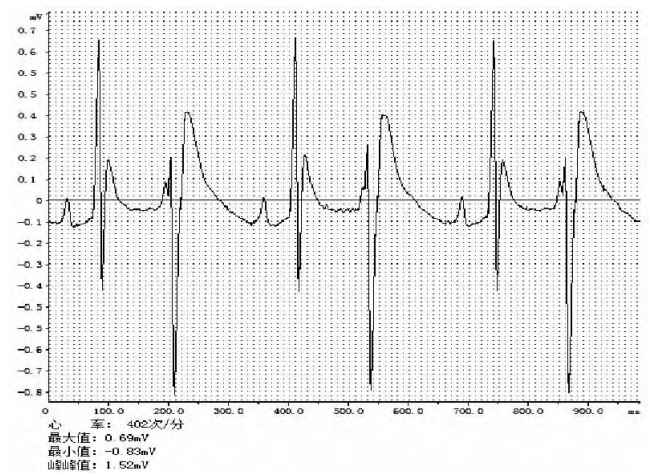


图2 大鼠室性早搏心电图

1.6 统计学方法 采用SPSS19.0统计软件分析处理,计数资料采用 $\chi^2$ 检验,组间率比较采用Fisher确切概率法,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示。多组间比较,若方差齐,用方差分析,若方差不齐则用非参数检验,两组间比较用 $t$ 检验。

## 2 结果

2.1 各组小鼠室颤结果比较 见表1。与模型组比较,抗纤益心浓缩丸高、中、低剂量组及普萘洛尔组室颤率显著降低,差异均有统计学意义( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ )。

2.2 各组大鼠室早结果比较 见表2。与模型组比较,普萘洛尔组、抗纤益心浓缩丸高剂量组、抗纤益心浓缩丸中剂量组大鼠室早潜伏期较长,室早持续时间较短,差异均有统计学意义( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ )。与普萘洛尔组比较,抗纤益心浓缩丸

低剂量组室早潜伏期较短,室早持续时间较长,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。

表1 各组小鼠室颤结果比较

组别	n	室颤		室颤率(%)
		阳性	阴性	
模型组	20	17	3	85
普萘洛尔组	20	4	16	20
抗纤益心浓缩丸高剂量组	20	3	17	15
抗纤益心浓缩丸中剂量组	20	6	14	30
抗纤益心浓缩丸低剂量组	20	11	9	55

与模型组比较,① $P < 0.05$ ,② $P < 0.01$

表2 各组大鼠室早结果比较( $\bar{x} \pm s$ ) min

组别	n	室早潜伏期	室早持续时间
模型组	10	3.09 ± 1.70	73.35 ± 7.60
普萘洛尔组	10	9.31 ± 3.03	56.97 ± 12.37
抗纤益心浓缩丸高剂量组	10	10.53 ± 4.16	49.49 ± 14.44
抗纤益心浓缩丸中剂量组	10	7.37 ± 2.86	62.74 ± 10.09
抗纤益心浓缩丸低剂量组	10	4.19 ± 2.17	70.84 ± 9.98

与模型组比较,① $P < 0.05$ ,② $P < 0.01$ ;与普萘洛尔组比较,③ $P < 0.01$

### 3 讨论

目前认为,氯仿诱发室颤机制可能与刺激植物性神经及其递质释放或肾上腺髓质分泌大量儿茶酚胺,激活肾上腺素 $\beta$ 受体有关<sup>[6]</sup>,而氯仿对心肌的直接作用使心室不应期不规则延长,复极不均一性增加<sup>[7]</sup>。乌头碱诱发心律失常的机制较为复杂,可直接作用于心肌细胞,激活快 $\text{Na}^+$ 通道,加速离子内流,促使细胞膜去极化<sup>[8]</sup>,同时能够提高心房传导阻滞和房室束—浦肯野氏纤维系统等快反应细胞的自律性,形成一源性或多源性异位节律而诱发心律失常<sup>[9]</sup>。

抗纤益心浓缩丸是在抗纤益心方基础上化裁组方而成。课题组前期研究表明,抗纤益心方对扩张型心肌病大鼠模型心室重构具有抑制作用,同时可以改善大鼠心功能<sup>[3-5]</sup>。本研究采用氯仿诱发小鼠室颤和乌头碱诱发大鼠室早模型,进一步探讨其在抗心律失常方面可能作用机制。

本实验研究结果表明,抗纤益心浓缩丸能有效预防氯仿诱发的小鼠室颤,降低小鼠室颤发生率,对其具有保护作用;同时显示抗纤益心浓缩丸对乌头碱引发的大鼠室早,能明显延长其潜伏期,显著缩短其持续时间,具有一定的拮抗作用,且具有剂量依赖性。说明抗纤益心浓缩丸可能通过调节 $\text{Na}^+$ 通道,抑制 $\text{Na}^+$ 内流,降低心肌快反应细胞自律性和调节机体植物神经紊乱,降低儿茶酚胺敏感性,阻滞 $\beta$ 受体而发挥抗心律失常作用。

### [参考文献]

- [1] 曾垂义,王振涛,韩丽华.扩张型心肌病的中医药治疗[J].中华中医药杂志,2012,27(10):2590-2592.
- [2] 徐叔云,卞如濂,陈修.药理实验方法学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2002:1173-1174.
- [3] 王振涛,韩丽华,柴松波,等.抗纤益心方对扩张型心肌病心力衰竭大鼠心肌基质金属蛋白酶-1及其抑制剂表达的影响[J].中医杂志,2011,52(16):1406-1408.
- [4] 王振涛,韩丽华,朱明军,等.抗纤益心方对扩张型心肌大鼠心肌、型胶原mRNA表达的影响[J].中成药,2009,31(10):1496-1500.
- [5] 王振涛,韩丽华,朱明军,等.抗纤益心方对扩张型心肌病大鼠心肌细胞凋亡及Bax、Bcl-2蛋白表达的影响[J].中华中医药杂志,2009,24(2):152-155.
- [6] 李冀,何增芬,马育轩,等.乌腺金丝桃与丹参抗实验性快速心律失常的配伍研究[J].中医药信息,2013,30(6):19-21.
- [7] 文莉,周颖,周威,等.藜芦各提取物抗实验性心律失常活性研究[J].中国医院药学杂志,2009,29(3):191-194.
- [8] 沈琳,孟祥敏,孙丽华,等.复律宁颗粒对乌头碱及氯化钙诱发大鼠心律失常的保护作用[J].上海中医药大学学报,2013,27(3):92-94.
- [9] 范晓艳,杨传华,陆峰,等.快律宁对实验性心律失常的干预作用[J].山东中医杂志,2014,33(3):213-215.

(责任编辑:冯天保,郑锋玲)