宁心律康颗粒抗心律失常作用研究

★ 张敬杨* 龙子江** 余燕 金花荣 王芳 （安徽中医学院药理教研室 合肥 230038）

摘要：目的：通过宁心律康颗粒对乌头碱诱发的大鼠心律失常模型以及对冠状动脉结扎诱发的犬心律失常模型的作用，研究宁心律康的抗心律失常的作用。方法：①一次静注乌头碱复制大鼠心律失常模型，记录出现室性早搏、室性心动过速的出现时间以及心室颤动的发生率。②结扎犬冠状动脉左前降支1/3处复制犬心律失常模型，记录心律失常的潜伏期、出现心律失常后的心电图心律失常评分以及室性心动过速和心室颤动的发生率。结果：①宁心律康能明显推迟大鼠室性早搏、室性心动过速的出现时间，减少心室颤动的发生率；②宁心律康能明显推迟犬冠状动脉结扎后心律失常的出现时间，减少心律失常的分值以及降低室性心动过速和心室颤动的发生率。结论：宁心律康具有良好的抗实验性心律失常作用。

关键词：宁心律康颗粒；抗心律失常；乌头碱；大鼠；冠脉结扎；犬
中图分类号：R 285.5 **文献标识码**：A

●实验研究●

Anti-arrhythmic Effects of NXLK Granule

ZHANG Jing-yang, LONG Zi-jiang, YU Yan, JIN Hua-rong, WANG Fang
Department of pharmacology, Anhui College of Tranditional Chinese Medicine, Hefei 230038

Abstract: Objective: To obeserve NXLK granule's effect of anti-arrhythmia through the aonitine-induced arrhythmia model in rats, as well as coronary artery ligation induced arrhythmia model of the dogs. Methods: Intravenous injection aconitine copy arrhythmia model in rats, record the appear times of ventricular premature and ventricular tachycardia, as well as the emergence rate of ventricular fibrillation. Ligate left anterior descending coronary artery copy arrhythmia model in dogs, record the incubation period of arrhythmia, after

体液因素相关，如抗利尿激素等。AQP是一组对水有高度选择性的细胞膜转运蛋白，是跨膜水转运的重要通道，迄今为止已在哺乳动物体内发现了13种水通道蛋白（AQP0～AQP12），其中对AQP-1的分子结构研究得最为清楚。AQP-1在质膜中以四聚体的形式存在，每个单体都由6个贯穿膜两面的长α螺旋构成基本骨架，其间还有两个嵌入但不贯穿膜的短α螺旋[3]。每个单体蛋白的中空部分都形成具有高度选择性的通道，只允许水分子跨膜运输而不允许带电质子或其他离子通过，在功能上都可以作为一个独立水通道。梁棋等[4]最近研究发现，AQP1在大鼠腹膜主要表达在毛细血管及小静脉的内皮细胞上，间皮细胞上仅有微量表达，大鼠腹膜上AQP1表达减少，说明腹膜毛细血管及小静脉对腹水的主动重吸收能力减弱，从而导致腹水的形成。

本研究发现甘遂半夏膏治疗肝硬化腹水的利水机制可能是通过上调腹膜上水通道蛋白1的表达，增强腹膜毛细血管及小静脉的内皮细胞对腹水的主动重吸收，从而减少腹水的生成。

参考文献

[1] Dender BM, Smith BL, Kuhajda FP, et al. Identification, purification and partial characterization of a novel Mr28000 integral membrane protein from erythrocytes and renal tubules [J]. J Biol Chem, 1988, 263(30): 15 634－15 642.
[2] A gre P, Sasaki S, Chrispeels MJ. Aquaporins: a family of water channel proteins [J]. American Journal of Physiolo gy-Renal Physiology, 1993, 265(3): 461.
[3] 隋海心，任罡. 水分子通道蛋白的结构与功能[J]. 化学进展，2004, 16(2): 145－152.
[4] 梁棋，徐三荣，刘伟，等. 水通道蛋白-1在肝硬化腹水大鼠腹膜上的表达[J]. 中华医学杂志，2005,（85）: 1027－1030.

（收稿日期：2009-07-11）

* 作者简介：张敬杨（1985－），男，安徽中医学院07级中药学硕士研究生。
** 通讯作者：龙子江（1957－），男，教授，硕士生导师，研究方向：中药复方对心血管疾病的治疗作用，（Tel）：0551－5169216，E-mail：lzjyls@163.com

江西中医学院学报 Journal of Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine
http://www.ajutcm.com

the emergence of arrhythmia, calculate the ECG score, count the incidence of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation. Results: The NXLK granule could significantly delay the emergence time of rat's ventricular premature and ventricular tachycardia, and reduce the incidence of ventricular fibrillation; The NXLK granule could significantly delay the emergence time of dog's arrhythmia induced by ligate left anterior descending coronary artery, reduce the arrhythmia score and reduce the incidence of ventricular tachycardia、ventricular fibrillation. Conclusion: NXLK granule has anti-arrhythmic effects against experimental arrhythmia.

Key words: NXLK granule; Anti-arrhythmic; Aconitine; Rat; LAD ligation; Dog

心律失常是临床常见病,美国每年心脏猝死的发生数在18万至42万之间,心脏猝死的主要原因是室性心动过速(VT)和心室颤动(VF)[1]。目前临床常用的抗心律失常西药在治疗心律失常的同时均有一定致心律失常作用、对于患者生存率改善不明显。中药复方治疗心律失常通过多靶点、多途径产生作用,且毒副作用小,成为抗心律失常药开发的亮点[2]。宁心律康(NXLK)颗粒是按照中医理论配伍的复方制剂,主要由人参、丹参、麦冬、酸枣仁、龙骨等组成,具有益气养阴、养血安神、定悸复脉的作用,主治气阴两虚、心血不足所致各种心律失常。本实验通过复制大鼠和犬心律失常模型来研究其抗心律失常作用。

1 材料和方法

1.1 药品 宁心律康颗粒,由安徽中医学院药理教研室提供;稳心颗粒,山东步长制药有限公司生产;乌头碱,成都曼思特生物科技有限公司生产;乌拉坦,上海青析化工有限公司生产;戊巴比妥钠,北京化学试剂有限公司分装。

1.2 动物 Wistar大鼠50只,180~220 g,雌雄各半,由南京医科大学动物中心提供,合格证号:SCXK(苏)2002-0031;beagle犬30只,8~12 kg,雌雄各半,由安徽长临河医药科技有限公司提供,合格证号:SCXK(皖)2006-002。

1.3 仪器 XD-7100单道心电图机,上海高技术有限公司生产;HX-300动物呼吸机,成都泰盟科技有限公司生产。

1.4 方法

1.4.1 对乌头碱诱发的大鼠心律失常模型的影响 Wistar大鼠50只,180~220 g,雌雄各半,分为5组,即模型组(等容量蒸馏水)、稳心颗粒组(4.86g生药/kg)、宁心律康小剂量组(2.25 g生药/kg)、中剂量组(4.5 g生药/kg)、大剂量组(9 g生药/kg),每组10只,雌雄各半,除模型组外,各组给予相应药物3天,末次药后30 min,用20%乌拉坦麻醉,接心电图机,记录正常心电图,各鼠按0.2 ml/100g舌静脉迅速注入0.002%乌头碱,记录心电图,记录室性早搏(VP),室性心动过速(VT)出现的时间,并统计心室颤动(VF)的发生率。

1.4.2 对犬冠状动脉结扎心律失常的影响 beagle犬30只,共分为5组,即模型组(等容量蒸馏水)、阳性药物组(1.44 g生药/kg)、宁心律康小剂量组(0.667 g生药/kg)、中剂量组(1.334 g生药/kg)、大剂量组(2.668 g生药/kg),每组6只。用0.8%戊巴比妥钠麻醉犬,分离气管,接动物呼吸机,开胸,剪开心包,暴露心脏,制作心包摇篮,记录正常心电图。各犬经十二指肠给予相应药物,模型组犬给予等容量蒸馏水。药后30 min,参照文献[3]方法,结扎冠状动脉左前降支1/3处,心电图监测,当出现室性心律失常时,记录出现的潜伏期,同时继续记录心电图,计算心律失常评分[4],并统计室性心动过速以及心室颤动的发生率。

1.4.3 统计学分析 实验数据用SPSS13.0统计软件处理,以 $\bar{x} \pm s$ 表示。乌头碱诱发大鼠心室颤动(VF)的发生率及冠脉结扎致犬室性心动过速(VT)、心室颤动(VF)的发生率组间比较采用 χ^2 检验,其他指标组间比较均采用 t 检验。

2 结果

2.1 宁心律康对乌头碱诱发的大鼠心律失常模型的作用

与模型组相比,宁心律康小、中、大剂量组以及稳心颗粒组均能推迟大鼠室性早搏、室性心动过速的出现时间,并降低心室颤动的发生率。其中,稳心颗粒组、宁心律康中剂量组、大剂量组有显著性差异($P<0.05$)。结果见表1。

表1 宁心律康抗乌头碱诱发心律失常的作用($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	n	剂量/g·kg	出现时间/s		VF发生率(%)
			VP	VT	
模型组	10	等容量	16.72±7.24	39.07±11.76	80
稳心颗粒组	10	4.86	26.1±9.86*	59.9±15.82*	20**
NXLK小量组	10	2.25	20.3±7.04	46.44±14.69	70
NXLK中量组	10	4.50	26.65±9.68*	58.78±19.08*	50
NXLK大量组	10	9.00	33.04±19.8*	71.23±16.7**	30*

与模型组相比,* $P<0.05$,** $P<0.01$。

2.2 宁心律康对犬冠状动脉结扎心律失常的作用

宁心律康能显著延长冠状动脉结扎后心律失常的出现时间(与模型组相比,$P<0.05$),减少出现心律失常后的心律失常分值,降低室性心动过速(VF)、心室颤动(VT)的发生率($P<0.05$),具有明

江西中医学院学报 Journal of Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine
http://www.ajutcm.com

显的抗冠状动脉结扎致心律失常的作用。结果见表2、表3。

表2　宁心律康对冠状动脉结扎致犬心律失常潜伏期以及心律失常评分的影响($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	n	剂量/g·kg	心律失常潜伏期/min	分值(分)
模型组	6	等容量	8.4 ±3.87	6.40 ±3.21
稳心颗粒组	6	1.440	17.9 ±2.82**	2.41 ±0.55*
NXLK 小量组	6	0.667	11.73 ±3.73	5.21 ±1.64
NXLK 中量组	6	1.334	13.28 ±3.69*	3.82 ±1.92
NXLK 大量组	6	2.668	16.58 ±2.88**	2.24 ±0.45*

与模型组相比，*$P<0.05$，**$P<0.01$。

表3　宁心律康对犬冠脉结扎引起室性心动过速(VF)以及室颤(VT)发生率的影响($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	n	剂量/g·kg	发生率(%)	
			VT	VF
模型组	6	等容量	33.3	50.0
稳心颗粒组	6	1.440	0.00	0.00*
NXLK 小量组	6	0.667	16.7	16.7
NXLK 中量组	6	1.334	0.00	16.7
NXLK 大量组	6	2.668	0.00	0.00*

与模型组相比，*$P<0.05$。

3　讨论

心律失常在中医理论里属于“惊悸”、“怔忡”的范畴，本病为本虚标实证，其本为气血不足，阴阳亏损，其标为气滞、血瘀、痰火、水饮。宁心律康方中人参、红参、麦冬益气养阴；首乌、酸枣仁、龙骨等养血安神；丹参活血化瘀。现代研究发现，人参在心血管方面有扩张血管、改善心肌缺血及抗心律失常的作用；酸枣仁具有镇静催眠、镇痛、抗心律失常、改善心肌缺血、降低血压、调节血脂的作用；丹参能降低血压，增加冠脉血流量，减慢心率，缩短实验性心肌缺血的时间，还有抵制血小板聚集及抗凝作用；麦冬在心血管方面有改善心功能、抗心肌缺血、保护心肌细胞、抗心律失常的作用，还有抗应激的作用[5]。

乌头碱诱发的大鼠心律失常模型在心律失常的实验研究方面，是目前最常用也最被广泛接受的动物模型，一般认为，乌头碱引起心律失常的机制是激活了心肌细胞钠通道，使钠通道开放，加速钠离子内流，使细胞膜去极化，加速起搏点的自律性，诱发异位节律点，可形成多元性异位节律，缩短心肌不应期而致心律失常[6]。龚冬梅等[7]研究指出，乌头碱还使大鼠心肌细胞最大激活电压提前从而使钠通道更易激活。乌头碱还能明显增加心肌细胞的钙电流、抑制瞬时外向钾电流(Ito)和内向整流钾电流(Ik)使复极时间延长，超过原有 ADP 的 20%，增加后除极的发生率，引起折返激动[8]。本次研究表明宁心律康能明显拮抗乌头碱引起的室性心律失常，提示其可能通过抑制钠离子内流、降低自律性等途径产生抗心律失常作用，其作用于离子通道的具体机制还有待进一步研究。

急性心肌缺血(AMI)常造成心脏电生理紊乱和心肌收缩力急剧减弱，常导致严重心律失常而致猝死。结扎冠状动脉左前降支造成的心肌缺血与临床常见的冠心病心肌梗死十分相似，成为实验研究心肌缺血的常用模型。心肌缺血后，缺血区与正常心肌组织之间存在电位差，形成动作电位的不一致性，形成折返从而引起心律失常。室性早搏在心肌梗死后很常见，室性早搏的频率预示着室性心律失常的发生。室性心动过速的产生会增加心肌耗氧量，损害心排出量，使缺血区恶化，并恶化为心室颤动。心室颤动是一种快速而极不规则的室性心律失常，伴有血压不能测得和无心脏射血，如不治疗，常常是致命的[9]。从结果可知，宁心律康颗粒可以显著减少室性早搏的次数、降低室性心动过速和心室颤动的发生率，具有明显的抗心肌缺血心律失常的作用，其抗心律失常作用可能是通过消除折返实现的，但具体作用机制还有待进一步研究。

参考文献

[1]Jeffrey J. Goldberger, Michael E. Cain, Stefan H. Hohnloser, et al. A Scientific Stateme- nt From the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Elec- trocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2008, 52(14): 1 179 – 1 199.

[2]安薇，杨静，张建忠，等. 平律复方对大鼠心肌缺血-再灌注心律失常的影响[J]. 中草药，2006，37(4)：565 – 568.

[3]杨芳炬，尹华虎，林代平，等. 参附注射液对动物心律失常的影响[J]. 华西药学杂志，2001，16(5)：345 – 347.

[4]李娟，郭海涛. U50，488H 抗大鼠缺血再灌注损伤心律失常作用与抑制钠通道电流有关[J]. 中国药理学通报，2007，23(3)：331 – 336.

[5]沈映君. 中药药理学[M]. 北京：中国中医药出版社，2000：344 – 356.

[6]徐叔云，卞如濂，陈修主编. 药理实验方法学[M]. 第三版. 北京：人民卫生出版社，2003：1 173.

[7]龚冬梅，邹晓龙，白云龙，等哇巴因和乌头碱对豚鼠和大鼠心肌细胞钠电流的作用[J]. 哈尔滨医科大学学报，2006，40(5)：347 – 350.

[8]龚冬梅，单宏丽，杨宝峰，等. 哇巴因和乌头碱诱发豚鼠和大鼠心律失常的离子作用靶点研究[J]. 药学学报，2004，39(5)：328 – 330.

[9]郭继鸿，刘元生译. 心律失常：机制、诊断与治疗[M]. 第二版. 北京：北京大学医学出版社，2004：821 – 825.

(收稿日期：2009-09-25)

江西中医学院学报 Journal of Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine
http://www.ajutcm.com