

# 调脉饮注射液抗心律失常的实验研究

李 红<sup>1\*</sup>, 牛 欣<sup>1</sup>, 李国彰<sup>1</sup>, 施雪筠<sup>1</sup>, 魏执真<sup>2</sup>,  
肖俊平<sup>1</sup>, 孙秀华<sup>1</sup>, 吴秉芹<sup>1</sup>, 薛 明<sup>1</sup>, 席时芳<sup>1</sup>

(1. 北京中医药大学, 北京 100029; 2. 北京中医医院, 北京 100010)

[摘要] 目的:研究调脉饮注射液的抗实验性心律失常作用,并初步探讨其作用机制。方法:动物随机分为空白对照组、阳性药对照组和调脉饮注射液大、小剂量组,观察:对小鼠吸入氯仿所致室颤的保护作用;大鼠经20%乌拉坦 $6\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ 静脉麻醉后开胸,从颈静脉匀速滴入 $1.0\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 乌头碱溶液,豚鼠麻醉后从颈静脉匀速滴入 $10\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 哇巴因溶液,观察出现室性期前收缩、室性心动过速、室颤和心搏停止的时间,然后换算为乌头碱和哇巴因的累积量;大鼠麻醉后开胸,结扎冠状动脉5 min后恢复冠脉供血,造成缺血再灌注,观察心律失常持续时间。实验结束后取心脏制成10%匀浆,测定超氧化物歧化酶(SOD)和丙二醛(MDA)含量。结果:调脉饮注射液可以提高室颤阴性率,降低小鼠室颤的发生率( $P < 0.01$ ),推迟大鼠室性早搏、室速及室颤的发生时间,提高乌头碱的累积用量,具有抗乌头碱心律失常( $P < 0.05$ )的作用;推迟豚鼠室性早搏的发生时间,提高哇巴因的累积用量,具有抗

---

[收稿日期] 2005-07-05

[通讯作者] \*李红, Tel:(010)58650042, E-mail:Firstlihong@yahoo.com.cn

哇巴因心律失常 ( $P < 0.05$ ) 的作用;对心肌缺血再灌注所致心律失常有保护作用,能够缩短心律失常的持续时间,并能明显提高心肌 SOD 的活性。结论:调脉饮注射液能对抗实验性心律失常,对心肌缺血再灌注所致心律失常有保护作用,其作用机制可能与抑制脂质过氧化,减少自由基损伤有关。

[关键词] 调脉饮注射液;实验性心律失常;心肌缺血再灌注损伤;脂质过氧化反应

[中图分类号] R 285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1001-5302(2006)09-0759-04

调脉饮是北京中医医院从长期临床实践中总结出来的治疗快速性心律失常的有效方剂,调脉饮口服剂型在临床治疗及动物试验中均取得良好效果。为观察调脉饮注射液的抗心律失常作用,作者采用了几种动物模型,并初步探讨了其抗心律失常的作用机制。

## 1 材料

### 1.1 动物

昆明种小鼠,SD大鼠由中国中医科学院实验动物中心提供,豚鼠由中国医学科学院药物研究所提供。

### 1.2 药品

调脉饮(处方:丹皮,赤芍,黄连,太子参,麦冬,五味子,香附,香橼,川芎,丹参,白术,北京中医药大学中药学院制剂室制成注射液,每支 2 mL,相当于生药  $1 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ );乌头碱、哇巴因(德国 E·Merk 药厂,用蒸馏水溶解);SOD,MDA 试剂盒(南京建成生物工程研究所);心律平、利多卡因注射液(市售医用用品)。

## 2 方法和结果

### 2.1 调脉饮注射液的小鼠急性毒性试验 ( $\text{LD}_{50}$ )

取体重 ( $20.3 \pm 3.7$ ) g 的昆明种小鼠 32 只,按序贯法<sup>[1]</sup>尾静脉注射调脉饮注射液,采用 Brownlee 法计算半数致死量为  $50.96 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  (95%可信限为  $43.85 \sim 58.07 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ )。

### 2.2 调脉饮对氯仿所致小鼠室颤的预防作用

取体重 ( $24.3 \pm 2.5$ ) g 的昆明种小鼠 56 只,随机分为 4 组,分别尾静脉注射调脉饮注射液小剂量组  $2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,大剂量组  $4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,或等容量生理盐水(NS),或利多卡因  $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。30 min 后,放入含有 2 mL 氯仿棉球的倒置 500 mL 烧杯中(每换 1 只鼠追加氯仿 1 mL),待动物呼吸停止后立即打开胸腔观察有无室颤发生。以室颤发生的阴性率作  $\chi^2$  检验,比较给药组与对照组之间的差异(表 1)。

### 2.3 调脉饮对乌头碱诱发大鼠心律失常的影响

取体重 ( $264 \pm 56$ ) g 的 SD 大鼠 36 只,随机分为

表 1 调脉饮注射液对氯仿诱发的小鼠室颤的对抗作用

组别	剂量	动物数	室颤阳	室颤阴	阴性率
	$/\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	/只	性数/只	性数/只	/%
NS	-	15	13	2	$2 \cdot 15^{(1)}$
利多卡因	0.04	14	3	11	$11 \cdot 14^{(2)}$
调脉饮	2	12	4	8	$8 \cdot 12^{(2)}$
	4	15	5	10	$10 \cdot 15^{(2)}$

注:与 NS 组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.5$ ,<sup>2)</sup>  $P < 0.01$ (表 2~5 同)

4 组,对照组使用生理盐水,实验组使用调脉饮注射液,小剂量组用量为  $2.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,大剂量组用量为 5 阳性对照组使用心律平注射液,用量为  $3.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。对照组大鼠经 20%乌拉坦  $6 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$  腹腔麻醉后,分离一侧颈外静脉,插管待用,观察一段正常 II 导心电图。从颈静脉注入生理盐水  $4.5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,1.5 min 内注毕,观察 3 min 后,恒速滴入  $1.0 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  乌头碱溶液,连续观察 II 导心电图,记录动物出现室性期前收缩(ventricular extrasystole, VE)、室性心动过速(ventricular tachyrrhythmia, VT)、室颤(ventricular fibrillation, VF)及心搏停止(cardiac arrest, CA)的时间,然后换算为致心律失常乌头碱的累积量。比较各组出现 VE, VT, VF, CA 的乌头碱累积用量( $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ),进行  $t$  检验。结果见表 2。

### 2.4 调脉饮对哇巴因诱发豚鼠心律失常的影响

取体重 ( $274 \pm 23$ ) g 的豚鼠 37 只,随机分为 4 组,操作同前。调脉饮小剂量组用量为  $1.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,大剂量组用量为  $3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ;心律平组用量为  $1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ;哇巴因溶液以  $10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  恒速静脉滴入,观察 II 导心电图,记录动物出现 VE, VT, VF 和 CA 的时间,然后换算为致心律失常哇巴因的累积量( $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ),与对照组比较进行  $t$  检验(表 2)。

### 2.5 调脉饮对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用

2.5.1 动物分组和模型制备 取体重 ( $267 \pm 31$ ) g 的 SD 大鼠 41 只,随机分为 4 组。按文献[2,3]方法,以 20%乌拉坦溶液腹腔注射麻醉动物,气管插管,行正压人工呼吸(潮气量  $2 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,50 次/min)。分离左侧颈静脉,各组分别注入调脉饮注射液,小剂量组用量为  $2.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,大剂量组用量为  $5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,等容量生理盐水,复方丹参注射液  $800 \text{ g} \cdot$

表 2 调脉饮对乌头碱诱发大鼠、哇巴因诱发豚鼠心律失常的影响(  $\bar{x} \pm s$  )

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	n	VE	VT	VF	CA
大鼠 NS	-	9	23.04 $\pm$ 2.36	27.72 $\pm$ 2.71	34.51 $\pm$ 5.54	94.96 $\pm$ 16.7
心律平	0.003	8	33.38 $\pm$ 3.08 <sup>2)</sup>	40.9 $\pm$ 2.32 <sup>2)</sup>	59.22 $\pm$ 8.83 <sup>1)</sup>	139.83 $\pm$ 32.08 <sup>1)</sup>
调脉饮	2.5	10	25.01 $\pm$ 3.28	30.33 $\pm$ 5.36	40.8 $\pm$ 10.2	96.91 $\pm$ 20.78
	5	9	28.13 $\pm$ 4.23 <sup>1)</sup>	37.32 $\pm$ 7.6 <sup>1)</sup>	48.2 $\pm$ 10.79 <sup>1)</sup>	101.22 $\pm$ 18.05
豚鼠 NS	-	10	171.24 $\pm$ 32.47	209.03 $\pm$ 45.51	269.56 $\pm$ 60.67	306.79 $\pm$ 56.97
心律平	0.001	9	230.02 $\pm$ 34.81 <sup>2)</sup>	295.58 $\pm$ 65.33 <sup>1)</sup>	378.97 $\pm$ 77.19 <sup>1)</sup>	411.5 $\pm$ 59.76 <sup>2)</sup>
调脉饮	1.5	9	180.12 $\pm$ 35.33	223.7 $\pm$ 51.23	288.36 $\pm$ 65.3	310.25 $\pm$ 58.21
	3	9	199.36 $\pm$ 35.61 <sup>1)</sup>	234.61 $\pm$ 43.12	298.49 $\pm$ 52.71	339.23 $\pm$ 54.92

$kg^{-1}$ ; 用药后经左侧胸骨第 4 肋间(心尖搏动处)开胸,暴露心脏,于左冠状动脉主干下穿线,将丝线两端一起穿入直径为 2 mm 的聚乙烯管中,稳定 5 min 后,抽紧丝线,将聚乙烯管压向冠状动脉并与丝线一并夹住,阻断冠脉血流,造成心肌缺血。5 min 后,放松聚乙烯管和丝线,以造成再灌注损伤。

表 3 调脉饮对在体大鼠心肌缺血再灌注心律失常的影响

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	n	VEB/ %	VT/ %	VF/ %	心律失常持续时间/s
NS	-	11	44.44	77.78	55.56	140.22 $\pm$ 84.92
复方丹参	0.8	10	37.5	62.5	25	62.38 $\pm$ 36.23 <sup>1)</sup>
调脉饮	2.5	9	42.2	68.67	46.67	110.25 $\pm$ 39.21
	5	11	25	50	25	57.56 $\pm$ 35.92 <sup>1)</sup>

2.5.3 心肌 SOD、丙二醛(MDA)的测定 实验结束后,取心脏,用滤纸吸去血液,迅速称重,置于预冷的组织研磨器中,用生理盐水制成 10% 心肌匀浆,按文献方法进行测定。SOD 测定采用化学比色法,MDA 采用 TBA 分光光度法(表 4)。

表 4 调脉饮对在体大鼠缺血再灌注心肌 SOD 和 MDA 的影响(  $\bar{x} \pm s$  )

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	n	SOD/ $nU \cdot mL^{-1}$	MDA/ $nmol \cdot mL^{-1}$
NS	-	11	53.07 $\pm$ 20.27	156.88 $\pm$ 31.26
复方丹参	0.8	10	98.06 $\pm$ 14.53 <sup>2)</sup>	154.51 $\pm$ 38.88
调脉饮	2.5	9	69.01 $\pm$ 20.12	143.25 $\pm$ 38.77
	5	11	112.05 $\pm$ 8.94 <sup>2)</sup>	144.11 $\pm$ 56.67

## 2.6 调脉饮对麻醉大鼠心电图的影响

取体重(210  $\pm$  17) g 的 SD 大鼠 10 只,腹腔注射乌拉坦麻醉,分离一侧颈静脉,观察一段 II 导心电图。静注生理盐水 4.5  $mL \cdot kg^{-1}$  后 5 min,记录 5 min 心电图。1 h 后,静注调脉饮注射液,剂量及分组同前。5 min 后记录心电图 1 h,比较心率 P-R 间期和 Q-T 间期的变化,自身对照作 t 检验(表 5)。

## 3 讨论

北京市中医医院从长期临床观察中发现,快速性心律失常患者的病机核心是“热”。患者在心气不足的基础上,血脉瘀阻,加之情志不舒,气机郁滞,郁

2.5.2 心律失常观察 用标准肢体 II 导联心电图监测,在冠脉结扎前及结扎后,每分钟记录心电图 1 次,共 5 min,随后在解除结扎后 10, 20, 30 s 及 1, 2, 3, 4, 5, 10 min 记录心电图,观察 VT, VF、室性异位节律(VEB)发生率和心律失常持续时间,与对照组比较进行  $\chi^2$  及 t 检验(表 3)。

表 5 调脉饮注射液对麻醉大鼠心电图的影响(  $\bar{x} \pm s$  )

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	n	P-R / ms	Q-T / ms	心率 / 次 / min
NS	-	10	56.89 $\pm$ 4.01	87.56 $\pm$ 19.93	328.75 $\pm$ 71.27
调脉饮	2.5	9	56.32 $\pm$ 5.2	89.55 $\pm$ 12.23	301.47 $\pm$ 69.11
	5	10	59.23 $\pm$ 6.01 <sup>1)</sup>	95.55 $\pm$ 18.57 <sup>1)</sup>	274.44 $\pm$ 60.91 <sup>1)</sup>

而化热。调脉饮组方针对“热”这个核心,重用凉血清心之丹皮、赤芍、黄连;辅以太子参、麦冬、五味子益气养心;香附、香橼行气;川芎、丹参活血通脉。为防凉血之品伤脾,佐以白术。全方综合了凉血清心、益气养心、行气通脉法;治疗具有心气不足、血脉瘀阻、瘀郁化热证型的快速型心律失常病人,有显著疗效。针对调脉饮口服剂型抗心律失常作用进行的临床观察与动物实验均取得较好效果<sup>[4]</sup>。本实验证明,调脉饮注射液能够减慢心率,对实验性心律失常亦有对抗作用。

调脉饮注射液对哇巴因诱发的心律失常对抗作用较弱,其抗心律失常作用可能与抑制  $Ca^{2+}$  内流无关。氯仿诱发的心律失常与交感神经系统活性增高及心脏  $\beta$  受体激活有关<sup>[5]</sup>,乌头碱直接促进心肌细胞  $Na^+$  内流,促使膜去极化,提高心肌细胞自律性;调脉饮注射液对氯仿和乌头碱诱发的心律失常均有对抗作用,其作用机制是否与阻断  $\beta$  受体、阻止心肌

细胞  $\text{Na}^+$  内流有关,尚待进一步研究。

调脉饮注射液对心肌缺血再灌注损伤所致的心律失常有明显的保护作用。再灌注损伤的机制主要是氧自由基和钙超载 2 个因素<sup>[6]</sup>。缺血再灌注时产生大量氧自由基,同时体内 SOD 等自由基清除剂活性降低,导致体内氧自由基聚集,与细胞膜发生脂质过氧化反应,破坏膜的完整性,使心肌细胞电活动紊乱,发生严重的心律失常。实验证明,调脉饮在防治再灌注心律失常的同时,能轻微减少 MDA 含量,明显提高 SOD 活性,提示调脉饮的抗心律失常作用可能与其抑制脂质过氧化、减少自由基损伤有关。

#### [ 参考文献 ]

- [ 1 ] 徐叔云,卞如濂,陈修.药理学实验方法.北京:人民卫生出版社,1982.400.
- [ 2 ] 张煜,王绵之,黄启福,等.保心丸对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用.中国中医急症,1997,6(4):177.
- [ 3 ] 陈红,章同华,苏定冯.大鼠急性心肌梗塞及缺血再灌注损伤模型.第二军医大学学报,1992,13(2):176.
- [ 4 ] 魏执真,曹若楠,吴江丽,等.调脉汤治疗快速型心律失常的研究.中国医药学报,1992,7(3):14.
- [ 5 ] 陈汝兴,袁灿兴.炙甘草注射液抗实验性心律失常的研究.中国中药杂志,1991,16(10):617.
- [ 6 ] Ferrari R, Ceconi C, Curello S, et al. Role of oxygen free radicals in ischemic and reperfused myocardium. *Am J Clin Nutr*, 1991, 53:215S.

## Study on effect of Tiaomaiyin injection on experimental arrhythmia

LI Hong<sup>1</sup>, NIU Xin<sup>1</sup>, LI Guozhang<sup>1</sup>, SHI Xue-jun<sup>1</sup>, WEI Zhi-zhen<sup>2</sup>, XIAO Jur-ping<sup>1</sup>,  
SUN Xiur-hua<sup>1</sup>, WU Bing-qin<sup>1</sup>, XUE Ming<sup>1</sup>, XI Shi-fang<sup>1</sup>

(1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;

2. Ex-doctor of Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100010, China)

[ Abstract ] **Objective:** To study the effect of Tiaomaiyin injection on the experimental arrhythmia for analyzing its underlying mechanism in the treatment of cardiovascular disease. **Method:** Experimental animals anesthetized with 20% urethane ( $6 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) were evenly randomized into control group, positive control group, low-dose and high-dose Tiaomaiyin group. The rate of ventricular fibrillation (VF) chloroform-induced in mice, and the epoch of ventricular extrasystole (VE), ventricular tachycardia (VT), VF and cardiac arrest (CA), acetonitine-induced in rats ( $1.0 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ), and vabain-induced in guinea pigs ( $10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ), were detected respectively. The result was converted into cumulative dosage of acetonitine or vabain. In ischemia-reperfusion model in rats, the duration of arrhythmia and activity of superoxide dismutase (SOD) and malondialdehyde (MDA) were detected. **Result:** After venous injection of Tiaomaiyin, VF in mice was lower significantly ( $P < 0.01$ ), VE, VT, VF in rats and VF in guinea pigs were lowered considerably ( $P < 0.05$ ). The duration of arrhythmia in ischemia-reperfusion model was reduced considerably ( $P < 0.05$ ), and the activity of myocardial SOD was raised significantly ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** Tiaomaiyin shows the reduction of experimental arrhythmia and protect effect to ischemia-reperfusion injury of the heart, which indicates that the effect mechanism may have the relationship with inhibition of lipid peroxidation and damage of the free radical.

[ Key words ] Tiaomaiyin injection; experimental arrhythmia; ischemia-reperfusion injury; lipid peroxidation

[ 责任编辑 方文贤 ]