

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.13.004

文章编号: 1005-8982(2016)13-0018-04

论著

## 定心汤对心律失常大鼠模型的影响\*

胡璇, 王东生

(中南大学湘雅医院 中西医结合科, 湖南 长沙 410008)

**摘要:目的** 研究定心汤对心律失常大鼠模型的作用及各项相关指标的影响。**方法** 采用乌头碱所致心律失常模型观察药物作用。**结果** 定心汤对乌头碱致大鼠室性心律失常模型有明显作用, 缩短心律失常持续时间, 降低血清丙二醛(MDA)含量, 增加血清超氧化物歧化酶(SOD)活性, 增加心肌组织中  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$  酶、 $\text{Ca}^{2+} - \text{ATP}$  酶活性。**结论** 定心汤有明显的抗室性心律失常作用, 且呈剂量依赖性。

**关键词:** 定心汤; 心律失常; 大鼠模型; 超氧化物歧化酶; 丙二醛;  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$  酶,  $\text{Ca}^{2+} - \text{ATP}$  酶

**中图分类号:** R541.7; R285.5

**文献标识码:** A

## Effect of Dingxin decoction on arrhythmia in rat model\*

Xuan Hu, Dong-sheng Wang

(Department of TCM Combined with Western Medicine, Xiangya Hospital,  
Central South University, Changsha, Hunan 410008, China)

**Abstract: Objective** To study the effect of Dingxin decoction on arrhythmia rat model and related indicators. **Methods** Aconitine-induced arrhythmia model was used to observe drug effects. **Results** Dingxin decoction had obvious effects on ventricular arrhythmia rat model caused by aconitine, which included shorter arrhythmia duration, lower serum malondialdehyde (MDA) content, increased the serum superoxide dismutase (SOD) activity, and increased  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$  and  $\text{Ca}^{2+} - \text{ATPase}$  activity in the myocardial tissue. **Conclusions** Dingxin decoction has significant anti-ventricular arrhythmia effects in a dose-dependent manner.

**Keywords:** Dingxin decoction; arrhythmia; rat model; superoxide dismutase; malondialdehyde;  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ ;  $\text{Ca}^{2+} - \text{ATPase}$

定心汤来源于清代名医张锡纯《医学衷中参西录》方剂篇,由龙眼肉、酸枣仁等 8 味中药组成,运用传统中医学基本理论,以活血通络、益气养心、宁心安神为治法,经临床病例验证,其对心律失常有良好的疗效。本研究通过观察定心汤对心律失常模型的作用及各项相关指标的影响,进一步研究其抗心律失常的作用机制。

### 1 材料与方

#### 1.1 材料

1.1.1 动物 SPF 级 SD 大鼠 50 只,雄性,日龄 54 ~

57 d,购自中南大学湘雅医学院实验动物中心,合格证号:SYXK(湘)2013-0004。

1.1.2 药品与试剂 定心汤(龙眼肉、酸枣仁、山茱萸、柏子仁、生龙骨、生牡蛎、乳香、没药),购自中南大学湘雅医院中药房,先将生药浸泡 30 min,沸后文火煎煮 30 min,8 层纱布过滤,煎煮 2 次,合并滤液。稳心颗粒(山东步长制药股份有限公司,批号:Z10950026,规格:每袋 5g),盐酸胺碘酮片(杭州赛诺菲制药有限公司,批号:H19993254,规格:每片 0.2 g),乌头碱(上海源叶生物科技有限公司,批号:YY90196,生物纯度:高效液相色谱法  $\geq 98\%$ ,规格:

收稿日期:2016-01-12

\* 基金项目:国家自然科学基金(No:81373554);湖南省中医药大学中医诊断重点学科开放基金(No:2014-3)

[通信作者] 王东生, E-mail: wdsh66@aliyun.com

每支 20 mg), 超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、丙二醛 (Malondialdehyde, MDA) 检测试剂盒 (南京建成生物工程有限公司, 商品编号: A001-1-96、A003-1-96), 超微量  $\text{Ca}^{2+}$ -ATP 酶测定试剂盒 (南京建成生物工程有限公司, 商品编号: A070-4), 超微量  $\text{Na}^{+}-\text{K}^{+}$ -ATP 酶测定试剂盒 (南京建成生物工程有限公司, 商品编号: A070-2)。

**1.1.3 仪器** 十六通道生理仪 (美国 Biopac 公司, MP-150 型), 台式冷冻离心机 (湖南湘仪实验室仪器开发有限公司, TGL-16), 全自动酶标洗板机 (深圳市汇松科技发展有限公司, PW-812), 酶标仪 (深圳市汇松科技发展有限公司, MB-530), 恒温振荡器 (太仓市强乐实验设备有限公司, THZ-C)。

## 1.2 方法

**1.2.1 分组及给药** 先适应性喂养 7 d, 再随机分为模型组 (生理盐水)、稳心颗粒组 (4.860 g/kg)、胺碘酮组 (40 mg/kg)、定心汤低剂量组 (9.72 g/kg)、定心汤高剂量组 (38.88 g/kg), 共 5 组, 每组 10 只。每日灌胃给予相应药物 1 次, 连续给药 7 d, 给药体积为 10 ml/kg<sup>[1]</sup>。

**1.2.2 建模** 建模方法参考文献[2], 各组大鼠末次给药后 30 min, 腹腔注射 10% 水合氯醛麻醉 (3.5 ml/kg), 仰卧位固定, 将针式电极分别插入大鼠左后、右前肢末端皮下, 等心电图稳定后, 记录正常 II 导联心电图。然后由尾静脉恒速注入浓度为 3  $\mu\text{g/ml}$  乌头碱, 10 s 内注入完毕, 以心电图中出现心律失常图像为建模成功。观察并记录灌药后心律失常发生时间及持续时间, 1.5 h 内心律失常未恢复的大鼠心律失常维持时间按 90 min 统计。采用 Mest 方法评定心律失常分数<sup>[9]</sup>: 0 分, 窦性心律; 20 分, I 度房室传导阻滞, 室上性心律失常; 40 分, 室性早搏二联律、三联律, II 度房室传导阻滞; 60 分, 多源性室性早搏, 阵发室速; 80 分, 室颤; 100 分, 死亡。

**1.2.3 SOD 活性和 MDA 含量测定** 实验完毕后, 腹主动脉取血, 2 500 r/min 离心 15 min, 取血清, 根据试剂盒说明书方法测定 SOD 活性和 MDA 含量。

**1.2.4 ATP 酶活性测定** 各组大鼠取血后, 取左心室肌组织, 按照相应的试剂盒说明书测定  $\text{Na}^{+}-\text{K}^{+}$ -ATP 酶、 $\text{Ca}^{2+}$ -ATP 酶活性。

## 1.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析, 计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 用单因素方差分析, 计量资料呈正态分布且方差齐性时, 用独立样本 *t* 检

验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 定心汤对抗心律失常的作用

与模型组比较, 定心汤高、低剂量组、胺碘酮组、稳心颗粒组能延迟心律失常出现时间, 缩短心律失常持续时间, 提高乌头碱阈剂量, 差异有统计学意义 ( $t = 4.067, 3.441$  和  $4.161, P = 0.000$ )。其中定心汤高剂量组延迟心率失常时间最长, 心率失常持续时间最短, 心率失常分数最低, 差异有统计学意义 ( $t = 6.065, P = 0.000$ )。定心汤高剂量组乌头碱阈剂量比低剂量组高, 呈剂量依赖性。见附图和表 1。

### 2.2 SOD 活性和 MDA 含量变化

与模型组比较, 定心汤高、低剂量组、胺碘酮组、稳心颗粒组大鼠血清中 SOD 活性升高, MDA 含量降低, 差异有统计学意义 ( $t = 13.512$  和  $4.355, P = 0.000$ )。



图 4 注射乌头碱后各组心律失常出现时间比较  
A: 正常心电图 (未注药); B: 模型组; C: 定心汤高剂量组; D: 定心汤低剂量组; E: 胺碘酮组; F: 稳心颗粒组

附图 注射乌头碱后各组心律失常出现时间比较

表 1 乌头碱造模后各组大鼠心律失常比较 ( $n=10, \bar{x} \pm s$ )

组别	心律失常出现时间 /s	心律失常持续时间 /s	Mest/ 分	乌头碱剂量 /( $\mu\text{g/kg}$ )
模型组	145.500 ± 47.113 <sup>1)2)</sup>	4 657.500 ± 1 428.462 <sup>1)3)</sup>	66.000 ± 32.727 <sup>1)3)</sup>	7.000 ± 1.480 <sup>4)</sup>
定心汤高剂量组	709.200 ± 343.938	842.800 ± 263.150	22.000 ± 6.325	10.933 ± 1.140
定心汤低剂量组	361.900 ± 128.207 <sup>1)</sup>	2 568.300 ± 1 024.882 <sup>1)</sup>	32.000 ± 19.322	8.533 ± 0.820 <sup>1)</sup>
胺碘酮组	460.000 ± 329.239	3 736.500 ± 1 812.799 <sup>1)</sup>	42.000 ± 27.406	9.533 ± 1.573
稳心颗粒组	269.900 ± 116.357 <sup>1)</sup>	4 387.300 ± 1 333.989 <sup>1)3)</sup>	38.000 ± 28.983	9.000 ± 1.100 <sup>1)</sup>
F 值	8.777	14.846	4.357	13.110
P 值	0.000	0.000	0.005	0.000

注:1)与定心汤高剂量组比较,  $P<0.05$ ;2)与胺碘酮组比较,  $P<0.05$ ;3)与定心汤低剂量组比较,  $P<0.05$ ;4)与稳心颗粒组比较,  $P<0.05$

其中定心汤高剂量组的 SOD 活性最高,MDA 含量降低最多,差异有统计学意义( $t=15.188$  和  $5.575$ ,  $P=0.000$ )。见表 2。

表 2 各组大鼠血清中 SOD 活性和 MDA 含量比较 ( $n=10, \bar{x} \pm s$ )

组别	SOD/(u/ml)	MDA/(nmol/ml)
模型组	146.631 ± 29.191 <sup>1)2)3)4)</sup>	12.084 ± 1.348 <sup>1)2)</sup>
定心汤高剂量组	820.699 ± 82.475	7.692 ± 0.890
定心汤低剂量组	633.542 ± 97.083 <sup>1)</sup>	9.348 ± 0.769 <sup>1)</sup>
胺碘酮组	380.735 ± 118.319 <sup>1)2)</sup>	10.681 ± 0.653 <sup>1)</sup>
稳心颗粒组	421.257 ± 98.912 <sup>1)2)</sup>	11.909 ± 1.379 <sup>1)2)3)</sup>
F 值	80.786	30.784
P 值	0.000	0.000

注:1)与定心汤高剂量组比较,  $P<0.05$ ;2)与定心汤低剂量组比较,  $P<0.05$ ;3)与胺碘酮组比较,  $P<0.05$ ;4)与稳心颗粒组比较,  $P<0.05$

### 2.3 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶、 $\text{Ca}^{2+}-\text{ATP}$ 酶活性

与模型组比较,定心汤高、低剂量组、胺碘酮组、稳心颗粒组大鼠心肌组织中  $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$  酶、 $\text{Ca}^{2+}-\text{ATP}$  酶活性均升高,但是定心汤高剂量组两项酶活性与

表 3 各组大鼠心肌组织中  $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$  酶和  $\text{Ca}^{2+}-\text{ATP}$  酶活性比较 ( $n=10, \text{u/mgprot}, \bar{x} \pm s$ )

组别	$\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$	$\text{Ca}^{2+}-\text{ATP}$
模型组	0.156 ± 0.080 <sup>1)2)</sup>	0.086 ± 0.037 <sup>1)2)</sup>
定心汤高剂量组	2.219 ± 0.618	0.433 ± 0.091
定心汤低剂量组	1.291 ± 0.739 <sup>1)</sup>	0.230 ± 0.064 <sup>1)</sup>
胺碘酮组	0.565 ± 0.487 <sup>1)2)</sup>	0.141 ± 0.050 <sup>1)2)</sup>
稳心颗粒组	0.910 ± 0.456 <sup>1)3)</sup>	0.149 ± 0.058 <sup>1)2)</sup>
F 值	22.446	51.830
P 值	0.000	0.000

注:1)与定心汤高剂量组比较,  $P<0.05$ ;2)与定心汤低剂量组比较,  $P<0.05$ ;3)与胺碘酮组比较,  $P<0.05$

其他各组比较最高,差异有统计学意义( $t=10.461$  和  $11.236$ ,  $P=0.000$ )。见表 3。

### 3 讨论

从西医角度上看,心律失常是由于窦房结激动异常或激动产生于窦房结以外,激动的传导缓慢、阻滞或经异常通道传导,即心脏活动的起源和传导障碍导致心脏搏动的频率和节律异常。通常见于各种器质性心脏病,其中以冠状动脉粥样硬化性心脏病、心肌病等为多见。

心律失常性质的确诊大多数要依靠心电图来判断,特别是发作时的心电图记录是确诊心律失常的重要依据。因此本实验中笔者通过比较大鼠正常心电图与注药后心电图的不同来判断各药物抗心律失常的作用。

SOD 活性和 MDA 含量是评定氧自由基生成膜结构破坏的指标。其中 SOD 能消除生物体在新陈代谢中所产生的有害物质,增加血清中 SOD 的含量就能够提高抗心律失常的能力。MDA 是过氧化脂质的分解产物,能够引起蛋白质变性和交联,使 DNA 损伤、酶及激素失活,损害细胞及细胞膜,其含量变化可以反映组织氧化损伤的程度。 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$  酶是生物体内广泛存在的生物膜酶系统,对维持细胞正常生理功能具有非常重要的作用,提高  $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$  酶活性就能更好地维持心肌细胞冲动传导,提高抗心律失常的能力。 $\text{Ca}^{2+}-\text{ATP}$  酶能够催化质膜内侧的 ATP 水解,从而释放能量,是神经-肌肉传递过程中的重要介质。提高  $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$  酶和  $\text{Ca}^{2+}-\text{ATP}$  酶活性即能够提高保护心肌的能力,改善心脏电传导过程,起到改善心律失常的作用。

现代药理研究证实,龙眼肉具有抗氧化、抗衰老、增强免疫的作用<sup>[4]</sup>。山茱萸总萜可能通过清除氧

自由基来保护心肌组织,并且显著提高心肌的抗氧化能力,提高 SOD 活性,降低 MDA 含量<sup>[6]</sup>。从酸枣仁中提取的脂肪油有超过 90%的化合物成分为不饱和脂肪酸,而这些脂肪酸具有明显的强心作用<sup>[6]</sup>,有实验证实酸枣仁的提取物及酸枣仁皂苷 A 有抗心律失常作用<sup>[7]</sup>。龙骨、牡蛎都有很好的镇静、催眠、抗惊厥作用<sup>[8]</sup>,而牡蛎提取物能显著缩短左心室乳头肌各个阶段复极化的动作电位持续时间<sup>[9]</sup>,牡蛎糖胺聚糖可以有效防止因血管内皮损伤而引起的高血压、动脉硬化、脑卒中等多种心血管疾病的发生<sup>[10]</sup>。乳香、没药均能降低血小板黏附性<sup>[11]</sup>。

心律失常属于中医范畴中的心悸、怔忡,临床常见心悸不安,伴气短乏力,夜寐不安,舌质淡或暗红,苔薄白或少苔,脉象多见促、结、数等。其基本病机是气血阴阳亏虚,心失所养,或邪扰心神,心神不宁。前期临床观察结果表明,定心汤对心律失常患者有良好的治疗效果。方中龙眼肉补心肝之血,酸枣仁、柏子仁补心气,龙骨入肝以安魂,牡蛎入肺以定魄,二药与萸肉并用,能够收敛心气之耗散,三焦之气化亦可以因之团聚,又少加乳香、没药之流通气血者以调和诸药。方中诸药合用,共成补益气血,养心安神之功效。

本实验笔者以乌头碱致大鼠心律失常模型观察药物对心律失常的作用及其他相关指标(SOD、MDA 及  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 、 $\text{Ca}^{2+} - \text{ATP}$ )的影响。结果发现,乌头碱诱发心率失常后,各实验组均能够推迟心律失常出现的时间,缩短出现时间,降低心律失常分数,其中定心汤高剂量组优于其他各组,且差异有统计学意义。说明定心汤高剂量组对推迟心律失常出现时间,减少持续时间具有明显的作用,对乌头碱引发的心脏毒性有良好的解毒作用。在乌头碱阈剂量方面,4 组均高于模型组,定心汤高剂量组高于低剂量组,呈剂量依赖性。从大鼠血清中 SOD 活性、MDA 含量比较发现,实验各组 SOD 含量均明显高于模型组,其中定心汤高剂量组含量最高,与其他各组比较差异有统计学意义,各实验组血清中 MDA 含量均低

于模型组,其中定心汤高剂量组最低,说明高剂量定心汤具有明显提升大鼠血清中 SOD 活性,降低 MDA 含量的作用。实验各组的  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$  和  $\text{Ca}^{2+} - \text{ATP}$  酶活性均高于模型组,其中高剂量定心汤组的酶活性明显高于其余各组,提示高剂量定心汤对提高  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$  和  $\text{Ca}^{2+} - \text{ATP}$  酶活性具有重要作用。

本研究发现,定心汤对乌头碱诱发的室性心律失常具有明显的对抗作用,且呈剂量依赖性。

#### 参 考 文 献:

- [1] 魏伟,吴希美,李元建.药理实验方法学[M].第4版.北京:人民卫生出版社,2010:63-66.
- [2] 韩丽华,王振涛,陈舒茵,等.律复康胶囊对乌头碱诱发大鼠心律失常的影响[J].中华中医药杂志,2010,2:299-300.
- [3] 姚红伊,沈礼,林国华,等.虫草头孢菌粉水提物抗实验性心律失常作用的研究[J].中国药理学通报,2011,27(7):1015-1018.
- [4] 盛康美,王宏洁.龙眼肉的化学成分与药理作用研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(5):236-237.
- [5] GONG Y, CHEN K, YU S Q, et al. Protective effect of terpenes from fructus corni on the cardiomyopathy in alloxan-induced diabetic mice[J]. Chinese Journal of Applied Physiology, 2012, 28(4): 378-380.
- [6] XIE J B, ZHANG Y Q, WANG L J, et al. Composition of fatty oils from semen ziziphi spinosae and its cardiogenic effect on isolated toad hearts[J]. Nat Prod Res, 2012, 26(5): 479-483.
- [7] 黄宜生,贾钰华,孙学刚,等.酸枣仁皂苷 A 对缺血再灌注损伤大鼠心律失常及 Bcl-2、Bax 表达的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2011, 22(1): 52-53.
- [8] 张晗,张磊,刘洋.龙骨、牡蛎化学成分、药理作用比较研究[J].中国中药杂志,2011,36(13):1839-1840.
- [9] CONNOLLY K, JACKSON D, PULLEN C, et al. Alpha-adrenoceptor antagonism by Crassostrea gigas oyster extract inhibits noradrenaline-induced vascular contraction in Wistar rats[J]. J Integr Med, 2015, 13(3): 194-200.
- [10] 冯丽,赵文静,常惟智.牡蛎的药理作用及临床应用研究进展[J]. 中医药信息, 2011, 28(1): 115-116.
- [11] 蒋海峰,宿树兰,欧阳臻,等.乳香、没药提取物及其配伍对血小板聚集与抗凝血酶活性的影响[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(19):160-161.

(申海菊 编辑)