



滇黄芩总黄酮抗心律失常作用的实验研究

何晓山^{*}, 周宁娜, 林青, 淤泽溥, 代蓉, 艾可松

(云南中医学院, 云南昆明 650500)

[摘要] **目的:**观察滇黄芩总黄酮对大鼠和豚鼠实验性心律失常的影响。**方法:**动物用10%水合氯醛麻醉后随机分为正常组、阳性药组(奎尼丁 $20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 维拉帕米 $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$), 滇黄芩总黄酮低、中、高剂量($10, 20, 40\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)组, 用哇巴因、氯化钡或氯化钙诱发豚鼠和大鼠心律失常模型, 观察哇巴因诱发心律失常所需的累积剂量和氯化钡及氯化钙所致的心律失常出现时间。**结果:**滇黄芩总黄酮可提高哇巴因诱发豚鼠致室性早搏(VP)和心室纤颤(VF)的阈剂量, 推迟氯化钡诱发大鼠室性心动过速的出现时间, 延缓氯化钙诱发大鼠心室纤颤的出现时间。**结论:**滇黄芩总黄酮具有对抗动物实验性心律失常的作用。

[关键词] 滇黄芩总黄酮; 实验性心律失常; 室性早搏; 心室纤颤

滇黄芩 *Scutellaria amoena* C H Wright 为唇形科植物, 最早记载于《神农本草经》, 具有清热、泻火、解毒、止血和安胎等功效。现代研究表明其具有抗病原微生物、抗炎、抗肿瘤、抗变态反应与抗氧化等药理作用, 未见其抗心律失常作用的相关报道。笔者在前期的活性初筛试验中发现滇黄芩具有抗心律失常活性, 本实验旨在进一步观察滇黄芩总黄酮提取物对多种动物实验性心律失常的影响, 为滇黄芩的进一步开发提供实验依据。

1 材料

1.1 动物 健康SD大鼠, 清洁级, 由四川省医学科学院实验动物研究所提供, 合格证号SCXK(川)2004-16; 豚鼠, 由云南中医学院实验动物中心提供, 合格证号SCXK(鄂)2004-0007。

1.2 药品与试剂 滇黄芩总黄酮, 得率0.96%, 纯度67.12%。取滇黄芩药材经水煎煮、 NaHCO_3 碱化过滤、滤液加稀盐酸酸化后取沉淀上聚酰胺柱层析等工艺自制, 临用时用蒸馏水配成所需剂量; 哇巴因, Merck产品(批号070209), 以生理盐水配成 $75\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$; 氯化钡, 天津市福晨化学试剂厂生产(批号20050609), 用蒸馏水配成 $1\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$; 氯化钙, 天津市博迪化工有限公司生产(批号20040922), 用蒸馏水配成8%; 硫酸奎尼丁, 北京制药厂出品(批号

20061016); 维拉帕米注射液, 福建省泉州制药厂生产(批号070218); 利多卡因, 上海禾丰制药有限公司生产(批号070817), 用蒸馏水配成 $16.2\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$, 水合氯醛, 上海市国药集团化学试剂有限公司生产(批号T20050609), 用蒸馏水配成10%。

1.3 主要仪器 BL-420E生物机能实验系统(成都泰盟科技有限公司); XS型分析天平(Precisa Instruments Ltd., Switzerland)。

1.4 统计学处理 计数资料以 χ^2 检验进行分析; 计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 数据均呈正态分布, 故用方差分析法以SPSS 11.0统计软件进行显著性检验。

2 方法与结果

2.1 对哇巴因诱发豚鼠心律失常的影响^[1-2] 取豚鼠60只, 体重350~380g, 雌雄各半, 随机分为正常组、阳性药奎尼丁组、维拉帕米组、滇黄芩总黄酮低、中、高剂量组, 每组10只。腹腔注射水合氯醛 $3.0\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ 麻醉。动物按分组分别灌胃给予等体积生理盐水, 奎尼丁 $20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 维拉帕米 $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 滇黄芩总黄酮 $10, 20, 40\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。药后40min时由一侧颈总静脉按 $3\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$ 恒速输入哇巴因, 以BL-420E生物信号采集系统描记标准肢体II导联心电图, 监测心电图变化, 直至心跳停止, 注意观察室性早搏(VP)、室速(VT)、室颤(VF)和心脏停跳(CA)时的心电图, 记录死亡时间并计算出现VP, VF, CA所需哇巴因剂量。结果表明, 滇黄芩总黄酮 $10, 20, 40\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 均可提高哇巴因致豚鼠VP和VF所需的阈剂量, 与正常组比较差异有显著性意义, 但对致死剂量无明显影响(表1)。

[收稿日期] 2009-05-26

[基金项目] 云南省教育厅自然科学研究重点项目(06Z333C)

[通信作者] * 何晓山, 副教授, Tel: 13808703692, E-mail: hexshjyh74@sina.com



表1 滇黄芩总黄酮对哇巴因所致豚鼠心律失常的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /mg · kg ⁻¹	哇巴因/ $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$		
		VP	VF	CA
正常	-	138.7 ± 16.1	218.6 ± 21.3	272.2 ± 17.7
奎尼丁	-	219.8 ± 22.1 ²⁾	328.7 ± 33.9 ²⁾	424.2 ± 41.8 ²⁾
维拉帕米	-	222.6 ± 23.1 ²⁾	334.9 ± 31.0 ²⁾	428.3 ± 39.7 ²⁾
滇黄芩总黄酮	10	145.9 ± 18.0	225.6 ± 25.7	248.2 ± 79.7
	20	183.9 ± 26.6 ¹⁾	265.6 ± 30.3 ²⁾	282.7 ± 19.6
	40	199.5 ± 25.8 ²⁾	283.5 ± 26.0 ²⁾	287.6 ± 22.7

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ (表2,3同)。

2.2 对 BaCl₂ 诱发大鼠心律失常的影响^[3] 取健康雄性 SD 大鼠 50 只, 体重 260 ~ 280 g, 按体重随机分为正常组、利多卡因组、滇黄芩总黄酮低、中、高剂量组, 每组 10 只, 腹腔注射水合氯醛 2.5 mL · kg⁻¹ 麻醉。动物按分组分别灌胃给予等体积生理盐水, 奎尼丁 0.1 mg · kg⁻¹, 滇黄芩总黄酮 10, 20, 40 mg · kg⁻¹。药后 40 min 时从一侧颈总静脉注射 BaCl₂ 1.0 mL · kg⁻¹ 体重, 3 s 内注完。以 BL-420E 生物信号采集系统描记标准肢体 II 导联心电图, 监测心电图变化, 观察室性心律失常的发生情况, 以注入 BaCl₂ 后出现室性心律失常(室性早搏或室性心动过速)所需的时间和室性心律失常的持续时间作为判断标准。结果表明, 给予 BaCl₂ 后大鼠均出现室性心律失常(其中 43 只先出现早搏, 然后发展为室性心动过速; 正常组有 7 只直接发生室性心动过速, 无早搏先兆)。与正常组相比, 低剂量滇黄芩总黄酮对大鼠出现心律失常所需的时间无显著影响, 但可明显降低心律失常的持续时间($P < 0.05$); 中、高剂量滇黄芩总黄酮和利多卡因均可明显推迟心律失常的出现时间, 缩短心律失常的持续时间, 同对照组比较, 差异均有显著性意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。中、高剂量滇黄芩总黄酮和利多卡因组间的差异无统计学意义, 对 BaCl₂ 所致心律失常的对抗作用相似(表 2)。

2.3 对氯化钙诱发大鼠心律失常的影响^[3] 取健康雄性 SD 大鼠 50 只, 体重 250 ~ 280 g, 按体重随机分为正常组、利多卡因组、滇黄芩总黄酮低、中、高剂量组, 每组 10 只, 腹腔注射水合氯醛 2.5 mL · kg⁻¹ 麻醉。动物按分组分别灌胃给予等体积生理盐水, 奎尼丁 0.1 mg · kg⁻¹, 滇黄芩总黄酮 10, 20, 40 mg · kg⁻¹。药后 40 min 时从一侧颈总静脉注射氯化钙 2.2 mL · kg⁻¹ 体重, 3 s 内注完。以 BL-420E

表2 滇黄芩总黄酮对氯化钡所致大鼠心律失常的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /mg · kg ⁻¹	出现时间	持续时间
		/min	/min
正常	-	1.3 ± 0.7	18.7 ± 7.2
利多卡因	-	8.1 ± 2.8 ²⁾	6.7 ± 3.5 ²⁾
滇黄芩总黄酮	10	4.6 ± 3.9 ³⁾	11.3 ± 5.5 ^{1,3)}
	20	7.5 ± 4.3 ²⁾	8.5 ± 4.2 ²⁾
	40	8.5 ± 3.2 ²⁾	5.8 ± 3.8 ²⁾

注:与利多卡因组比较³⁾ $P < 0.05$ 。

生物信号采集系统描记标准肢体 II 导联心电图, 监测心电图变化, 观察出现心室纤颤大鼠出现心室纤颤所需时间和能够恢复窦性心律动物数。结果表明, 各组大鼠在给予氯化钙后 1 min 内均迅速发生室颤, 直至发展为室性停搏死亡(给予高剂量滇黄芩总黄酮的大鼠有 30% 未发展为室性停搏)。与正常组比较, 利多卡因和中、低剂量滇黄芩总黄酮均可明显延缓室颤的发生, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 高剂量滇黄芩总黄酮也可明显地延缓室颤的发生, 差异有非常显著的统计学意义($P < 0.01$)。此外值得注意的是, 高剂量滇黄芩总黄酮对氯化钙引起的大鼠室颤后死亡的对抗作用(恢复窦性心律)与生理盐水比较无统计学意义, 但该组大鼠有 30% 存活(表 3)。

表3 滇黄芩总黄酮对氯化钙所致大鼠心律失常的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /mg · kg ⁻¹	出现室颤时间	恢复窦律数
		/s	/只
正常	-	5.0 ± 1.7	0
利多卡因	-	12.0 ± 4.7 ¹⁾	0
滇黄芩总黄酮	10	10.3 ± 5.8 ¹⁾	0
	20	17.8 ± 5.5 ¹⁾	0
	40	28.8 ± 9.8 ²⁾	3



3 讨论

现已有多种动物心律失常模型用于筛选和评价抗心律失常药物。哇巴因诱发的心律失常是由于其可直接抑制心肌细胞膜上的 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶,使心肌细胞内缺钾,导致心肌组织的静息电位和最大舒张电位减小(负值变少),引起心肌自律性增高;氯化钡诱发的心律失常是通过增加心肌细胞钠通道内流,减少钾内流,增加 4 相去极化速度,增加心率而诱发心律失常,水合氯醛与氯化钡可产生协同作用,诱发大鼠出现双向性心律失常;氯化钙诱发心律失常的作用机制较为复杂,心脏的不同部位对钙敏感性不同:当外钙增加时,能降低蒲氏纤维的兴奋性,但却显著增加普通心肌的去极化,导致局部传导阻滞,并增加冲动扩散的紊乱,从而诱发心律失常。本

实验结果显示,滇黄芩总黄酮提取物对上述 3 种心律失常模型均有对抗作用,提示其可能是从解除各种因素对心肌细胞 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶的抑制,增加胞内 K^+ ,降低自律性以及改变心肌细胞膜的电生理特性,改善膜对钠、钾、钙的生理转运等环节发挥抗心律失常作用,确切机制尚有待结合膜片钳等实验进行进一步研究。

[参考文献]

- [1] 徐叔云,卞如骅,陈修. 药理实验方法学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,2002:1042.
- [2] 张惠勤,徐庆,张勇,等. 仪花抗心律失常作用的研究[J]. 中国中医药科技,2005,12(4):229.
- [3] 沈海萍,杨平,李风云,等. 参仙汤抗心律失常的实验研究[J]. 中国中医药信息杂志,2005,12(11):32.

Study on effect of total flavonoids from *Scutellaria amoena* on experimental arrhythmia

HE Xiaoshan, ZHOU Ningna, LIN Qing, YU Zepu, DAI Ron, AI Kesong
 (Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650200, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effect of total flavonoids from *Scutellaria amoena* on the experimental arrhythmia. **Method:** Experimental animals anesthetized with 10% chloral hydrate were evenly randomized into control group, positive control group, and low-dose, middle-dose and high-dose total flavonoids groups. The experimental arrhythmia ouabain-induced in guinea pigs and barium chloride or calcium chloride-induced in rats were observed and detected respectively. The result was converted into cumulative dosage of ouabain, in guinea pig model. In rat model, the duration of arrhythmia were detected. **Result:** hold dosage of ventricular premature beat (VP) and ventricular fibrillation(VF) ouabain-induced in guinea pigs was markedly elevated, and the duration of ventricular tachycardia(VT) barium chloride-induced and VF calcium chloride-induced in rats was postponed by total flavonoids from *S. amoena*. **Conclusion:** Total flavonoids from *S. amoena* has obvious protective effect on drug-induced arrhythmia.

[Key words] total flavonoids from *Scutellaria amoena*; experimental arrhythmia; ventricular premature beat; ventricular fibrillation

doi: 10.4268/cjcm20100423

[责任编辑 古云侠]