

• 实验研究 •

丹参对异丙肾上腺素引起大白鼠 心室纤颤的防治作用

香港中文大学中药研究中心 郑若玄 方三曼 韩宝铭 李志明 张雄谋

内容提要 雄性大白鼠皮下注射异丙肾上腺素(ISO, 1mg/kg 或 5 mg/kg)作为实验性心室纤颤(VF)动物模型。对照组动物于注射 ISO 之后全部发生VF, 其中96%死亡, 4%恢复正常。麻醉的或不麻醉的动物腹腔注射丹参水提物(SM-H) 5 g 生药/kg 预防30分钟, 能够明显地缩小J-点的位移, 防止或减少VF的发生及由于VF引起的死亡数, 显著地提高大白鼠的存活率($P < 0.05$)。发生VF的大白鼠, 立即静脉注射SM-H(5 g 生药/kg), 其中71%能短暂地恢复窦性心律, 说明SM-H对VF有一定的预防及治疗作用, 并能显著地延长VF动物的存活时间($P < 0.05$)。

关键词 丹参 异丙肾上腺素 心室纤颤

心室纤颤是最严重的心律失常, 也是引起猝死的主要疾病之一。本实验研究丹参水提物对实验性心室纤颤的防治作用。

材料和方法

一、材料: 大白鼠(Sprague-Dawley), 雄性, 实验前均经心电图(ECG)筛选。丹参(*Salvia miltiorrhiza* Bge)产自中国河南省, 水煮提取, 方法同前文⁽¹⁾。实验性心室纤颤动物模型所用的致颤药物为异丙肾上腺素[(±)-isoproterenol hydrochloride, Sigma Chemical Co, USA, 简称ISO]。

二、方法: 实验分预防和治疗两部分, 预防实验分A和B两组: A组又分体重525±21g组(A1组)及体重387±11g组(A2组), A1组动物用戊巴比妥钠(30mg/kg)腹腔注射(ip)后分如下三小组: (1)丹参组: 动物ip丹参水提液(SM-H); (2)心得安组: 动物ip心得安(Propranolol hydrochloride, Imperial Chem Ind Co, Great Britain)水溶液; (3)对照组: 动物ip生理盐水(A2组动物只分丹参组及对照组)。各组动物于注射不同溶液后30分钟皮下注射(SC)ISO, 并于不同时间测录ECG。B组动物先用乙醚轻度麻醉后四肢连接心电图导线, 待动物清醒后30分钟进行实验: (1)丹参组ip SM-H; (2)对照组ip生理盐水。实验方法和过程同A组。

治疗实验的动物(520±19g)于ip生理盐水30分钟后SC ISO(1 mg/kg), 当出现心室纤颤(VF)后立即

由股静脉缓慢地注入SM-H。

SC ISO的致纤颤剂量, A1组为1 mg/kg; A2组为5 mg/kg。SM-H剂量为5 g 生药/kg。心得安剂量为10mg/kg。

实验观察的全过程为3小时。心电图的测定方法同文献⁽²⁾, 但不加滤器。数据统计用 $\bar{x} \pm S$, 存活率或死亡率的比较用 χ^2 分析法。

结 果

一、J-点位移: 大白鼠心电图缺乏S-T段, 故以J-点的升高或降低来评价心肌缺血程度^(3,6)。

1. A1组: (体重525±21g组)给药组和对照组的大白鼠, 在注射ISO后的30秒钟内J-点略为升高, 随后逐渐下降, 至第5~10分钟时降至最低点, 其中对照组的降幅比实验组的大。表1显示, A1组的对照组10只大白鼠在注射ISO 5分钟之后已经有2只发生VF, 其余8只的J-点比注射前平均下降134%; 第10分钟时只有6只动物存活; J-点平均下移78%; 第30分钟时只有4只动物能够测出J-点, 平均下移103%。所有对照组动物全部在60分钟内由于VF而猝死。SM-H组的平均J-点在注射ISO后10分钟降至最低点, 比注射前下移115%, 此后逐渐回升, 至第180分钟有1只死亡, 其余9只的J-点平均下降69%。心得安组10只动物在注射ISO后于第30分钟J-点下移达最大幅度, 只低于注射前的52%, 至第180分钟已完全恢复至原来水平。

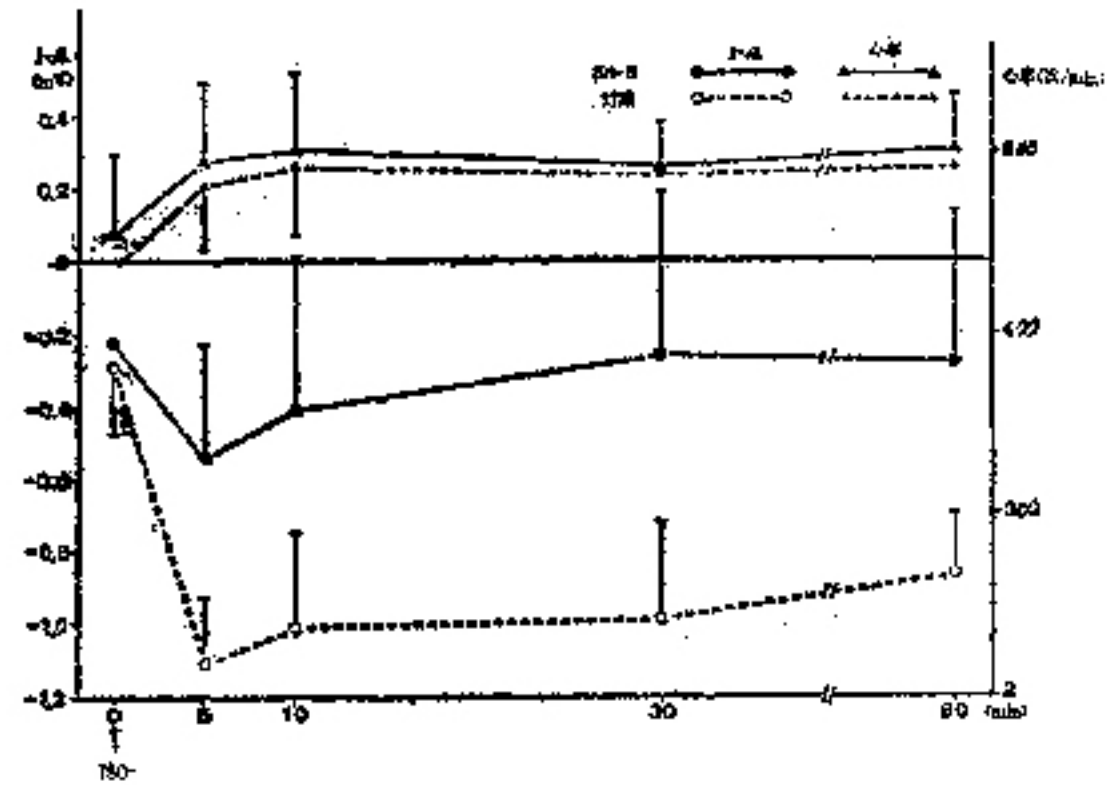
2. A 2 组(体重 $387\pm 11\text{g}$ 组): 对照组在注射ISO后的平均J-点下移程度比SM-H组明显增大, 在第5分钟时1只动物发生VF, 其余9只的J-点比注射ISO前下降282%; 第10分钟时2只动物由于VF而死亡, 其余8只J-点下降248%; 30分钟内死亡4只, 发生VF

的1只。60分钟内死亡6只。第180分钟时只存活1只, 这只动物曾经发生过VF而后来恢复正常的。SM-H组注射ISO后J-点下移度最大是在第5分钟内, 比注射前下降145%, 其后逐渐恢复, 至第180分钟时基本上接近原来水平(表1, 附图)。

表1 A组注射SM-H和心得安对ISO引起大白鼠心电图J-点位移的影响 (mV, %, $\bar{x}\pm S$)

组 别	动物数	0min	5min	10min	30min	60min	180min	
A ₁	SM-H	10	-0.39±0.19 0	-0.79±0.31 -102	-0.84±0.27 -115	-0.76±0.30 -94	-0.61±0.26 -56	-0.66±0.32 -69
	心得安	10	-0.25±0.20 0	-0.26±0.18 -4	-0.32±0.19 -28	-0.38±0.18 -52	-0.31±0.15 -24	-0.25±0.19 0
	对 照	10	-0.32±0.15 0	-0.75±0.25 -134	-0.57±0.46 -78	-0.65±0.19 -103	—	—
A ₂	SM-H	10	-0.22±0.20 0	-0.54±0.31 -145	-0.41±0.42 -86	-0.26±0.45 -18	-0.41±0.39 -86	-0.28±0.42 -27
	对 照	10	-0.29±0.18 0	-1.11±0.18 -282	-1.01±0.26 -248	-0.99±0.27 -241	-0.87±0.17 -200	-1.05 -262

注: 每组上行为J-点(mV), 下行为J-点位移(%)



附图 预防注射SM-H30分钟后注射ISO, 不同时间J-点和心率的变化情况

二、心室纤颤及死亡率: 见表2。大白鼠注射ISO之后, 心搏过速(VT)是突然发生的, 在这之前没有明显预兆, 在大多数情况下VT之后随即发生VF, 并在几分钟内心率停止。

1. A1组: 对照组全部动物均由于VF而猝死, 平均存活时间为 28 ± 14 分钟。SM-H组10只动物中只有3只发生VF, 其中2只后来恢复正常, 只有1只死亡, 其死亡时间是在注射ISO后的第100分钟, 比对照组的平均存活时间长得多。存活率为90%。心得安组全部动物均未发生VT或VF, 存活率为100%。两种给药组(SM-H和心得安)和生理盐水对照组比较, 均有非常显著性差异($P<0.005$)。SM-H组和心得安组之间无

明显差异($P>0.05$)。

2. A 2 组: $387\pm 11\text{g}$ 体重的对照组在注射ISO后全部动物都发生VF, 其中1只恢复正常, 其余9只均因VF而猝死, 平均存活时间为 48 ± 41 分钟, 存活率为10%。SM-H组只有3只动物发生VF, 其中1只恢复正常, 2只死亡, 平均存活时间为 64 ± 28 分钟, 存活率为80%, 和对照组比较 $P<0.01$ 。

表2 A组注射SM-H(5g 生药/kg)对ISO引起大白鼠心室纤颤猝死的预防作用

组 别	心 律 失 常 (%)			死 亡 时 间 (min)	30min 内死亡 率 (%)	存 活 率 %	
	VT	VF	VF 自然恢复				
A1	SM-H*	30	30	66.6 (2/3)	100 (1)	0	90
	心得安*	0	0	0	0	0	100
	对 照	100	100	0	28±14 (10)	40 (4)	0
A2	SM-H*	30	30	33.3 (1/3)	64±28 (2)	0	80
	对照组	100	100	10 (1/10)	48±41 (9)	40 (4)	10

注: 表1、表2为同一批动物, 均为每组10只。死亡时间自注射ISO时计。各项指标与相应对照组比, * $P<0.005$, ** $P<0.01$

三、清醒的动物实验(B组): 不麻醉的SM-H组动物在注射ISO后5分钟, J-点下降246%, 之后逐渐回升, 第180分钟时下降50%。对照组在第5分钟时下

降261%；10分钟内发生VF而死亡1只，其余7只的J-点平均下降297%；30分钟内死亡4只，存活的4只J-点平均下降347%。两组心率的变化差异不明显(表3)。

表3 SM-H对ISO引起清醒大白鼠J-点位移的影响 ($\bar{x} \pm S$)

组别	时间 (min)	J-点 (mV)	J-点位移 (%)	心率 (次/min)
SM-H	0	-0.26 ± 0.13		401 ± 25
	5	-0.90 ± 0.30	-246	451 ± 34
	10	-0.84 ± 0.32	-223	454 ± 21
	30	$-0.68 \pm 0.30(6)$	-161	466 ± 28
	60	$-0.61 \pm 0.29(6)$	-134	456 ± 26
	180	$-0.39 \pm 0.49(5)$	-50	495 ± 22
对照	0	-0.34 ± 0.13		392 ± 39
	5	-1.23 ± 0.37	-261	495 ± 35
	10	$-1.35 \pm 0.55(7)$	-297	472 ± 17
	30	$-1.52 \pm 0.39(3)$	-347	482 ± 19

注：每组动物数均为8只；()内为动物数

注射ISO后SM-H组动物的VF发生率为37.5%(3/8)，死亡动物的平均存活时间为 44 ± 32 分钟，死亡率为37.5%。对照组动物的VF发生率为100%，平均存活时间为 30 ± 15 分钟，死亡率为100%。两组比较差异非常显著($P < 0.01$)。

四、VF发生后的治疗试验：SM-H治疗组和对照组的动物数各7只，两组动物均在SC ISO之后10分钟内全部发生VF。治疗组于静脉注射SM-H之后5分钟内有71%动物重现窦性心律。对照组动物则于发生VF之后6分钟内全部心率停止，未见重现窦性心律。治疗组的平均存活时间为 14.8 ± 10.9 分钟，对照组的平均存活时间为 5.5 ± 0.8 分钟，两组比较有显著性差异($P < 0.05$)。

讨 论

一般认为，大白鼠的ECG缺乏S-T段(1~4)，因此对ISO诱发的心肌缺血，以J-点的升高或降低为指标(1,5,8)。本实验结果表明，SM-H预防组和各自的生理盐水对照组比较，都有减少J-点位移的作用。实验组和对照组J-点位移程度的差别，与心率没有直接关系，显然是SM-H作用的结果。这与我们在前文所报道(1)是一致的。

应用ISO引起大白鼠心律失常作为小动物模型来筛选抗心室纤颤药物，已有报道(7~9)。根据Johnson等的模型(9)，本研究使用两种不同体重的雄性大白

鼠(>500g和>370g)，分别SC不同剂量ISO(1mg/kg和5mg/kg)，获得诱发VF的相同效果。和上述两种VF模型(3,9)的对照组动物相似，我们亦观察到发生VF后的自然恢复现象，只是所占的百分比较小(4%)而已。给予SM-H预防的麻醉或清醒的动物，都显著地减少VF的发生和增加存活率。有报道(7,9)认为属于第Ⅰ类抗心律失常的β受体阻滞剂心得安，在防止ISO引起VF以及猝死的效应方面比第Ⅰ和第Ⅱ两类中的某些药物都好。本实验结果亦证明，心得安预防VF的效果比SM-H好，但两者预防动物的存活率比较，没有显著性差异($P > 0.05$)。

SM-H除有明显的防止或减少VF发生的作用之外还有一定的治疗效应。在我们所用的剂量条件下，SM-H能够使得已经发生VF的动物中有71%重新恢复窦性心律，对照组则没有这种恢复现象。虽然SM-H治疗组的动物最终都因再次发生VF而猝死，但其存活时间显著长于对照组($P < 0.05$)。治疗试验的这些初步结果是很有意义的。

有报道认为麻醉可以减少ISO引起动物发生VF和猝死(8)。在本实验条件下，我们发现麻醉动物和不麻醉动物之间，在J-点偏移、VF发生率以及死亡率，均无明显差异($P > 0.05$)。

(本课题由香港赛马会(慈善)有限公司提供经费资助，香港百草堂有限公司免费提供丹参药材，特此感谢)

参 考 文 献

1. 郑若玄，等。丹参水提取物对化学引起大白鼠心肌缺血的保护作用。中西医结合杂志 1990；10(10):609.
2. Beinfield WH, et al. P-R interval of the rat electrocardiogram. Am J Physiol 1968; 214: 205.
3. Hundley JM, et al. The electrocardiogram in chronic thiamine deficiency in rats. Am J Physiol 1945; 144:404.
4. Wexler BC, et al. Electrocardiographic differences between non-arteriosclerotic and arteriosclerotic rats. Atherosclerosis 1973; 18:129.
5. 石 山，等。中药附子对动物耐缺氧和急性心肌缺血的保护作用。中医杂志 1990；31(9):67.
6. Wexler BC, et al. Progressive electrocardiographic changes in male and female arteriosclerotic and non-arteriosclerotic rats during the course of isoproterenol-induced myocardial infarction. Cardio Res 1974; 8: 460.
7. Green M, et al. Effectiveness of antiarrhythmic agents in preventing death in ventricular fibrillation induced by isoprenaline in desoxycorticosterone-pretreated rats. Cardio Res 1983; 17: 562.

8. Guideri G, et al. Extraordinary potentiation of isoproterenol cardiotoxicity by corticoid pretreatment. *Cardiovasc Res* 1974; 8: 775.

9. Johnson GL, et al. Effects of antiarrhythmic agents

on isoproterenol-induced ventricular fibrillation in heavy rats: A possible model of sudden cardiac death. *Res Com Chem Path Pharm* 1986; 51:351.

中西医结合治疗坐骨神经痛90例疗效观察

河北省新河县中医院(河北 051730) 曹志刚 白艳雪 芦根瑞 张质彬 贾彦盈

自1979年5月~1989年5月,我们对90例坐骨神经痛患者,分为中医、西医、中西医结合3组,进行对比治疗观察,现将结果报道如下。

临床资料

90例中男54例,女36例。年龄18~51岁,平均31.2岁。病程1年以内42例,1年以上48例,最长6年,最短5天。发病于左侧的48例,右侧36例,双侧6例。90例患者大多数继发于脊柱关节疾病,如椎间盘病变、隐性脊柱裂、增生性脊柱炎等,少数继发于髋关节、梨状肌损伤、臀部外伤。原发性坐骨神经痛的仅7例。依据《神经系统疾病诊断学》(沈鼎烈,等,第一版,北京:人民卫生出版社,1980:387)的诊断标准,属根性坐骨神经痛57例,干性坐骨神经痛33例。全部病例随机分为3组,中药组男22例,女9例。西药组男20例,女10例。中西医结合组男20例,女9例。上述病例均经西医检查诊断并曾用药物及其他疗法治疗效果不明显或反复发作。三组病情无显著性差异。

治疗方法

一、中药组:桂枝500g 当归250g 丹参250g 乳香250g 没药250g 全蝎200g 蜈蚣100条。将药物掺匀粉碎,过100目筛,水酒各半泛为小丸,如绿豆大,一日3~4次,每次6~9g,饭后口服。

二、西药组:炎痛喜康20mg,每日1次,消炎痛25mg,每日3次,强的松10mg,每日3次,654-2 10mg,每日3次。如出现胃肠道反应者,加用胃舒平3片,维生素B₆20mg,每日3次。以上均口服。

三、中西医结合组:将以上中西药物合用,中药饭前用,西药饭后用。

3组均以5天为1疗程,间隔1天,再进行第2疗程,总疗程为15~25天,第5疗程结束后评定疗效。

结果

一、疗效标准:痊愈:疼痛及体征完全消失,直

腿抬高试验等呈阴性,起蹲、弯腰、走动等活动自如不受限。好转:疼痛症状明显减轻,直腿抬高试验阳性体征不明显,下肢活动功能部分恢复或略有受限。无效:症状体征如故,下肢活动功能等明显受限。

二、疗效统计:中药组31例患者中,最少治疗12天,最多20天,平均14.3天。痊愈12例占38.7%,好转16例占51.6%,无效3例占9.7%。治疗前直腿抬高试验平均52°,治疗后平均82°。西药组30例患者中,最少治疗6天,最多25天,平均18.6天。痊愈6例占20%,好转18例占60%,无效6例占20%。治疗前直腿抬高试验平均52°,治疗后平均80°。中西医结合组29例患者中,最少治疗8天,最多17天,平均12.8天,痊愈22例占75.9%,好转5例占17.2%,无效2例占6.9%。治疗前直腿抬高试验平均52°,治疗后平均87°。三组疗效比较:中西医结合组优于中药组, $\chi^2=6.96$, $P<0.01$ 。中药组与西药组疗效比较无显著差异, $\chi^2=1.972$, $P<0.05$ 。随访一年均未见复发。

讨论

坐骨神经痛属中医学“痹证”范畴。多由风寒湿之邪侵犯人体,其邪流注经络或跌扑闪挫致气血痹阻而成。法当祛风散寒、利湿通络、温阳止痛为主。桂枝祛风散寒、化气利湿、通血脉、缓挛急、走经络、止痛楚。现代药理实验提示:桂枝可解除毛细血管内皮细胞收缩,降低血浆纤维蛋白原含量,稀释血浆粘度,解除红细胞和血小板聚集。当归温中散寒、破宿血生新血,且能改善微循环,提高巨噬细胞的吞噬能力,消肿止痛。丹参能调节免疫功能,使血流速度增快,改善微循环,且可抑制凝血,激活纤溶,使红细胞有不同程度的解聚,减少血栓形成。乳香、没药活血化瘀、消肿止痛。全蝎、蜈蚣搜剔攻窜,通达经络。再配合西药,对于减轻症状、缩短疗程都有明显的作用。

Prevention and Treatment of Isoproterenol Induced Ventricular Fibrillation in Rats

by Aqueous Extract of *Salvia miltiorrhiza*

Cheng Yeuk-yuen(郑若玄), Fong Sam-man(方三曼), Hon Po-min(韩宝铭),

Lee Chi-ming(李志明), Chang Hson-mou(张雄谋)

Chinese Medicinal Material Research Centre, the Chinese University of Hong Kong

Acute fatal ventricular fibrillation (VF) in male Sprague-Dawley rats was induced by subcutaneous injection of isoproterenol (1 mg or 5 mg/kg body weight) to two groups of rats of different body weights (525 ± 21 g or 387 ± 11 g) respectively. VF occurred in all control rats resulting in 96% death with only 4% spontaneously reverted and survived. Pretreatment of animals, with or without pentobarbital anaesthesia, with an aqueous extract of *Salvia miltiorrhiza* (SM-H, i. p., 5 g herb/kg body weight) significantly reduced J-point displacement and VF induced by isoproterenol. Survival rate was significantly raised compared with the control ($P < 0.05$). Immediate intravenous injection of SM-H (5 g herb/kg body weight) to poisoned rats which developed VF caused 71% of them to recover temporarily their sinus rhythm and significantly prolonged their survival time ($P < 0.05$).

Key Words *Salvia miltiorrhiza*, isoproterenol, ventricular fibrillation

(Original article on page 543)

Effects of *Cordyceps sinensis*, Rhubarb and Serum Renotropin on Tubular Epithelial Cells Growth

Tian Jin(田 劲); Chen Xiang-mei(陈香美), Li Lei-shi(黎磊石)

Dept. of Nephrology, Beijing 301 Hospital, Beijing (100853)

Primary cultured rat tubular epithelium was utilized to investigate the effect of *Cordyceps sinensis* (CS) on cellular proliferation and metabolism. Judging from incorporation rate of ^3H -TdR, it was found that the addition of serum containing CS metabolites into the culture media could promote the DNA synthesis of tubular cells profoundly ($P < 0.001$). In association with its beneficial effects on gentamycin nephrotoxicity in vivo study, it is indicated that CS could enhance the regeneration of injured tubular cells. In addition, sera obtained from 5/6 nephrectomized rats (5/6 NT) and rhubarb treated rats were studied to see their effects on tubular cells growth. The results showed that the serum of 5/6NT rats could promote the DNA synthesis of tubular epithelium, while the presence of experimental serum of rhubarb in culture media markedly inhibited the DNA synthesis of cells.

Key Words *Cordyceps sinensis*, rhubarb, nephrectomy, tubular epithelial cell

(Original article on page 547)

The Experimental Study of The Heat and Cold Constitutional Types (II)

A Comparative Observation on the Heat and Cold Constitutional Type Rats

on the DNA Replication Capacity after Ultraviolet Damage and the Proliferation Capacity of the Lymphocytes in vitro

Ding Yong-fa(丁镛发), Qian Ru-hong(钱汝红), Kung Diao-yuan(匡调元), et al

Shanghai College of TCM, Shanghai (200032)

The cold-constitutional and the heat-constitutional type had selected in Wistar rats as the object of study. Using peripheral blood and spleen as materials by means of ultraviolet injury, isotope incorporation, cells incubation in vitro and liquid scintillation counting, the capacity of peripheral lymphocytes DNA replication after damage with ultraviolet radiation and the capacity of the spleen lymphocytes proliferation in vitro was observed. The results showed that the both capacities mentioned above were higher in the heat constitutional type rat than that in the cold type. It is suggested that the following conclusion in the Lingshu Jing(灵枢经) is correct: "the capacity of tissue repair is higher in the heat constitutional type than in the cold."

Key Words constitution, heat-constitutional type, cold-constitutional type, DNA replication synthesis, cells proliferation

(Original article on page 550)