

参仙升脉液对实验性病态窦房结综合征的作用研究

中日友好医院(北京 100029) 许树强 武泽民 史载祥

北京中医学院 马金莲 施雪筠 龙致贤 刘爱华 杨树芳

内容提要 本研究用日本大耳白兔75只,平均分为5组,即参仙升脉液三个不同剂量组和阿托品、葡萄糖两个对照组。用20%甲醛外敷窦房结区造成病态窦房结综合征的动物模型,观察心率变化,心律失常情况和心电生理指标,结果表明参仙升脉液可以明显提高窦性心率,纠正心律失常以及改善窦房结功能。

关键词 参仙升脉液 实验性病态窦房结综合征 心电图 心电生理指标

病态窦房结综合征是以缓慢性心律失常为主要临床表现的疾病。目前对该病尚无理想的药物治疗。我们依据中医理论,在长期的临床实践中,研制出中药参仙升脉液。为验证其疗效,进行了参仙升脉液对兔急性实验性病态窦房结综合征的作用观察。

材料与方法

一、动物及分组

选用由中国军事医学科学院提供的日本大耳白兔75只,雌雄均有,体重2.5~3.3kg,随机分为5组,每组15只。分别是:(1)参仙升脉液人用量5倍组。(2)参仙升脉液人用量10倍组。(3)参仙升脉液人用量15倍组。(4)阿托品阳性对照组。(5)葡萄糖空白对照组。

二、药品、剂量及给药方法

参仙升脉液由红参、仙灵脾、丹参、补骨脂等8味益气温阳活血的中药组成,北京中医学院实验药厂试制。

1. 参仙升脉液组:按成人用一日量40ml/60kg计算,0.67ml/kg $\times$ 5、 $\times$ 10、 $\times$ 15倍量,分别加入5%葡萄糖注射液90~100ml中,静脉滴注。

2. 阿托品组:按成人用一日量2mg/60kg计算,0.03mg/kg $\times$ 10倍量,加入5%葡萄糖注射液99ml中,静脉滴注。

3. 葡萄糖组:用5%葡萄糖注射液100ml,静脉滴注。各组静脉滴注速度均为30~40滴/分。

三、实验方法及观察指标

将实验动物固定在实验台上,用3%戊巴比妥钠45mg/kg静脉注射,全身麻醉。然后经颈部切开气管,插入气管导管,经KTH-2型可控同步呼吸机,

输入氧气,维持呼吸。从颈总静脉插入4F四极起搏导管至右心房,之后开胸制作病态窦房结综合征的模型,待模型稳定后,经静脉滴注各类实验药物,给药完毕后继续观察2h以上。

实验全过程均用日本生产的2E32A心电监测仪,连续观察心率及心律失常等变化。同时用FD-1A型多功能心脏程控刺激仪进行心房内调搏,测定窦房结恢复时间(SNRT)及窦房传导时间(SACT)。

SNRT测定方法:选用超速抑制分级递增法⁽¹⁾,分别选用高于基础心率20%、40%、60%、80%四个频率刺激,刺激时间为30s,递增间隔为2~3min,电压为3.0~3.5V,脉宽为10ms。

SACT测定方法:用短阵起搏法⁽²⁾。起搏频率选用高于基础心率20%进行刺激。

实验观察指标主要为心率、心律失常、SNRT、SACT等。分别在以下四个时期全面测定,并进行统计学分析。(1)模型前:即开胸后,制作模型前。(2)模型后(给药前):即模型制作完毕并稳定30min后,也即给药前。(3)药后即刻:即给药完毕后即刻。(4)停药2h:即给药完毕后2h。

四、急性病态窦房结综合征动物模型的制作方法
将实验动物全身麻醉,气管插管,经颈静脉插入起搏导管后,胸部去毛,从右侧第四肋间开胸,打开心包膜,暴露右心房,用自制的金属小圈(环),选准并固定窦房结区,用0.7 $\times$ 0.8cm的软纸片浸蘸20%甲醛,外敷于窦房结区2~10min,出现明显窦性心动过缓(心率明显降至模型前的40~50%左右),交界性逸搏心律,窦性静止,心房纤颤等心律失常为止,待模型稳定30min后,开始测定各项指标并给药观察。

结 果

一、心律失常变化

75只兔制作模型前均为正常心电图,模型制作完毕,并稳定30min后,心电图显示多种心律失常,但用参仙升脉液治疗后异常心律消失或好转,而两个对照组则无此作用。见表1。

表1 用药前后各组心律失常变化 (只)

组 别	模型前	模型后(药前)					药后即刻				停药后2h			
	窦律	窦缓	窦止	结律	房颤	窦缓	窦止	结律	房颤	窦缓	窦止	结律	房颤	
参仙5倍	15	9	1	6	0	8	0	3	0	9	0	3	0	
参仙10倍	15	7	2	6	2	9	0	3	1	9	0	2	0	
参仙15倍	15	7	1	7	1	10	0	1	0	11	0	1	0	
阿托品	15	7	2	7	1	7	2	7	1	7	1	8	0	
葡萄糖	15	7	2	7	1	7	2	7	1	8	2	6	1	

二、心率变化: 见表2。

从表2可看出:(1)模型前5个组间,F值为1.9871,无组间差异($P>0.05$)。(2)模型后各组,F值为0.4822,亦无组间差异($P>0.05$)。这表明分组合理,模型稳定可靠。(3)给药后即刻各组,F值为10.45, $P<0.01$,有组间变化。参仙升脉液10倍组及15倍组与阿托品组及葡萄糖组比较, P 值均为 <0.01 ;5倍组与阿托品组比较 $P>0.05$,与葡萄糖组比较 $P<0.01$ 。(4)停药后2h各组比较,F值为9.024,有组间差异($P<0.01$);参仙升脉液10倍、15倍组与葡萄糖组、阿托品组比较, $P<0.01$,且心率仍维持在停药后即刻的水平;而5倍组与两个对照组比较, $P>0.05$,心率有所下降。(5)各组模型后与模型前比较,心率明显下降, $P<0.001$ 。这说明本模型确实造成了窦房结损伤。(6)参仙升脉液5倍组及10倍组给药后即刻与给药前比较,心率明显增快, $P<0.05$;15倍组给药后即刻及停药后2h与给药前比较,心率增快更显著, $P<0.001$;而阿托品组及葡萄糖组给药后即刻及停药后2h与给药前比较,心

率不但没有增快,反而逐渐减慢。

三、心房调搏指标变化: 见表3。

表3说明:(1)模型前各组,SNRT F值为1.8329;SACT F值为0.7515, P 值均 >0.05 ,无显著差异。(2)模型后(给药前)各组,SNRT F值为1.8923;SACT F值为0.4938, P 值均 >0.05 ,无显著性差异。上述结果表明模型稳定、可靠,分组均匀。(3)给药后即刻,SNRT F值为40.4392;SACT F值为5.2718,其 P 值均 <0.001 ,各组间差异显著;而且停药后2h,参仙升脉液三组之间及与两个对照组之间仍有显著差异, $P<0.01$,但阿托品组与葡萄糖组比较,无明显差别($P>0.05$)。(4)各组内模型后与模型前比较,SNRT、SACT均明显延长, $P<0.001$,说明本模型确实引起了窦房结的损伤。(5)参仙升脉液三个组给药后即刻与给药前比较,SNRT、SACT明显缩短(改善) $P<0.01\sim0.001$;而且在停药2h后,仍维持在给药后即刻水平。阿托品组及葡萄糖组则无此作用, $P>0.05$ 。

讨 论

一、参仙升脉液对病态窦房结合征的作用及机制

参仙升脉液是由益气温阳活血的中药组成,其中人参具有补五脏、安精神的作用,现代研究证明其可改善或消除心律不齐^[3];补骨脂有补火壮阳之功,还可兴奋心脏,提高心脏节律^[3];丹参活血通络,现已证明其具有扩张冠脉,调整心率的作用^[3]。基于上述药理作用以及我们的观察,参仙升脉液有以下作用。

1. 参仙升脉液可明显增快心率: 实验中参仙升脉液3个剂量组,给药后即刻心率明显增快($P<0.05\sim0.001$),停药2h后仍维持在已经升高的心率,并且3组间比较,与剂量有一定的关系。而阿托品组及葡萄糖组,不但没有增快心率,反而使心率逐渐减慢。

2. 纠正心律失常: 参仙升脉液三个组给药前共有19只动物为交界区逸搏心律,治疗后13只消失,即转为窦性心律。治前有3只为房颤,治疗后均转为窦性

表2 用药前后各组心率变化 (次/min, $\bar{x}\pm S\bar{x}$)

组 别	模 型 前	模 型 后	药 后 即 刻	停 药 2 h
参 仙 5 倍	219.50 $\pm$ 5.39	97.20 $\pm$ 5.37 Δ	121.67 $\pm$ 7.10*	100.8 $\pm$ 6.37
参 仙 10 倍	200.10 $\pm$ 9.13	108.07 $\pm$ 9.04 Δ	136.0 $\pm$ 9.34*	130.87 $\pm$ 8.58
参 仙 15 倍	222.40 $\pm$ 7.23	105.70 $\pm$ 3.79 Δ	143.7 $\pm$ 5.05**	132.2 $\pm$ 4.89**
阿 托 品	214.5 $\pm$ 6.29	109.49 $\pm$ 5.11 Δ	102.87 $\pm$ 5.18	91.8 $\pm$ 6.24*
葡 萄 糖	204.93 $\pm$ 6.48	107.60 $\pm$ 9.84 Δ	90.07 $\pm$ 7.14	92.83 $\pm$ 7.18

注: 与模型前比较 $\Delta P<0.001$; 与模型后比较 * $P<0.05$, ** $P<0.001$

表8 用药前后各组心房调搏指标变化 (ms, $\bar{x} \pm Sx$)

组 别	SNRT				SACT			
	模型前	模型后	给药后即刻	停药2h	模型前	模型后	给药后即刻	停药2h
参仙 5 倍	362.00 ± 17.18	1542.00 $\pm 141.09\Delta$	791.33 $\pm 75.38\Delta\Delta$	1044.00 ± 139.52	34.00 ± 4.08	128.00 $\pm 23.12\Delta$	51.33 $\pm 6.24\Delta$	66.00 $\pm 9.94^*$
参仙 10 倍	400.7 ± 18.86	1654.67 $\pm 336.93\Delta$	644.67 $\pm 57.96\Delta\Delta$	848.67 $\pm 154.31^*$	38.33 ± 3.26	167.67 $\pm 45.06\Delta$	55.20 $\pm 6.01\Delta$	66.53 $\pm 10.90^{**}$
参仙 15 倍	354.67 ± 14.79	1542.00 $\pm 218.39\Delta$	602.67 $\pm 24.97\Delta\Delta$	673.33 $\pm 56.84^{**}$	40.00 ± 2.67	129.67 $\pm 23.03\Delta$	45.67 $\pm 5.95\Delta$	55.00 $\pm 11.05^{**}$
阿托品	402.00 ± 14.32	1214.00 $\pm 136.95\Delta$	1357.67 ± 166.12	1330.0 ± 149.78	37.7 ± 1.93	115.53 $\pm 17.94\Delta$	148.7 ± 40.05	185.73 ± 42.40
葡萄糖	392.67 ± 16.52	1342.67 $\pm 77.87\Delta$	1410.00 ± 179.23	1300.00 ± 289.41	40.47 ± 2.33	126.80 $\pm 24.12\Delta$	179.27 ± 44.07	160.23 ± 43.00

注:与药后即刻比较, $^*P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$;与模型后比较, $\Delta P < 0.01$, $\Delta\Delta P < 0.001$;与模型前比较, $\Delta P < 0.001$

心律。而阿托品组及葡萄糖组则无此作用。这可能是通过改善窦房结功能,使窦房结的起搏频率增快,从而抑制次级节律点的活动而发挥作用的。

3. 改善窦房结的自律性:参仙升脉液 3 个组治疗前 4 例有窦性静止,治疗后全部消失。而阿托品组及葡萄糖组无此作用。心房内调搏证明,该药可明显缩短 SNRT,使窦房结的自律性增强,且 10 倍量及 15 倍量组 SNRT 改善更为明显。而 2 个对照组不但不能使 SACT 改善,相反还有所延长。

4. 增强窦房传导机能:参仙升脉液 3 个组均可使 SACT 缩短,提示该药可增强窦房结的传导性,而两个对照组则无此作用。

5. 非阿托品样作用:阿托品为 M 胆碱阻滞剂,可抑制心脏的迷走神经,使心率增加,实验发现阿托品组并不能改善窦房结功能,而参仙升脉液 3 个组均可明显改善窦房结功能,这说明参仙升脉液的作用不同于阿托品,可能是直接作用于窦房结或者兴奋 β 受体,还有待进一步研究。

二、关于病态窦房结综合征的动物模型

目前对实验性病态窦房结综合征的系统研究尚不多见。个别报道用冷冻、压碎、钳夹、福尔马林注射等方法^[4],还有窦房结动脉结扎法^[5]等。但这些方法往往因实验技术难度较大,重复性也不理想,同时均需用大的动物,价格昂贵,故难以用于大量实用性研究。然而甲醛外敷窦房结区法简便实用,易于掌握。所憾以往用此法研制的模型^[6]与临床尚有一定距离,

重复性较差。为此我们在这方面做了一些探索,研制了一个金属小圈(环),用来选择并固定窦房结区,使损伤每次固定在一定范围,提高了模型的重复性,同时改小纱布外敷法为擦镜纸外敷,并限定纸片大小,这就便于控制损伤程度。用此法造成的模型,其心电图表现及电生理参数均与临床相符。通过改进,此模型可靠性、稳定性均有所提高,具有一定实用价值。

实验表明,参仙升脉液对急性病窦综合征有明显作用,这也为中医药治疗急性病窦或阿斯综合征等危急重症,提供了有益的思路及新的方法。

参 考 文 献

1. Mandel W, et al. Evaluation of sino-atrial node function in man by overdrive suppression. Circulation 1971; 44:59.
2. Narula OS, et al. A new method for measurement of sinoatrial conduction time. Circulation 1978; 58: 706.
3. 颜正华,等. 中药学. 北京中医学院编印(内部教材) 1979:274.
4. Ishikawa S, et al. Experimental studies on sick sinus syndrome relationship of extent of right atrial lesions to subsidiary pacemaker shift and its function. Am Heart 1983; 105:593.
5. 葛郁芝,等. 病态窦房结综合征实验研究. 中华心血管病杂志 1986; 4:193.
6. 王炳银,等. 非侵入性电生理测定在判断窦房结功能中的价值. 中华内科杂志 1984; 6:324.

简 讯 山东省中西医结合学会医学影像学专业委员会成立暨首届学术交流会于 1991 年 8 月 27~30 日在济南市召开。大会选举夏宝枢为主任委员,刘裕珪、刘传玺为副主任委员,周祝谦、李晋波为秘书。大会还特邀了中国中西医结合医学影像学专业委员会副主任恽敏教授、鲍淑德主任作专题报告。本次会议共收到全省各地推荐的论文 70 余篇,较系统地反应了我省中西医结合医学影像学近几年来研究成果和经验。

(周祝谦)

Histochemical Study on Effect of Radix Salviae Miltiorrhizae on Growth of Isolated Cells from Embryonic Chicken Frontal Bone Cultured in Vitro

Xu Rong-hui(徐荣辉), Chai Ben-fu(柴本甫), Zhu Ya-ping(朱雅萍)

Shanghai Institute of Traumatology and Orthopedics, Shanghai (200025)

12-day embryonic chicken frontal bone digested with trypsin to prepare the suspension of isolated bone cells. 3×10^6 cells were harvested altogether. The cells were divided equally into five parts. Then the Eagle medium and 0.1%, 0.2%, 0.4% and 0.8% Radix Salviae Miltiorrhizae in Eagle medium were added respectively and cultured in 5% CO₂ incubator. It was observed under the inverted microscope every day. At the 26th day of culture, the cells were studied. The specimens were stained with H. E., Alcian Blue-Sirius Red, Alizarin Red S staining and alkaline phosphatase-acid phosphatase reaction for comparison. It was found that the maturation of the osteoblast-like cells could be accelerated by Radix Salviae Miltiorrhizae. Secretion of the collagenous substance, positive alkaline phosphatase reaction and deposition of mineral on the collagenous substance, forming bone nodules were found to be enhanced. But unduly high concentration of Radix Salviae Miltiorrhizae could lead to inhibition of osteoblast-like cell growth. The optimal concentration of Radix Salviae Miltiorrhizae was 0.2% in culture medium.

Key Words Radix Salviae Miltiorrhizae, histochemistry, cell culture, bone isolated cell.

(Original article on page 668)

Effect of Kang Shuai Shen Fang(抗衰神方) on Immune Functions of ⁶⁰Co γ-Ray Irradiated Mice

Gong Ping(巩平), et al

Department of Immunology, Beijing Medical University, Beijing (100083)

In this paper we reported that Kang Shuai Shen Fang (KSSF) could recover the immune functions of irradiated mice. The results indicated that KSSF is able to enhance the proliferation response of spleen cells of irradiated mice to Con A and LPS. At the dosage of 400 mg/kg · d, KSSF can stimulate the production of plaque forming cells, the DTH response induced by allogeneic splenocytes. The mixed lymphocyte reaction was much stronger in the drug-receiving irradiated group than that in the control group. Further study indicated that KSSF is able to enhance the production of interleukin 2 in irradiated mice.

Key Words Kang Shuai Shen Fang, immunodeficiency, interleukin 2, recover immune functions

(Original article on page 671)

Research on the Effect of Shen Xian Sheng Mai Ye(参仙升脉液) on Experimental Sick Sinus Syndrome

Xu Shu-qiang(许树强), Wu Ze-min(武泽民), Shi Zai-xiang(史载祥), et al

China-Japan Friendship Hospital, Beijing (100029)

The effects of Shen Xian Sheng Mai Ye (SXSMY) on experimental sick sinus syndrome (SSS) were observed. By applying 20% formaldehyde to the rabbits' sino-atrial node area, we got the acute animal model of SSS. By observing the rabbits' heart rate (HR), arrhythmia and cardioelectric physiologic index in different periods, the results were as follows: (1) Increasing heart rate: SXSMY could increase rabbits' HR 10~30 times per minute by observing electrocardiogram within 2 hours ($P < 0.05 \sim 0.001$). (2) Correcting arrhythmia: SXSMY could reduce arrhythmia of sinus nodal arrest and nodal rhythm remarkably. (3) Improving sinus atrial node function: SXSMY could improve sinus node recovery time (SNRT) and sinus atrial conducting time (SACT) with the method of atrial pacing (AP) ($P < 0.01 \sim 0.001$). But the above results did not appear in atropine and glucose groups.

Key Words Shen Xian Sheng Mai Ye, experimental sick sinus syndrome, electrocardiogram, cardioelectric physiologic index

(Original article on page 674)