

加味炙甘草汤注射液对大鼠实验性心律失常的防治作用

天津医学院药理教研室(天津 300070) 崔志清 林秀珍 郭世铎

天津卫生职工医学院药理教研室 张惠茹 叶 斌

内容提要 加味炙甘草汤注射液预防组与生理盐水组比较可使乌头碱所致室早性早搏(PVCs)和室性心动过速(VT)发生率明显降低($P < 0.01$)。使氯化钙(CaCl_2)所致 PVCs 和 VT 发生率显著降低, P 值分别小于 0.01 和 0.05。其出现时间明显推迟, P 值分别小于 0.05 和 0.01。窦性心律恢复时间明显提前($P < 0.01$), 复律率显著提高($P < 0.05$)。治疗组与生理盐水组比较, 首次给药窦性心律短时转复率有显著差异($P < 0.01$), 3 次给药后窦性心律转复率明显提高($P < 0.01$), 表明加味炙甘草汤注射液有很好的抗乌头碱和 CaCl_2 所致室性心律失常的作用。

关键词 加味炙甘草汤注射液 乌头碱 氯化钙 心律失常

炙甘草汤的主证为心悸, 动惕不安, 脉结代。其抗心律失常的作用临床报告颇多, 但基础研究报告却很少。本文作者曾用《伤寒论》中的炙甘草汤原方对正常和脾虚大鼠乌头碱诱发的心律失常进行研究, 结果炙甘草汤对正常大鼠的心律失常有一定的防治作用, 但不能降低 PVCs 的发生率。而对脾虚大鼠的心律失常仅有预防作用, 对 PVCs 和 VT 的发生率均无明显影响^①。为增强其防治效果, 本实验改用加味炙甘草汤, 观察其对乌头碱及 CaCl_2 诱发正常大鼠心律失常的影响。此外, 还对加味炙甘草汤的两种组分分别进行了研究, 以便深入分析加味炙甘草汤的作用。

材料与方法

一、药品

1. 炙甘草汤 炙甘草 生姜 党参 生地 桂枝 阿胶 麦门冬 大枣 黄酒。加味药: 酸枣仁 柴胡 茯苓 白术(均由天津药材公司提供)。

2. 加味炙甘草汤注射液 每毫升相当于 1 g 生药, 炙甘草汤注射液和加味药注射液的浓度与其在加味炙甘草汤注射液中的浓度一致, 即炙甘草汤注射液每毫升相当于 0.69 g 生药, 加味药注射液 1 ml 相当于 0.31 g 生药。这 3 种注射液均由本实验室根据药典要求研制。其离子成分含量: $\text{Na}^+64.7 \text{ mmol/L}$, $\text{Cl}^-21.4 \text{ mmol/L}$, $\text{K}^+27.56 \text{ mmol/L}$, $\text{Ca}^{2+}0.32 \text{ mmol/L}$, $\text{Mg}^{2+}5.68 \text{ mmol/L}$ 。

3. 乌头碱(Aconitine, Merk 公司, 德国)

4. CaCl_2 (天津试剂公司提供)

二、动物 本实验选用天津实验动物中心提供的健康 Wistar 大鼠, 体重 $221 \pm 16 \text{ g}$, 雌雄兼用。

三、实验方法

1. 加味炙甘草汤注射液抗乌头碱诱发心律失常实验 (1) 预防实验: 将大鼠 38 只随机分为加味炙甘草汤注射液组($n=9$); 炙甘草汤注射液组($n=10$); 加味药注射液组($n=9$); 生理盐水组($n=10$)。用 20% 乌拉坦 1.2 g/kg 腹腔注射, 麻醉动物, 记录肢体 II 导联 ECG。自左侧颈外静脉分别给上述各组动物恒速(0.5 ml/min)注射相应的制剂 5 ml/kg 。2 min 后由同处静脉注射 0.002% 乌头碱 $25 \mu\text{g/kg}$, 40 s 内注射完。然后连续观察 60 min 心电图变化。(2) 治疗实验: 将 40 只大鼠按上述实验的方法随机分组, 每组 10 只动物。用乌头碱(剂量和注射速度同前)诱发心律失常后 5, 15, 25 min, 由颈外静脉恒速(0.5 ml/min)注射各组相应的制剂 10 ml/kg , 以转复窦性心律持续 1 min 以上作为抗心律失常指标, 观察第 1 次给药后心律失常的变化, 连续观察 60 min。

2. 加味炙甘草汤注射液预防 CaCl_2 诱发心律失常的实验 取大鼠 38 只, 动物分组及给药方法同上述乌头碱模型预防实验。给药后 2 min 以 4% CaCl_2 120 mg/kg , 10 s 内静脉注射完毕, 诱发心律失常。连续观察 15 min 心电图变化。

结 果

一、加味炙甘草汤注射液对乌头碱所致心律失常的作用

1. 预先给予生理盐水组(5 ml/kg)乌头碱所致

PVCs 和 VT 的发生率分别为 100% 和 80%，加味炙甘草汤注射液组(5 g/5 ml/kg)则为 33% 和 11% ($P < 0.01$)；炙甘草汤注射液组(3.45 g/5 ml/kg)为 80% 和 60%；加味药注射液组(1.45 g/5 ml/kg)为 89% 和 78%。后两种注射液与生理盐水组比较无显著性差异。

2. 在乌头碱诱发室性心律失常 5 min 后，加味炙甘草汤注射液组(10 g/10 ml/kg)、炙甘草注射液组(6.9 g/10 ml/kg)、加味药注射液组(3.1 g/10 ml/kg)窦性心律短时转复率分别为 70%，20% 和 10%。生理盐水组为 0。经 3 次给药后窦性心律转复率分别为 60%，10% 和 0。生理盐水组仍为 0。经统计学处理，加味炙甘草汤组对上述两项指标均可产生显著影响($P < 0.01$)。

二、加味炙甘草汤注射液对 CaCl_2 所致心律失常的影响

预先给予加味炙甘草汤注射液组与生理盐水组比较，可明显推迟 CaCl_2 所致 PVCs 和 VT 的出现时间($P < 0.01$)，减少其发生率($P < 0.05$)，心律恢复正常的时间明显提前($P < 0.01$)，复律率也明显提高($P < 0.05$)。炙甘草注射液组与生理盐水组比较 PVCs 和 VT 的出现时间都明显推迟($P < 0.05$)，但发生率均无显著性差异。复律率可明显提高($P < 0.05$)，心律恢复正常的时间无显著性差异。加味药注射液组与生理盐水组比较 PVCs 和 VT 出现时间和发生率均无显著性差异，心律恢复正常的时间却明显提前($P < 0.01$)，复律率也显著提高($P < 0.05$)，见附表。

附表 加味炙甘草汤注射液对 CaCl_2 所致心律失常的预防作用 [min(%), $\bar{x} \pm S$]

组别	n	PVCs		VT		窦性心律	
		出现时间	发生率	出现时间	发生率	恢复时间	复律率
加味炙甘草汤	10	9.67 $\pm$ 3.54**	(60)*	15.3 $\pm$ 3.01*	(30)*	2.05 $\pm$ 0.71*	(70)*
炙甘草汤	10	14.25 $\pm$ 10.05*	(100)	14.07 $\pm$ 4.92*	(70)	3.55 $\pm$ 1.38	(70)*
加味药	10	8.97 $\pm$ 5.23	(100)	10.89 $\pm$ 7.25	(70)	2.86 $\pm$ 0.72**	(70)*
生理盐水	8	5.23 $\pm$ 1.62	(100)	8.13 $\pm$ 3.82	(100)	7.13 $\pm$ 1.77	(38)

注：与生理盐水组比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$

讨 论

一、加味炙甘草汤注射液抗心律失常作用的剖析

本文作者曾用原方炙甘草汤注射液(10 g/kg，静脉注射)证实对正常大鼠乌头碱(20 $\mu\text{g/kg}$)所致心律失常有防治作用，但不能明显降低 PVCs 的发生率。对脾虚大鼠虽有一定的预防作用，可是对 PVCs 和 VT 的发生率无明显影响。本实验在炙甘草汤的基础上，组成加味炙甘草汤。预先给予加味炙甘草汤注射液(5 g/kg)，仅为原方炙甘草汤注射液剂量的 1/2 却能明显降低正常大鼠乌头碱(25 $\mu\text{g/kg}$ ，静脉注射)所致 PVCs 和 VT 的发生率($P < 0.01$)，说明加味炙甘草汤注射液的作用明显优于原方炙甘草汤注射液。本实验对加味炙甘草汤中的两种组分炙甘草汤和加味药研究的结果表明，预防和治疗剂量对乌头碱所致心律失常均无明显影响。对 CaCl_2 所致心律失常，预先单用炙甘草汤注射液虽能推迟 PVCs 和 VT 的出现时间，并使窦性心律恢复时间明显提前，复律率提高，但对 PVCs 和 VT 的发生率无明显影响。单用加味药组也能使窦性心律恢复时间提前，复律率提

高，但对 PVCs 及 VT 的出现时间和发生率均无明显影响。说明加味炙甘草汤对乌头碱和 CaCl_2 所致室性心律失常的良好治疗和/或预防作用，是其中的两种组分彼此协同作用的结果，而且合用要比单用好。

二、加味炙甘草汤注射液作用机制的分析

乌头碱引起心律失常的机制可能与快 Na^+ 通道和慢 Ca^{2+} 通道相关^[2, 3]。作者曾对甘草有效成分甘草酸的钾盐进行抗心律失常方面的研究。证明甘草酸钾有明显抗藜芦碱所致心律失常的作用，并证明其药理效应来自甘草酸。此外利用翻转小肠囊测定 Na^+ 转运电位的方法，初步证明甘草酸钾具有抑制 Na^+ 通道的作用，而藜芦碱则具有激活 Na^+ 通道的作用。推测炙甘草的抗心律失常的机制可能与阻滞 Na^+ 通道有关。另据报道炙甘草单味药有抗 BaCl_2 诱发心律失常的作用^[4]。而 Ba^{2+} 有与 Ca^{2+} 相似的作用^[5]。国内还有人报告山麦冬和酸枣仁也有抗乌头碱及 CaCl_2 心律失常的作用^[6, 7]。另据现代医学研究发现柴胡、桂枝、生姜都具有显著的局部麻醉作用^[8]，可能对全方抗心律失常作用产生影响。因此可以认为加味炙甘草汤注射液的抗心律失常的作用机制是各单味药彼此

协同, 通过影响心肌细胞膜 Na^+ 和 Ca^{2+} 离子的转运, 改变心肌细胞异常的电活动而实现的。

参 考 文 献

1. 林秀珍, 等. 炙甘草汤对正常及脾虚大鼠乌头碱心律失常的影响. 中草药 1992; 23(12): 635-638.
2. Sawanobori T, et al. Aconitine-induced after depolarization in frog atrium and guinea pig papillary muscles in the presence of low concentration of Ca^{2+} . Jap J Physiol, 1987; 37: 59.
- 徐叔云, 等. 药理实验方法学. 第2版. 北京: 人民卫生出版

- 社, 1991: 1016-1017.
4. 黄维良, 等. 甘草炮制研究: 生甘草和炙甘草对实验性心律失常的影响. 中成药研究 1984; (6): 14.
5. 徐叔云, 等. 药理实验方法学. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 1982: 758.
6. 陈菊芳, 等. 酸枣仁的心血管药理研究. 中国药理学通讯 1984; 1(3-4): 98.
7. 高广猷, 等. 山麦冬抗心律失常作用的实验研究. 中国药理学通讯 1984; 1(3-4): 82.
8. 邓文龙. 中医方剂的药理与应用. 第1版. 重庆出版社, 1990: 258.

关节内注射当归注射液治疗膝关节骨性关节炎 40 例观察

解放军第三〇九医院骨科(北京 100091) 宋守中 蒋清涛 赵大庆 曲文春

1990年5月~1991年10月, 我们应用当归注射液进行膝关节腔内注射的方法治疗40例膝关节骨性关节炎患者, 结果比较满意, 现报告如下。

临床资料 本组40例中, 男7例, 女33例; 年龄46~68岁, 平均54岁; 单膝31例, 双膝9例; 病程3个月~9年。诊断均根据《矫形外科学》(杨克勤, 等. 矫形外科学. 第1版. 上海: 上海科学技术出版社, 1986: 244)所定的膝关节骨性关节炎的诊断标准。本组40例患者中, 有27例患者(占67.5%)体型较胖, 症状较重, 不能坚持劳动并影响日常生活。主要体征: 关节肿胀, 关节区域压痛, 髌骨研磨试验阳性, 膝内翻, 膝外翻, 关节内摩擦感, 关节积液, 关节活动受限, 其中2例患者有腘窝囊肿。全部病例X线片均显示不同程度的膝关节骨质增生, 胫骨髁间嵴变尖, 胫骨平台边缘硬化, 骨赘, 关节间隙变窄。部分病例呈现骨质疏松的表现。

治疗方法 5%当归注射液(北京第四制药厂出品, 批号: 900125)8ml+1%盐酸普鲁卡因6ml。膝关节皮肤严格消毒, 穿刺进针点选择髌韧带内侧或外侧, 两侧交替。用2%盐酸利多卡因2ml+2%盐酸普鲁卡因2ml行局部麻醉后, 以8号针头穿刺进入关节腔, 注入5%当归注射液。如有积液应尽可能将液体抽出, 随后将药物注入关节腔内, 尔后用干棉球压迫针孔, 胶膏固定。被动活动膝关节数次, 以利药物均匀分布于关节内。每周注药1次, 连续6次。在行此治疗期间无其他治疗。

结 果 (1)疗效标准: 以症状减轻程度及关节活动范围改善为疗效指标。显效: 关节疼痛、肿胀完全消失, 关节活动范围正常, 下蹲后站起时关节无疼痛; 良效: 关节基本无疼痛, 肿胀消失, 关节活动范围改善 $>30^\circ$, 屈膝达到 120° ; 有效: 关节疼痛减轻, 关节活动范围改善 $<30^\circ$; 无效: 关节疼痛及活动范围无改善。(2)结果: 显效17例, 占42.5%; 良效14例占35%; 有效5例, 占12.5%; 无效4例, 占10%, 总有效率90%。在显效病例中, 病程6个月以内者9例, 6~12个月者4例, 1~2年者3例, 2~4年者1例, 病程4年以上的患者无1例显效。随访2~8个月, 无急性症状发作者。

讨 论 当归具有补血和血, 活血化瘀, 止痛, 改善末梢神经和微循环等功能。当归含有脂肪酸、维生素A、维生素 B_{12} 、泛酸、葡萄糖、氨基酸等营养物质, 当归含有钾、氯、钠、钙等金属元素外, 还含有锰、镍、锌等微量元素。关节软骨的营养来源于关节滑液, 在骨关节炎时, 关节液中的电解质钾、钠、氯、钙的含量明显降低, 使渗透压发生变化, 造成软骨的营养物质交换障碍。关节内注射当归注射液后弥补了营养成分及电解质含量不足, 有利于关节软骨修复, 减轻滑膜炎, 达到消除或减轻疼痛作用。当归含有的阿魏酸有促进巨噬细胞能力, 提高免疫功能, 对消除滑膜炎, 松弛肌肉和关节周围组织的紧张状态有一定作用, 从而恢复或改善关节的功能。

not occur. No side effects were observed as well. (2) It could markedly improve LQ of hypertensive patients. LQ examinations showed that significant difference ($P < 0.001$) existed among LQ indices except dysfunction, which might be due to the selection of non-dysfunctional patients. LQ should be widely used in clinical practice and medical research.

Key word Qigong, hypertension, Quality of life

(Original article on page 413)

Effect of Qigong on Plasma Coagulation Fibrinolysis Indices of Hypertensive Patients with Blood Stasis

Wang Chong-xing (王崇行), Xu Ding-hai (徐定海), et al

Shanghai Inst. of Hypertension, Shanghai 2nd Medical University, Shanghai (200025)

The levels of plasma tissue-type plasminogen activator (tPA), plasminogen activator inhibitor (PAI), VIII factor related antigen (VIII R:Ag) and anti-thrombin (AT-III) were determined in 40 hypertensive patients with Blood Stasis. The results indicated that the function of coagulation-fibrinolytic system was disturbed. After one year of practising Qigong, plasma PAI and VIII R:Ag levels were decreased, while plasma tPA and AT-III levels increased. It suggested that Qigong could improve the function of coagulation-fibrinolytic system.

Key word hypertension, Blood Stasis, Qigong, plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor

(Original article on page 415)

Experimental Study of *Ligusticum Wallichii* on Cerebrovascular Hemodynamic Parameters

Wang Jing (王京), Shi Yin-mian (史荫绵), Zheng Hui-min (郑惠民), et al

Dept. of Neurology, Changhai Hospital, Shanghai (200433)

The model of experimental atherosclerosis was established by means of dietary hyperlipidemia and repeated intravenous injection of heterologous serum to make the immunologic injuries of arterial endothelium, in which the effect of *Ligusticum wallichii* (LW) on the cerebrovascular hemodynamic parameters (CVHP) was observed. All CVHP indexes in LW group were near that of normal group, and there was no significant difference between these two groups. The carotid arteries' mean flow (Qmean), mean velocity (Vmean), maximal velocity (Vmax), cerebrovascular peripheral compliance for zero pressure and cerebrovascular peripheral resistance (R) in LW group were significantly better than that of atherosclerotic control group ($P < 0.05-0.01$). The results showed that LW had protective effects on cerebral vessels.

Key word *Ligusticum wallichii*, atherosclerosis, cerebrovascular hemodynamic parameters

(Original article on page 417)

Effect of Xiao Chaihu Decoction (小柴胡汤) on Experimental Alkaline Reflux Gastritis in Rats

Gu Hai-ou (顾海鸥), Hou Jia-yu (侯家玉), et al

Dept. of Pharmacology, Beijing College of TCM, Beijing (100029)

The effects of Xiao Chaihu Decoction (XCHD) on alkaline reflux gastritis and gastric secretion in rats was observed. Results: (1) 5g/kg, 20g/kg of XCHD might markedly inhibit the gastric lesion induced by gastric feeding of sodium taurocholate; (2) 5g/kg, 20g/kg of XCHD might significantly prevent the gastric lesion induced by gastric feeding of intestinal juice; (3) On chronic reflux gastritis model induced by spring-expanded pylorus after 4 or 8 weeks, 4g/kg—20g/kg of XCHD might lower the incidence of gastritis, and reduce the intragastric bile acid; (4) 5g/kg and 20g/kg of XCHD might significantly inhibit the secretion of gastric juice and acid as well as the activity of pepsin. The results suggested that XCHD had anti-reflux gastritis effect.

Key word Xiao Chaihu Decoction, alkaline reflux gastritis, gastric secretion

(Original article on page 420)

Prophylactic and Therapeutic Effect of Jiawei Zhigancao Tang Injection (加味炙甘草汤注射液) on Experimental Arrhythmia in Rats

Cui Zhi-qing (崔志清), Zhang Hui-ru (张惠茹)*, Lin Xiu-zhen (林秀珍), et al

Dept. of Pharmacology, Tianjin Medical College, Tianjin (300070)