

· 实验研究 ·

稳心颗粒对家兔左心室内、外膜电生理特性的影响

崔长琮*

(* 西安交通大学第一附属医院, 西安市雁塔西路 277 号, 710061)

摘要 目的:通过研究步长稳心颗粒对家兔左心室内、外膜电生理特性的影响,探讨步长稳心颗粒抗心律失常的机制。方法:应用浮置玻璃微电极记录技术,在不同频率刺激下,记录应用步长稳心颗粒前后家兔左室游离壁内、外膜心肌细胞跨膜动作电位(TAP)各种参数的变化。结果:(1)步长稳心颗粒延长内、外膜心肌细胞的动作电位时程(APD),当基础周长(BCL)为1000ms时,使用步长稳心颗粒后心内膜层肌细胞的APD₉₀由(216±15)ms延长为(243±8)ms($P<0.01$),外膜层肌细胞的APD₉₀由(182±11)ms延长为(228±10)ms($P<0.01$)。 (2)步长稳心颗粒能显著缩短心室跨壁复极离散度(TDR),当BCL为1000ms时,用药后TDR由(33±9)ms减小为(21±10)ms($P<0.01$)。结论:步长稳心颗粒可延长内外膜心肌细胞的APD,缩短左室TDR。

关键词 心律失常/中医药疗法; @ 步长稳心颗粒

Effect of Wenxin Granule on Electrophysiological Characteristics of Adventitia and Endomembrane in Rabbit

Cui Changcong

(First Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, 710061)

Abstract Objective: to investigate the anti-arrhythmia mechanism of Wenxin Granule by studying its effects on electrophysiological characteristics of adventitia and endomembrane in rabbit. **Methods:** capillary glass microelectrode was used for recording change of TAP parameters under different stimulation frequency. **Results:** (1) the granule could prolong action potential duration (APD). When basic cycle length (BCL) reached 1000ms, APD₉₀ of endomembrane rose to (243±8)ms from (216±15)ms ($P<0.01$), adventitia APD₉₀ were up at (228±10)ms from (182±11)ms. (2) the granule could remarkably cut down TDR. When BCL reached 1000ms, TDR was (21±10)ms from (33±9)ms ($P<0.01$). **Conclusion:** Buchang Granule can prolong APD of adventitia and endomembrane and reduce TDR of aortic ventricle of heart.

Key Words Arrhythmia/Chinese medical therapy; @ Buchang wenxin granule

步长稳心颗粒是由中国中医研究院研制、步长制药公司生产的第一个国家批准的抗心律失常中成药。自临床应用以来,其疗效显著,安全可靠,有效控制心律失常复发。本实验的目的从组织水平研究步长稳心颗粒抗心律失常的细胞电生理学基础,阐述其抗心律失常的机制。

1 材料和方法

1.1 冠状小动脉灌注兔左心室楔形组织块的制作:健康家兔,体重1.5~2kg,雌雄不拘(由西安交通大学动物实验中心提供)。灌注用台氏液配方:NaCl 129.0mmol/L, KCl 4.0 mmol/L, NaH₂PO₄ · 2H₂O 0.9mmol/L, NaHCO₃ 20.0mmol/L, CaCl₂ 1.8 mmol/L, MgSO₄ 0.5 mmol/L, 葡萄糖 5.5 mmol/L, 胰岛素 16.67 nkat/kg。心脏停跳液(cardioplegic solution): KCl浓度为24 mmol/L台氏液。

兔仰卧固定于操作台上,经耳缘静脉注射肝素(1.7 μkat/kg)抗凝,同时注射30g/L戊巴比妥钠(30~35 mg/kg)充分麻醉。随后经左侧胸骨切口开胸,迅

速切取心脏放入预冷(4℃左右)的盛有高钾台氏液(24 mmol/L)的容器中固定,并以高钾台氏液行主动脉逆行灌注,自制的冠脉灌注管经左冠状动脉开口插入左回旋支主干灌注其主干及钝缘支。从取出心脏到可靠灌注冠脉在4min内完成。然后沿灌注冠脉用锋利的单面刮胡刀片或剪刀分离出心室肌楔型组织块,组织块以左旋支为中心轴,长约10~20 mm(沿灌注冠脉长轴)、宽约5~10 mm(心外膜面上沿冠脉横轴)、厚约1~5 mm(沿跨壁轴,即室壁厚度)。

1.2 跨膜动作电位(TAP)的记录:同步记录心内膜(Endo)和心外膜(Epi)两层心肌细胞TAP。将自制的冠脉灌注管连接滚动泵行持续台氏液灌流,灌注压通过U型玻管水银压力计监测,调节滚动泵流量,使冠脉灌注压维持在20~30 mmHg,浴槽内池及灌流的台氏液通过持续充混合气(950 ml/L O₂与50 ml/L CO₂),温度恒定于37℃。pH值维持在7.35~7.45。组织块稳定地持续灌流后,将一双极同心银电极固定于组织块的心内膜面,给予基础周长(basic cycle length, BCL)

1000 ms, 刺激脉宽 1~3 ms, 刺激电流为大于 2 倍阈电流的电刺激使组织块平衡, 组织块平衡 1h 后, 将 2 个独立的细胞内浮置玻璃微电极固定于螺旋状银丝电极, 经微电极放大器探头连于输入端; 调整微电极的高度, 使之接触液面测电极阻抗 (10~100 M); 分别调整 2 个微电极, 使其尖端分别接触组织块心室壁切面的内外层心肌细胞所在的位置; 内、外层的定位方法是: 心外膜至心外膜下 1~2 mm 为心外膜层 (Epi), 心内膜至心内膜下 2 mm 为心内膜层 (Endo)。输入的电信号经微电极放大器放大后, 进入 PowerLab/8SP 信号采集系统。

1.3 实验分组: 步长稳心颗粒组, 以每只 4.5 g/kg 稀释后灌胃, 1 次/天, 共 1 周; 对照组, 以同等量的生理盐水灌胃, 1 次/天, 共 1 周。

1.4 观察指标: 动作电位时程 (APD): 以 90% 复极时的动作电位时程 (APD₉₀) 计算; 心室跨壁复极离散度 (TDR): 同一部位两层心肌中最长 APD 与最短 APD 之差 (APD_{max} - APD_{min}); 本研究用 APD_{90 max} - APD_{90 min} 表示。

1.5 统计学分析: 用 Chart4.1 软件和 SPSS 软件进行数据采集和统计分析。数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组比较采用 *t* 检验。

2 结果

2.1 步长稳心颗粒对不同部位心肌细胞 APD₉₀ 的作用: 用步长稳心颗粒后, 随着刺激频率的减慢, 内、外膜层肌细胞 AP 延长。

表 1 步长稳心颗粒对兔左心室内、外膜肌细胞 APD 的作用 ($n=8, \bar{x} \pm s$)

组别	基础周长 (BCL)				
	500 (ms)	1000 (ms)	2000 (ms)	3000 (ms)	5000 (ms)
对照内膜组	181 ± 8	216 ± 15	228 ± 15	227 ± 11	230 ± 12
稳心颗粒组	211 ± 7*	243 ± 8*	260 ± 8*	288 ± 12*	300 ± 18*
对照外膜组	168 ± 6	182 ± 11	184 ± 38	185 ± 11	188 ± 15
稳心颗粒组	207 ± 8*	228 ± 10*	248 ± 11*	266 ± 13*	282 ± 15*

注: 与对照组比较 * $P < 0.01$ 。

表 2 步长稳心颗粒对于 TDR 的作用 ($n=8, \bar{x} \pm s$)

组别	基础周长 (BCL)				
	500 (ms)	1000 (ms)	2000 (ms)	3000 (ms)	5000 (ms)
对照组	13 ± 6	33 ± 9	43 ± 14	40 ± 14	41 ± 9
稳心颗粒组	15 ± 8*	21 ± 10*	22 ± 10*	23 ± 11*	24 ± 13*

注: 与对照组比较 * $P < 0.01$ 。

2.2 动作电位时程 (APD): 用步长稳心颗粒后, 内、外膜层肌细胞的 APD 延长 ($P < 0.01$), 见表 1。

2.3 APD 的频率依赖性: 两层心肌细胞均具有慢频率依赖性 ($P < 0.01$), 见表 1。

2.4 对 TDR 的影响: 使用稳心颗粒后, 两层心肌细胞的 TDR 均显著缩短 ($P < 0.01$), 见表 2。

3 讨论

心律失常是引起各种心脏病患者死亡的主要原因之一, 尤其在心力衰竭、心肌缺血或心肌梗死时, 心律失常的发生率、病死率更高。近年来中药抗心律失常的研究有了很大的进展, 表明中医在抗心律失常方面有很大的优势。苦参碱、小檗碱等中药已经显示出具有明显的抗心律失常活性。抗心律失常中药的远期疗效优于西药的可能机制在于, 中药具有明显的多个离子通道靶点作用的特点。总体上, 西药分子量较小, 对离子通道具有较强的阻滞作用, 而不具有离子通道调节作用, 而中药分子量较大, 对离子通道不具有较强的阻滞作用, 但其具有的多靶点作用特性, 使其可能作用于不同的离子通道, 产生对离子通道功能紊乱的调节作用。

中医认为心律失常属心悸、怔忡范畴, 是心失所养的结果。治疗应以补虚、滋阴、活血化瘀、行气通络为主, 益气养阴、宁心复脉、定悸安神也同样重要。稳心颗粒中主要成分是: 党参、黄精、三七、甘松、琥珀。党参对二磷酸腺苷 (ADP) 诱导的血小板聚集有明显抑制和解聚作用, 有助于防止血栓形成, 改善冠状动脉供血, 增加心输出量, 降低心肌耗氧量, 降低全血黏度, 抑制血小板聚集; 黄精具有抗动脉硬化、降脂、降压、增加冠状动脉血流量 (CBF) 的作用。三七具有活血化瘀作用, 能增加 CBF, 减慢心率, 降低心肌耗氧量, 改善微循环, 调节心肌缺血、缺氧状态; 甘松具有抗心肌缺血、提高心肌耐缺氧能力, 其中所含缬草酮具有膜的稳定作用, 能够延长 APD, 阻断折返激动, 有效治疗室性期前收缩。琥珀具有镇静、安神、利尿、活血化瘀的作用。结果显示: 步长稳心颗粒可减少 24 h 室性期前收缩的数量, 改善胸闷、心悸、气短症状。

本实验结果提示, 在不同的刺激周长情况下, 步长稳心颗粒均能使兔左心室内、外膜层肌细胞 APD 延长, 且随着刺激频率的减慢, 步长稳心颗粒对内、外膜层肌细胞的 APD 延长作用减弱, 是频率依赖性延长 APD 的药物。因此, 当发生心律失常时, 步长稳心颗粒可能通过阻断该通道而延长 APD, 使心动过速终止。本实验还表明, 步长稳心颗粒可能通过抑制 L-型 Ca^{2+} 通道而抑制后除极引起的触发活动, 因此在临床实践中, 步长稳心颗粒虽可显著延长复极化过程, 但罕见 TdP 的发生。在本实验中亦未发现 TdP。这为临床应用步长稳心颗粒控制心律失常提供了实验依据。

(2007-04-12 收稿)