

炙甘草汤及有效成分对组胺诱发离体豚鼠乳头肌触发活动及动作电位影响

陈兰英, 陈 奇, 刘荣华, 毕 明
(江西中医学院, 南昌 330006)

摘要: 炙甘草汤是古典名方, 现临床用于治疗心律失常。本文用标准微电极技术观察离体豚鼠乳头肌动作电位的变化, 研究炙甘草汤及有效成分抗组胺触发活动作用。炙甘草汤(40mg/ml)及有效成分(1.36mg/ml)能防治组胺(200 $\mu\text{mol/L}$)对 APD_{50} 和 APD_{90} 的缩短, 并能防治组胺诱发的EAD, DAD和TA的发生。

关键词: 炙甘草汤; 有效成分; 组胺; 动作电位; 触发活动

中图分类号: R285.5 文献标识码: B 文章编号: 1005-9903(2002)01-0041-03

Influence of Zhigancao Decoction and Active Components on Triggered Activity and Action Potential by Histamine in Guinea Pig Papillary Muscle

CHEN Lan-ying, CHEN Qi, LIU Rong-hua, BI Ming

(Jiangxi College of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330006, China)

Abstract: Zhigancao Decoction is a famous traditional medicinal formula. At present the decoction can treat the arrhythmia in clinical practice. By using standard microelectrode techniques to guinea pig papillary muscle, Zhigancao Decoction ($40\text{mg}\cdot\text{ml}^{-1}$) and active component ($1.36\text{mg}\cdot\text{ml}^{-1}$) could prolonge the shortening of APD_{50} and APD_{90} and reduced the incidence of triggered activities (EAD, DAD and TA) by histamine ($200\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$).

Key words: Zhigancao Decoction; active components; histamine; triggered activity; potential action

炙甘草汤出于汉朝张仲景《伤寒论》“心动悸, 脉结代, 炙甘草汤主之”。唐朝孙思邈《千金翼方》又名复脉汤。炙甘草汤临床用于防治心律失常^[1], 具有抗多种实验性心律失常作用^[2~8]。过敏引起心脏触发活动已引起人们的关注, 认为往往是一些心律失常及原因不明猝死病人的死亡原因。本实验采用微电极技术研究炙甘草汤及有效成分对过敏介质组胺对离体乳头肌动作电位的影响及诱发触发活动的作用。

1 材料

1.1 动物 豚鼠 60 只, 雌雄各半, 体重 250~350g, 由江西博士雅有限公司提供。

1.2 药品 维拉帕米(江苏省南通第三制药厂批号 980429), 醋酸地塞米松(天津药业有限公司批号 990618); 磷酸组胺(中国药品生物制品鉴定所批号 5109010)。炙甘草汤总提取物按《伤寒论》原方甘草

(炙) 12g、人参 6g、麦冬 10g、生地 30g、桂枝 9g、火麻仁 10g、生姜 9g、大枣 5~10 枚、阿胶 6g 九味药组成, 按传统工艺煎煮, 分别过 723 型阳离子树脂除去阳离子和聚酰胺树脂除去鞣酸, 制备为 1g 生药/ml 浓度); 甘草酸单铵盐(纯度为 87%)、人参总皂甙(纯度约为 80%)、麦冬总皂甙(纯度约为 70%) 按 0.4: 0.16: 0.12 比例组成炙甘草有效成分。

1.3 仪器 PcLab 生物信号采集处理系统(北京微信斯达科技发展有限公司); CE-3 玻璃微电极拉制器(中国科学院上海生理研究所); XC-603 型微电极操纵仪(武汉仪器仪表自动化工业公司); 704-1 型双筒立体显微镜(中国计量科学研究院计量标准仪器); MEN-7200 型微电极放大器型号(NIHON KONDEN); SEN-3301 型微电极刺激器(NIHON KONDEN); 2230 100MHZ 记忆示波器(Tektronix, USA); SS-104J 隔离器(NIHON KONDEN); HL-2 恒流泵(永嘉永临机电仪器厂); EG-831 型生物电监听器(长少华南电子仪器厂)。

2 方法

收稿日期: 2001-05-21

基金项目: 国家自然科学基金课题(39860084)

2.1 动物分组 分为正常组(台氏液);模型(组胺)对照组;阳性对照组:维拉帕米 0.01mg/ml,地塞米松 0.03mg/ml;炙甘草汤小、中、大剂量组分别为 10、20、40(mg/ml);炙甘草汤有效成分小、中、大剂量组分别为 0.34、0.68、1.36(mg/ml)。以上均为浴槽终浓度。

2.2 微电极技术记录心肌细胞动作电位方法 豚鼠雌雄不拘,猛击头部致昏后,迅速取心室乳头肌,用不锈钢针固定于灌流槽底的硅胶板上,标本以 34℃±0.5℃氧饱和的台氏液在蠕动泵驱动下进行循环灌流,流速 5mg/min,用频率为 1HZ,波宽为 1ms,150% 阈刺激强度驱动乳头肌标本,采用标准玻璃微电极技术记录心肌细胞动作电位,通过微机采用 PcLab 生物信号采集处理系统观察触发活动的变化。

2.3 过敏介质组胺对豚鼠乳头肌触发活动的影响 心室乳头肌置于肌槽,直接滴入组胺于浴槽,使浴槽浓度为 200μmol/L 后,观察动作电位的变化及触发活动的发生,同时分别采用灌流系统灌流 20min 的药物,观察药物对动作电位及触发活动的影响。

表 1 炙甘草汤及有效成分对组胺致豚鼠心肌细胞动作电位的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量(mg/ml)	n	APA (mv)	$V_{max} (v \cdot s^{-1})$	APD ₅₀ (ms)	APD ₉₀ (ms)
正常对照		6	178.5±34.2	37.4±13.0	198.2±57.5	309.7±52.0
模型对照		9	188.8±58.0	45.6±12.9	118.4±46.3 ^Δ	174.3±62.9 ^{ΔΔ}
维拉帕米	0.01	6	185.0±15.9	37.4±14.4	170.0±28.0 [*]	252.5±51.5 [*]
地塞米松	0.03	6	185.0±15.9	35.8±5.04	153.2±29.4	239.8±16.6 [*]
炙甘草汤	10.00	6	188.8±36.8	42.3±7.97	127.7±39.1	201.7±31.1
炙甘草汤	20.00	6	176.8±48.2	39.1±12.64	155.7±37.4	221.8±39.7
炙甘草汤	40.00	6	179.2±27.6	35.90±3.3	172.0±37.5 [*]	247.5±21.7 [*]
有效成分	0.34	6	186.7±47.0	40.7±11.4	132.3±35.8	203.2±25.9
有效成分	0.68	6	184.3±48.5	39.1±8.73	139.3±22.7	212.8±31.3
有效成分	1.36	6	177.3±67.1	37.4±11.4	162.7±14.5 [*]	252.8±26.0 [*]

注:与正常对照组比较^Δ $P < 0.05$;与模型对照组比较^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$ (下同)

表 2 炙甘草汤及有效成分对豚鼠心肌细胞触发活动影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量(g/ml)	n	发生率(%)		
			EAD	DAD	TA
正常对照		6	0.0	0.0	0.0 [*]
模型对照		9	33.3	55.6 ^Δ	55.6
维拉帕米	0.01	6	0.0	0.0 [*]	0.0 [*]
地塞米松	0.03	6	0.0	0.0 [*]	16.7
炙甘草汤	10.00	6	16.7	16.7	50.0
炙甘草汤	20.00	6	0.0	16.7	33.3
炙甘草汤	40.00	6	0.0	0.0 [*]	0.0 [*]
有效成分	0.34	6	16.7	3.3	33.3
有效成分	0.68	6	16.7	16.7	33.3
有效成分	1.36	6	0.0	0.0 [*]	16.7

4 讨论

2.4 观察指标 ①AP 振幅(APA, mv)。②AP 的 0 相最大上升速率($V_{max}, V/s$)。③AP 时程(APD): APD_{50} (AP 复极 50% 的间期)和 APD_{90} (AP 复极 90% 的间期)。④触发活动发生率(包括迟后除极 DAD 、早后除极 EAD 和触发性心律失常 TA)^[9]。

2.5 统计方法 数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用 t 检验,发生率用精确卡方检验。

3 结果

模型组离体乳头肌对组胺激发后 APA 、 V_{max} 无明显影响,但明显缩短 APD_{50} 、 APD_{90} 、 EAD 、 DAD 及 TA 的发生率分别为 33.3%、55.6%、55.6%, DAD 、 TA 发生率与对照组比较有明显差异;维拉帕米明显抑制 APD_{50} 、 APD_{90} 的缩短及抑制 DAD 、 TA 的发生;地塞米松能明显抑制 APD_{90} 的缩短及抑制 DAD 的发生;炙甘草汤及有效成分大剂量组能明显抑制 APD_{50} 、 APD_{90} 的缩短及减少 DAD 、 TA 的发生率(表 1,表 2)。

触发活动(triggered activity)可根据其出现的时间将其分为早期后除极(early after depolarization, EAD)和迟发后除极(delayed after depolarization, DAD)。早期后除极是指在动作电位复极早期即动作电位第二相或第三相发生的振荡性除极。迟发后除极是发生在动作电位完全或接近完全复极时的一种短暂的振荡除极。APD 复极化过程尤其平台期的长短变化是触发活动诱发的主要因素,主要取决于 Ca^{2+} 经 L 型钙通道内流和 K^+ 经延迟外向钾通道外流。大鼠的心肌细胞的动作电位缺乏平台期,而豚鼠则平台期十分明显,所以一般多选用豚鼠心脏来观察药物抗触发活动。心脏变态反应导致触发活动和心律失常近年来引起人们的重视。一些过敏介质在其中起着重

要作用。

组胺是心脏变态反应中的重要介质^[10],炙甘草汤及有效成分能明显抑制过敏介质组胺诱发的触发活动及触发性心律失常的作用。炙甘草汤及有效成分抑制组胺致AP时程(APD_{50} 、 APD_{90})缩短,可能炙甘草汤及有效成分具有钙通道阻滞或促进钾离子外流作用,缩短动作电位时程,使复极明显缩短,不利于复极过程中振荡电位发生。炙甘草汤及有效成分抑制过敏诱发的触发活动的作用机制有待进一步研究。

参考文献:

- [1] 陈奇,连晓媛.炙甘草汤,陈奇主编.中成药名方药理与临床[M].北京:人民卫生出版社,1998,493-494.
- [2] 连晓媛,陈奇,毕明.炙甘草汤抗心律失常的实验研究[J].中药药理与临床,1994,(1):1-4.
- [3] 连晓媛,陈奇,毕明.炙甘草汤对心肌缺血再灌注损伤

的保护作用[J].中药药理与临床,1994(5):6-8.

- [4] 沈玲,陈奇.炙甘草汤对离体心肌生理特性影响[J].中药药理与临床,1994(6):13-14.
- [5] 胡因铭,陈奇.炙甘草汤对离体心脏结扎再灌心律失常影响[J].中国实验方剂学杂志,1995,1(1):18-20.
- [6] 陈奇,周丽娟,毕明.炙甘草汤对心肌触发活动的影响[J].中国药理学学会通讯,1999,16(3):37.
- [7] 陈兰英,陈奇,刘荣华,毕明.炙甘草汤中麦冬总皂甙及其配伍对心肌生理特性的影响[J].中国实验方剂学杂志,2000,5(2):54-56.
- [8] 陈兰英,陈奇,毕明.炙甘草汤中麦冬皂甙及其配伍对心肌细胞生理特性的影响[J].中国实验方剂学杂志,2000,6(4):30-32.
- [9] 陈修,陈维洲,曾贵云主编.心血管药理学[M].北京:人民卫生出版社.1998.427-429.
- [10] Capurro N, Levi R. The heart as a target organ in systemic allergic reactions: comparison of cardiac anaphylaxis in vivo and in vitro [J]. Circ Res, 1975, 36(4): 520-528.