

## 蝙蝠葛果提取物抗大鼠实验性心律失常和降压作用研究

许贞爱<sup>1</sup>, 张红英<sup>2\*</sup>, 杨恩月<sup>1</sup>, 张宝莲<sup>1</sup>

(1. 延边大学附属医院, 吉林 延吉 133000;

2. 延边大学基础医学院机能学实验中心, 吉林 延吉 133002)

**[摘要]** 目的: 研究蝙蝠葛果提取物(MD)对药物诱发大鼠实验性心律失常和降血压的作用。方法: 制备乌头碱、氯化钡(BaCl<sub>2</sub>)诱发的大鼠实验性心律失常模型, 常规测定血压。记录给乌头碱后出现的室早(VA)、室速(VT)、室颤(VF)时的乌头碱用量; 记录给 BaCl<sub>2</sub> 后心律失常出现时间和维持时间; 记录给蝙蝠葛果提取物自身前后血压的变化。结果: MD(40 mg·kg<sup>-1</sup>, iv)可明显提高乌头碱诱发大鼠出现室早、室速时的乌头碱用量; MD(40, 20 mg·kg<sup>-1</sup>, iv)可明显提高大鼠出现室颤时乌头碱用量, 可明显推迟氯化钡诱发大鼠心律失常出现时间和缩短维持时间; MD(40 mg·kg<sup>-1</sup>)降压效果明显, 降压持续时间明显延长。结论: MD对2种药物诱发的实验性心律失常均具有明显保护作用, MD有一定降压作用且降压效果明显持久。其抗心律失常机制可能与抑制钙离子、钠离子跨膜流动有关。

**[关键词]** 蝙蝠葛果提取物; 乌头碱; 氯化钡; 心律失常; 血压

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)11-0189-03

## Anti-arrhythmia and Anti-hypertensive Effects of Extract from *Menispermum dahuricum* in Rats

XU Zhen-ai<sup>1</sup>, ZHANG Hong-ying<sup>2\*</sup>, YANG En-yue<sup>1</sup>, ZHANG Bao-lian<sup>1</sup>

(1. Yanbian University of Affiliated Hospital, Yanji 133000, China;

2. Function Test Centre, Yanbian University of Basic Medical College, Yanji 133002, China)

**[Abstract]** **Objective:** To study the experimental anti-arrhythmia and anti-hypertensive effects of extract from *Menispermum dahuricum* (MD). **Method:** The experimental arrhythmia model in rat was caused by aconitine and BaCl<sub>2</sub>. The blood pressure was measured. The occurrence of VA, VT, VF caused by aconitine in rats was recorded, and arrhythmias caused by BaCl<sub>2</sub> in rats was recorded. Blood pressure was monitored in rats before and after the treatment of extract from MD. **Result:** MD (40 mg·kg<sup>-1</sup>, iv) could significantly increase the amount of aconitine for inducing VP and VT in rats; MD (40, 20 mg·kg<sup>-1</sup>, iv) could increase amounts of aconitine for inducing VF in rats. MD (40, 20 mg·kg<sup>-1</sup>, iv) could delay the occurrence of arrhythmia induced by BaCl<sub>2</sub> and shorten the duration of arrhythmia in rats. MD (40 mg·kg<sup>-1</sup>) showed obvious anti-hypertensive effect, the anti-hypertensive duration was lasted significantly. **Conclusion:** MD has significant protective effect to the experimental arrhythmia induced by drugs. MD has lasting anti-hypertensive effect. The anti-arrhythmic mechanism is likely related to inhibition of transmembrane movement of Ca<sup>2+</sup> and Na<sup>+</sup>.

**[Key words]** *Menispermum dahuricum*; aconitine; BaCl<sub>2</sub>; arrhythmia; blood pressure

**[收稿日期]** 20101221(007)

**[第一作者]** 许贞爱, 副主任护师, 从事临床各科疾病的研究,  
E-mail: ybyy1226@yahoo.com.cn

**[通讯作者]** \* 张红英, 高级实验师, 从事中药心血管药理研究,  
Tel: 0433-13843366516, E-mail: zhanghongying52@163.com

随着人们生活水平的提高、生活方式的转变由心律失常等引起的心血管疾病已经成为危害人类健康的顽疾。蝙蝠葛 *Menispermum dahuricum* (MD) 是防己科植物, 又名北斗根、蝙蝠藤、金丝钩葫芦、黄条香、防己葛、黄根、野鸡豆子、狗屎豆、马串铃等。蝙

蝙蝠葛味苦,性寒,无毒,有祛风清热,消肿止痛作用,可用于治疗扁桃体炎、咽喉炎、风湿痹痛、麻木、水肿、脚气、肠炎及胃痛腹胀等。国内外多项研究表明,蝙蝠葛根茎提取物(主要为蝙蝠葛碱)对钠、钙、钾等跨膜离子有抑制作用<sup>[1]</sup>,具有广谱的抗心律失常作用。蝙蝠葛果提取物具有抗 S180 荷瘤的作用和耐缺氧作用<sup>[2]</sup>。因此我们推测蝙蝠葛果提取物也应具有抗心律失常和降压作用,本实验用 MD 进行了抗心律失常和降压作用的研究。

## 1 材料

**1.1 动物** 普通级 Wistar 大鼠,体重 250 ~ 350 g,雌雄兼用,由延边大学医学部实验动物科提供,合格证号 10-1022。

**1.2 药品及试剂** 蝙蝠葛果提取物(Extract from *M. dauricum*,以下简称 MD),由延边大学药学院提供,批号 200505024,临用前配成所需浓度,氯化钡,分析纯,北京红星化工厂,批号 780317 临用前配成 0.1%,水合氯醛,分析纯,北京市朝阳区化学制药厂,批号 780938 临用前配成 10%。以上药物均用蒸馏水配制。

**1.3 仪器** BL-420 生物机能实时分析系统(成都泰盟科技有限公司出品),YP600 型电子称,由上海精密仪器有限公司生产,HL-2D 恒速泵,上海产。

## 2 方法

**2.1 乌头碱诱发大鼠室性心律失常模型<sup>[3]</sup>** 取健康大鼠 40 只,雌雄兼用,随机分为 4 组,即生理盐水对照组,MD(40,20 mg·kg<sup>-1</sup>,iv)组,利多卡因(20 mg·kg<sup>-1</sup>,iv)阳性药物组,每组 10 只。以乌拉坦(1.2 g·kg<sup>-1</sup>ip)麻醉大鼠,仰位固定气管切开并插管,作颈外静脉插管以备给药,四肢末端插针形电极,用 BL-420E 生物实验系统,观察并记录 II 导联心电图变化。待大鼠心电图稳定以后,分别由颈外静脉注射上述药物或等量生理盐水。5 min 后用蠕动泵以 1.8 μg·min<sup>-1</sup>速度恒速静注乌头碱溶液,纪录给 MD 及给乌头碱后的 II 导联心电图变化情况,心电图变化一般为室性早搏(VA),室性心动过速(VT)、室性颤动(VF)而死亡。最后计算引起不同心律失常的乌头碱用量,并进行组间比较。

**2.2 氯化钡诱发大鼠室性心律失常模型<sup>[3]</sup>** 将 30 只大鼠随机分成 4 组,即生理盐水组,MD(40,20 mg·kg<sup>-1</sup>iv)组,维拉帕米(5 mg·kg<sup>-1</sup>,iv)阳性药物组,以乌拉坦(1.2 g·kg<sup>-1</sup>ip)麻醉大鼠,仰卧固定。

插好针形电极并连接 BL-420E 生物实验系统,观察标准 II 导联心电图变化,待心电稳定后。舌下 iv 生理盐水或 MD。5 min 后以(1 mg·kg<sup>-1</sup>)的剂量舌下 iv 氯化钡即刻观察心电图的变化,同时计时。

## 2.3 正常大鼠血压的纪录及降压维持时间的纪录

取健康大鼠 24 只,雌雄兼用,随机分为 3 组,MD(40,20,10 mg·kg<sup>-1</sup>,iv)组,每组 8 只。以乌拉坦(1.2 g·kg<sup>-1</sup>ip)麻醉大鼠,仰位固定气管切开并插管,颈动脉剥离插管连接 BL-420E 生物实验系统,记录血压待血压稳定后,舌下 iv MD 药物,观察各组动物给药前及给药后大鼠血压的变化及观察各组动物给药后降血压作用维持的时间。

**2.4 统计学处理** 所有实验数据均以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用 SPSS 11.0 统计软件分析,组间比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 对乌头碱诱发大鼠室性心律失常作用的影响

表 1 结果表明,MD(40,20 mg·kg<sup>-1</sup>)组均明显增加引起心律失常的乌头碱用量,与生理盐水组相比有显著差异( $P < 0.05$ , $P < 0.01$ ),其作用与利多卡因相似。

表 1 MD 对乌头碱诱发大鼠室性心律失常作用的影响( $\bar{x} \pm s$ , $n = 10$ )

| 组别   | 剂量<br>/mg·kg <sup>-1</sup> | 乌头碱消耗量/μg·kg <sup>-1</sup> |                              |                              |
|------|----------------------------|----------------------------|------------------------------|------------------------------|
|      |                            | VA                         | VT                           | VF                           |
| 生理盐水 | -                          | 32.73 ± 7.33               | 40.90 ± 5.54                 | 55.16 ± 6.64                 |
| 利多卡因 | 20                         | 2.61 ± 18.47 <sup>2)</sup> | 112.38 ± 30.29 <sup>2)</sup> | 169.85 ± 42.77 <sup>2)</sup> |
| MD   | 40                         | 44.46 ± 9.57 <sup>1)</sup> | 55.81 ± 11.92 <sup>2)</sup>  | 73.76 ± 16.38 <sup>2)</sup>  |
|      | 20                         | 33.49 ± 5.11               | 44.65 ± 6.96                 | 87.83 ± 10.25 <sup>2)</sup>  |

注:与生理盐水组相比<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup> $P < 0.01$ (表 2 同)。

### 3.2 对氯化钡诱发大鼠室性心律失常作用的影响

表 2 结果表明,对照组静脉注射氯化钡的过程中或注射后立即出现典型的双相性心律失常,持续时间均在 55 min 以上,MD(40,20 mg·kg<sup>-1</sup>)组均可明显推迟大鼠心律失常的出现时间和缩短维持时间( $P < 0.05$ , $P < 0.01$ ),与维拉帕米作用相似。

表 2 MD 对氯化钡诱发大鼠室性心律失常作用的影响( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别   | 剂量<br>/mg·kg <sup>-1</sup> | <i>n</i> | 双相性心律失常/min                |                            |
|------|----------------------------|----------|----------------------------|----------------------------|
|      |                            |          | 出现时间                       | 维持时间                       |
| 生理盐水 | -                          | 7        | 2.62 ± 0.15                | 58.62 ± 1.78               |
| 维拉帕米 | 5                          | 9        | 60.00 ± 0.00 <sup>2)</sup> | 0.03 ± 0.00 <sup>2)</sup>  |
| MD   | 40                         | 7        | 9.77 ± 0.17 <sup>1)</sup>  | 23.21 ± 3.91 <sup>2)</sup> |
|      | 20                         | 7        | 16.52 ± 1.04 <sup>1)</sup> | 26.53 ± 6.42 <sup>2)</sup> |

### 3.3 对正常大鼠血压降压及降压维持时间作用的影响

影响 表3,4结果表明,MD(40,20,10 mg·kg<sup>-1</sup>)组均可使血压下降,MD(40,20 mg·kg<sup>-1</sup>)组与给药前相比有显著性差异( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),血压差值与MD(10 mg·kg<sup>-1</sup>)组相比有显著性差异( $P <$

0.05),MD对正常大鼠血压有显著的降压作用。MD组血压下降后一直维持在一定的时间,MD(40 mg·kg<sup>-1</sup>)组降压维持时间与MD(10 mg·kg<sup>-1</sup>)组降压维持时间相比有显著性差异( $P < 0.05$ )。

表3 MD对正常大鼠血压降压作用的影响( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=8$ )

| 组别 | 剂量<br>/mg·kg <sup>-1</sup> | 平均压/kPa      |                            | 血压差值<br>/kPa              | 降压维持时间<br>/s                  |
|----|----------------------------|--------------|----------------------------|---------------------------|-------------------------------|
|    |                            | 给药前          | 给药后                        |                           |                               |
| MD | 10                         | 21.91 ± 3.42 | 19.01 ± 3.18               | 2.89 ± 1.76               | 121.23 ± 63.50                |
| MD | 20                         | 22.39 ± 3.86 | 17.74 ± 3.96 <sup>1)</sup> | 4.65 ± 1.79               | 156.26 ± 69.09                |
| MD | 40                         | 22.91 ± 4.63 | 15.21 ± 4.46 <sup>2)</sup> | 7.28 ± 4.87 <sup>3)</sup> | 271.89 ± 157.14 <sup>3)</sup> |

注:与给药前相比<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ;与MD 10 mg·kg<sup>-1</sup>组相比<sup>2)</sup> $P < 0.01$ ,<sup>3)</sup> $P < 0.05$ 。

#### 4 讨论

实验结果表明,MD可明显提高乌头碱诱发大鼠VA,VT,VF的用量;明显推迟氯化钡诱发大鼠心律失常的出现时间和缩短维持时间,MD对两种药物诱发的实验性心律失常均具有明显保护作用,而且降压效果明显,降压维持时间明显延长。

乌头碱、氯化钡诱发的大鼠心律失常模型,具有发生率高、稳定和持续时间长等优点,是国际上研究抗心律失常新药常用的模型<sup>[4]</sup>。因此,本实验采用了此心律失常模型,初步探讨MD抗心律失常的作用。

乌头碱诱发心律失常的作用机制复杂,它可以直接兴奋心肌,使心率加快,中毒量时,可使支配心脏的植物神经功能紊乱,加重心律失常,乌头碱诱发心律失常可能是由于心肌Na通道开放,加速心肌细胞钠内流,当钠离子内流增加时可以促使细胞膜去极化,提高心房传导组织和心肌快反应细胞的自律性,形成一源性或多源性异位节律,缩短不应期而导致心律失常<sup>[5]</sup>。结果表明,MD可明显抑制乌头碱诱发的大鼠室性心律失常,说明MD可能通过抑制钠内流,降低心房传导组织和房室束-浦氏纤维等快反应细胞的自律性,延长不应期而对抗心律失常。

氯化钡诱发心律失常机制是增加心肌浦氏纤维钠离子内流,也有人认为钡离子可引出钙电流<sup>[6]</sup>。由于氯化钡增加快反应细胞——心肌浦氏纤维钠离子的内流,使4期自动除极化速度加快而引起自律性的升高,导致室性快速型心律失常。同时氯化钡可引出慢反应细胞——窦房结钙离子流出。使4相钙离子内流减少,增加4相坡度,窦房结的动作电位“4”相舒张期除极曲线坡度减小使窦房结自律性下

降,从而产生异位节律。结果表明,MD可明显抑制氯化钡诱发的大鼠室性心律失常,应用MD后大鼠的异位心律失常被纠正。其作用在于MD可能抑制自律细胞——浦肯野氏纤维的钠离子内流、使自律细胞舒张期的自动去极化坡度变小,心室潜在起搏点兴奋性降低恢复自然节律从而抑制异位起搏点的自律性,抑制窦房结钙离子流出,增加钙离子内流,使窦房结恢复自律性,消除异位节律。总之,MD具有抗实验性心律失常作用,其机制可能与抑制钠离子、钙离子跨膜流动有关。MD(40 mg·kg<sup>-1</sup>)降压效果明显,降压维持时间明显延长,其降压作用机制有待进一步探讨。

#### [参考文献]

- [1] 江苏新医学院. 中药大辞典. 下册[M]. 上海:上海科学技术出版社,2003:612.
- [2] 金英子,张红英,朴惠善,等. 蝙蝠葛果提取物对小鼠S180荷瘤的抑制作用和耐缺氧作用[J]. 延边大学医学学报,2008,31(2):96.
- [3] 徐叔云,卞如濂,陈修. 药理实验方法学[M]. 3版. 北京:人民卫生出版社,2002:1172.
- [4] 张明爽,徐长庆,王秀丽,等. 槲皮素抗实验性心律失常作用的研究[J]. 哈尔滨医科大学学报,2007,41(2):115.
- [5] 王辉,罗顺德,杨健. 二对氯苯甲酰莲心碱对实验性心律失常的影响[J]. 中国药理学通报,2003,19(3):306.
- [6] 张红雨,徐长庆,李宏霞,等. 白藜芦醇抗心律失常和抗心肌缺血作用研究[J]. 中国药理学通报,2006,22(3):383.

[责任编辑 聂淑琴]