

# 复方扶芳藤合剂对兔病态窦房结综合征心率及窦房结电生理的影响

朱智德 广西中医药大学 530001 南宁市明秀东路 179 号  
韦 斌\* 广西中医药大学附属瑞康医院 530011  
卢健棋 广西中医药大学第一附属医院 530023  
王 颖 广西中医药大学附属瑞康医院 530011

**摘要** 目的:观察复方扶芳藤合剂对兔病态窦房结综合征模型心率(HR)、窦房结电生理的影响,并探讨其作用机制。方法:将40只清洁级健康新西兰大白兔随机分为空白对照组(空白组)、模型组、复方扶芳藤合剂高、低剂量组及心宝丸组,每组各8只。对空白组以外各组白兔使用20%甲醛湿敷兔窦房结区,建立窦房结损伤而致的病态窦房结综合征模型,造模成功5 d后开始给药。空白组及模型组分别予生理盐水灌胃,复方扶芳藤合剂高、低剂量组分别予复方扶芳藤合剂灌胃,心宝丸组予心宝丸悬浮液灌胃,连续灌胃14 d。结果:甲醛湿敷后5 min、30 min、1 h、2 h各组HR较空白组显著下降( $P < 0.01$ )。造模后SACT、SNRT、SNRTc均较空白组显著延长( $P < 0.01$ )。治疗后复方扶芳藤合剂高、低剂量组及心宝丸组SACT、SNRT、SNRTc较治疗前及模型组显著缩短( $P < 0.05$ ),治疗后复方扶芳藤合剂高、低剂量组及心宝丸组HR较模型组增加( $P < 0.01$ )。结论:复方扶芳藤合剂能有效治疗兔病态窦房结综合征,促进窦房结损伤的恢复,改善窦房结传导功能。

**关键词** 病态窦房结综合征;复方扶芳藤合剂;心脏电生理;实验研究

中图分类号:R541.74 文献标识码:A 文章编号:1003-0719(2013)06-0073-03

病态窦房结综合征(sick sinus syndrome, SSS)是由于窦房结及其周围组织病变造成起搏及冲动传导障碍,引起一系列心律失常和多种症状的综合病征。病态窦房结综合征多见于冠心病、高血压性心脏病、风心病、心肌炎、心肌病等,临床表现为心、脑、肾等重要脏器供血不足,引发心悸、胸闷、气短、晕厥等症,甚至导致猝死,严重危害人民群众的身体健康。多数中医学者认为其主要病机是阳气虚衰,即以心阳虚、肾阳虚、脾阳不足为主,寒凝气滞、血瘀、痰浊为标,乃本虚标实之证。血瘀、寒凝、痰湿等标实均因阳气不足而成,而阳虚则为气虚之甚,故病窦之治应以益气助阳为法,尤应以大补元气为治疗关键。本研究用复方扶芳藤合剂干预病态窦房结综合征动物模型,观察该药对兔病

态窦房结综合征的窦房结电生理的影响。

## 1 实验材料

**1.1 实验动物** 取体重在 $2.5 \pm 0.5$  kg的健康雄性新西兰大白兔(来源:广西食品药品检验所,许可证号桂桂2009-0003)40只,予常规饲料喂食,自由进食进水。

**1.2 实验药物** 复方扶芳藤合剂(由广西中医药大学制药厂提供,每支15 ml,批号20101110);心宝丸(广东心宝制药有限公司生产,每粒60 mg,批号20100905),以蒸馏水配成0.2 g/ml,供家兔灌胃用。

**1.3 实验仪器** DF-5A心脏电生理刺激仪(苏州市东方电子仪器厂生产),BL-420生物机能实验系统(成都泰盟科技有限公司生产),HX-300S动物呼吸机(成都泰盟科技有

限公司生产)。

## 2 方法

**2.1 模型制作** 取3%戊巴比妥钠于耳缘静脉麻醉。用量30 mg/kg,兔四肢皮下固定针形心电电极,连接BL-420生物机能实验系统。行气管插管,接动物呼吸机,呼吸频率40~50次/min,潮气量4~6 ml/kg,呼吸比为1.5:1。然后沿胸骨正中右缘2~3 mm剪断第2~4肋骨,纵行开胸,暴露心脏于视野中。经纵隔打开心包,暴露右心房及右心耳,用干棉签拭干心脏窦房结区(右上腔静脉与右心房交界处),用20%甲醛溶液浸润2 mm×3 mm棉球并外敷窦房结区3~5 min,以湿敷后心率较前下降30%~50%,出现窦性停搏、快慢综合征、窦房阻滞或结性逸搏为窦房结急性损伤模型制模成功标志<sup>[1]</sup>,并停止甲醛浸

基金项目 广西青年基金项目(桂科青0832053)

\*通讯作者

广西中医药 2013 年 12 月第 36 卷第 6 期

(总 441) · 73 ·

润。对未出现上述心律失常者持续湿敷,直至出现为止,并继续观察心电图120 min。使用庆大霉素、生理盐水冲洗胸腔,逐层关胸,送回动物房饲养。

## 2.2 动物分组、给药及饲养方法

**2.2.1 动物分组** 使用计算机随机法将40只白兔分为空白组、模型组、复方扶芳藤合剂高剂量组(简称高剂量组)、复方扶芳藤合剂低剂量组(简称低剂量组)及心宝丸组,每组8只。除空白组外各组均行造模。

**2.2.2 给药及饲养方法** 给药剂量按人、兔用药剂量换算方法<sup>[2]</sup>,用药剂量分别按动物体表面积换算。高剂量组给予复方扶芳藤合剂3.6 g/(kg·d);低剂量组给予复方扶芳藤合剂0.9 g/(kg·d);心宝丸组给予心宝丸0.3 g/(kg·d)[相当于5粒/(kg·d)]。空白组及模型组均以等体积生理盐水灌胃。将白兔分笼常规喂养,自由饮水,每天早上8点灌胃给药。成功建立病态窦房结综合征模型5 d后开始给药,给药14 d后检测各指标。

## 2.3 观察指标与方法

**2.3.1 实验阶段的HR监测** ①将针

形电极刺入兔四肢皮下记录体表ECG,将信号输入电生理记录仪行持续心电监护;②于造模前、甲醛湿敷后5 min、30 min、1 h、2 h持续心电监测,记录5个时段的HR。

**2.3.2 窦房结电生理观察** 在窦房结区外侧固定电极(极间距2 mm)用Narula法及超速抑制分级递进法进行电生理刺激,记录相应数据。如不成功可8 min后重复电刺激。①窦房传导时间(SACT):采用短阵起搏法(Narula法)起搏,选高于基础心率10%的频率进行刺激,连续3次取平均值,SACT的计算方法:  $SACT = 1/2(A2A3 - A1A1)$ 。其中A1为短促起搏前窦性P波;A2为末个起搏脉冲;A3为起搏后恢复的第一个P波;A1~A1为基本窦性周期;A2~A3为起搏后窦性节律恢复时间。②窦房结恢复时间(SNRT):采用超速抑制分级递进法,起搏电压3.0~3.5V,脉宽10 ms,频率高于基础心率的20%、40%、60%分级递进刺激,刺激30 s,间隔60 s。超速起搏后10 s开始记录心电图,起搏终止后再记录10个自身心动周期(SCL)。测量超速起搏抑制窦

房结活性到窦房结功能恢复(体表心电图上表现为起搏后的窦性P波)的最长间期,即为窦房结功能被抑制到窦房结功能恢复所需的时间。校正窦房结恢复时间(SNRTc):计算公式  $SNRTc = SNRT - SCL$ 。

**2.4 统计学处理** 所有数据采用SPSS PASW Statistics v18.0统计软件处理,计量资料采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用单因素方差分析和重复测量方差分析,两两比较采用LSD法,同组治疗前后比较采用配对t检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 3 结果

**3.1 造模前、甲醛湿敷后5 min、30 min、1 h、2 h各组白兔HR的比较** 造模前各组白兔HR无显著差异( $P > 0.05$ )。造模后5 min、30 min、1 h、2 h模型组、高剂量组、低剂量组及心宝丸组HR比造模前显著下降,与造模前比较有显著性差异( $P < 0.01$ )。造模后高剂量组、低剂量组及心宝丸组HR与空白组比较有显著性差异( $P < 0.01$ )。提示造模成功。见表1。

表1 造模前、甲醛湿敷后5 min、30 min、1 h、2 h各组白兔HR的比较 (次/min  $\bar{x} \pm s$ )

分 组	n	造模前	5 min	30 min	1 h	2 h
空白组	8	259.22±13.18	251.34±14.33	247.19±16.39	249.52±10.32	250.23±13.33
模型组	8	258.19±16.33	162.32±9.02 <sup>①②</sup>	154.54±8.58 <sup>①②</sup>	159.43±11.33 <sup>①②</sup>	160.95±8.76 <sup>①②</sup>
高剂量组	8	253.02±12.42	157.65±10.88 <sup>①②</sup>	153.23±7.87 <sup>①②</sup>	157.61±10.68 <sup>①②</sup>	162.05±9.34 <sup>①②</sup>
低剂量组	8	256.89±18.33	154.76±11.67 <sup>①②</sup>	156.32±7.49 <sup>①②</sup>	162.20±9.35 <sup>①②</sup>	159.62±7.69 <sup>①②</sup>
心宝丸组	8	253.97±23.53	160.22±10.70 <sup>①②</sup>	154.11±9.76 <sup>①②</sup>	158.45±11.67 <sup>①②</sup>	163.00±8.57 <sup>①②</sup>

注:与造模前比较,① $P < 0.01$ ;与空白组比较,② $P < 0.01$

**3.2 各组治疗后HR比较** 治疗后高剂量组、低剂量组及心宝丸组HR较模型组显著增加( $P < 0.01$ ),见表2。

表2 治疗后各组白兔HR的比较 (次/min  $\bar{x} \pm s$ )

分 组	n	HR
空白组	8	254.28±14.37
模型组	8	168.95±11.76 <sup>①</sup>
高剂量组	8	203.05±15.34 <sup>①②</sup>
低剂量组	8	192.62±14.69 <sup>①②</sup>
心宝丸组	8	201.07±14.42 <sup>①②</sup>

注:经方差分析和LSD法两两比较,与空白组比较,① $P < 0.01$ ;与模型组比较,② $P < 0.01$

**3.3 各组治疗前后SACT、SNRT、SNRTc比较** 模型组、高剂量组、低剂量组及心宝丸组治疗前SACT、SNRT、SNRTc较空白组显著延长( $P < 0.01$ ),而组间比较无显著差异( $P > 0.05$ )。治疗后高剂量组、低剂量组及心宝丸组SACT、SNRT、SNRTc均较治疗前显著改善( $P < 0.05$ ),高剂量组、低剂量组及心宝丸组优于模型组( $P < 0.05$ ),高剂量组及心宝丸组优于低剂量组( $P < 0.05$ ),而高剂量组与心宝丸组比较无显著差异( $P > 0.05$ )。见表3。

表3 造模成功后及药物灌胃治疗后各组SACT、SNRT、SNRTc比较

(ms  $\bar{x}\pm s$ )

分 组	n	SACT		SNRT		SNRTc	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
空白组	8	30.14±3.85	28.88±4.12	283.54±15.35	285.19±14.53	78.59± 7.81	79.68±8.99
模型组	8	78.45±4.63 <sup>①</sup>	73.72±45.82	492.77±14.90 <sup>①</sup>	489.21±18.32	160.54± 8.03 <sup>①</sup>	155.32±12.98
高剂量组	8	80.08±8.98 <sup>①</sup>	52.32±6.22 <sup>②③④⑤</sup>	494.56±12.64 <sup>①</sup>	443.22±16.17 <sup>②③④⑤</sup>	159.53±11.75 <sup>①</sup>	95.25±9.66 <sup>②③④⑤</sup>
低剂量组	8	77.64±6.65 <sup>①</sup>	69.12±7.88 <sup>②③</sup>	489.83±16.32 <sup>①</sup>	471.19±15.42 <sup>②③</sup>	161.37±13.23 <sup>①</sup>	113.33±14.32 <sup>②③</sup>
心宝丸组	8	79.20±7.61 <sup>①</sup>	50.33±6.01 <sup>②③④</sup>	490.46±18.95 <sup>①</sup>	441.18±12.23 <sup>②③④</sup>	160.70±12.96 <sup>①</sup>	93.43±8.66 <sup>②③④</sup>

注 经方差分析和LSD法两两比较,与空白组治疗前比较<sup>①</sup> $P<0.01$ ;治疗后与模型组比较<sup>②</sup> $P<0.05$ ;与低剂量组比较<sup>③</sup> $P<0.05$ ;与心宝丸组比较<sup>④</sup> $P>0.05$ 。同组治疗前后比较,采用配对 $t$ 检验<sup>⑤</sup> $P<0.05$ 。

#### 4 讨 论

窦房结是哺乳动物心脏传导系统的重要组成部分,是控制心脏电活动的中心。窦房结细胞间相互连接的独特性便决定着细胞间电传导的特殊性。SSS是由多种原因引起的窦房结起搏及冲动传导功能障碍而导致的临床综合征。其冲动传导功能障碍主要表现为窦房结的冲动在窦房结内传导延缓或阻滞以及冲动传导到组织结构不完全相同的周围心房组织过程中发生延缓或阻滞。SSS动物模型较多,各有不同的特点,用甲醛溶液湿敷窦房结区建立SSS模型的方法被广泛用于基础研究<sup>[3]</sup>。此法操作简单,容易被实验人员掌握,对窦房结损伤程度较轻,损伤后去除甲醛溶液,心肌组织功能还能一定程度的恢复,因此,实验进程容易被实验人员掌控。在实验过程中采用从胸骨右缘纵行开胸,经纵隔打开心包,可以避免破坏胸膜腔,减少了气胸等并发症的发生。

病态窦房结综合征以其临床主要脉症,如严重之迟脉,心悸,胸闷,或迟、数脉交替出现等,可归属于中医学“迟脉证”或“寒厥”之范畴。最早的论述见于《黄帝内经》,如“寒厥者阴气盛,阳气衰”,“其脉迟者病”,“迟者为阴”表明本病属阴寒证。之后,汉代张仲景在《金匱要略》中说“寸口脉迟而涩,迟则为寒,涩则为血不足,趺阳脉微而迟,微则为气,迟则为寒”,指出了气血不足是寒厥之病机。在治疗上《黄帝内经》首开

“寒者温之、虚则补之”之大法。晋代王叔和则提出“迟者宜温药”的观点。时至今日,上述治则仍具有临床指导意义。

心宝丸是由洋金花、人参、附子、冰片、蟾酥、人工麝香等制成的中药制剂,能兴奋窦房结,提高SSS患者的HR,有较显著的临床疗效。中药治疗SSS的实验研究多采用心宝丸作为对照药物<sup>[4]</sup>。复方扶芳藤合剂主要由扶芳藤、人参、黄芪等中药组成,现代药理发现扶芳藤具有良好的心血管药理作用,可延长小鼠心肌缺氧的存活时间,抑制血栓形成,改善去甲肾上腺素(NA)所致的肠系膜微循环障碍,并可扩张耳廓微血管<sup>[5]</sup>;人参含有人参皂苷等多种有效成分,具有强心、升压、兴奋心脏、增强心肌收缩力、提高心率的作用,黄芪多糖有改善心功能,改善心肌代谢等作用<sup>[6]</sup>。《本草拾遗》载扶芳藤“主一切血,一切气,一切冷,大主风血”;人参大补元气,黄芪则善补气升阳,补益心气,填补胸中宗气,以助心阳而令血行。诸药合用可增强补气助阳功效,气旺则血生,使有形之血生于无形之气,气血旺盛,脏腑得以温煦充养,共奏益气行血,温补心脾肾之功,使心气充裕,心阳振奋,心肌鼓动有力,心率增加,诸症缓解<sup>[7]</sup>。

本研究结果显示高、低剂量复方扶芳藤合剂能提高兔病态窦房结综合征模型的心率,其治疗机理可能通过改善窦房结周围循环、纠正心肌缺氧以促进窦房结损伤恢复,从而提高窦性心律,缩短SACT、

SNRT、SNRTc,改善兔病态窦房结综合征,增强窦房结自律性和改善窦房结传导功能。本次试验研究能证实复方扶芳藤合剂对SSS有良好的疗效,鉴于中药治疗的多靶点特性,复方扶芳藤合剂对心脏窦房结的药理作用及其治疗病态窦房结综合征的分子机制还需要进一步挖掘并加以证实。如能进一步揭示其分子作用机理,必将扩大复方扶芳藤合剂的临床应用范围,从而产生巨大的经济效益和社会效益。

#### 参考文献

- [1] Boyett M R, Honjo H, Kodama I. The sinoatrial node: a heterogeneous pacemaker structure [J]. Cardiovasc Res, 2000, 47(4): 658-687.
- [2] 刘福英, 刘田福. 实验动物学[M]. 北京: 中国科学技术出版社, 2005: 209-210.
- [3] 歌乃志, 张守红. 手术方法建立窦房结功能损伤模型进展[J]. 现代临床医学, 2009, 35(2): 83-85.
- [4] 廖林峰. 心宝丸治疗病态窦房结综合征疗效观察[J]. 广西中医学院学报, 2003, 6(3): 30-31.
- [5] 谢金鲜, 林启云, 班步阳. 扶芳藤对心血管作用的实验研究[J]. 广西中医药, 1999, 22(5): 51-53.
- [6] 孙建宁. 中药药理学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2006: 212-220.
- [7] 栾天竹, 赵秀琴, 韩迪. 温阳散寒、活血化痰中药治疗病态窦房结综合征的实验研究[J]. 中国中医药科技, 2006, 13(6): 389-390.

(2013-04-25 收稿/编辑 刘 强)