

双黄连与利多卡因抗乌头碱诱发大鼠心律失常的疗效对比

王碧成, 杨德兴, 吴 杰, 黄魏溪, 刘 荣

(昆明医科大学第一附属医院急救医学部重症医学中心, 云南 昆明 650032)

[摘要] **目的** 对双黄连、利多卡因及不同给药方式治疗大鼠心律失常疗效进行研究, 明确双黄连、利多卡因及不同的给药方式对心律失常的疗效, 为临床治疗心律失常提供可行性建议. **方法** 把 144 只大鼠随机分成 6 组 (空白组、动物模式组、双黄连首次足量组、利多卡因首次足量组、双黄连持续泵入组、利多卡因持续泵入组), 每组 24 只, 观察不同治疗方式对实验动物首次恢复窦性心律时间、丙二醛 (MDA)、超氧化物歧化酶 (SOD) 及不同给药方式维持窦律时间的影响. **结果** 双黄连及利多卡因治疗心律失常大鼠的首次恢复窦律时间差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 不同给药方式对维持大鼠窦性心律时间差异有统计学意义 ($P < 0.05$); S-N-K 检验, 双黄连首次足量组与利多卡因首次足量组和双黄连持续泵入组与利多卡因持续泵入组差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 但不给药者差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 双黄连和利多卡因持续泵入对大鼠 SOD 的影响差异有统计学意义 ($P < 0.05$), S-N-K 检验, 双黄连和利多卡因持续泵入差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 但两者差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 双黄连和利多卡因持续泵入对大鼠 MDA 的影响差异有统计学意义 ($P < 0.05$), S-N-K 检验双黄连和利多卡因持续泵入差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 但两者差异无统计学意义 ($P > 0.05$). **结论** 双黄连和利多卡因治疗心律失常有效, 但两者疗效无差异; 给药方式以持续给药为佳; 双黄连和利多卡因均能减低 MDA 含量, 增加大鼠 SOD 活性.

[关键词] 双黄连; 利多卡因; 心律失常; 丙二醛; 超氧化物歧化酶

[中图分类号] R541.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095 - 610X (2014) 06 - 0033 - 04

Comparison of the Anti-arrhythmic efficacy of Shuanghuanglian and Lidocaine in the Treatment of Experimental Arrhythmia induced by Aconitine in Rats

WANG Bi - cheng, YANG De - Xing, WU Jie, HUANG Wei - Xi, LIU Rong

(EICU, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650032, China)

[Abstract] **Objective** To observe the efficacy of shuanghuanglian, lidocaine and their different administration ways in treatment of experimental arrhythmia induced by aconitine in rats, and provide feasible suggestions to the clinic anti-arrhythmic therapy. **Methods** We divided 144 rats randomly into 6 experimental groups (blank group, model group, shuanghuanglian-loading dose group, lidocaine-loading dose group, shuanghuanglian-continuous infusion group, lidocaine-continuous infusion group), 24 rats in each group. The time of arrhythmia reversion to sinus rhythm at first time and remaining sinus rhythm, the level of superoxide dismutase and activity of malondialdehyde were observed and analyzed after the arrhythmia of the rats are treated by different methods. **Results** There were significant statistical differences in the time of arrhythmia reversion to sinus rhythm at first time between the two groups: Shuanghuanglian and lidocaine ($P < 0.05$). Their different administration methods also showed statistical difference in the time of remaining sinus rhythm ($P < 0.05$), S-N-K test, between the 2 groups (shuanghuanglian-loading dose group vs continuous infusion group and lidocaine-loading dose group vs continuous infusion group) ($P < 0.05$). While there were no changes in model

[作者简介] 王碧成 (1987~), 女, 湖南衡阳市人, 在读硕士研究生, 住院医师, 主要从事急危重症临床工作.

[通讯作者] 刘荣. E-mail: 2665834124@qq.com

group, the two groups, namely shuanghuanglian-continuous infusion group, lidocaine-continuous infusion group, indicating statistical difference in the aspect of influence on SOD (superoxide dismutase) in the rats ($P=0.01$), S-N-K test, both of which revealed statistical difference ($P<0.05$); however there was no statistical difference between each other ($P<0.05$). The two groups, namely shuanghuanglian-continuous infusion group, lidocaine-continuous infusion group, showed statistical difference in the aspect of effect on MDA (Malondialdehyde) in the rats ($P>0.05$), S-N-K test; both of which showed statistical difference ($P<0.05$), but there was no significantly statistical difference between each other ($P>0.05$). **Conclusions** It is effective to use both Shuanghuanglian and lidocaine to cure arrhythmia, moreover there is no significant difference between them in the efficacy. Continuous infusion administration may be a better choice; both of Shuanghuanglian and lidocaine could decrease the level of MDA and increase the activity of SOD.

[**Key words**] Shuanghuanglian; Lidocaine; Arrhythmia; Malondialdehyde; Superoxide dismutase

心律失常是一种临床常见病, 各种心血管疾病及多种诱因可导致心律失常^[1], 也可见于单纯心电活动紊乱所致心律失常而无明显器质性心脏病。心律失常的急性发作或加重具有起病急、复杂多变、进展快的特点, 如不能正确判断及时处理, 可引起血流动力学恶化, 甚至危及生命^[2]。目前临床常用的治疗心律失常药物主要有钠通道阻滞药、 β 肾上腺髓质受体拮抗药、延长动作电位时程药、钙通道阻滞药, 临床上以利多卡因和胺碘酮比较常用, 但都有很严重的副作用^[3]。双黄连主要由金银花、黄芩、连翘 3 味中药组成, 双黄连的药理成分是黄芩苷、绿原酸、连翘苷, 其主要成分是黄芩苷, 黄芩苷对兴奋的迷走神经有抑制作用, 对中枢神经系统有镇静作用, 故能拮抗乌头碱对迷走神经的兴奋作用、中枢毒性及心脏毒性作用^[4], 有文献报道其有抗心律失常的作用^[5]。因此本研究通过对双黄连、利多卡因抗心律失常效率的观察, 明确双黄连的疗效是否优于利多卡因显得非常有必要。

1 材料与方法

1.1 材料

雌雄 SD 大鼠各 72 只, 体重 (201 ± 12) g, 由昆明医科大学实验动物中心提供, 双黄连粉剂 (国药准字 Z1094004), 利多卡因 (国药准字 H370022178), 丙二醛 (MDA)、超氧化物歧化酶 (SOD) 测定试剂盒由南京建成生物公司提供, 乌头碱为英国 Sigma 公司提供, 12 导联心电图, 生理盐水、微量泵。

1.2 实验动物分组

将 144 只 SD 大鼠随机分为 6 组, 每组 24 只, 正常对照组给予 0.43% 生理盐水, 利用乌头碱把剩余 120 只 SD 大鼠诱导出现心律失常, 模型对照组给予 0.43% 生理盐水, 双黄连首次足量组一次性注

入双黄连 0.4 g、利多卡因首次足量组一次注入利多卡因 0.02 g、双黄连持续泵入组以 0.01 g/min 的速度持续泵 10 min、利多卡因持续泵入组以 0.001 g/min 的速度持续泵 10 min。

1.3 主要观察指标

给药首次恢复窦性心律时间 (秒), 给药后维持窦性心律时间 (s), SOD (U/mL), MDA (nmol/mL), 1 h 心电图变化情况。

1.4 统计学方法

采用 Excel 录入数据, 统计学处理采用 SPSS 统计软件进行数据处理: 基本描述分析, 均数 \pm 标准差表示, 假设检验: 生存分析, Log rank 检验, 方差分析, S-N-K 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

首次恢复窦律时间: 双黄连组和动物模型组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 利多卡因组和动物模型组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 双黄连组和利多卡因组, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 其中双黄连组中位生存率 (1 001 s), 利多卡因组 (1010 秒)、动物模型组 (1 504 s), 可以认为双黄连和利多卡因治疗心律失常有效, 但两者疗效无差异 ($P>0.05$), 见图 1。

不同给药方式对维持窦律时间差异有统计学意义 ($P<0.05$), 双黄连首次足量给药与利多卡因首次足量给药和双黄连持续泵入与利多卡因持续泵入差异有统计学意义 ($P<0.05$), 双黄连首次足量给药和利多卡因首次足量给药差异无统计学意义 ($P>0.05$), 双黄连持续泵入和利多卡因持续泵入差异有统计学意义 ($P>0.05$), 可以认为双黄连和利多卡因治疗心律失常有效, 但两者疗效差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 1。

双黄连组和利多卡因组对心律失常大鼠 SOD 影响差异有统计学意义 ($P < 0.05$): 双黄连组和空白组及模型组差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 利多卡因组和空白组及模型组差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 双黄连组和利多卡因组差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 可以认为双黄连组和利多卡因组可以增强大鼠 SOD 活性, 但两者增强大鼠 SOD 活性差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见图 2.

双黄连组和利多卡因组对心律失常大鼠 MDA 影响差异有统计学意义 ($P < 0.05$): 双黄连组和空白组及模型组差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 利多卡因组和空白组及模型组差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 双黄连组和利多卡因组差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 可以认为双黄连组和利多卡因组可以降低大鼠 MDA 活性, 但两者降低大鼠 MDA 活性差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见图 3.

表 1 不同给药方式对维持窦律时间的方差分析 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 The variance analysis of the maintenance of sinus rhythm time in patients who received different modes of administration ($\bar{x} \pm s$)

分 组	n	维持窦律时间 (s)
双黄连首次足量	24	817.88 ± 115.51
双黄连持续泵入	24	1 396.38 ± 78.00*
利多卡因首次足量	24	807.00 ± 169.24
利多卡因持续泵入	24	1 476.12 ± 82.94 [△]

与双黄连首次足量比较, * $P < 0.05$; 与利多卡因首次足量比较, [△] $P < 0.05$.

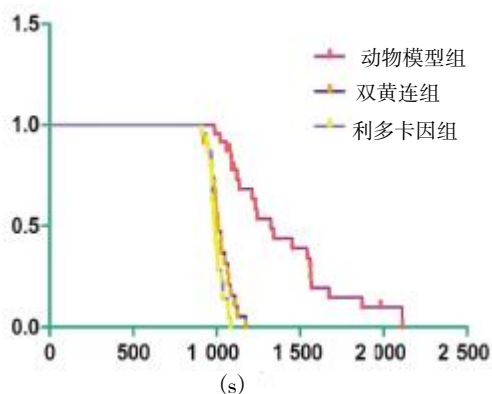


图 1 双黄连和利多卡因干预后首次恢复窦律时间的生存分析

Fig. 1 The survival analysis of patients with first recovery of sinus rhythm time after Shuanghuanglian and lidocaine treatment

与动物模型组比较, * $P < 0.05$.

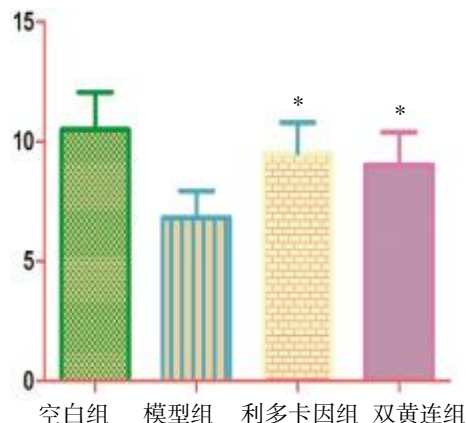


图 2 双黄连和利多卡因对心律失常大鼠 SOD (U/mL) 的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Fig. 2 Effects of Shuanghuanglian and lidocaine on SOD of rats with cardiac arrhythmias ($\bar{x} \pm s$)

与动物模型组比较, * $P < 0.05$.

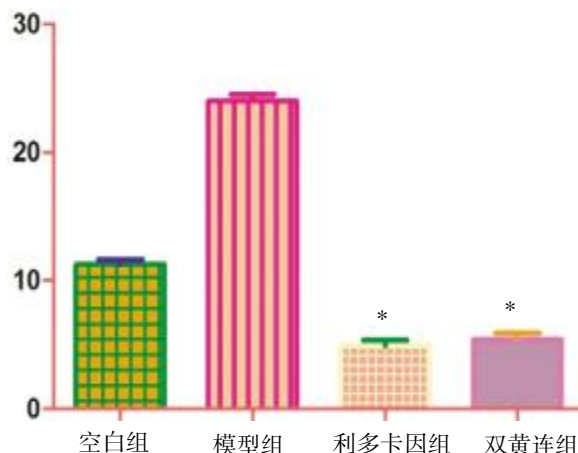


图 3 双黄连和利多卡因对心律失常大鼠 MDA (nmol/mL) 的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Fig. 3 Effects of lidocaine on cardiac arrhythmias in rats Shuanghuanglian and MDA ($\bar{x} \pm s$)

与动物模型组比较, * $P < 0.05$.

3 讨论

在心律失常紧急处理时经常遇到治疗矛盾. 如平时心动过缓, 发生快速房颤. 此时的处理原则是首先顾及矛盾的主要方面, 即针对当前对患者危害较大的方面进行处理, 而对另一方面则需做好预案. 当病情不允许进行抗心律失常药物治疗时, 需要采取一些其它措施控制心律失常, 减轻症状^[5]. 利多卡因阻滞钠通道的激活和失活状态, 抑制参与动作电位复级 2 期的少量钠内流而发挥药物作用^[6], 有明显的首关消除作用, 生物利用度低, 只能肠外用药^[7], 可以引起心率减慢、房室传导阻滞和低血压等严重不良反应^[8], 虽然利多卡因和胺碘酮是现

在临床抗心律失常的一线药物但无法很好地处理这个矛盾,非常有必要研发新的治疗心律失常的药物。

心律失常急性发作可发生在任何时间地点,社区、基层医院以及临床各科室都可能遇到,其致死率非常高^[8]。心律失常的发生和发展受到许多因素的影响^[9]。心律失常的处理不能仅着眼于心律失常本身,需要考虑基础疾病及诱发因素的纠正。但心律失常急性期处理方式选择应以血流动力学状态为核心。急性期处理强调效率,通过纠正或控制心律失常,达到稳定血流动力学状态、改善症状的目的^[10]。本次研究明确了双黄连和利多卡因对心律失常的效差异无统计学意义($P > 0.05$),为心律失常药物治疗提供一个全新中药领域,以后可以适当加强中药方面的研究,希望可以把中药真正用到临床治疗心律失常中,为广大心律失常患者带来福音。

[参考文献]

- [1] 安辉, 缪灿铭, 林凯旋. 生脉复律汤对乌头碱及氯化钙诱发大鼠心律失常的影响[J]. 中国中医急症, 2010, 3(9):142 - 125.
- [2] 曹艳杰, 王海昌, 张荣庆, 等. 卡维地洛对抗乌头碱诱发的大鼠心律失常作用的研究[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2004, 4(1):85 - 89.
- [3] 刘岩, 赵世萍, 董晞, 等. 甘草苷及人参皂苷对乌头碱导致心肌细胞离子通道mRNA表达变化的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2008, 4(5):212 - 216.
- [4] 韩丽华, 王振涛, 陈舒茵, 等. 律复康胶囊对乌头碱诱发大鼠心律失常的影响[J]. 中华中医药杂志, 2010, 6(2):145 - 147.
- [5] 董晞, 赵世萍, 刘岩, 等. 甘草苷对乌头碱致心肌细胞损伤的保护作用 [J]. 中华中医药杂志, 2009, 7(2): 81 - 84.
- [6] ECKARDT L, KIRCHHOF P, MONN I G G, et al. Modification of stretch-induced shortening of repolarization by streptomycin in the isolated rabbit heart [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2000, 7(8):23 - 28.
- [7] JANSE M J, CORONEL R, WILM S-SCHOPMAN F J, et al. Mechanical effects on arrhythmogenesis: from pipette to patient [J]. Prog Biophys Mol Biol, 2003, 7(8):23 - 28.
- [8] 李海玲, 徐亚伟. 与心律失常相关的microRNAs研究现状[J]. 国际心血管病杂志, 2010, 4(5):145 - 148.
- [9] 程龙献, 苏方成, 瑞奔曾哥, 等. Changes of expression of stretch-activated potassium channel TREK-1 mRNA and protein in hypertrophic myocardium [J]. 华中科技大学学报(医学英德文版), 2006, 10(1):145 - 148.
- [10] 高分飞, 石刚刚, 李海青, 等. 碘化N-正丁基氟哌啶醇对大鼠心脏缺血和再灌注室性心律失常的拮抗作用 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2007, 8(9):165 - 158.

(2014 - 04 - 05 收稿)

征稿启事

为进一步支持和推动昆明医科大学学科建设的发展,使《昆明医科大学学报》的学术质量得到进一步的提升,《昆明医科大学学报》编辑部决定自2012年1月1日起,国家自然科学基金资助课题的综述可以在学报正刊发表,另外对国家自然科学基金资助课题、云南省自然科学基金资助课题及昆明医科大学“十二五”省级、校级重点学科立项建设的研究论文,给予优先刊登及优稿优酬的奖励机制。欢迎广大科研教学人员、硕士及博士研究生踊跃投稿。网上投稿 <http://kmykdx.cnjournals.cn>, 电话: 0871 - 65936489, 0871 - 65393133。

昆明医科大学学报编辑部
2014年1月1日