

# 丹皮酚对抗大鼠心肌缺血再灌注心律失常作用

张广钦 禹志领<sup>1</sup> 赵厚长<sup>2</sup>

(中国药科大学药理学研究室,<sup>1</sup>中药研究所,南京 210009;<sup>2</sup>河南商丘地区中药厂)

**摘要** 采用大鼠心肌缺血再灌注模型,观察丹皮酚的抗心律失常作用。丹皮酚 160, 80 mg/kg, ip 7 d, 均能不同程度降低室颤(VF)及室速(VT)的发生率,缩短其持续时间,缩小心肌梗塞范围,抑制SOD活性下降及MDA含量的升高。结果表明,丹皮酚有明显的抗心律失常效应,其机制可能与抗氧自由基有关。

**关键词** 丹皮酚;缺血再灌注;心律失常;SOD;MDA

丹皮酚(paeonol)为毛茛科植物牡丹根的有效成分之一,它具有催眠镇静,抗菌消炎,镇痛,抗动脉粥样硬化,抗血小板聚集,降压等作用<sup>[1]</sup>。另外有人报道丹皮酚有抗心肌缺血作用<sup>[2]</sup>。本文观察了丹皮酚的抗心律失常作用,并探讨其作用机制

## 1 材料与方法

### 1.1 材料与仪器

Sprague-Dawley大鼠,200~240 g,雌雄兼用,中国药科大学动物室提供。丹皮酚磺酸钠由上海第一制药厂生产;四环素由南京第二制药厂生产;普萘洛尔(propranolol, Pro)由无锡第四制药厂生产;肾上腺素为Sigma产品。其它为市售分析纯试剂。XDH-3心电图机为上海医用电子仪器厂产品;721型分光光度计为上海分析仪器厂产品;双波长紫外线灯为上海顾村电子仪器厂产品。

### 1.2 缺血再灌注模型

大鼠ip戊巴比妥钠45 mg/kg麻醉,切开气管接人工呼吸机,开胸,按文献方法<sup>[3]</sup>,在左冠状动脉前降支结扎10 min,再灌25 min,假手术组开胸穿线,不结扎左冠状动脉,整个实验过程中连续记录II导联心电图,观察心律失常的发生率和持续时间。以T波

高耸,S-T段抬高作为结扎成功标志。心律失常分数的评定按文献方法<sup>[4]</sup>。实验结束时,冠脉打开,股静脉注射10%四环素1 ml,10 min后取心脏,紫外线灯下,于0℃将梗塞区(强荧光区)及非梗塞区(弱荧光区)剪下,并称重<sup>[5]</sup>。

### 1.3 生化指标测定

将梗塞区心肌组织,在冰冷的生理盐水中匀浆,20000 r/min 0℃离心10 min,取上清液。用肾上腺素自氧化法<sup>[6]</sup>测超氧化物歧化酶(SOD)活性;硫代巴比妥酸法<sup>[7]</sup>测丙二醛(MDA)含量;蛋白质含量按lowry法<sup>[8]</sup>测定。

### 1.4 给药方式

大鼠随机分5组,丹皮酚160, 80 mg/kg组ip连续给药7 d,每天一次,假手术组和缺血再灌注对照组均ip相应生理盐水。最后一次给药或生理盐水1 h后进行实验。Pro 8 mg/kg组于实验前1 h,ip给药一次。

### 1.5 统计方法

发生率用 $\chi^2$ 检验,余用组间 $t$ 检验。

## 2 结果

### 2.1 抗心律失常作用

缺血再灌注对照组,VF或VT均在再灌注最初3 min内出现,paeonol 160 mg/kg显著

降低 V F及 V T的发生率,缩短其持续时间。80 mg /kg对 V F持续时间显著缩短,但对其发生率无明显影响;对 V T明显降低其发生率,但对缩短 V T持续时间无统计学意义。Pro 8 mg /kg能显著降低 V F及 V T的发生率,缩短其持续时间,且完全抑制 V F的产生。

对照组由于 V F及 V T发生率较高,故有较高的心律失常分数 paeonol 160及 80 mg /kg 使心律失常分数下降 53% (  $P <$

0.01)及 33% (  $P <$  0.05),从而降低心律失常发生的严重性 Pro 8 mg /kg使之下降达 69% (  $P <$  0.01)。见表 1

2.2 对梗塞范围的影响

与对照组相比, paeonol 160, 80 mg /kg 分别使心肌梗塞范围缩小 20% (  $P <$  0.01), 及 10% (  $P >$  0.05), Pro 8 mg /kg 使之缩小 27% (  $P <$  0.01)。因此,丹皮酚能缩小心肌缺血范围,拮抗心肌损伤。见表 2

Tab 1. Effect of Paeonol on arrhythmias induced by ischemia-reperfusion in rat heart.  $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 10$

Group (mg/kg)	Incidence of VF (%)	Duration of VF (min)	Incidence of VT (%)	Duration of VT (min)	Arrhythmic scores
Control	80	1.8 ± 1.1	100	2.5 ± 1.6	5.1 ± 1.6
Paeonol 160	30*	0.6 ± 0.7**	40*	1.1 ± 1.3*	3.0 ± 1.6**
80	60	0.8 ± 0.9*	50*	1.6 ± 1.4	3.7 ± 1.4*
Pro 8	0*	0**	20**	0.1 ± 0.23**	2.4 ± 2.2**

\*\*  $P <$  0.05,\*\*\*  $P <$  0.01 vs control

Tab 2. Influence of paeonol on infarcted zone in ischemia-reperfusion rat heart.  $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 10$

Group (mg/kg)	$n$	Infarcted (g)	VW (g)	Infarcted/VW $\times 100\%$
Control	8	0.18 ± 0.05	0.88 ± 0.13	20.5 ± 2.8
Paeonol 160	8	0.15 ± 0.05	0.89 ± 0.11	16.3 ± 2.5**
80	9	0.17 ± 0.04	0.92 ± 0.14	18.4 ± 2.2
Pro 8	9	0.14 ± 0.04	0.87 ± 0.12	14.9 ± 2.4**

\*\*\*  $P <$  0.01 vs control. VW: ventricular weight

2.3 梗塞区 SOD及 MDA的改变

与假手术组相比,缺血再灌注对照组 SOD活性的降低及 MDA含量的升高均较显著。

paeonol 160 mg /kg明显抑制缺血再灌注引起的 SOD活性下降及 MDA含量升高。80 mg /kg明显抑制 MDA升高,对 SOD下降作用弱,无显著性。Pro 8 mg /kg对上述指标均有显著抑制作用,使其含量与假手术组相近。见表 3

Tab 3. Influence of Paeonol on SOD activity and MDA content in infarcted zone.  $\bar{x} \pm s$

Group (mg/kg)	$n$	SOD (u/mg.pro)	MDA (nmol/mg.pro)
Pseudo operation	10	14.5 ± 2.8	4.3 ± 1.4
Control	8	8.7 ± 2.1###	8.1 ± 1.6###
Paeonol 160	8	11.6 ± 2.6***	5.2 ± 1.3**
80	9	10.4 ± 1.8###	5.9 ± 1.5***
Pro 8	9	13.5 ± 3.0***	4.2 ± 1.5**

\*\*  $P <$  0.05,\*\*\*  $P <$  0.01 vs control,###  $P <$  0.05,###  $P <$  0.01 vs pseudo operation

3 讨论

心肌缺血再灌注过程中,许多因素参与心肌损伤及心律失常的产生,其中氧自由基的产生是重要的原因之一。本实验表明,丹皮酚能明显对抗心律失常的发生,缩短其持续时间,保护再灌注造成的心肌损伤,降低心肌梗塞范围,其机理可能与抗氧自由基有关。缺血再灌注,造成大量氧自由基的增加,而其清除酶 SOD活性下降,使膜脂质过氧化,MDA含量增加,加速心肌损伤,造成膜生物电不稳定性<sup>[9]</sup>。丹皮酚可能增加内源性氧自由基清除力,减轻脂质过氧化,从而达到抗心律失常,保护心肌损伤效应。

唐景荣<sup>[10,11]</sup>等曾报道丹皮酚对乳鼠心肌细胞的  $Ca^{2+}$  摄取有显著抑制作用,且能明

显减慢心肌细胞的搏动频率,其作用类似于慢通道阻断剂,对正常及钙反常产生的氧化作用均有拮抗作用。因而,丹皮酚抗心律失常作用是否与拮抗再灌注引起的细胞内钙超载有关,有待于进一步探讨。

### 参考文献

- 1 李群爱. 牡丹皮的药理研究. 中草药, 1988, 19(6): 36
- 2 张卫国, 张志善. 丹皮酚对大鼠心肌缺血再灌注损伤的线粒体膜脂的保护作用, 中草药, 1994, 25(4): 193
- 3 胡萍, 尤家豪, 罗正曜. 大白鼠心脏再灌注综合征模型. 湖南医学院学报, 1986, 11(1): 15
- 4 戴德哉, 荣沛, 黄珏等. 常咯啉的6个吡啶衍生物的抗心律失常活性. 中国药理学报, 1991, 12(5): 411
- 5 余书勤, 戴德哉, 褚以文等. 四环素荧光法区分大鼠梗塞心脏中梗塞区灌流区及非梗塞区. 中国药科大学学

- 报, 1991, 22(4): 213
- 6 袁勤生, 王志友, 翁清清. 超氧化物歧化酶的活力测定——肾上腺素自氧化法. 脏器生化制药, 1983, 25(3): 4
- 7 Ohkawa H, Ohishin N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem*. 1979, 95(2): 351
- 8 叶应妩, 王毓三. 全国临床检验操作规程. 南京: 东南大学出版社, 1991. 145~ 211
- 9 Forman MB, Virmani R, Puett DW. Mechanisms and therapy of myocardial reperfusion injury. *Circulation*, 1990, 81(suppl IV): 69
- 10 唐景荣, 石林, 李胜亭. 丹皮酚对正常及钙反常培养乳鼠心肌细胞的抗氧化作用. 中草药, 1990, 21(12): 19
- 11 唐景荣, 石林. 丹皮酚对体外培养乳鼠心肌细胞<sup>45</sup>Ca摄取的影响. 中国药理与毒理学杂志, 1991, 5(2): 108

## Inhibition of Paeonol on Arrhythmias Induced by Ischemia-reperfusion in Rats

Zhang Guangqin, Yu Zhiling, Zhao Houchang

*Research Division of Pharmacology, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009*

**Abstract** Anti-arrhythmias effect of paeonol was observed in the ischemia-reperfusion model in rats. Paeonol(160, 80 mg/kg $\times$  7 d ip) could markedly reduce the incidence of ventricular fibrillation (VF) or ventricular tachycardia (VT), diminish infarcted zone, partially, and inhibit the decrease of superoxide dimutase (SOD) activity and production of malondialdehyde (MDA) in infarcted zone. The results showed that paeonol significantly antagonized arrhythmias, and the mechanism might be related to eliminate the oxygen free radicals.

**Key words** Paeonol; Ischemia-reperfusion; Arrhythmia; SOD; MDA