

。 药理实验与临床观察。

炙甘草汤主要有效成分对心肌生理特性的影响

陈兰英,陈 奇*,刘荣华,毕 明,周丽娟,李文宏
(江西中医学院,江西 南昌 330006)

摘要:目的 观察炙甘草汤主要有效成分及部位对大鼠离体心肌生理特性的影响。方法 采用大鼠离体心房肌和心乳头肌,研究药物对心肌自律性、兴奋性和功能不应期的作用。结果 甘草酸、人参总皂苷和麦冬总皂苷合用能明显降低大鼠离体右心房肌自律性和左心房肌兴奋性,明显延长大鼠离体左心房肌功能不应期,明显抑制肾上腺素诱发大鼠离体乳头状肌自律性和心律失常,而缺少这 3 种成分的炙甘草汤作用明显低于炙甘草汤全方。结论 甘草酸、人参总皂苷和麦冬总皂苷为炙甘草汤中抗心律失常的主要有效成分及部位。

关键词:炙甘草汤;甘草酸;人参总皂苷;麦冬总皂苷;心肌生理特性

中图分类号: R285; R972 . 2 文献标识码: A 文章编号: 0253- 2670(2001)02- 0134- 03

Studies on effect of main active principles in ZHIGANCAO DECOCTION on myocardial electrophysiology

CHEN Lan-ying, CHEN Qi, LIU Rong-hua, BI Ming, ZHO U Li-juan, LI Wen-hong

(Jiangxi College of TCM, Nanchang Jiangxi 330006, China)

Abstract Object To study the influence of main active principles of ZHIGANCAO DECOCTION (ZD), glycyrrhizic acid (GA), ginseng total saponin (GTS) and *Ophiopogon* total saponin (OTS) on electrophysiology of isolated rat myocardium. **Methods** The influence of GA, GTS and OTS on the automaticity, excitability and functional refractory period of isolated rat atrium and papillary muscle were studied in comparison with ZD made free of the above said active ingredients. **Results** The combine use of GA, GTS and OTS significantly decreased the automaticity, inhibited excitability and prolonged the functional refractory period of isolated rat atrium; decreased the automaticity and arrhythmia of papillary muscle induced by epinephrine, while ZD made free of GS, GTS and OTS showed much less effect than the intact decoction. **Conclusion** GA, GTS and OTS proved to be the main effective ingredients responsible for the antiarrhythmic activity of ZD.

Key words ZHIGANCAO DECOCTION; glycyrrhizic acid (GA); ginseng total saponin (GTS); *Ophiopogon* total saponin (OTS); myocardial electrophysiological characteristics

* ZHIGANCAO DECOCTION (ZD), the well known TCM recipe originated from the classic "Treatise on Febrile Diseases" of the late Han Dynasty (2nd~ 3rd century AD), was composed of 9 TCM, *Radix Glycyrrhizae Preparata* licorice, *Radix Ginseng*, *Radix Ophiopogonis* and 6 other minor ingredients. It was claimed to be of value for the relief of symptoms of "Palpitation with heart throbbing" and "slow knotted pulse with irregular intermissions".

炙甘草汤来源于张仲景《伤寒论》,由炙甘草、人参、大枣、生地黄、麦冬、阿胶、麻仁、桂枝、生姜九味药组成,为治疗“心动悸、脉结代”的名方,现代临床用于抗心律失常^[1]。大量整体动物实验证明炙甘草汤具有

广泛的抗心律失常作用^[2]。炙甘草汤在临床应用时常化裁加减,其中炙甘草、人参、麦冬一般不变化,并认为炙甘草、人参为主药^[2,3]。本实验在以往对炙甘草汤剂中甘草酸、人参总皂苷和麦冬总皂苷定性、定量

* 收稿日期: 2000-04-18

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(39860084),江西省自然科学基金资助项目(94535)

作者简介: 陈兰英(1966年 5-),女,江西省南昌市人,讲师,硕士。现为北京中医药大学九八级博士生,主要从事中药药理研究。

联系电话: 0791-6825769

网址: Chenai@ public.nc.jx.cn

* 通讯联系人: 陈奇,博士生导师,教授

分析^[4],并测得这 3种成分及部位在炙甘草汤中含量的实验基础上,为探讨炙甘草汤抗心律失常物质基础,进一步阐明其作用机制,研究炙甘草汤及主要有效成分及部位对心肌生理特性的影响

1 材料

1.1 试药: 心肌电生理特性实验的改良 Tyrode溶液 (mmol/L): NaCl 137.00, KCl 3.00, MgCl₂ 1.07, CaCl₂ 3.60, NaHCO₃ 12.07, NaH₂PO₄ 0.60, C₆H₂O₆ 6.11, Tris 5.00; 硫酸奎尼丁(进口分装, 中国医药公司北京采购供应站, 批号 850527); 盐酸肾上腺素注射液(江苏无锡第四制药厂, 批号 940806)

1.2 药物制备: 炙甘草汤药材经过本院中药鉴定室陈有根副教授鉴定; 符合 1995年版《中国药典》一部规定 炙甘草汤: 取炙甘草汤浸膏, 用聚酰胺和 732型阳离子树脂除去鞣质和阳离子, 再用稀盐酸调 pH 至中性, 最终制备成 4 g 生药 /mL; 炙甘草汤阴性方: 取炙甘草汤浸膏, 用正丁醇除去甘草酸(G) 人参总皂苷(R) 麦冬总皂苷(M)后, 再用聚酰胺和 732型阳离子树脂除去鞣质和阳离子, 用稀盐酸调 pH 至中性, 最终制备成 4 g 生药 /mL; 甘草酸单铵盐, 自制, 纯度约为 93%, 台氏液配成 10 mg /mL 人参总皂苷, 自提, 纯度约为 80%, 台氏液配成 8.7 mg /mL 麦冬总皂苷, 自提, 纯度为 80%, 台氏液配成 15 mg /mL 以上药品 pH6左右, 备用。

1.3 仪器: LBS-2B型二道生理记录仪(成都仪器厂); YSD-5型药理 生理实验多用仪(蚌埠无线电二厂)

1.4 动物: SD 大鼠(合格证: 021- 9601), 体重为 200~ 250 g, 雌雄兼用, 由江西省动物中心提供

2 方法与结果

2.1 炙甘草汤(简称全方)及其拆方除去甘草酸、人参总皂苷、麦冬总皂苷的甘草汤阴性方(简称缺 GRM 方)和甘草酸、人参总皂苷、麦冬总皂苷的组成方(简称 GRM 方)对大鼠离体右心房肌自律性, 左心房肌功能不应期和兴奋性实验: 按文献方法^[5], 取大鼠, 头部击昏, 迅速摘取心脏放入盛有通有氧气改良台氏液的培养皿中, 尽快取下左心房肌和带突房结后右心房肌, 分别悬挂在 20 mL 盛有改良台氏液并通有氧气的浴槽内, 维持温度 32℃, pH 7.3~ 7.4 静息张力为 1 g, 平衡 1 h 后, 测以下 3种特性

2.1.1 右心房肌自律性: 记录给药前心率, 每隔 10 min 累积加入不同浓度被试药物至浴槽内, 相邻剂量以 2倍递增, 观察对心率的影响

2.1.2 左心房肌功能不应期: 给左心房肌施以波宽 5 ms, 5倍于电兴奋阈的一个超强刺激, 记录两脉冲

均可引起收缩的最小间隔时间, 即功能不应期 (FRP), 每隔 10 min 累积加入不同浓度被试药物至浴槽内, 相邻剂量以 2倍递增, 观察对 FRP 的影响

2.1.3 左心房肌兴奋性: 以频率为 1 Hz, 波宽 1, 3, 5, 7, 10 ms 方波刺激左心房肌, 每隔 10 min 累积加入不同浓度被试药物至浴槽内, 相邻剂量以 2倍递增, 测定引起收缩的最小电压, 以电压强度 (V) 为纵坐标, 时间 (ms) 为横坐标, 绘出强度-时间曲线, 观察对兴奋性的影响

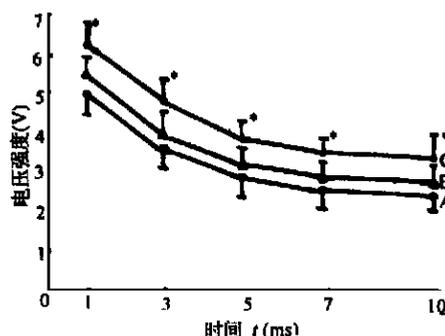
结果全方明显降低大鼠离体右心房肌自律性、左心房肌兴奋性和延长左心房肌 FRP; 缺 GRM 方的作用不如全方; GRM 方分别按 0.384, 0.144, 0.120 mg /mL 组方, 即总量为 0.64 mg /mL 时能明显降低大鼠离体右心房肌自律性、左心房肌兴奋性和延长左心房肌 FRP 见表 1 和图 1, 2

表 1 炙甘草汤及其拆方对大鼠离体右心房肌自律性、左心房肌 FRP 的影响 (n= 8, $\bar{x} \pm s$)

药 物	剂 量 (mg /mL)	心 率 (次 /分)	FRP(ms)
台氏液	—	205.8 ± 15.5	88.3 ± 4.1
全方	50	190.2 ± 14.3	90.2 ± 6.5
	100	180.7 ± 15.2 *	95.5 ± 6.4
缺 GRM 方	50	196.7 ± 19.3	88.7 ± 4.3
	100	188.1 ± 12.3 △	89.9 ± 5.9△
GRM 方	0.324	101.5 ± 13.9	90.1 ± 6.3
	0.648	182.3 ± 15.3 *	94.7 ± 4.5
硫酸奎尼丁	0.010	178.3 ± 12.6 *	96.4 ± 6.3

与台氏液相比: * P < 0.05 ** P < 0.01

与全方相比: △ P < 0.05



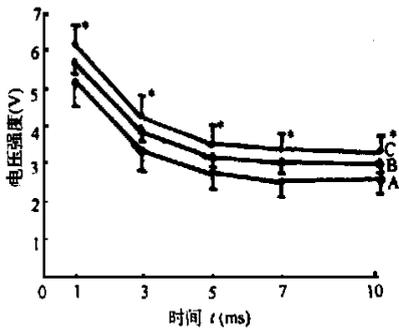
与台氏液相比: * P < 0.05

A 台氏液; B 缺 GRM 方 (100 g 生药 /mL);

C 全方 (100 g 生药 /mL)

图 1 炙甘草汤及其拆方对大鼠离体左心房肌兴奋性的影响 (n= 8, $\bar{x} \pm s$)

2.2 GRM 方对肾小腺素诱发大鼠离体乳头状肌自律性和心律失常的研究^[5]: 取大鼠, 头部击昏, 取出心脏, 立即放入盛有台氏液并通有氧气的培养皿中, 切下乳头状肌(连接部分心室肌), 将其悬挂在盛



与台氏液相比: * $P < 0.05$

A-台氏液; B-GRM方 (0.324 mg/mL);

C-GRM方 (0.648 mg/mL)

图 2 GRM方对大鼠离体左心房肌兴奋性的影响 ($n = 8, \bar{x} \pm s$)

有 20 mL 改良台氏液并通有氧气的浴槽内,维持温度为 $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$, pH 7.3~7.4,静息张力为 0.5 g,平衡 1 h 后开始实验。分别加入不同药物,10 min 后再加入肾上腺素,如无自律性活动出现,在 3 min 末给以波宽 8 ms 频率 1 Hz 阈上电压的方波刺激 30 s,自动节律持续时间超过 10 s 者为阳性。阴性者按等比级数递增加入肾上腺素。出现阳性结果的肾上腺素浓度为诱发自律性的阈浓度。再累积递加肾上腺素,直至诱发心律失常,此浓度为诱发心律失常的肾上腺素阈浓度。结果,甘草酸单铵盐 (G)、人参总皂苷 (R) 和麦冬总皂苷 (M) 三药分别以 0.192, 0.072, 0.060 mg/mL 组成,即总量为 0.324 mg/mL 时明显提高诱发自律性和心律失常的肾上腺素阈浓度,其强度呈量效关系,见表 2

3 讨论

目前我国对中药复方的研究已取得较大进展,

表 2 GRM方对肾上腺素诱发大鼠乳头状肌自律性和心律失常的影响 ($n = 8, \bar{x} \pm s$)

药物	剂量 (mg/mL)	肾上腺素阈浓度 ($\mu\text{mol/mL}$)	
		自律性	心律失常
台氏液	—	8.2 ± 3.4	16.4 ± 11.8
GRM方	0.324	54.5 ± 20.6	108.9 ± 54.6*
	0.648	74.9 ± 32.1*	165.8 ± 68.4*
奎尼丁	0.010	72.5 ± 31.4*	163.5 ± 62.7*

与台氏液相比: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

尤其中药复方中有效成分与中医药理论关系的研究已成为关注点^[6]。拆方研究是复方研究的重要方法,有效成分是中药复方药理作用的物质基础,分离出复方单一有效成分并非易事,用拆方去研究复方中有效成分的方法值得探讨。

近几年已对炙甘草汤进行了大量的整体和离体动物实验。为探讨其作用机制,本实验采用拆方方法研究其中主要有效成分对心肌生理特性的影响。实验结果证明甘草酸、人参总皂苷和麦冬总皂苷为炙甘草汤中影响心肌生理特性的主要有效成分及部位,为进一步研究炙甘草汤“心动悸,脉结代”的作用机制奠定基础。

参考文献:

- [1] 陈奇. 中成药名方药理与临床 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1998.
- [2] 陈奇, 连晓媛, 陈兰英, 等. 炙甘草汤药效的考证及药理 [J]. 中国实验方剂学杂志, 1999, 5(2): 54-56.
- [3] 吴秀萍, 高汉森. 影响炙甘草汤药效的药物因素 [J]. 中药药理与临床, 1994, (特刊): 4-7.
- [4] 刘荣华, 陈兰英, 陈奇, 等. HPLC法测定炙甘草汤中甘草酸含量 [J]. 江西中医学院学报, 1999, 11(1): 30.
- [5] 陈奇. 中药药理研究方法学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1993.
- [6] 陈兰英, 陈奇, 刘荣华. 中药复方药理研究方法进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 1999, 6(3): 62-64.

人参 Rb组皂苷对犬实验性心肌梗死的保护作用

睢大员¹, 陈满秋², 于晓凤¹, 曲绍春¹, 吕忠智^{1*}

(1. 白求恩医科大学 药理教研室, 吉林 长春 130021; 2. 白求恩医科大学 第一临床学院内科, 吉林 长春 130021)

摘要: 目的 研究人参 Rb组皂苷对犬实验性心肌缺血的保护作用。方法 通过结扎犬左冠状动脉前降支 (LAD) 产生急性心肌梗死模型, 从心肌梗死面积 (MIS) 及血清酶学变化观察人参 Rb组皂苷的抗心肌缺血作用, 并从心肌代谢及自由基损伤等角度分析其可能的作用机制。结果 人参 Rb组皂苷 25, 50 mg/kg 经十二指肠给药, 对 LAD 急性阻断 6 h 犬, 能明显缩小 MIS, 降低血清肌酸磷酸激酶 (CK) 及乳酸脱氢酶 (LDH) 活性, 亦能明显降低血

* 收稿日期: 2000-07-03

基金项目: 吉林省科委新药基金项目

作者简介: 睢大员, 1957年 11月生, 满族, 吉林省长春市人, 副教授, 博士, 现为药理教研室主任, 硕士研究生导师。主要从事五加科植物人参、西洋参及刺五加有效成分的活性研究, 研究方向为心脑血管药理学。社会兼职: 中国药理学会心血管专业委员会委员, 吉林省药学会药理专业委员会副主任委员。