

颐心宁对束缚应激大鼠心电图、血清皮质醇的影响

肖延龄, 钱令嘉, 王万银, 杨发青*

(军事医学科学院卫生学环境医学研究所 应激医学研究室, 天津 300050)

摘要: 目的 评价颐心宁抗应激性心肌损伤的效果。方法 动态观察颐心宁对束缚应激大鼠心电图、血清皮质醇的干预作用。结果 束缚应激 1, 2, 4 周时, 应激模型组大鼠心率增加、ST 段明显移位、T 波高耸直立, 血清皮质醇水平增高; 颐心宁干预组、颐心宁倍量组较单纯应激大鼠心率减慢、ST 段移位减轻、T 波直立幅度下降且多呈双相, 血清皮质醇水平降低; 而颐心宁 1/2 量组、蒸馏水干预组与单纯应激大鼠比较则无统计学意义。结论 颐心宁具有抗应激性心肌损伤、改善心脏功能的作用, 颐心宁对血清皮质醇的调节可能是其抗应激性损伤的作用机制之一。

关键词: 颐心宁; 应激; 皮质醇; 心电图

中图分类号: R 286. 2

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2002)06-0526-03

Effect of YIXINNING* on ECG and serum hydrocortisone in restrained stress rats

XIAO Yan-ling, QIAN Ling-jia, WANG Wan-yin, YANG Fa-qing

(Laboratory of Stress Medicine, Institute of Hygienic and Environmental Medicine,

Academy of Military Medical Science, Tianjin 300050, China)

Abstract: Object To evaluate the effect of YIXINNING on anti-cardiomuscular injury caused by stress.

Methods To dynamically observe the interference of YIXINNING on electrocardiogram (ECG) and serum hydrocortisone of restrained stress rats. **Results** When 1, 2, 4 week of restrained stress, the heart rate was increased, the ST of ECG was visibly displaced, T wave of ECG was upright lofty and serum hydrocortisone level was risen in stress model group compared with the control group. In YIXINNING interference group and double-dose group, it slowed heart rate, displaced ST of ECG, depressed upright T wave of ECG with double phases and decreased serum hydrocortisone level compared with the stress model group, while in half-dose group, distilled water interference group, it showed no statistical significance. **Conclusion** YIXINNING has the functions of antistress myocardium injury and improving heart function. The regulation of YIXINNING on serum hydrocortisone may be one of the mechanisms of its antistress injury.

Key words: YIXINNING; stress; hydrocortisone; electrocardiogram (ECG)

* YIXINNIANG is a Chinese compound preparation with *Rhizoma Coptidis*, *Radix Rehmanniae*, *Herba Leonuri*. It has the function of clearing away the heart-fire and tranquillizing, easing mental anxiety.

随着社会竞争的加剧, 心理应激问题日益突出, 应激作为心血管疾病的诱因, 也越来越受到重视。为此, 我们根据祖国医学“心主神明”理论, 从清心养神立法, 在临床验方的基础上, 研制出中药复方颐心宁, 并观察了颐心宁对束缚应激大鼠心电图、血清皮质醇的影响。从动物实验的角度, 对颐心宁抗应激损伤的疗效进行评价。

1 材料与方法

1.1 分组: 选择 Wistar 雄性成年大鼠 (180 ~ 200

g), 分为空白对照组 (正常组)、应激模型对照组 (模型组)、蒸馏水对照组 (蒸馏水组)、中药颐心宁干预组 (颐心宁组)、颐心宁半倍剂量干预组 (颐心宁 1/2 量组) 和颐心宁 2 倍剂量干预组 (颐心宁倍量组), 同时设 1, 2, 4 周 3 个时相, 每组 8 只。

1.2 模型建立: 实验模型采用束缚应激模型, 把大鼠放在特制鼠笼中, 每日于 9:00 ~ 15:00 捆绑 6 h。

1.3 处理方法: 模型组、颐心宁组、颐心宁 1/2 量组、颐心宁倍量组和蒸馏水组大鼠均进行束缚应激

* 收稿日期: 2001-12-29

基金项目: 全军医药卫生科研基金课题 (01L028-4)

作者简介: 肖延龄, 男, 2000 年毕业于天津中医学院获博士学位, 副主任医师, 现在军事医学科学院卫生学环境医学研究所做博士后, 进行应激性损伤的中医药防治研究, 发表论文 20 余篇。Tel: (022) 84655430

处理, 正常组大鼠不进行任何处理。颐心宁组: 中药颐心宁制成每毫升含生药 1 g 的中药煎剂, 按大鼠体表面积计算, 每日 ig 给药。颐心宁 1/2 量组: 以按大鼠体表面积计算应予颐心宁剂量的半量 ig。颐心宁倍量组: 以按大鼠体表面积计算应予颐心宁剂量的 2 倍量 ig。蒸馏水组: 按大鼠体表面积计算, 每日 ig 蒸馏水。模型组不进行 ig。

1.4 心电图检测: 上述各组按规定时相应用心脏八道生理记录仪记录心电图。大鼠在清醒状态下, 选取标准肢导联 (右上支+、左下肢-), 电压 2 mV, 纸速 50 mm/s 记录。然后, 对其心率、ST 段、T 波进行分析。

1.5 皮质醇检测: 上述各组按规定时相断头取血, 采用放射免疫法测定血清皮质醇含量。

1.6 统计学处理: 各组数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 同时相实验组与对照组对比, 采用 t 检验。

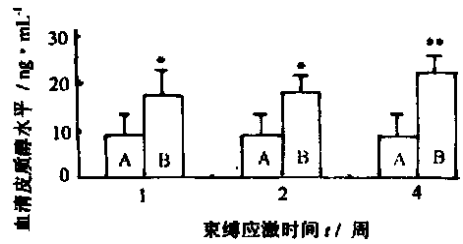
2 结果

2.1 束缚应激大鼠的心电图变化: 对大鼠进行束缚应激处理后, 模型组大鼠在 1, 2, 4 周时心电图变化有如下特点: (1) 心率加快, 与正常组比较, 有显著性差异 ($P < 0.05, 0.01$); (2) ST 段明显移位, 并出现高耸直立的 T 波, 与正常组比较, 具有显著性差异。ST 段移位, 在 1, 2 周时, 以上抬多见, 并与 T 波融合; 而在 4 周时个别大鼠出现 ST 段下移; (3) 个别大鼠出现 Q 波。表明束缚应激使大鼠的心率增加, 并对大鼠心肌功能造成了损伤。

2.2 颐心宁对束缚应激大鼠心电图变化的干预作用: 对束缚应激大鼠给予中药颐心宁 ig 处理后, 颐心宁组、颐心宁倍量组大鼠在 1, 2, 4 周时心电图改变有如下特点: (1) 心率较模型组减慢, 具有显著性差异 ($P < 0.05$); (2) ST 段移位较模型组明显减轻, 有显著性差异 ($P < 0.05, 0.01$); (3) T 波多双相, T 波直立幅度明显降低, 与模型组比较具有显著性差异 ($P < 0.05, 0.01$)。颐心宁 1/2 量组、蒸馏水组与模型组比较无显著性差异。表明中药颐心宁具有降低心率和改善束缚应激大鼠心电图的作用, 并与其药物剂量有关。

2.3 束缚应激大鼠血清皮质醇的水平变化: 对大鼠进行束缚应激处理后, 模型组大鼠在 1, 2, 4 周时血清皮质醇水平升高, 与正常组比较, 具有显著性差异 ($P < 0.05, 0.001$)。皮质醇水平在 1, 2 周时基本上处于同一个水平, 4 周时有上升趋势, 见图 1。

2.4 颐心宁对束缚应激大鼠血清皮质醇的干预作用: 对束缚应激大鼠给予中药颐心宁 ig 处理后, 颐

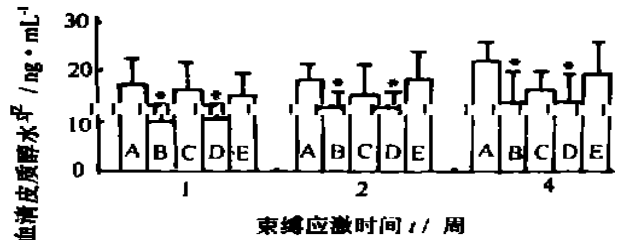


A-正常组 B-模型组

与 A 比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

图 1 束缚应激对大鼠血清皮质醇的影响

心宁组、颐心宁倍量组大鼠血清皮质醇水平在 1, 2, 4 周时与模型组相比明显降低, 具有显著性差异 ($P < 0.05$), 而颐心宁 1/2 量组、蒸馏水组与模型组相比, 则无显著性差异 ($P > 0.05$)。表明中药颐心宁具有降低束缚应激大鼠血清皮质醇的作用, 见图 2。



A-模型组 B-颐心宁组 C-颐心宁 1/2 量组 D-颐心宁倍量组

E-蒸馏水组 与 A 比较: ** $P < 0.05$

图 2 颐心宁对束缚应激大鼠血清皮质醇的干预作用

3 讨论

应激致病相当于中医学的七情内伤致病。目前, 中医有关心理应激的研究多从肝、肾两脏入手。李峰等认为, 人体调节应激反应的核心是肝脏, 肝脏通过对气机、血液和情志等的影响, 调节人体的应激反应^[1]。赵晓林等报道, 应用补肝肾方药可拮抗束缚应激所致肝脏多聚核糖体解聚和脾脏淋巴细胞增殖降低^[2,3]。这些研究, 主要是依据中医学“怒伤肝”和应激刺激丘脑-垂体-肾上腺皮质兴奋等认识而展开的。在中医药防止应激损伤方面, 这无疑是积极而有益的, 但也存在着一定的局限。心理应激是一个极其复杂的生物学过程, 它首先激活神经内分泌网络, 主要通过肾上腺激素、糖皮质激素等作用于整体、器官和细胞、分子水平, 产生一系列生物学反应。它对机体的损伤是非特异性的, 故应激对各器官产生的损伤也有所不同。因此, 对于应激损伤的防治, 既要注重应激时神经内分泌系统的功能失调, 又要考虑不同器官的损伤特点, 这样才能使防治具有针对性。另外, 还应该结合应激源作用于人体后肌体产生的临床症状而辨证施治。

心理应激致病当从心主神明立论。心神不藏则

心火必然炎上,耗伤阴血,于是这种刺激所致的神不安藏,多是神伤,为阴血不足所致,故这种神不安藏则宜养而不宜镇。同时,心主血脉,心神不藏则多影响主血脉功能,而出现血行不利。因此,对于应激所致心肌损伤,应当从清心养神着手,兼调血脉。据此,我们研制成中药复方颐心宁。本方主要由黄连、生地、益母草组成,黄连清心火,生地养阴血以安神,辅以益母草活血通脉,诸药相伍,起到清心养神、通调血脉之效。应用于临床治疗心理应激所致的心律失常、心肌缺血等病,初步观察取得良好疗效。

本研究从动物实验的角度,进一步对颐心宁抗应激性心肌损伤的作用进行了观察,结果,中药颐心宁具有降低应激大鼠的心率、改善应激大鼠异常ST-T改变的作用。心率是反映心脏功能的一个敏感指标,心率增加会加大心肌耗氧量,加重心脏负担。ST段水平移位具有病理意义,在正常动物ST段可有轻度上下斜形偏移,如有水平偏移,常为心肌缺血或损伤的表现^[4]。并且,T波的电压也有重要意义,但动物心电图T波变异较大,T波高耸,在大鼠表示有急性心肌缺氧缺血,如果用药后T波由高变为低平或倒置或双相,在排除自发变化后,可认为有

意义^[4]。中药颐心宁组、颐心宁倍量组大鼠心率较模型组明显减慢,ST段移位较模型组明显减轻,T波直立幅度较模型组明显降低且多为双相,这表明颐心宁具有抗应激性心肌损伤、改善心脏功能的作用。有人认为,镇静安神类中药具有抗应激作用,且与下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴的调节作用有关^[5],我们观察了中药颐心宁对大鼠血清皮质醇的干预作用,结果颐心宁组、颐心宁倍量组血清皮质醇水平较模型组降低,具有显著性差异。提示中药颐心宁抗应激性心肌损伤的作用可能与降低血清皮质醇水平有关。颐心宁对血清皮质醇的调节作用,可能是其抗应激性心肌损伤的机制之一。

参考文献:

- [1] 李峰,杨维益,梁嵘,等.从中医看肝脏调节应激反应的作用[J].北京中医药大学学报,1998,21(1):20-22.
- [2] 赵晓林,李恩,贾漪涛,等.滋补肝肾方药对慢性应激大鼠下丘脑肝脏核糖体聚态的影响[J].中国中医基础医学杂志,1997,3(5):28-30.
- [3] 赵晓林,李恩,张元杏,等.滋补肝肾方药对慢性应激大鼠免疫的影响[J].中国中医基础医学杂志,1996,2(5):30-32.
- [4] 徐叔云,卞如濂,陈修.药理实验方法学[M].北京:人民卫生出版社,1982.
- [5] 王慧,周华珠,李弘磊.养心一号抗心理应激作用的实验研究[J].徐州医学院学报,1996,16(4):417-419.

盐酸小檗碱与环孢素 A 合用对小鼠肝药物代谢酶的影响

吴笑春,辛华雯,李馨,仲明远,余爱荣,朱敏,刘幼英*

(广州军区武汉总医院,湖北武汉 430070)

摘要:目的 阐明盐酸小檗碱与环孢素 A 合用对药物代谢酶的影响。方法 采用分光光度法测定盐酸小檗碱、环孢素 A 及二者合用时小鼠肝微粒体 CYP450、ERD、ADM 和 GST 的含量或活性。结果 ig 给药 3 和 6 d,盐酸小檗碱 (200 mg/kg) 对 CYP450、ERD 没有明显的抑制作用,但对 ADM 和 GST 有抑制作用;环孢素 A (45 mg/kg) 对 ERD、ADM 和 GST 均有抑制作用;盐酸小檗碱与环孢素 A 合用对 CYP450、ERD、ADM 和 GST 均有明显抑制作用。结论 盐酸小檗碱与环孢素 A 的组合是药物代谢酶 CYP450、ERD (CYP3A)、ADM (CYP1A1、2B1、2C11) 和 GST 的强抑制剂,其总体抑制水平至少与已知的抑制剂酮康唑和硝苯地平相当甚至更强。

关键词: 盐酸小檗碱;环孢素 A;细胞色素 P450

中图分类号:R 969.2

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2002)06-0528-04

Effects of coadministration of berberine hydrochloride and cyclosporine A on liver microsomal drug metabolizing enzymes in mice

WU Xiao-chun, XIN Hua-wen, LI Qing, ZHONG Ming-yuan,

YU Ai-rong, ZHU Min, LIU You-ying

(Wuhan General Hospital of Guangzhou Millitary Region, Wuhan Hubei 430070, China)

Abstract: **Object** To expound the effects of coadministration of berberine hydrochloride (BBH) and cyclosporine A (CsA) on liver microsomal drug metabolizing enzymes in mice. **Methods** The contents and activities of coadministration of BBH and CsA on hepatic microsomal cytochrome P450 (CYP450), ery-

* 收稿日期:2001-09-28

作者简介:吴笑春(1954-),女,湖北人,主任药师,研究方向为临床药学,Tel: (027) 87879797-78688