

复方丹参滴丸对豚鼠离体心脏心电图的影响

李凌艳^{1,2}, 赵颖¹, 王平^{1,2}, 郭治昕², 孙鹤^{1,2*}

1. 天津大学药物科学与技术学院, 天津 300072

2. 天津天士力集团研究院, 天津 300410

摘要: **目的** 观察复方丹参滴丸及其组成药物丹参、三七对豚鼠离体心脏心电图的影响, 研究其心脏毒性作用。 **方法** 应用 Langendorff 离体豚鼠心脏灌流装置, 将复方丹参滴丸浸膏和丹参浸膏 (给药质量浓度均以丹参素计)、三七浸膏 (给药质量浓度以人参皂苷 Rg_1 计) 均按 3、0.3、0.1、0.03 $\mu\text{g/mL}$ 灌注, 观察离体豚鼠心脏心电图的变化。 **结果** 复方丹参滴丸浸膏和丹参浸膏对豚鼠离体心脏心电图无明显影响, 三七浸膏在低质量浓度 (0.3、0.1、0.03 $\mu\text{g/mL}$) 对豚鼠离体心脏心电图没有影响, 但在 3 $\mu\text{g/mL}$ 时可轻微延长 PR、RR 间期, 减慢心率, 与对照相比差异显著 ($P < 0.05$)。3 种药物对校正后的 QT 间期 (QT_c) 及 T 波峰到 T 波结束间期 (T_{p-e}) 均无显著影响。 **结论** 复方丹参滴丸及其组成药物丹参、三七在实验质量浓度范围内不诱发心室肌细胞复极化延长及严重心律失常。

关键词: 复方丹参滴丸; 丹参; 三七; 心电图; 离体心脏灌流; 心室肌复极化

中图分类号: R965.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2012)11-2236-06

Effects of Compound Danshen Dropping Pill on electrocardiogram in isolated hearts of guinea pigs

LI Ling-yan^{1,2}, ZHAO Ying¹, WANG Ping^{1,2}, GUO Zhi-xin², SUN He^{1,2}

1. School of Pharmaceutical Science and Technology, Tianjin University, Tianjin 30072, China

2. Tianjin Tasly Institute, Tianjin 300410, China

Abstract: **Objective** To observe the effects of Compound Danshen Dropping Pill (CDDP) and its components (Danshen, *Salvia miltiorrhiza* and Sanqi, *Panax notoginseng*) on electrocardiogram (ECG) in isolated hearts of guinea pigs to study its cardiotoxicity. **Methods** By using the Langendorff device for isolated hearts of guinea pigs, CDDP extract, Danshen extract (in Danshensu juice), and Sanqi extract (in ginsenoside Rg_1) at different concentration (3, 0.3, 0.1, and 0.03 $\mu\text{g/mL}$) were perfused into the isolated hearts of guinea pigs, respectively, and then the changes of ECG in the isolated hearts were observed. **Results** CDDP extract and Danshen extract had no statistically significant changes of ECG, while Sanqi extract at the low concentration induced no significant changes of ECG, but the dose of 3 $\mu\text{g/mL}$ induced a significant change and weak increase of R-R and P-R intervals, and decreased heart rate ($P < 0.05$). There was no significant effect of the three extracts on both QT_c and T_{p-e} intervals. **Conclusion** CDDP and its components, Danshen and Sanqi at the tested concentration range, have no potential for delaying the ventricular repolarization or can not induce the severe arrhythmia in isolated hearts of guinea pigs.

Key words: Compound Danshen Dropping Pill (CDDP); Danshen (*Salvia miltiorrhiza* Bge.); Sanqi [*Panax notoginseng* (Burk.) F. H. Chen]; electrocardiogram (ECG); perfusion in isolated heart; ventricular repolarization

复方丹参滴丸是由丹参 *Salviae miltiorrhizae* Bge.、三七 *Panax notoginseng* (Burk.) F. H. Chen 和冰片组成的现代中药复方, 其中丹参和三七是主要药效组成药物, 冰片为吸收促进剂。复方丹参滴丸具有多组分、多功效的特点, 在临床上广泛应用于冠心病、心绞痛的预防及治疗^[1-4]。虽然经过广泛的

临床应用证明复方丹参滴丸具有安全性及有效性, 但到目前为止尚无有关复方丹参滴丸对动物离体心脏心室肌复极化过程影响的研究。

心室肌细胞复极化所需的时程, 在心电图上主要表现为 QT 间期, 即从 QRS 波起始到 T 波末端的一段时间。心室肌复极化延长可能会诱发尖端扭转

收稿日期: 2012-03-14

基金项目: 国家“重大新药创制”科技专项 (2010ZX09401-406)

作者简介: 李凌艳, 博士研究生, 主要从事药事管理及国际临床试验工作。E-mail: tianjinlingyan@sina.com

*通讯作者 孙鹤 Tel: (022)26735089 E-mail: henrysunusa@gmail.com

型室性心动过速(TdP)。尽管TdP发生的几率很低(通常小于万分之一)^[5],但由于其可能导致心室纤颤甚至发生猝死^[6-7],因而备受关注。在美国退出市场的药物中,超过60%的药物是由于可诱发QT间期延长的缘故^[6]。2005年,国际协调会议组织(ICH)正式颁布了《人用药物延迟心室复极化(QT间期延长)潜在作用的非临床评价指南》。

心室复极化相关研究主要用于阐明药物延迟心室复极化的作用机制,并可结合其他信息,评估药物对人心室复极化延迟的风险。本实验采用豚鼠离体心脏,研究复方丹参滴丸及其单味组成药物对心室肌复极过程的影响,为新的复方中药探索一种心脏安全性评价的方法。

1 材料

1.1 药品与试剂

复方丹参浸膏(含丹参和三七,批号2011090-6SH)、丹参浸膏(仅含丹参,批号20111002SH)、三七浸膏(仅含三七,批号20111006SH),均由天津天士力制药股份有限公司提供。其他试剂均购自Sinopharm公司。奎尼丁、DMSO, Sigma公司。

1.2 仪器

ML870B2 Langendorff装置、Powerlab生理信号采集系统,澳大利亚AD Instruments Pty公司;Minipuls 3蠕动泵,法国Gilson公司。

1.3 动物

成年Hartley豚鼠,体质量200~250 g,上海药物研究所提供。合格证号:2007000701485。

2 方法

2.1 药液的制备

本实验中复方丹参浸膏、丹参浸膏溶液的质量浓度均以其主要活性成分丹参素的质量浓度表示;三七浸膏溶液以其主要活性成分人参皂苷Rg₁的质量浓度表示。复方丹参浸膏、丹参浸膏和三七浸膏均用Krebs-Henseleit(KH)溶液配成终质量浓度为3、0.3、0.1、0.03 μg/mL药液,并经滤纸滤过。

本实验以奎尼丁验证试验系统的敏感性。奎尼丁溶液的配制:准确称取奎尼丁并用DMSO溶液稀释至终浓度为10 mmol/L的母液备用。实验前分别稀释至1、10、30 μmol/L溶液。

2.2 离体心脏制备

豚鼠ip肝素500 U/kg,并ip戊巴比妥钠40 mg/kg麻醉5~10 min,快速开胸,剪开心包膜,将心脏(包括上腔静脉和升主动脉的一部分)迅速剖

离,立即浸入预冷的KH溶液,主动脉插管并迅速将离体心脏置于Langendorff装置上,用蠕动泵对其进行主动脉逆行灌流。灌流液(KH溶液)用95% O₂、5% CO₂的混氧饱和,温度保持在(36.5±1)℃,pH调至7.35±0.05,调整冠状动脉体积流量8~18 mL/min以保持初始的灌注压维持在80 mmHg。通过泵控制器对灌注压和冠脉流量进行监控,并将泵控制器连接到恒压模式的PowLab系统上。

2.3 心电信号采集与记录

两个表面电极通过弹簧轻轻放置在离体心脏室外膜以记录心电图(双极跨心室心电图)。一个电极放置于右心室靠近房室环处,另一个电极放置于左心室外膜处,调整电极以获得稳定且终点清晰的T波,金属插管作为无关电极。经过30 min稳定期,在整个实验过程中电极的位置不再调整。所有信号经放大并数字化处理实时记录,保存到计算机硬盘上以进行离线分析。PowerLab系统可进行实时自动测量,心电图的提取和测量均经人工审核。

2.4 分组与给药

实验共分为4组:奎尼丁组、丹参浸膏组、三七浸膏组、复方丹参浸膏组。各组离体豚鼠心脏各4~6只。各组离体心脏在30 min稳定期后立即用KH溶液灌洗20 min,而后依次用质量浓度从低到高(0.03、0.1、0.3、3 μg/mL)的药液灌流,每个质量浓度各20 min。根据药物对心电图作用的阳性或阴性结果,选用KH溶液或10 μmol/L奎尼丁作为阳性对照灌洗20 min。实验过程中连续记录给药时数据。

2.5 研究参数

通过心电图直接测量或推导得到多个参数:PR间期、QRS间期、QT间期、QT_c(校正的QT间期,以消除心率的影响,QT_c=QT/RR^{0.5})、T_{p-e}、JT间期。正常豚鼠心电图见图1。

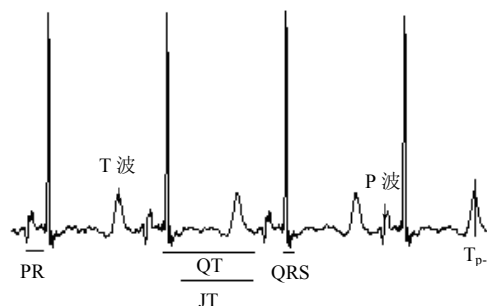


图1 正常豚鼠离体心脏心电图

Fig. 1 ECG of isolated hearts of guinea pigs

2.6 数据处理

数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示。给药前后行配对 t 检验。

3 结果

3.1 奎尼丁对豚鼠离体心脏心电图的影响

不同浓度的奎尼丁作用于豚鼠离体心脏, 均可明显减慢其心率, 延长 PR、QRS、QT/QT_c、T_{p-e}, 且呈浓度相关, DMSO 溶液可部分洗脱奎尼丁的作用, 但不能恢复至给药前状态 (表 1)。在 6 个样本中, 30 $\mu\text{mol/L}$ 奎尼丁诱发 5 个房室传导阻滞 (图 2)。

3.2 丹参浸膏对豚鼠离体心脏心电图的影响

不同质量浓度的丹参浸膏溶液对豚鼠离体心脏心率及各间期均无明显影响 (表 2)。未诱发心律失常。

3.3 三七浸膏对豚鼠离体心脏心电图的影响

三七浸膏溶液在低质量浓度 (0.03、0.1、0.3

$\mu\text{g/mL}$) 对心率及各间期无显著影响, 但在 3 $\mu\text{g/mL}$ 时可以轻微延长 RR、PR 间期并减慢心率, 与对照比较差异显著 ($P < 0.05$), 见表 3。但未诱发心律失常。

3.4 复方丹参浸膏对豚鼠离体心脏心电图的影响

不同质量浓度的复方丹参浸膏溶液对豚鼠离体心脏心率及各间期均无显著影响, 见表 4。未诱发心律失常。

4 讨论

大量的研究表明 hERG (human ether-a-go-go related gene) 编码的心室肌快速激活延迟整流钾通道 (IKr) 在复极化的过程中发挥重要的作用, 药物通过阻断 IKr 离子电流, 延长动作电位 3 期, 从而使心室肌复极化过程延长。前期研究表明, 复方丹参滴丸及其单味组分对 IKr 没有显著作用。由于心

表 1 奎尼丁对豚鼠离体心脏心电图的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 1 Effects of quinidine on ECG in isolated hearts of guinea pigs ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组 别	C / ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	心率 / (次·min ⁻¹)	PR 间期 / ms	QRS 间期 / ms	QT 间期 / ms	QT _c / ms	T _{p-e} / ms
对照	—	189.3 ± 7.4	59.5 ± 2.8	22.4 ± 2.5	231.9 ± 8.7	409.3 ± 12.3	21.8 ± 2.0
奎尼丁	1	172.1 ± 5.2**	66.6 ± 3.0***	25.6 ± 2.5*	271.1 ± 8.8**	457.4 ± 12.5***	26.3 ± 3.4*
	10	126.2 ± 6.8***	88.1 ± 4.7***	40.7 ± 2.7***	349.7 ± 21.6***	498.0 ± 20.2***	43.4 ± 5.5**
	30	66.9 ± 6.2***	137.2 ± 11.5***	78.0 ± 7.2***	438.8 ± 60.6***	447.6 ± 47.7	68.8 ± 8.1***
DMSO 洗脱	—	147.9 ± 6.0***	68.2 ± 2.9***	25.7 ± 1.9*	283.5 ± 10.9**	441.8 ± 12.8**	35.4 ± 4.0*

与对照比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs control

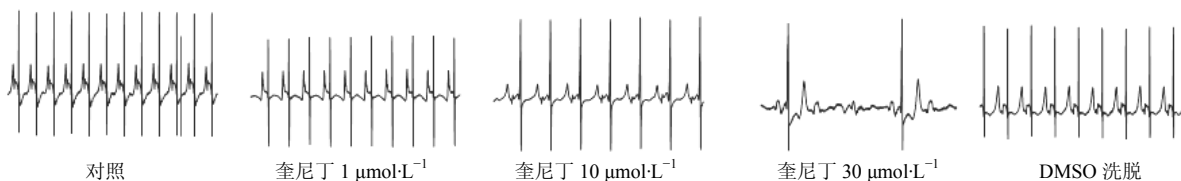


图 2 奎尼丁对豚鼠离体心脏心电图的影响

Fig. 2 Effect of quinidine on ECG of in isolated hearts of guinea pigs

表 2 丹参浸膏对豚鼠离体心脏心电图的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 2 Effect of Danshen extract on ECG in isolated hearts of guinea pigs ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组 别	ρ / ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	心率 / (次·min ⁻¹)	RR 间期 / ms	PR 间期 / ms	QRS 间期 / ms	QT 间期 / ms	QT _c / ms	JT 间期 / ms	T _{p-e} / ms
稳定期	—	195.98 ± 9.35	309.98 ± 16.38	57.86 ± 2.00	17.27 ± 1.38	160.37 ± 7.27	288.23 ± 9.35	143.12 ± 8.32	17.28 ± 1.27
丹参浸膏	0.03	200.98 ± 7.75	301.18 ± 13.68	59.94 ± 1.16	15.49 ± 0.82	155.10 ± 6.05	282.63 ± 6.37	139.63 ± 5.64	15.12 ± 0.62
	0.1	201.50 ± 7.74	300.07 ± 12.10	60.49 ± 1.14	14.99 ± 0.41	157.35 ± 6.24	287.02 ± 6.11	142.38 ± 6.36	15.12 ± 0.58
	0.3	195.18 ± 7.93	309.95 ± 12.64	59.16 ± 1.28	15.13 ± 0.39	161.45 ± 6.34	289.75 ± 5.59	146.32 ± 6.38	15.40 ± 0.93
	3	195.67 ± 8.50	309.77 ± 14.42	57.26 ± 1.43	15.44 ± 0.20	161.75 ± 5.57	290.68 ± 4.67	146.28 ± 5.42	17.90 ± 1.53
奎尼丁灌洗	10 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	131.63 ± 5.61**	459.57 ± 17.81**	75.24 ± 1.36**	29.74 ± 3.11*	214.53 ± 6.67***	316.62 ± 6.35**	184.78 ± 8.27**	27.31 ± 3.02*

与稳定期比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$, 下表同

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs stabilization phase, same as below

表 3 三七浸膏对豚鼠离体心脏心电图的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 3 Effect of Sanqi extract on ECG in isolated hearts of guinea pigs ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组 别	$\rho /$ ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	心率 / (次 $\cdot\text{min}^{-1}$)	RR 间期 / ms	PR 间期 / ms	QRS 间期 / ms	QT 间期 / ms	QT _c / ms	JT 间期 / ms	T _{p-e} / ms
稳定期	—	195.77 $\pm$ 4.52	307.32 $\pm$ 7.14	53.71 $\pm$ 2.04	14.76 $\pm$ 1.14	154.87 $\pm$ 2.14	279.53 $\pm$ 3.81	140.10 $\pm$ 2.66	13.85 $\pm$ 1.08
三七浸膏	0.03	205.95 $\pm$ 8.31	293.75 $\pm$ 12.09	54.54 $\pm$ 1.86	14.42 $\pm$ 0.99	151.57 $\pm$ 4.12	279.95 $\pm$ 5.51	137.12 $\pm$ 4.40	13.73 $\pm$ 1.13
	0.1	203.85 $\pm$ 7.46	296.38 $\pm$ 11.45	54.73 $\pm$ 1.40	14.43 $\pm$ 1.13	151.82 $\pm$ 4.64	279.30 $\pm$ 8.30	137.38 $\pm$ 4.84	15.01 $\pm$ 2.16
	0.3	190.52 $\pm$ 6.85	317.08 $\pm$ 11.74	54.71 $\pm$ 1.26	14.82 $\pm$ 1.13	158.93 $\pm$ 5.70	282.43 $\pm$ 8.50	144.12 $\pm$ 5.86	14.07 $\pm$ 0.87
	3	187.87 $\pm$ 5.18*	320.58 $\pm$ 8.91*	55.68 $\pm$ 1.79*	13.86 $\pm$ 1.24	162.02 $\pm$ 5.77	286.20 $\pm$ 9.00	148.15 $\pm$ 5.54	14.20 $\pm$ 1.58
奎尼丁灌洗	10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	136.85 $\pm$ 4.37***	440.77 $\pm$ 14.51***	70.99 $\pm$ 1.75***	22.71 $\pm$ 1.68**	204.37 $\pm$ 6.40***	308.53 $\pm$ 11.44*	181.65 $\pm$ 5.43***	20.88 $\pm$ 1.51*

表 4 复方丹参浸膏对豚鼠离体心脏心电图的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 4$)

Table 4 Effect of CDPP extract on ECG in isolated hearts of guinea pigs ($\bar{x} \pm s, n = 4$)

组 别	$\rho /$ ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	心率 / (次 $\cdot\text{min}^{-1}$)	RR 间期 / ms	PR 间期 / ms	QRS 间期 / ms	QT 间期 / ms	QT _c / ms	JT 间期 / ms	T _{p-e} / ms
稳定期	—	184.73 $\pm$ 2.38	325.00 $\pm$ 4.21	57.63 $\pm$ 3.41	16.48 $\pm$ 0.82	170.55 $\pm$ 3.94	299.28 $\pm$ 7.44	154.10 $\pm$ 4.05	17.39 $\pm$ 1.78
三七浸膏	0.03	190.15 $\pm$ 4.86	316.15 $\pm$ 8.02	58.62 $\pm$ 3.48	15.74 $\pm$ 0.33	170.25 $\pm$ 3.65	303.00 $\pm$ 7.48	154.48 $\pm$ 3.37	17.90 $\pm$ 1.75
	0.1	188.33 $\pm$ 7.45	320.15 $\pm$ 12.81	58.35 $\pm$ 3.85	15.59 $\pm$ 0.36	170.40 $\pm$ 4.51	301.53 $\pm$ 7.24	154.88 $\pm$ 4.18	18.40 $\pm$ 1.57
	0.3	181.28 $\pm$ 5.32	331.88 $\pm$ 10.13	58.48 $\pm$ 4.00	15.72 $\pm$ 0.43	174.33 $\pm$ 3.08	303.00 $\pm$ 7.84	158.63 $\pm$ 2.64	19.35 $\pm$ 1.12
	3	185.78 $\pm$ 2.87	323.20 $\pm$ 5.07	57.33 $\pm$ 4.69	17.30 $\pm$ 0.98	173.70 $\pm$ 8.63	305.53 $\pm$ 14.71	156.43 $\pm$ 7.93	22.67 $\pm$ 1.51
奎尼丁灌洗	10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	120.45 $\pm$ 5.13**	500.95 $\pm$ 21.61**	67.77 $\pm$ 7.73	20.96 $\pm$ 1.95	224.78 $\pm$ 3.95***	318.05 $\pm$ 6.49**	203.83 $\pm$ 5.29**	32.67 $\pm$ 1.30*

室肌细胞膜上存在着众多其他离子通道,同时心脏上还存在着各种不同的受体、转运蛋白、交换器和酶等,仅从单个离子通道水平来阐述药物对心肌复极化的影响是不充分的。Langendorff 模型可以从器官水平评价药物对心脏复极化的影响。

ICH S7B 并没有规定候选药物在临床前心脏安全性评价实验中推荐使用的浓度范围。在实践中,药品生产商一般选用的药物浓度应至少超过最大治疗作用的血清浓度,扩展浓度应达到临床最大治疗浓度的 30~100 倍或达到理论溶解的极限^[8]。具体范围的选择取决于其临床目的:用于重症疾病(如肿瘤、艾滋病及一些严重的感染)的化合物,最高浓度设为治疗有效浓度的 10 倍;用于中等严重疾病(如中风、帕金森病、精神分裂症、癫痫、关节炎、哮喘及心脏病等)的化合物,浓度应达到有效治疗浓度的 30 倍;用于较轻微疾病(季节性鼻炎、湿疹等)的化合物,则需达到治疗有效浓度的 100 倍以上^[9]。

根据复方丹参滴丸的药动学研究,单次口服 30 粒滴丸(相当于国内常规单次使用剂量的 3 倍),复方丹参滴丸各已知有效成分中丹参素吸收最好,因此

丹参素可作为复方丹参滴丸的生物标记物^[10]。服用复方丹参滴丸的男性,丹参素 $C_{\max}$ 为 0.026 35 $\mu\text{g}/\text{mL}$,女性 $C_{\max}$ 则明显高于男性,为 0.032 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。本实验中丹参浸膏及复方丹参浸膏最低质量浓度(均以丹参素的质量浓度表示)设为 0.03 $\mu\text{g}/\text{mL}$,与丹参素在人体中的 $C_{\max}$ 值接近。人参皂苷 Rg_1 是三七浸膏中的主要化学成分之一,但由于其细胞膜通透性和肝胆主动分泌较差,在体内的浓度远低于丹参素^[11]。为了与丹参素浓度具有可比性,在本实验中三七浸膏的最低质量浓度也设为 0.03 $\mu\text{g}/\text{mL}$,高于口服同等剂量复方丹参滴丸后人参皂苷 Rg_1 在体内的 $C_{\max}$ 值。

QT/QT_c 是体内外心室复极化风险评价中的一个最常用、最直接的指标。QT 间期延长造成的最大潜在危险是可导致致死性心律失常的 TdP。然而越来越多的研究表明,并无足够的证据支持 QT 间期延长与 TdP 之间存在必然的相关性^[12-19]。QT 间期延长风险性并不在于 QT 间期延长本身,而在于由于药物导致的心室各层细胞复极离散度的增加常常伴随的 QT 间期延长。这种由于心肌各层细胞复极时程不同而导致的差别称为跨室壁离散度

(transmural dispersion of repolarization, TDR), TDR 可以在心电图上用 T_{p-e} 表示, 即从 T 波顶点到 T 波终点的时程^[20-21]。Yan 等^[21]的研究表明, TDR 不仅有利于早后除极 (EAD) 的跨室传播并最终导致异位搏动及折返诱发 TdP, 同时更重要的是 TDR 可以使 TdP 持续。因此 T_{p-e} 是心脏安全性评价的另一个重要指标。在本实验中, 除三七浸膏 3 $\mu\text{g/mL}$ 可轻微减慢心率、延长 PR 间期和 RR 间期外, 其他各质量浓度的丹参、三七及复方丹参浸膏对豚鼠离体心脏均无明显影响, 表明复方丹参滴丸在相当于国内常规临床使用剂量 3 倍的 C_{max} 值 100 倍范围内无心脏毒性作用。这与复方丹参滴丸在近 18 年的大规模临床应用中未曾有 QT 间期延长及 TdP 报道的事实相符。

本实验除在实验前用不同浓度的奎尼丁验证系统外, 在每次实验中均使用空白对照及奎尼丁阳性对照, 以保证实验体系稳定、可靠。结果表明, 奎尼丁使豚鼠离体心脏心率明显减慢, PR、QT/QT_c、 T_{p-e} 间期显著延长, QRS 波群增宽, 呈明显剂量依赖性, 同时引起缓慢型心律失常, 如房室传导阻滞、窦性心动过缓伴心律不齐等, 与相关报道^[22]一致。

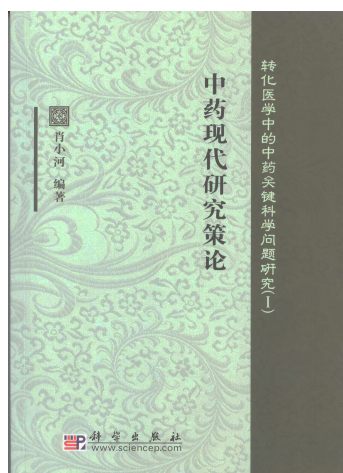
Langendorff 灌流实验可判断化合物对心脏的直接作用, 比较直观、条件较容易控制。但由于药物未经代谢, 因而无法观察到代谢产物及其对心脏的作用, 同时也不能观察到神经体液对心脏的调节作用, 因此具有一定的局限性。在新药研发阶段需要结合其他的评价方法进行综合评价^[23]。

参考文献

- [1] 郭治昕. 复方丹参滴丸的中药现代化研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2000, 7(4): 14-15.
- [2] 郭治昕, 赵利斌, 王 蕾, 等. 复方丹参滴丸基础研究新进展 [J]. 中草药, 2003, 34(3): 附 42-附 51.
- [3] 丁 宁. 复方丹参滴丸的研究进展及临床应用 [J]. 中草药, 2002, 33(12): 1147-1148.
- [4] 崔佩佩, 宋生有, 李长志, 等. 复方丹参滴丸对急性心肌梗死大鼠基因表达谱的影响 [J]. 药物评价研究, 2010, 33(2): 98-102.
- [5] Darpo B. Spectrum of drugs prolonging QT interval and the incidence of torsades de pointes [J]. *Eur Heart J Suppl*, 2001, 3(Suppl k): 70-80.
- [6] Shah R R. Can pharmacogenetics help rescue drugs withdrawn from the market? [J]. *Pharmacogenomics*, 2006, 7(6): 889-908.
- [7] de Ponti F, Poluzzi E, Montanaro N. QT-interval prolongation by noncardiac drugs: Lessons to be learned from recent experience [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2000, 56(1): 1-18.
- [8] Lindgren S, Bass A S, Briscoe R, *et al.* Benchmarking safety pharmacology regulatory packages and best practice [J]. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 2008, 58(2): 99-109.
- [9] Redfern W S, Carlsson L, Davis A S, *et al.* Relationships between preclinical cardiac electrophysiology, clinical QT interval prolongation and Torsade de Pointes for a broad range of drugs: Evidence for a provisional safety margin in drug development [J]. *Cardiovasc Res*, 2003, 58(1): 32-45.
- [10] Lu T, Yang J L, Gao X M, *et al.* Plasma and urinary tanshinol from *Salvia miltiorrhiza* (Danshen) can be used as pharmacokinetic markers for cardiotonic pills, a cardiovascular herbal medicine [J]. *Am Soc Pharmacol Exp Ther*, 2008, 36(8): 1578-1586.
- [11] Liu H F, Yang J L, Du F F, *et al.* Absorption and disposition of ginsenosides after oral administration of *Panax notoginseng* extract to rats [J]. *Am So Pharmacol Exp Ther*, 2009, 37(12): 2290-2298.
- [12] Hondeghem L M, Carlsson L, Duker G. Instability and triangulation of the action potential predict serious proarrhythmia, but action potential duration prolongation is antiarrhythmic [J]. *Circulation*, 2001, 103(15): 2004-2013.
- [13] Milberg P, Eckardt L, Bruns H J, *et al.* Divergent proarrhythmic potential of macrolide antibiotics despite similar QT prolongation: Fast phase 3 repolarization prevents early after depolarizations and Torsade de Pointes [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, 303(1): 218-225.
- [14] Antzelevitch C, Shimizu W. Cellular mechanisms underlying the Long QT syndrome [J]. *Curr Opin Cardio*, 2002, 17(1): 43-51.
- [15] Belardinelli L, Antzelevitch C, Vos M. Assessing predictors of drug-induced Torsade de Pointes [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2003, 24(12): 619-625.
- [16] Franz M R, Cima R, Wang D, *et al.* Electrophysiological effects of myocardial stretch and mechanical determinants of stretch-activated arrhythmias [J]. *Circulation*, 1992, 86(5): 968-978.
- [17] Hondeghem L M, Dujardin K, de Clerck F. Phase 2 prolongation, in the absence of instability and triangulation, antagonizes class III proarrhythmia [J]. *Cardiovasc Res*, 2001, 50: 345-353.

- [18] Poelzing S, Rosenbaum D S. Significance, nature, and mechanism of electrical heterogeneities in ventricle [J]. *Anat Rec*, 2004, 280A(2): 1010-1017.
- [19] Thomsen M B, Verduyn S C, Stengl M, *et al*. Increased short-term variability of repolarization predicts d-sotalol induced Torsades de Pointes in dogs [J]. *Circulation*, 2004, 110(16): 2453-2459.
- [20] Antzelevitch C. Tpeak-Tend interval as an index of transmural dispersion of repolarization [J]. *Eur J Clin Invest*, 2001, 31(7): 555-557.
- [21] Yan G X, Wu Y, Liu T, *et al*. Phase 2 early after depolarization as a trigger of polymorphic ventricular tachycardia in acquired Long QT syndrome [J]. *Circulation*, 2001, 103(23): 2851-2856.
- [22] Guo L, Dong Z, Guthrie H. Validation of a guinea pig Langendorff heart model for assessing potential cardiovascular liability of drug candidates [J]. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 2009, 60(2): 130-151.
- [23] Lee N, Authier S, Pugsley M K, *et al*. The continuing evolution of torsades de pointes liability testing methods: Is there an end in sight [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2010, 243(2): 146-153.

《中药现代研究策论》简介



本书根据全军中药研究所所长，解放军第三〇二医院中西医结合中心主任肖小河教授所发表的专论性和述评性文章编撰而成，反映了肖教授多年来对中药现代研究关键学科问题所进行的潜心思考与大胆探索，也可从一方面窥见我国中药现代化发展概貌。

全书内容广泛，涵盖中药现代科技产业的上游、中游、下游各个环节的关键科技问题，涉及中医药基本概念与内涵的创新诠释，中药现代化国际化发展战略与对策、道地药材品质辨识与中药资源可持续发展、中药质量评价与控制模式的创新发展、中药药性理论与合理用药、中药新药科学创制等。

既有理论探索，又有方法创新；既有专题论述，又有系统分析；既有回顾性研究，又有前瞻性分析。

本书的出版发行对有志于中医药科技事业的各界朋友将具有良好的启示和参考价值，对中药科技事业可持续发展将产生一定推动作用。

(本刊讯)