斑褐孔菌对室性心律失常大鼠保护作用的药效学研究

吴筱霓[1]，李笑晓[2]，彭 睿[2]，文莺惠[2]
（1. 四川大学华西医院药学部，成都 610041；2. 四川大学华西药学院，成都 610041）

摘要：目的 考察斑褐孔菌对乌头碱诱导大鼠室性心律失常的影响，为临床研究及应用提供可靠的试验依据。**方法** 取健康 SD 大鼠 32 只，雌雄各半，随机分为 4 组，分别为斑褐孔菌低剂量组（0.27 g/kg）、中剂量组（0.81 g/kg）、高剂量组（1.35 g/kg）和对照组，每组各 8 只。斑褐孔菌各剂量组连续 7 d 灌胃给药，对照组灌同体积生理盐水。于第 7 d 给药后经颈静脉注射乌头碱以建立室性心律失常模型并监测心电图。**结果** 与对照组相比，斑褐孔菌各剂量组大鼠心律失常出现时间均推迟，且低、中剂量组与对照组相比差异有统计学意义（$P < 0.05$，$P < 0.01$）；其中中剂量组室性心律失常出现时间是对照组的 6.2 倍；与对照组相比，中、高剂量组出现心率失常的比例降低（$P > 0.05$）。斑褐孔菌中、高剂量组均出现了窦性心律恢复大鼠，且中剂量组（37.5%）多于高剂量组（25.0%）。斑褐孔菌各剂量组死亡大鼠数均少于对照组；与对照组相比，斑褐孔菌中剂量组大鼠出现死亡的时间推迟。**结论** 斑褐孔菌对乌头碱诱导的大鼠室性心律失常具有保护作用，可推迟室性心律失常发生时间及死亡时间，并有助于窦性心律恢复。

关键词：斑褐孔菌；室性心律失常；窦性心率；药效学
中图分类号：R541.7；R932；R-332 **文献标志码**：A **文章编号**：1672-9188(2018)09-0630-04
DOI：10.13683/j.wph.2018.09.011

Pharmacodynamic study of *Fuscoporia punctata* on the protective function in ventricular arrhythmia rats

WU Xiao-ni[1], LI Xiao-xiao[2], PENG Rui[2], WEN Ying-hui[2]
(*1. Department of Pharmacy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041;*
2. West China School of Pharmacy Sichuan University, Chengdu 610041, China)

Abstract: ***Objective*** To investigate the pharmacodynamics parameters of *Fuscoporia punctata* in the ventricular arrhythmia rats to provide a reliable experimental basis for prevention and treatment of arrhythmia. ***Methods*** Thirty-two healthy rats were divided into four groups, which were *Fuscoporia punctata* low-dose group（0.27 g/kg）, medium-dose group（0.81 g/kg）, high-dose group（1.35 g/kg）and control group. The rats of 3 *Fuscoporia punctata* groups were intragastrically administrated for 7 consecutive days（the control group was given the same volume of normal saline）. Aconitine was injected via the jugular vein on the seventh day to establish a ventricular arrhythmia model and the electrocardiogram was monitored. ***Results*** Compared with control group, the occurrence time of arrhythmia in each *Fuscoporia punctata* group was delayed, and low-dose group and medium-dose group were significantly different from control group（$P<0.05$, $P<0.01$）. The effect of medium-dose group was the most significant. Compared with control group, the proportions of arrhythmia in low-dose group and medium-dose group were decreased（$P>0.05$）. The rats in medium-dose and high-dose group had sinus rhythm recovery, and medium-dose group（37.5%）was higher than high-dose group（25.0%）. The number of dead rats in each *Fuscoporia punctata* group was less than that of control group, and the time of death was delayed in the medium-dose group. ***Conclusion*** The *Fuscoporia punctata* has the protective effect on the ventricular arrhythmia in aconitine-induced rats, which can delay the occurrence and death time of ventricular arrhythmia, and restore the sinus rhythm.

Key words: *Fuscoporia punctata*; ventricular arrhythmia; sinus rhythm; pharmacodynamics

收稿日期：2018-05-02；**修回日期**：2018-06-05
作者简介：吴筱霓，药师，研究方向：药剂学和药理学。

目前我国心血管病患病率仍处于持续上升阶段。据《中国心血管病报告 2016》显示，我国心血管疾病患者有 2.9 亿，其中心律失常的发病率也逐渐升高[1]。心律失常是由于窦房结激动异常或激动产生于窦房结以外，激动的传导缓慢、阻滞或经异常通道传导，即心脏活动的起源和 /（或）传导障碍导致心脏搏动的频率和 /（或）节律异常[2-3]。其中持续性、室性或室上性的快速性心律失常可对患者的身体健康乃至生命造成严重的危害[2,4]。

以真菌为药物的应用在中国已有很久远的历史。福建省三明真菌研究所发现民间曾用斑褐孔菌（别名：层卧孔菌）治疗冠心病心绞痛并有着良好效果，并以此为基础制成冠脉乐片[5]。冠脉乐片为传统中药制剂，上市并应用于临床治疗冠心病多年[6]。已有研究指出，斑褐孔菌治疗的药理作用机制为增加冠脉血流量、增强机体对缺氧的耐受力[7]、改善心功能、降压、阻断 β 肾上腺素受体的作用，还具有凝血活性，可治疗心绞痛、痛经闭经等[8]。而对于其用于心律失常方面的研究未见文献报道。本研究拟以大鼠为研究对象建立室性心律失常动物模型，评价斑褐孔菌对室性心律失常大鼠心电图相关指标的影响，进一步确证斑褐孔菌的药效作用，为冠脉乐片安全、有效、适当地应用于临床提供依据。

1　材料与方法

1.1　动物

健康 SD 大鼠 32 只，雌雄各半，体重（200±20）g。购于成都达硕生物科技有限公司，SPF 级。实验动物生产许可证：SCXK（川）2015-030。

1.2　药品、试剂与仪器

斑褐孔菌粉，三明市三真药业有限公司提供，生产批号：20171101，临用前以生理盐水（1.5 ml）溶解配制成灌胃溶液。

乌头碱（华西药物研究所提供，含量≥ 99.5%）；戊巴比妥钠（分析纯，四川大学药理学实验室提供）。

BL-420F 生物信号采集处理系统（成都泰盟科技有限公司生产）。

1.3　实验方法

1.3.1　分组和给药

选取健康 SD 大鼠 32 只，雌雄各半，随机分为 4 组，每组 8 只，分别为对照组，斑褐孔菌低剂量组（0.27 g/kg）、中剂量组（0.81 g/kg）和高剂量组（1.35 g/kg）。斑褐孔菌各剂量组于试验前 7 d 灌胃给予斑褐孔菌，对照组灌胃给予同等体积（1.5 ml）生理盐水。

1.3.2　乌头碱诱发大鼠室性心律失常模型

于第 7 d 灌胃给药后，大鼠腹腔注射 2 % 戊巴比妥钠（60 mg/kg）麻醉，背位固定于操作台上，红外灯保持大鼠体温，用针型电极与 BL-420 生物信号采集处理系统相连记录标准Ⅱ导联心电图，待心率稳定后，沿颈侧部剪开，开口约 3 cm，暴露颈静脉，注射乌头碱，5 s 内注完。

1.3.3　观察指标

监测心电图，以大鼠心律失常出现时间及出现百分率，窦性心律恢复时间及恢复占受试动物百分率，心率失常导致死亡的出现时间及死亡占受试动物百分率作为观察指标，结果记录 60 min，超时即视为未出现相关症状。

1.4　统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用独立样本 t 检验；计数资料以例或百分比表示，组间比较使用卡方检验，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　对室性心律失常的作用

与对照组相比，斑褐孔菌各剂量组大鼠心律失常出现时间均推迟，且低、中剂量组与对照组相比差异有统计学意义（$P < 0.05$，$P < 0.01$）；与对照组相比，中、高剂量组出现心率失常的比例降低，但差异无统计学意义（$P > 0.05$）。斑褐孔菌各剂量

组相对于对照组出现心律失常时间之比见表 1。

表 1 不同剂量斑褐孔菌对乌头碱诱导室性心律失常的作用（n = 8）

Table 1 Effects of different dosage of *Fuscoporia punctata* on ventricular arrhythmia induced by aconitine（n=8）

组别	心律失常		
	出现数量/只 (%)	出现时间/s	时间倍数
对照组	8 (100.0)	105±65	-
斑褐孔菌低剂组	8 (100.0)	243±116*	2.3
斑褐孔菌中剂组	4 (50.0)	652±398**	6.2
斑褐孔菌高剂组	7 (87.5)	177±88	1.7

与对照组相比，*P<0.05， ** P <0.01

vs control group, *P<0.05, ** P <0.01

2.2 对窦性心律恢复的作用

表 2 显示，斑褐孔菌低剂量组与对照组均未出现窦性心律恢复的大鼠，斑褐孔菌中、高剂量组均出现了窦性心律恢复大鼠，且中剂量组（37.5%）多于高剂量组（25.0%）。在出现窦性心律恢复的大鼠中，斑褐孔菌中、高剂量组窦性心律恢复时间差异无统计学意义（P > 0.05）。

表 2 不同剂量斑褐孔菌对乌头碱诱导室性心律失常的窦性心律恢复的作用（n = 8）

Table 2 The sinus rhythm restoration effects of different dosage of *Fuscoporia punctata* on ventricular arrhythmia induced by aconitine（n=8）

组别	窦性心律	
	恢复数量/只 (%)	恢复时间/s
对照组	0 (0)	-
斑褐孔菌低剂组	0 (0)	-
斑褐孔菌中剂组	3 (37.5)	1 161±579
斑褐孔菌高剂组	2 (25.0)	1 185±564

2.3 对心律失常导致死亡的作用

表 3 显示，对照组 7 只（87.5%）大鼠死亡，仅 1 只存活，而斑褐孔菌低、中、高剂量组死亡大鼠数均少于对照组，分别为 6 只（75.0%）、1 只（12.5%）和 4 只（50.0%）；与对照组相比，斑褐孔菌中剂量组大鼠出现死亡的时间延长。

表 3 不同剂量斑褐孔菌对乌头碱诱导室性心律失常导致死亡的作用（n = 8）

Table 3 The anti-death effects of different dosage of *Fuscoporia punctata* on ventricular arrhythmia induced by aconitine（n=8）

组别	死亡	
	出现数量/只 (%)	出现时间/s
对照组	7 (87.5)	897±542
斑褐孔菌低剂组	6 (75.0)	704±279
斑褐孔菌中剂组	1 (12.5)	1 275
斑褐孔菌高剂组	4 (50.0)	812±745

3 讨论

斑褐孔菌为多孔菌科，褐孔菌属，主产于河北、福建、吉林、江苏、陕西等地，在心血管方面具有显著的活性，临床上可用于治疗心绞痛。本试验探讨斑褐孔菌在大鼠模型的抗心律失常作用，由于口服斑褐孔菌的剂量在动物模型中无类似文献参考，本试验给药剂量参照临床剂量进行等效剂量折算，分别按其 1、3 和 5 倍剂量作为本次试验的低、中、高剂量。由于层卧孔菌粉末在水中不溶，经水分散为混悬液后，考虑到大鼠胃部对于灌胃量存在上限，通过前期最大灌胃量考察，选择 5 倍临床剂量作为本次给药高剂量。

乌头碱诱导大鼠心律失常是经典的药理学心律失常建模方法，其机制是激活心肌细胞的钠通道而加速细胞内的 Na^+ 内流。孙春艳等[9]、陈玲玲等[10]用乌头碱诱导大鼠室性心律失常分别考察莲心碱冻干粉针及克班宁脂质体的抗心律失常作用。本研究同样采用乌头碱诱导大鼠室性心律失常模型。在对室性心律失常作用的试验中，与对照组相比，斑褐孔菌各剂量组大鼠心律失常出现时间均推迟，且低、中剂量组与对照组相比差异有统计学意义（P < 0.05，P < 0.01），提示，斑褐孔菌低、中剂量组对乌头碱诱导大鼠室性心律失常有较明显作用；从给予斑褐孔菌后未出现心律失常动物的数量结果分析，抗心律失常效果由高到低依次为：中剂量组＞高剂量

组＞低剂量组，无明显的剂量依赖关系。在对窦性心律的恢复作用的试验中，斑褐孔菌中剂量组恢复率为 37.5%，高剂量组为 25.0%，在出现窦性心律恢复的大鼠中，斑褐孔菌中、高剂量组窦性心律恢复时间差异无统计学意义（$P > 0.05$）。提示斑褐孔菌有一定的恢复窦性心律的作用。在对心律失常导致死亡作用的试验中，斑褐孔菌中剂量组死亡率最低为 12.5%，抗心律失常死亡的效果由高到低依次为：中剂量组＞高剂量组＞低剂量组；对推迟死亡时间的效果分析显示，斑褐孔菌低剂量组和高剂量组与对照组相比没有显示出效果，中剂量组大鼠出现死亡的时间推迟。

由于本试验目的是初步考察斑褐孔菌抗乌头碱诱导的大鼠室性心律失常的效果，因此仅以生理盐水作为对照组，未选用其他抗心律失常阳性药为对照，后期有待选取市售阳性药开展更深入的研究。此外，性别对窦性心律恢复效果的影响尚需扩大样本量进一步探索。

4　结论

综上所述，斑褐孔菌对乌头碱诱导的大鼠室性心律失常具有保护作用，其可推迟室性心律失常发生时间及死亡时间，并有助于窦性心律恢复。

参考文献：

[1] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等.《中国心血管病报告 2016》概要[J]. 中国循环杂志, 2017 , 32(6): 521-530.

[2] 孙延宏, 赵一秀, 张鑫, 等. 缓慢性心律失常发生机制与药物治疗的现状[J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(19): 1715-1718.

[3] 白小涓, 李祉丹. 衰老与常见心律失常类型[J]. 中华心脏与心律电子杂志, 2015, 3(3): 53-57.

[4] 王振涛, 李东洋, 常红波, 等. 抗纤益心浓缩丸对心律失常动物模型影响的实验研究[J]. 新中医, 2017, 49(8): 8-10.

[5] 李永鉴, 陈炳旺, 游金根, 等. 冠脉乐片治疗冠心病心绞痛 53 例疗效观察[J]. 福建医药杂志, 1985, 7(3): 20-21.

[6] 林求诚. 冠脉乐治疗冠心病的临床研究[J]. 中西医结合杂志, 1989, 9(5): 280-282.

[7] 刘仁杰. 冠脉乐中活性成分初步研究[J]. 福建中医药, 1989, 20(3): 21-21.

[8] 刘鹏举, 苏瑛, 唐咏, 等. 17 种真菌凝集素的凝血活性研究[J]. 辽宁林业科技, 2009, 36(1): 37-38.

[9] 孙春艳, 罗顺德, 代文兵, 等. 莲心碱冻干粉针抗心律失常药效学研究[J]. 广东药学院学报, 2004, 20(6): 650-653.

[10] 陈玲玲, 马云淑, 晏菲, 等. 克班宁脂质体抗心律失常作用的研究[J]. 中国现代应用药学, 2016, 33(11): 1359-1361.

（责任编辑：赵绪韬）

