

三七总皂甙的抗心律失常作用

刘 赛* 陈俊秀 (中山医学院药理教研室, 广州 510037)

提要 三七总皂甙(PNS)对氯仿诱发的小鼠心室纤颤, $BaCl_2$ 或乌头碱诱发的大鼠心律失常和氯仿麻醉兔iv肾上腺素(E)诱发的心律失常均有保护作用, 并提高家兔室颤阈。PNS非竞争性对抗异丙肾上腺素加速心率作用, 此减慢心率作用不被阿托品所对抗。PNS降低离体豚鼠心房肌兴奋性、自律性和收缩性。希氏束电图提示抑制冲动在房室结内的传导。

关键词 三七; 总皂甙; 抗心律失常剂; 希氏束电图

五加科人参属植物三七 [*Panax notoginseng* (Burk.) F. H. Chen] 根提取物(主要含皂甙和少量黄酮甙)对冠心病病人并发的心律失常^(1,2)有一定保护作用。本文研究三七总皂甙对抗心律失常的作用, 并分析其作用机理。

方法和结果

三七总皂甙由梧州第三制药厂提供, 经薄层鉴定含七个皂甙色点。小白鼠iv的 LD_{50} (95%可信限)为1004(927-1098)mg/kg。

对实验性心律失常的作用

1. 对小鼠吸入氯仿诱发室颤⁽³⁾的预防作用 小鼠体重 $26 \pm (SD) 4$ g, 给药组ip PNS, 对照组ip生理盐水。10min后吸入氯仿至呼

吸停止, 即刻记录II导联心电图。对照组40小鼠室颤发生率为83%, PNS 200mg/kg组(15鼠)室颤发生率为20%, PNS 400mg/kg组(20鼠)为15%, 给药组与对照组差异非常显著($p < 0.01$)。

2. 对大鼠iv $BaCl_2$ 引起心律失常⁽⁴⁾的疗效 大鼠体重 187 ± 28 g, ip 10%水合氯醛300mg/kg麻醉, iv $BaCl_2$ 2.5-4mg/kg可引起心律失常, 主要为双相性室性心动过速, 持续 16 ± 3 min。50只大鼠于心律失常出现1min后舌下静脉恒速(30mg/min)注射PNS, 待心律失常纠正后立即停药。其有效剂量为 170 ± 78 mg/kg, 有效率为86%, 与生理盐水对照组(5%)差异非常显著。作用快但持续时间较短。

3. 对大鼠iv 乌头碱诱发心律失常⁽⁵⁾的预防作用 大鼠 193 ± 24 g, ip 乌拉坦1.2g/kg麻醉, 给药组iv PNS 200mg/kg, 对照组iv生理盐水, 2min后iv 乌头碱25 μ g/kg。对照组8鼠在iv 乌头碱后 2 ± 1 min出现心律失常, 持续 90 ± 34 min。给药组8鼠在iv 乌头碱后出现心律失常的潜伏期为 6 ± 4 min, 持续39 \pm 20min, 给药组的潜伏期和持续时间与对照组差异非常显著。

1982年10月27日收稿 1983年6月24日修回

* 研究生, 现在青岛医学院工作

4. 对家兔氯仿-肾上腺素(E)型心律失常⁽⁵⁾的预防作用 家兔6只, 体重 1.7 ± 0.4 kg, 氯仿吸入麻醉, 待角膜反射消失立即 iv E $50 \mu\text{g}/\text{kg}$, 很快出现心律失常, 持续 2.7 ± 0.3 min, 1 h后 iv PNS $200 \text{ mg}/\text{kg}$, 3 min后重复吸入氯仿和 iv E, 心律失常持续 1.1 ± 1.2 min, 1 h后重复给予氯仿和E, 心律失常持续 2.9 ± 0.4 min. 给 PNS 时心律失常持续时间比给 PNS 前后两次对照缩短非常明显。

5. 对家兔心室纤颤阈的作用^(6,7) 兔 1.8 ± 0.3 kg, iv 戊巴比妥钠 $30 \text{ mg}/\text{kg}$ 麻醉, 在人工呼吸下开胸暴露心脏, 将两个不锈钢电极分别固定在心尖部(正极)及左心室底部(负极), 连接于 MSE-3型电子刺激器的隔离器上, 以波宽 0.35 ms 、频率 30 Hz 的方波进行刺激, 每 3 min 刺激一次, 每次刺激 10 s , 逐次增加刺激强度, 直至出现室颤, 以引起室颤的最低刺激电流强度(V)为室颤阈(以 SBR-1型双线示波器校正电压)。隔 10 min 后再测室颤阈, 两次室颤阈的平均值为该兔用药前的对照值。 10 min 后 iv PNS $400 \text{ mg}/\text{kg}$, 对照组 iv 生理盐水, 给药完后每 3 min 测室颤阈一次, iv PNS 的6只家兔电致颤阈由给药前的 $6 \pm 3 \text{ V}$ 提高到 $10 \pm 5 \text{ V}$, 提高 $4 \pm 2 \text{ V}$, 对照组4只兔仅提高 $0.8 \pm 0.9 \text{ V}$ 。两组差异非常显著。

对肾上腺素 β 受体和M-胆碱受体的影响

1. 对异丙肾上腺素(IPA)加速心率作用的影响 兔 1.7 ± 0.3 kg, 记录II导联心电图, 按等比剂量顺序 iv IPA, 两次给药间隔 10 min , 以 IPA 对数剂量为横座标, 心率增加数为纵座标画制 IPA 量-效曲线。 15 min 后 iv PNS, 注完 3 min 后重复 IPA 量-效曲线。iv PNS 200 和 $400 \text{ mg}/\text{kg}$ 均使 IPA 量-效曲线右移, $400 \text{ mg}/\text{kg}$ 右移更为明显, 并抑制 IPA 加快心率的最大效应, 仅为给 PNS 前的 53.6% (图1)。

2. 阿托品对 PNS 减慢心率作用的影响 大鼠16只, 体重 $190 \pm 35 \text{ g}$, 分2组: 一组 iv 硫酸阿托品 $0.5 \text{ mg}/\text{kg}$; 另一组 iv 生理盐水, 两组均于 2 min 后 iv PNS $200 \text{ mg}/\text{kg}$, 大鼠心

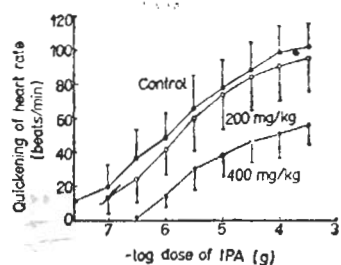


Fig 1. Effects of total saponins of *Panax notoginseng* (200 and 400 mg/kg) on quickening of heart rate after iv isoprenaline (IPA). 5 rabbits/group. ($\bar{x} \pm \text{SD}$)

率分别减慢 61 ± 14 和 83 ± 54 次/min, 两组差异不显著。说明预先给予阿托品对 PNS 减慢心率作用影响不明显。

对离体豚鼠心房肌生理特性的作用

1. 收缩性 豚鼠 $500-700 \text{ g}$, 取出左心房, 置于盛有 40 ml Ringer-Locke 液的浴槽内, 通 O_2 , 34°C 。标本一端固定在浴槽底部的一对白金刺激电极上, 另一端用线连接描记杠杆。以频率 1 Hz 、波宽 30 ms 、比阈电压大 2 V 的方波连续刺激标本, 以引发同步收缩。标本平衡 30 min 后记录正常等张收缩曲线, 给药观察。PNS $25 \mu\text{g}/\text{ml}$ 对 5 只豚鼠左心房收缩力无明显作用, 收缩幅度仅增加 $2 \pm 15\%$ 。PNS $125 \mu\text{g}/\text{ml}$ 组和 $250 \mu\text{g}/\text{ml}$ 组则使收缩幅度分别降低 $77 \pm 6\%$ 和 $75 \pm 8\%$ ($p > 0.05$), 说明抑制心肌收缩力作用与剂量无关, 可能是高浓度皂甙的非特异性作用。

2. 兴奋性 标本处理同上。电刺激频率 1 Hz , 测定能够引起心房肌收缩的最低电压, 此值为阈强度。测定不同波宽的阈强度。以阈强度(V)为纵座标, 刺激波宽为横座标画制时间-强度曲线。PNS $250 \mu\text{g}/\text{ml}$ 使时间-强度曲线上移(见图2), 表明心房肌兴奋性降低。

3. 自律性

3.1 E 诱发离体豚鼠左心房自动节律的影响。标本处理同上。E $10 \mu\text{g}$ 加入浴槽内(最终浓度 $0.25 \mu\text{g}/\text{ml}$), 若 2 min 内不出现自动节律则给以频率 1 Hz 、波宽 30 ms 、比阈电压大

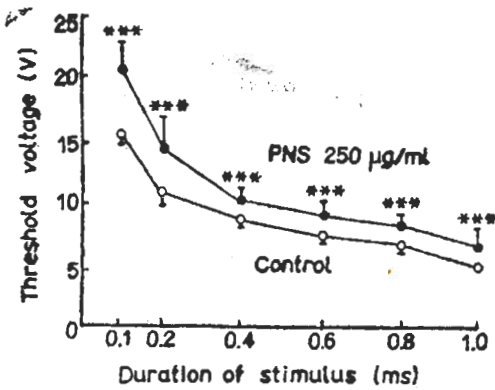


Fig 2. Effects of total saponins of *Panax notoginseng* (PNS) 250 µg/ml on duration-threshold voltage to excite the contraction of guinea pig left atria. ($\bar{x} \pm SD$) *** $p < 0.01$

2 V 的方波连续刺激标本 2 min, 若仍不出现自动节律, 则逐次提高 E 浓度, 直至诱发左心房的自动节律持续 10 s 以上, 为 E 阈浓度。冲洗标本, 15 min 后加入 PNS, 3 min 后重复测定 E 阈浓度。PNS 125 µg/ml 使 E 诱发左心房自动节律的阈浓度由给药前的 0.43 ± 0.19 µg/ml 提高到 0.69 ± 0.06 µg/ml。说明 PNS 显著降低了左心房异位节律节点的自律性。

3.2 对离体豚鼠心房窦性心律的影响 豚鼠心房, 记录窦房结的自律活动。PNS 25 µg/ml 对窦房结自律性影响较小 (仅加快 1 ± 2 次/min), 而 125 µg/ml 和 250 µg/ml 则使窦性节律分别减慢 15 ± 3 次/min 和 60 ± 22 次/min, 与盐水对照组比较 (减慢 5 ± 4 次/min) 差异非常显著。

对心电图(ECG)、希氏束电图(HBE)和血压的影响 犬 8 只, ♀♂兼用, 体重 8.4 ± 1.4 kg, iv 戊巴比妥钠 30 mg/kg 麻醉。从右颈总动脉插入心导管至主动脉, 借压力换能器(MPU 0.5 A)、载波放大器和血压表监测主动脉压。右股静脉插入希氏束导管, 参照文献⁽⁸⁾定位。将导管连接 AB-600 G 生物电放大器上, 通过示波屏观察直至在 A 波(心房波)和 V 波(心室波)之间出现 H 波(希氏束波)。用 RM-6000 八导生理记录系统同步记录主动脉压、II 导联 ECG 和 HBE。

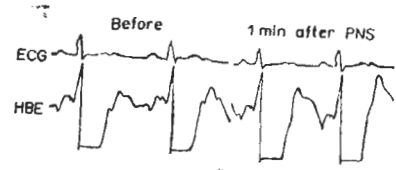


Fig 3. Effects of total saponins of *Panax notoginseng* 300 mg/kg iv on electrocardiogram and His bundle electrogram (EBH) of a dog (paper speed 100 mm/s)

HBE 的分析: 由药物引起传导时间的改变必须 > 5 或 > 10 ms⁽⁹⁾。

1. 对 ECG 的影响 iv PNS 200 mg/kg 后 ECG 出现 P-P, P-R 及 Q-T 间期延长(表 1); 延长程度随剂量增加而增长。P 波和 QRS 综合波时间增宽不显著。S-T 段和 T 波改变不大。

2. 对 HBE 的影响 iv PNS 300 mg/kg 后 A-H 间期延长 5-10 ms, 随剂量增大延长越明显。P-A, H-V 和 H 间期改变不明显(表 1、图 3)。

3. 对血压的影响 iv PNS 使狗的主动脉压降低, 舒张压下降幅度比收缩压大, 其降压程度与剂量相关(表 2)。

讨 论

PNS 对 5 种实验性心律失常模型均有一定程度的对抗作用, 使 IPA 加快心率的量-效曲线右移并抑制最大效应。预先给予阿托品并不影响 PNS 减慢心率的作用。PNS 使离体豚鼠心

Tab 1. Effects of total saponins of *Panax notoginseng* on electrocardiogram and His Bundle electrogram of 8 dogs (prolongation in ms) $\bar{x} \pm SD$

	200mg/kg	300 mg/kg	400 mg/kg
P	$1.0 \pm 2.3^*$	$1.2 \pm 3.4^*$	$1.6 \pm 2.8^*$
QRS	$0.4 \pm 1.4^*$	$0.3 \pm 2.0^*$	$0.6 \pm 2.0^*$
P-R	$6.2 \pm 6.0^{**}$	$8.7 \pm 4.5^{***}$	$15.0 \pm 7.1^{***}$
P-P	$17 \pm 48^*$	$38 \pm 42^{***}$	$73 \pm 51^{***}$
Q-T	$8 \pm 19.8^*$	$13 \pm 19.8^{**}$	$20.4 \pm 13.3^*$
P-A	$-0.3 \pm 2.3^*$	$-0.1 \pm 3.4^*$	$0.7 \pm 2.5^*$
A-H	$3.9 \pm 2.0^{***}$	$6.5 \pm 2.8^{***}$	$12.1 \pm 4.8^{***}$
H	$0 \pm 1.7^*$	$0.3 \pm 0.8^*$	$0.5 \pm 1.4^*$
H-V	$1.2 \pm 2.5^*$	$1.2 \pm 3.4^*$	$1.0 \pm 1.1^{**}$

* $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$

Tab 2. Effects of total saponins of *Panax notoginseng* on aortic pressure (mm Hg) of 5 dogs ($\bar{x} \pm SD$)

BP	200 mg/kg	300 mg/kg	400 mg/kg
Systolic	$-29 \pm 18\%^{**}$	$-41 \pm 18\%^{**}$	$-51 \pm 11\%^{***}$
Diastolic	$-53 \pm 13\%^{***}$	$-69 \pm 11\%^{***}$	$-69 \pm 9\%^{***}$

房肌兴奋性降低, 抑制窦房结的自律性 (ECG 中 P-P 间期延长也相吻合) 和 E 诱发的异位节律点的自律性, 因而提示, PNS 对抗心律失常的作用并非通过竞争性阻断肾上腺素 β 受体或兴奋 M-胆碱受体所致, 而是与其对心肌的直接抑制有关。ECG 中 P-R 间期延长, 而 P 波时间改变不大, HBE 中 A-H 间期明显延长, 提示冲动在房室结内的传导受到抑制。ECG 中 P 波、QRS 综合波、T 波时间以及 HBE 中 P-A, H-V, H 间期改变不大, 提示 PNS 对希氏束-浦氏纤维-心室的传导以及心房内的传导没有明显影响。

PNS 对心房肌生理特性的抑制如降低其兴奋性和自律性以及减慢房室结的传导可能是其防治室上性心律失常的主要原因。而对抗室性

心律失常的作用与其降低心室肌的兴奋性, 即降低电刺激致室颤的阈值有关。

致谢 吴秀荣教授审阅, 贺华同志参加部分技术工作

参 考 文 献

- 1 武汉医学院二院心血管病研究小组。一九七三年全国冠心病座谈会资料选编。人民卫生出版社, 1974: 262-5
- 2 昆明医学院一附院内科心血管组、昆明市第一人民医院冠心病组。同上, 332-3
- 3 Lawson JM. *J Pharmacol Exp Ther* 1968; 160: 22
- 4 汪长根、王志敏、张月芳、丁光生。中国药理学报 1982; 3: 29
- 5 张宝恒、苏雅、马丽、李勤华。药学报 1979; 14: 49
- 6 Baum T, Eckfeld DK, Shropshire AT, Rowles G, Varner LL. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1971; 193: 149
- 7 徐端正、张云扬、沈淑英、宋国秀。生理学报 1980; 32: 44
- 8 Scherlag BJ, Helfant BH, Damato AN. *J Appl Physiol* 1968; 25: 425
- 9 Neuss H, Schaumann HJ, Stegaru B. Drug effects on AH conduction. In: Luderitz B, ed. *Cardiac pacing*. 1st ed, Berlin: Springer, 1976; 132-41

Acta Pharmacologica Sinica 1984 Jun; 5 (2) : 100-103

ANTI-ARRHYTHMIC EFFECTS OF TOTAL SAPONINS OF PANAX NOTOGINSENG

LIU Sai, CHEN Jun-xiu (Dept Pharmacology, Zhongshan Medical College, Guangzhou 510037)

ABSTRACT Total saponins were extracted from the root of *Panax notoginseng* (Burk) F H Chen. It showed anti-arrhythmic effects on (1) chloroform-induced ventricular fibrillation in mice; (2) BaCl₂-or aconitine-induced arrhythmia in rats; (3) epinephrine-induced arrhythmia in rabbits under chloroform; (4) ventricular fibrillation threshold of rabbits.

It antagonized isoprenaline-induced tachycardia non-competitively. The slowing of heart

rate was not influenced by atropine. It inhibited the excitability, automaticity and contractility of isolated guinea pig atria. The lengthening of A-H interval in electrogram of His bundle indicated that A-V nodal conduction velocity was decreased.

KEY WORDS *Panax notoginseng*; total saponins; anti-arrhythmic agents; electrogram of His bundle