

论著 · 基础研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.06.005

青蒿素和胺碘酮对大鼠心律失常作用的对比研究^{*}

李 敏¹,张乐曙¹,周洁茹¹,张 倩¹,张家伟¹,董 薇^{2△}

(徐州医科大学:1. 第一临床医学系本科 15 级;2. 国家级基础医学

实验教学示范中心,江苏徐州 210002)

[摘要] **目的** 比较青蒿素和胺碘酮对大鼠心律失常的作用效果。**方法** 采用氯化钡诱导大鼠心律失常模型,观察青蒿素和胺碘酮对大鼠 QT 间期和 QRS 间期的影响,并以 Lorenz 散点图的方式观察心电图的变化。**结果** 5.0、10.0、20.0 mg/kg 青蒿素组心电图中心律失常开始的时间分别为(3.3±1.2)、(4.5±1.2)、(6.5±1.1)min,心律失常的治疗效果呈剂量依赖性,20.0 mg/kg 组效果最好;5.0、20.0 mg/kg 青蒿素组可明显缩短 QT 间期,尤以 20.0 mg/kg 青蒿素组第 6 分钟时最为明显($P<0.05$)。Lorenz 散点图形态分布中,胺碘酮组短棒状占 33.3%,5.0、10.0、20.0 mg/kg 青蒿素组短棒状分别占 50.0%、44.4%、63.6%。**结论** 青蒿素抗心律失常的疗效呈剂量依赖性,大剂量时缩短大鼠 QT 间期的效果优于胺碘酮,且不良反应小。

[关键词] 青蒿素;胺碘酮;抗心律失常;BL-420F 生物机能实验系统

[中图分类号] R965.3 **[文献标识码]** A

[文章编号] 1671-8348(2020)06-0883-04 **开放科学(资源服务)标识码(OSID):**



Comparison of effects between artemisinin and amiodarone on rat arrhythmia

LI Min¹,ZHANG Leshu¹,ZHOU Jieru¹,ZHANG Qian¹,ZHANG Jiawei¹,DONG Wei^{2△}

(1. Grade 15, First Faculty of Clinical Medicine;2. National Experimental

Teaching Demonstration Center of Basic Medicine, Xuzhou Medical University,

Xuzhou, Jiangsu 210002, China)

[Abstract] **Objective** To compare the effects of artemisinin and amiodarone on rat arrhythmia. **Methods** The rat arrhythmia model induced by barium chloride was adopted. The effects of artemisinin and amiodarone on QT interval and QRS interval in rats were observed and compared. The changes of ECG were observed by using the Lorenz scatter diagram. **Results** The beginning time of arrhythmia in ECG in the artemisinin 5.0, 10.0, 20.0 mg/kg groups was (3.3±1.2) min, (4.5±1.2) min and (6.5±1.1) min respectively, the enhancement of the effect was dose-dependent, and which in the 20.0 mg/kg group was better. The QT interval was significantly shortened in the artemisinin 5.0 mg/kg and 20.0 mg/kg groups, especially which at 6 min in the 20.0 mg/kg group was most significant ($P<0.05$). In the morphological distribution of Lorenz scatter plots, the short bars in the amiodarone group accounted for 33.3%, while those in the artemisinin 5.0, 10.0 and 20.0 mg/kg groups accounted for 50.0%, 44.4% and 63.6% respectively. **Conclusion** Artemisinin shows a dose-dependent effect, and the effect of shortening QT interval in rats at large dose is better than that of amiodarone, moreover the toxicity and side effects are lower.

[Key words] artemisinin; amiodarone; antiarrhythmia; BL-420F biological function experimental system

快速性恶性心律失常是心源性猝死的主要原因,患者 QT 间期和 QRS 间期延长,可引起扭转型室性心动过速,易导致猝死。临床治疗心律失常的药物繁多,但疗效和不良反应各异,如何选择药物已成为现代医学研究的热点。青蒿素及其衍生物在抗疟疾方面贡献突出,而目前青蒿素能否有效改善心律失常,国内外研究较少。本实验拟通过比较青蒿素与胺碘酮对大鼠实验性心律失常的作用效果,评价青蒿素抗

^{*} 基金项目:江苏高校品牌专业项目(201810313066X)。 作者简介:李敏(1997—),本科,主要从事抗心律失常药物方面的研究。

[△] 通信作者, E-mail: lmdwcc@163.com。

心律失常的作用。

1 材料与方法

1.1 实验动物

健康大鼠 60 只,雌雄各半,体质量(250±20)g,由徐州医科大学动物实验中心提供。

1.2 仪器与试剂

BL-420F 生物机能实验系统购自成都泰盟科技有限公司。青蒿素购自上海阿拉丁公司(批号 j1731011);氯化钡购自上海阿拉丁公司(批号 p1045244);胺碘酮购自赛诺菲制药公司;水合氯醛分析纯 AR 购自海拓实验仪器有限公司(批号 20171211)。

1.3 方法

1.3.1 实验动物分组

本实验随机将大鼠分成 5 组,(1)氯化钡组(12 只):腹腔注射 2.0 mL/kg 生理盐水;(2)胺碘酮组(12 只):腹腔注射 4.0 mg/kg 胺碘酮;(3)青蒿素小剂量组(12 只):腹腔注射 5.0 mg/kg 青蒿素;(4)青蒿素中剂量组(12 只):腹腔注射 10.0 mg/kg 青蒿素;(5)青蒿素大剂量组(12 只):腹腔注射 20.0 mg/kg 青蒿素。

1.3.2 模型制备

参考文献[1-2]方法,用 10%水合氯醛 350 mg/kg 腹腔注射麻醉,将大鼠仰位固定以备给药,四肢末端皮下插针形电极,用 BL-420F 生物机能实验系统观察并记录Ⅱ导联心电图。待大鼠心电图稳定后,记录一段正常的心电图波形,然后腹腔注射 1.0 mg/kg 的氯化钡溶液,随即匀速注射药物(生理盐水,胺碘酮,5.0、10.0、20.0 mg/kg 的青蒿素),记录大鼠注射药物后 30 min 的心电图。

1.3.3 评价指标

给药期间记录 QT 间期、QRS 间期持续时间、大鼠心律失常开始的时间,观察对比各组 Lorenz 散点图形态分布差异。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 25.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 氯化钡诱发大鼠心律失常模型

利用 BL-420F 生物机能实验系统,以大鼠Ⅱ导联心电图变化为指标,监测氯化钡诱发心律失常前、后大鼠心电图的变化。注射氯化钡后 1~2 min 时记录到室性早搏和室性心动过速的发生,提示氯化钡诱发心律失常模型造模成功,见图 1、2。

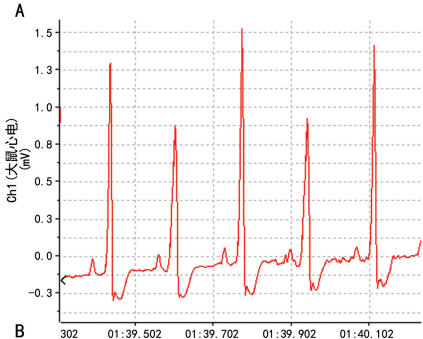
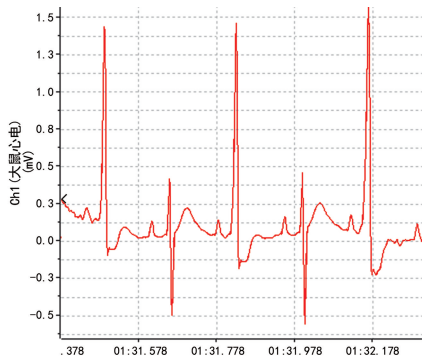
2.2 青蒿素和胺碘酮对心律失常大鼠 QT 间期的

影响

5.0、20.0 mg/kg 的青蒿素可明显缩短大鼠 QT 间期,尤以 20.0 mg/kg 青蒿素组第 6 分钟时最为明显($P < 0.05$)。但 10.0 mg/kg 青蒿素组 QT 间期在第 6 分钟和第 8 分钟测得的数据区间过大,数据可信度不高。青蒿素各组 QT 间期持续时间较胺碘酮组缩短,且缩短时间后期有增长趋势,见表 1。



图 1 正常心电图



A:注射生理盐水后出现室性早搏;B:室性心动过速心电图。

图 2 氯化钡诱发大鼠心律失常心电图变化

表 1 胺碘酮和青蒿素对心律失常大鼠 QT 间期的影响($\bar{x} \pm s, s$)

时刻	胺碘酮组	青蒿素组		
		5.0 mg/kg	10.0 mg/kg	20.0 mg/kg
第 2 分钟	0.075±0.007	0.073±0.012	0.075±0.008	0.071±0.008
第 4 分钟	0.080±0.007	0.074±0.002	0.071±0.008	0.071±0.007
第 6 分钟	0.081±0.006	0.076±0.008	0.079±0.020	0.068±0.006
第 8 分钟	0.080±0.007	0.078±0.009	0.090±0.030	0.073±0.009

2.3 青蒿素和胺碘酮对心律失常大鼠 QRS 间期的影响

除 10.0 mg/kg 青蒿素组 QRS 间期在第 6 分钟和第 8 分钟有所延长外,青蒿素组在各时间段的 QRS 间期与胺碘酮组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),

见表 2。

2.4 青蒿素和胺碘酮对大鼠心律失常开始时间的影响

胺碘酮组心电图首次出现宽大畸形的 QRS 波形的时间为(2.5±1.2)min。5.0、10.0、20.0 mg/kg 青蒿素组心电图首次出现宽大畸形的 QRS 波形的时间分别为(3.3±1.2)、(4.5±1.2)、(6.5±1.1)min。

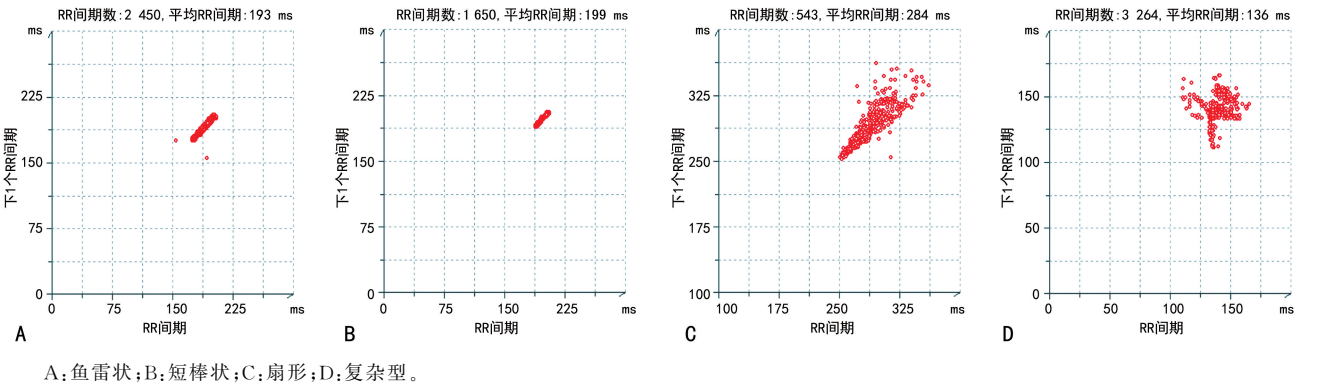
2.5 青蒿素和胺碘酮对心律失常大鼠 Lorenz 散点图的影响

使用 BL-420F 生物机能实验系统心律变异分析板块中装载的 Lorenz 散点图软件自动作图,将绘制出的 Lorenz 散点图主要以 4 种形态(鱼雷状、短棒

状、扇形、复杂型)归类,见图 3。胺碘酮组的 Lorenz 散点图中短棒状和鱼雷状多见,占比均为 33.3%。5.0、10.0、20.0 mg/kg 青蒿素组的 Lorenz 散点图中短棒状占比分别为 50.0%、44.4%、63.6%,见图 4。

表 2 胺碘酮和青蒿素对心律失常大鼠 QRS 间期的影响($\bar{x}\pm s,s$)

时刻	胺碘酮	青蒿素		
		5.0 mg/kg	10.0 mg/kg	20.0 mg/kg
第 2 分钟	0.015±0.001	0.015±0.001	0.015±0.001	0.014±0.001
第 4 分钟	0.016±0.002	0.014±0.002	0.015±0.001	0.015±0.001
第 6 分钟	0.016±0.002	0.015±0.002	0.018±0.004	0.015±0.002
第 8 分钟	0.016±0.002	0.016±0.002	0.018±0.003	0.014±0.001



A:鱼雷状;B:短棒状;C:扇形;D:复杂型。

图 3 Lorenz 散点图主要形态

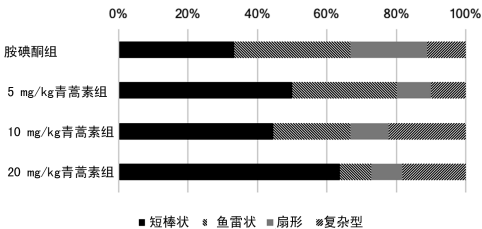


图 4 各组 4 种形态 Lorenz 散点图的占比

3 讨论

恶性心律失常是患者心源性猝死的主要原因,其中快速性室性心律失常最为多见,快速性室性心律失常具有发病急、进展快、致死率高等特点。目前临床上治疗快速性心律失常的常用药物包括β受体阻滞剂及Ⅲ类抗心律失常药物^[3]。

胺碘酮是目前临床应用最广泛的Ⅲ类抗心律失常药物,其主要机制是通过延长心脏各部心肌组织的动作电位及有效不应期,消除折返激动,抑制快钠离子内流,减慢传导,降低窦房结自律性,不影响静息电位及动作电位的高度。胺碘酮可以选择性扩张冠状动脉,增加冠状动脉血流量,改善冠状动脉血供,减少心肌耗氧量,纠正心律失常。但胺碘酮存在肺纤维化、Q-T 间期延长及甲状腺功能异常等不良反应^[4]。

青蒿素有抗疟疾、抗纤维化、抗血吸虫、抗弓形

虫、抗心律失常和抗肿瘤细胞毒性等作用^[5]。有实验表明,青蒿素能明显对抗结扎冠状动脉引起的心律失常,可使氯化钙、氯仿引起的心律失常发作时间明显推迟,室颤明显减少,作用机制与其抑制内向整流钾电流(IK1)和浦肯野纤维瞬间外向钾电流(Ito)有关^[6]。青蒿素抗心律失常的机制为抑制心室肌细胞快激活(IKr)和慢激活(IKs)延迟整流钾电流及 IK1,并以剂量依赖方式明显延长哺乳动物心房和心室肌组织的动作电位,属Ⅲ类抗心律失常药物^[7]。

Lorenz 散点图又称 Poincare 截面,是具有非线性混沌特性的多维“空间结构”的截面图,可敏感地反应 RR 间期变化。逐次心跳 RR 间期(瞬时心率)之间存在的微小差异即心率变异性,反映自主神经系统活性,定量评估心脏交感神经和迷走神经张力及平衡性,是用于判断患者心血管疾病的指标^[8-11]。实际上,心律失常与交感神经的兴奋性增加、迷走神经的兴奋性降低有关^[12]。根据 Lorenz 散点图的图形大小及形状可以估计心率变异性的规律。健康人 RR 间期的散点图呈彗星状,当散点图呈鱼雷状、短棒状、扇形等时反映心率变异性明显降低^[13],临床表现为急性心肌梗死、甲状腺功能亢进。呈复杂型及扇状散点图的充血性心力衰竭患者更易猝死^[14]。

本实验主要分析如下形态,(1)鱼雷状:形态短小头端略大,尾端不增宽。表明交感神经活性较强而迷走神经活性较弱,反映窦性心律;(2)短棒状:形态短小头尾一致,表现了散点图分布范围集中在短范围的 RR 间期内,反映交感神经和迷走神经张力都降低,心律变异性小;(3)扇状:散点图分布浓密,基底较宽,而尖端对向坐标零点,形如扇形,反映心房颤动;(4)复杂型:表现散点图呈多簇分散,由形态各异的点构成了复杂型^[14-15]。

在本实验中,与胺碘酮相比 3 种剂量的青蒿素均能有效延缓大鼠心律失常开始时间、缩短大鼠 QT 间期,其中 5.0、20.0 mg/kg 剂量组明显缩短了 QT 间期,且缩短时间后期有增长趋势。在 Lorenz 散点图中,青蒿素各剂量组短棒状比例较胺碘酮组均明显增加,同时鱼雷状和扇形比例减少,反映出心律失常大鼠在注射青蒿素后更能有效降低交感神经和迷走神经张力,效果远优于胺碘酮。可能由于实验误差,导致 10.0 mg/kg 剂量组青蒿素并未达预期效果。但根据 5.0 mg/kg 剂量组和 20.0 mg/kg 剂量组的效果,可知青蒿素组疗效呈剂量依赖性,不良反应小。

参考文献

- [1] 徐叔云. 药理学实验方法学[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:1173-1174.
- [2] 武乾,李昊焜,崔海峰,等. 益气复脉合剂抗实验性室性心律失常作用研究[J]. 中国中医基础医学杂志,2013,19(9):1017-1018.
- [3] 周丽华. 快速性室性心律失常药物治疗的临床研究进展[J]. 中国医药指南,2017,15(29):20-21.
- [4] 薛丽英,张玲霞. 胺碘酮助力应对 42 例快速性室性心律失常浅谈[J/CD]. 临床医药文献电子杂志,2019,6(2):164.
- [5] 史海霞. 中药青蒿的药理学研究进展[J]. 武警后

勤学院学报(医学版),2015,24(1):77-80.

- [6] 杨丹,都艳玲,赵楠,等. 青蒿素及其衍生物的药理作用研究进展[J]. 吉林医药学院学报,2014,(2):132-134.
- [7] 邱晓红,杜智敏,王天群,等. 青蒿素抗心律失常药理作用研究[J]. 黑龙江医药,2001,14(4):271-272.
- [8] 郑翔,彭乐芳. Lorenz 散点图在器质性心脏病患者中的应用研究[J]. 世界临床医学,2018,12(3):32-33.
- [9] ROY B,GHATAK S. Nonlinear methods to assess changes in heart rate variability in type 2 diabetic patients[J]. Arq Bras Cardiol,2013,101(4):317-327.
- [10] KUBI CKOVÁ A,KOZUMPLÍK J,NOV KOVÁ Z, et al. Heart rate variability analysed by Poincaré plot in patients with metabolic syndrome[J]. J Electrocardiol,2016,49(1):23-28.
- [11] 秦庆庆,庞家华,张敏,等. 1 000 例动态心电图的 Lorenz 散点图分析[J]. 临床心电学杂志,2010,19(5):357-360.
- [12] 董晓华,王莉萍. 心率变异性和 QT 间期变异性与 AMI 患者室性心律失常的关系[J]. 临床医学研究与实践,2018,3(14):87-88.
- [13] 米英红,孙文豹. 动态心电图 Lorenz 散点图诊断价值研究[J]. 中国医药导刊,2016,18(6):579-580,583.
- [14] 郭继鸿,张萍. 动态心电图学[M]. 北京:人民卫生出版社,2003:915-934.
- [15] 迟晔虹,李巍,张明玥,等. Lorenz-RR 间期散点图在快速诊断心律失常中的应用价值[J]. 临床医学研究与实践,2019,4(4):7-9.

(收稿日期:2019-04-18 修回日期:2019-11-20)

(上接第 882 页)

乳酪蛋白酶解物对 H_2O_2 诱导的氧化损伤 HepG2 细胞蛋白羰基含量及抗氧化酶活性的影响[J]. 食品与发酵工业,2017,43(11):34-38.

- [11] 周明星. 基于 NRF2 信号通路的天然抗氧化剂研究[D]. 济南:山东大学,2018.

- [12] LI L,LUO W,QIAN Y Y, et al. Luteolin protects against diabetic cardiomyopathy by inhibiting NF- κ B-mediated inflammation and activating the NRF2-mediated antioxidant responses[J]. Phytomedicine,2018,59:152774.

(收稿日期:2019-05-10 修回日期:2019-10-24)