

# 抗心律失常中药的电生理学研究近况

□ 苗维纳 (成都中医药大学 成都 610075)

**摘 要** 本文概述了近 10 年来我国抗心律失常的中药有效成分的电生理机理的研究概况。目前我国中药抗心律失常的研究已深入到细胞和分子水平,处于世界领先水平,但涉及面还不够广。结论:利用电压钳、膜片钳等电生理技术,为中药机制的深入研究开辟了新的途径,也是实现中药现代化的关键之一。

**关键词**: 抗心律失常 中药 电生理 关附甲素 白花胡甲素 前胡丙素 小檗碱 红花黄素 钩藤碱 粉防己碱 丹皮酚 人参三醇皂甙 葛根素

随着分离技术的提高和电生理技术的发展,抗心律失常中药的研究已取得了突破性的进展,进展之一是由于分离技术的提高,抗心律失常中药的研究已经从复方、单味药深入到了有效的单体成分;进展之二是随着电生理技术的发展,特别是细胞膜片钳(Patch clamp)技术的发明,使人们对抗心律失常中药的作用机理的研究和认识已经从器官水平深入到了细胞、分子水平。近些年来,有关这方面的研究报道较多,现综述如下:

## 一、关附甲素 (Guan fu—base A, GFA)

关附甲素是近年来研究最多、最深入的一个中药有效成分,有报道证实它是一种新型的特异性减慢心率药<sup>[1]</sup>,对房性和室性心律失常均有效。关附甲素是从黄花乌头[Aconitum coreanum (Levl.) Raipais]的块根关白附子中提取的一种二萜类生物碱,近年来,利用细胞内微电极技术,发现关附甲素在 100 $\mu$ g/ml 时可使离体犬浦肯野氏纤维的动作电位的振幅 (APA) 从

110 $\pm$ 6 减低到 96 $\pm$ 3mV,0 期最大去极化速率 ( $V_{max}$ ) 从 341 $\pm$ 68 下降为 194 $\pm$ 94V/s,复极化 100% 时间 (APD<sub>100</sub>) 和有效不应期 (ERP) 分别由 341 $\pm$ 28ms 和 270 $\pm$ 24ms 延长至 371 $\pm$ 31ms 和 346 $\pm$ 47ms,ERP/APD 比值也增加。陈伟等发现关附甲素 50 $\mu$ g/ml 可使豚鼠乳头肌快反应动作电位的  $V_{max}$  和 APA 显著降低,ERP 相对延长,对  $V_{max}$  的抑制有明显的频率依赖性。陆氏报道,关附甲素 2.6—260 $\mu$ mol/L 可依浓度降低 APA 和  $V_{max}$ ,延长 APD<sub>50</sub>,APD<sub>90</sub> 和 ERP,对

$V_{\max}$  的抑制作用呈明显的频率依赖性。张陆勇等报道, 关附甲素  $8.6\mu\text{mol/L}$  可使缺氧、高  $\text{K}^+$  和酸中毒的豚鼠乳头肌动作电位幅值 (APA) 和  $V_{\max}$  下降,  $\text{APD}_{90}$  显著缩短,  $\text{ERP}/\text{APD}_{90}$  比值增大, 关附甲素  $26\mu\text{mol/L}$  可使高  $\text{K}^+$  去极所致的慢反应动作电位的 APA 和  $V_{\max}$  降低, 关附甲素  $50\mu\text{mol/L}$  时可使兔窦房结动作电位去极化速率 (MRD)、舒张期去极化速率 (RDP) 和平均复极化速率 (MRR) 降低, 自发活动频率 (SFF) 减慢, 并使舒张期去极化时间 (DDT) 及动作电位时程 (APD) 延长。季慧芳等报道了关附甲素对豚鼠乳头肌动作电位最大除极速度的频率依赖性抑制作用<sup>[2]</sup>。以上实验均证实了关附甲素抗快速性心率失常是有其电生理学基础的, 它通过降低 APA 和  $V_{\max}$ , 延长  $\text{APD}_{50}$ 、 $\text{APD}_{90}$  和 ERP, 增大  $\text{ERP}/\text{APD}$  比值, 从而使心肌传导速度减慢, 变单向传导阻滞为双向传导阻滞, 有利于中止兴奋折返,  $\text{APD}_{50}$ 、 $\text{APD}_{90}$  和 ERP 延长,  $\text{ERP}/\text{APD}_{90}$  比值增大, 可以减少期前兴奋的发生机会和阻断兴奋折返, 而制止折返型的心律失常。王逸平等利用全细胞膜片钳技术进一步研究了关附甲素对豚鼠心室细胞离子通道的影响, 结果表明, 关附甲素  $100\mu\text{mol/L}$  对延迟整流钾电流有明显的抑制作用, 在去极化 2200 和 3850ms 时,  $I_k$  分别由  $293 \pm 90\text{pA}$  减少至  $227 \pm 59$  和  $231 \pm 66\text{pA}$ , 这种抑制作用与去极化持续时间无关, 该实验在分子水平证实了关附甲素延长心肌复极化时间是通过抑制心肌延迟整流

钾电流而实现的<sup>[3]</sup>。裴德安最近报道, 用膜片钳全细胞记录法研究关附甲素对分离的单个豚鼠心室肌细胞的钠通道电流 ( $I_{\text{Na}}$ ) 和 L-型钙通道电流 ( $I_{\text{Ca}} - \text{L}$ ) 的影响, 发现  $8.40\mu\text{mol/L}$  关附甲素可使  $I_{\text{Na}}$  峰值 ( $I_{\text{Na}}\text{max}$ ) 从  $8.02 \pm 2.53\text{nA}$ , 分别降至  $5.79 \pm 1.82\text{nA}$  和  $4.44 \pm 1.81\text{nA}$  ( $n=8$ ,  $p<0.05$  和  $p<0.01$ ), 使  $I_{\text{Ca}} - \text{L}$  最大峰值 ( $I_{\text{Ca}} - \text{Lmax}$ ) 从  $1020.8 \pm 197.3\text{pA}$  分别降至  $523.0 \pm 101.8\text{pA}$  和  $429.6 \pm 120.0\text{nA}$  ( $n=5$ ,  $p<0.01$ ), 关附甲素使  $I_{\text{Na}}$  和  $I_{\text{Ca}} - \text{L}$  的电流—电压曲线上移, 但不改变其激活、峰值和反转电位。说明关附甲素对  $I_{\text{Na}}$  和  $I_{\text{Ca}} - \text{L}$  具有浓度依赖性阻滞作用。从而从分子水平证实了关附甲素降低快反应动作电位的 APA 和  $V_{\max}$  是通过抑制  $I_{\text{Na}}$  内流实现的, 关附甲素降低窦房结 MRD、RDP、MRR 均与阻滞了  $I_{\text{Ca}} - \text{L}$  内流有关<sup>[4]</sup>。

## 二、白花前胡甲素

### (dl—Praeruptorin A, Pd—I<sub>a</sub>)

据报道, 中药白花前胡能防治氯化钡及冠状动脉结扎所诱发的大鼠心律失常, 而  $\text{pd—I}_a$  是从中药白花前胡 (Peucedanum praeruptorum Dunn.) 提取的有效成分, 利用细胞内微电极记录方法, 常天辉等报道  $\text{pd—I}_a$  能缩短豚鼠心室肌细胞动作电位时程。冯婉玉等也报道<sup>[5]</sup>  $\text{pd—I}_a$  对豚鼠心肌细胞的动作电位时程 (APD) 及慢反应动作电位时程均有缩短作用,  $\text{pd—I}_a$  还使慢反应动作电位的振幅 (APA) 明显减小。KozawaT 报道指出  $\text{pd—I}_a$  是 3'-当

归酰氧基—4'-乙酰氧基—3', 4'-双氢茛菪内酯的消旋体, 具有明显的钙拮抗作用, 而  $\text{Ca}^{2+}$  通道的抑制将会影响动作电位的时程, 因此推测  $\text{pd—I}_a$  缩短豚鼠心肌细胞 APD 及慢反应动作电位时程以及降低慢反应动作电位的振幅 (APA) 可能与  $\text{Ca}^{2+}$  通道阻断有关, 进一步利用细胞膜片钳 (Patch clamp) 技术, 在分子水平证实了这一推测。李金鸣等应用全细胞膜片钳技术观察到  $\text{pd—I}_a$  10、100  $\mu\text{mol/L}$  可使  $I_{\text{Ca}}$  的峰值变小, 并具有剂量依赖性和频率依赖性<sup>[6]</sup>。此外, 王丽娟等利用细胞膜片钳方法还发现  $\text{pd—I}_a$  对豚鼠心室肌单细胞延迟性外向钾电流以剂量依赖的方式增加, 实验结果表明  $\text{pd—I}_a$  能促进  $\text{K}^+$  通道的开放, 是一个作用较强的钾通道开放剂。目前认为, 钾通道开放剂是作用于心血管系统的一类新药, 可作为抗高血压、抗心绞痛及抗心律失常药物应用于临床, 其抗心律失常的作用认为是通过加速  $\text{K}^+$  外流而实现的。 $\text{pd—I}_a$  抗心律失常的分子机制可能是抑制  $\text{Ca}^{2+}$  内流促进  $\text{K}^+$  外流的结果。

## 三、前胡丙素

### (Praeruptorin—C, Pra—C)

前胡丙素也是从中药白花前胡中提取的有效成分, 研究表明 Pra—C 具有扩张血管、抑制心肌收缩力及改善心肌顺应性, 保护缺血心肌的作用, 利用 Fura/AM 方法观察 Pra—C 对培养的乳鼠心肌细胞内游离  $\text{Ca}^{2+}$  的影响, 发现 Pra—C 能抑制细胞内游离  $\text{Ca}^{2+}$  的增加<sup>[10]</sup> 利

用细胞内微电极记录的方法发现 Pra—C10、30 和 100 $\mu\text{mol/L}$  可缩短 APD<sub>50</sub>7%、14% 和 18%，Pra—C100 $\mu\text{mol/L}$  有抑制 APA 作用，提示 Pra—C 可能是  $\text{Ca}^{2+}$  通道阻断剂，进一步的分子机制还未见报道。

#### 四、小檗碱

(又名黄连素, Berberine)

小檗碱是中药黄连 (*Coptis chinensis* Franch) 有效成分, 属异喹啉生物碱, 现已能人工合成。现代研究表明小檗碱能防治  $\text{Ca}^{2+}$ 、乌头碱、 $\text{Ba}^{2+}$ 、肾上腺素、哇巴因、电刺激以及冠状动脉结扎所引起的室性心律失常, 对抗  $\text{Ca}^{2+}$ —Ach 诱发的心房扑动、心房纤颤和氯仿等引起的心室纤颤。临床也证实, 小檗碱对多种原因引起的室性室上性心律失常均有较好疗效, 故认为小檗碱是一种独特的、有前途的广谱抗心律失常药物。近年来, 应用细胞内微电极技术对其抗心律失常的机制进行了探讨, 发现小檗碱能延长豚鼠乳头肌的 APD<sub>50</sub> 和 APD<sub>90</sub> 的时间。华崢等报道黄连素 100 $\mu\text{mol/L}$  能使 APD<sub>50</sub>、APD<sub>90</sub> 分别由自身对照的  $326 \pm 28.6\text{ms}$ 、 $401.9 \pm 25.8\text{ms}$ , 延长至  $454.6 \pm 75\text{ms}$ 、 $626.4 \pm 57.8\text{ms}$  ( $n=5$ ,  $p<0.05$ )。故认为小檗碱抗心律失常的机制是延长 APD<sub>50</sub>、APD<sub>90</sub>, 使动作电位时程和有效不应期延长, 从而使期前冲动不易引起折返激动, 终止折返激动。进一步应用细胞膜片钳技术观察心肌细胞膜上的离子流, 发现黄连素可明显抑制延迟整流钾电流 ( $I_{\text{K}}$ )、外向尾电流 ( $I_{\text{tail}}$ )、内向整流钾电流 ( $I_{\text{K1}}$ ) 以

及 ATP 敏感的钾电流 ( $I_{\text{ATP}}$ )。华崢等报道, 黄连素 100 $\mu\text{mol/L}$  给药 5 分钟后, 可使  $I_{\text{K}}$  由  $220.6 \pm 60.8\text{pA}$  降低至  $219.4 \pm 57.5\text{pA}$ ,  $I_{\text{tail}}$  由  $114.3 \pm 3.3\text{pA}$  降低至  $38.1 \pm 1.9\text{pA}$  ( $n=5$ ,  $p<0.01$ ), 黄连素 100 $\mu\text{mol/L}$  可明显抑制  $I_{\text{K1}}$ , 给药 5 分钟后, 反转电位 (零电流电位) 由给药前的  $-79\text{mV}$  向负的方向移动至  $-83\text{mV}$ , 在  $40\text{mV}$  至  $-100\text{mV}$  最大刺激脉冲时,  $I_{\text{K1}}$  5 分钟时抑制 33.2%, 10 分钟时抑制 42.7%。黄连素 10、100 $\mu\text{mol/L}$  给药 10 分钟后可分别抑制  $\text{K}_{\text{ATP}}$  至  $206.8 \pm 60.1\text{pA}$  ( $n=6$ ,  $p<0.05$ ) 和  $440.0 \pm 86.0\text{pA}$  ( $n=5$ ,  $p<0.05$ )。最近徐尚忠等<sup>[8]</sup>、司晓晨等<sup>[9]</sup>分别报道, 小檗碱对 L—及 T—型钙离子通道均有抑制作用, 小檗碱 10、30 $\mu\text{mol/L}$  可使豚鼠心室细胞 L—型钙离子流由  $1400 \pm 247\text{pA}$  分别减至  $978 \pm 204\text{pA}$  及  $617 \pm 23\text{pA}$  ( $n=5$ ,  $p<0.05$ ), 使 T—型钙流峰值由给药前的  $154 \pm 80\text{pA}$  降至  $101 \pm 78\text{pA}$  及  $48 \pm 45\text{pA}$  ( $n=8$ ,  $p<0.05$ )。以上细胞膜片钳实验的结果, 从分子水平证实和阐明了小檗碱抗心律失常的机制。1998 年李海涛等报道四氢小檗碱的衍生物氯苄律定也能抑制延迟整流  $\text{K}^{+}$  通道<sup>[10]</sup>。

#### 五、红花黄素

(Safflower yellow pigment, SYP)

红花是传统中草药, 有活血通经、祛瘀止痛功效, 现代研究表明, 红花具有扩血管、降血压、降血脂等作用。红花黄素是从红花中提出的查尔酮类化合物, 应用细胞内微电

极技术发现, 1% 红花黄素可明显延长 APD<sub>10</sub>, APD<sub>50</sub>, APD<sub>90</sub><sup>[11]</sup>。单宏丽等报道红花黄素 3.3 $\mu\text{mol/L}$  能延长单个心室肌细胞动作电位时程, 由  $359.33 \pm 27.18\text{ms}$  延长至  $413.33 \pm 61.88\text{ms}$  ( $n=6$ ,  $p<0.05$ ), 提示红花黄素还可能具有抗快速性心率失常的药理作用<sup>[12]</sup>。单宏丽等进一步应用细胞膜片钳技术, 采用全细胞记录法, 观察了红花黄素对豚鼠单个心室肌细胞膜上  $\text{Ca}^{2+}$  离子通道的影响, 实验结果表明红花黄素增加 L—型内向  $\text{Ca}^{2+}$  电流, 该电流是维持动作电位平台期的主要内向电流<sup>[12]</sup>, 由于平台期占 APD 的比例很大, 而其长短则与  $\text{Ca}^{2+}$  内流与  $\text{K}^{+}$  外流有关, 无论是  $\text{Ca}^{2+}$  内流增加, 还是  $\text{K}^{+}$  外流减弱, 均可使平台期延长, 从而使动作电位时程延长, 单氏的实验结果, 证实了红花黄素延长动作电位时程有分子水平是激活了 L—型钙通道, 增加了 L—型内向钙电流的结果, 至于对  $\text{K}^{+}$  外流的影响如何? 还有待于进一步研究。

#### 六、钩藤碱

(Rhynchophylline, Rly)

钩藤碱是中药钩藤的主要有效活性成分之一, 现代研究证明钩藤碱除有镇静、解痉、抑制血小板聚集外, 对心血管系统也有明显的作用, 它可降低血压, 减慢心率, 但对机制的研究较少。近年来应用电生理技术, 对其对心血管作用的机制进行了研究, Wang XL 报道, 钩藤碱对心肌细胞钾通道有抑制作用, 不但抑制瞬间外向  $\text{K}^{+}$  电流 ( $I_{\text{to}}$ ), 还抑制延

迟整流  $K^+$  电流 ( $I_k$ ), 对 L—型  $Ca^{2+}$  通道也有明显抑制作用, 利用内面朝外式膜片钳单通道记录法研究钩藤碱对大鼠肺动脉平滑肌细胞钙激活钾通道 ( $K_{Ca}$ ) 的影响, 发现钩藤碱 15、30、45 和  $60\mu\text{mol/L}$  可使  $K_{Ca}$  的开放概率由加药前的  $0.085 \pm 0.005$  分别增加到  $0.176 \pm 0.011$ 、 $0.315 \pm 0.009$ 、 $0.485 \pm 0.016$  和  $0.761 \pm 0.012$  ( $n=7$ ,  $p<0.01$ ), 说明钩藤碱有增加肺动脉平滑肌细胞  $K_{Ca}$  开放作用<sup>[14]</sup>。钩藤碱在全细胞记录条件下或组织水平、整体水平能否引起  $K_{Ca}$  开放增加 还有待进一步研究证实。

#### 七、粉防己碱 (Tetradrine, Tet)

粉防己碱是从中药粉防己根 (*Stephania tetrandra* S. Moore) 中提取的双苄基异喹啉类生物碱, 对心血管系统有抗高血压、抗心律失常、扩张冠脉、保护缺氧心肌、抗心肌细胞肥厚和调节心血管活性物质释放等作用<sup>[15]</sup>, 应用细胞内微电极技术对其抗心律失常机制的研究表明, 粉防己碱抑制动作电位 O 期最大去极化速率 ( $V_{\max}$ ), Tet 抑制窦房结自律性, 降低  $V_{\max}$ , SP4, 并延长 SCL<sup>[16]</sup>。粉防己碱  $30\mu\text{mol/L}$  可使  $APD_{50}$  缩短 72.2%,  $APD_{90}$  缩短 44%, 进一步应用细胞膜片钳全细胞记录技术探讨其分子机制, 发现粉防己碱对分离的单个心肌细胞能浓度依赖性地阻滞豚鼠心室肌细胞钙  $I_{Ca-L}$  的峰值电流<sup>[17]</sup>, 激活延迟整流  $K^+$  电流 ( $I_k$ ), 使心肌发生超极化变化, 从而稳定生物膜, 保护缺氧

心肌,  $I_k$  的激活还可使最大复极电位增大, 4 期去极速度降低, 从而使自律细胞的自律性降低, 冲动形成减少<sup>[18]</sup>。有资料报道粉防己碱对  $Na^+$  通道也有阻滞作用, 对钙激活钾通道有双向调节的作用。综上所述, 粉防己碱对  $Na^+$ 、 $Ca^{2+}$ 、 $K^+$  通道均有抑制作用, 但需作进一步研究。此外, 应用细胞贴附式膜片钳单通道记录技术, 对缺氧状态下大鼠大脑皮层神经元 L—和 N 型钙通道研究的结果表明, 粉防己碱有浓度依赖性缩短由缺氧诱导的 L—和 N 型钙通道开放时间增加, 降低开放概率<sup>[19]</sup>, 及抑制 NMDA 受体通道开放, 这一作用可能是其脑缺氧保护作用的机制之一。在内面朝外的膜片上, 粉防己碱能使大鼠肺动脉平滑肌  $K_{Ca}$  通道有双重作用<sup>[20]</sup>。

#### 八、丹皮酚 (Paeonal, pae)

丹皮酚是中药牡丹皮中的主要成分, 具有解热镇痛、抗变态反应、抑制动脉粥样硬化及血小板聚集、减慢心率、显著抑制心肌细胞  $^{45}Ca^{2+}$  摄取等作用, 应用电生理技术对其进行深入的研究, 发现丹皮酚能抑制心肌细胞的自律性, 延迟后去极以及触发活动, 提示丹皮酚具有抗心律失常的作用, 有开发利用的前景<sup>[21]</sup>。

#### 九、人参三醇皂甙 (Panax ginseng, PTS)

实验研究发现, 人参三醇皂甙 Rg1 可对抗心肌缺血再灌注所致的心律失常, 降低室颤发生率, 应用电

生理学单相动作电位 (MAP) 记录技术研究其抗心律失常的机制发现, 人参三醇皂甙 Rg1 可延长窦房结恢复时间 19.1%, 延长房室传导文氏阻滞周长 7.1%, 延长心室有效不应期 7.9%, 延长心室 MAP 时程 (MAPD), 其中  $MAPD_{30}$  延长 25.5%,  $MAPD_{50}$  延长 24.2%,  $MAPD_{90}$  延长 13.5%, 提高室颤阈值 (VFT) 19.2%, 提示人参三醇皂甙 Rg1 的作用与 III 类抗心律失常药胺碘酮的作用相似, 进一步应用细胞膜片钳技术对其抗心律失常的分子机制进行深入的研究发现, 人参三醇皂甙对培养的乳鼠心肌细胞膜上 B—型  $Ca^{2+}$  通道有阻滞作用, 使  $Ca^{2+}$  通道的开放时间缩短与开放概率减少, 在羊心浦氏纤维标本证明人参三醇皂甙对快内向电流 ( $I_{Na}$ ) 无明显作用, 而对慢内向电流 ( $I_{si}$ ) 有抑制, 对延迟整流  $K^+$  电流 ( $I_k$ ) 的峰值也有抑制, 提示人参三醇皂甙抗心律失常的分子机制是抑制了  $Ca^{2+}$  和  $K^+$  通道。

#### 十、葛根素 (Puerarin, Pur)

葛根素是从中药葛根中分离出的一种异黄酮单体, 其化学名为 4, 4—二羟基—8—D—葡萄糖基异黄酮, 分子量为 416, 近年来的研究表明葛根素还具有抗心律失常的作用, 动物实验表明, 静脉注射葛根素  $100\text{mg/kg}$  可抑制氯仿、肾上腺素诱发的家兔心律失常, 对豚鼠哇巴因诱发的室性早搏及室性心动过速也有明显的抑制作用, 葛根素  $820\text{mg/kg}$ , 可使因氯化钙诱发的心

室纤颤的发生率降低,发作时间缩短。临床上,13例早搏患者(室性早搏10例,房性早搏3例),应用葛根素治疗后,改善症状有效率为53%,减少早搏有效率为38%<sup>[22]</sup>,但葛根素抗心律失常的电生理机制还未见揭示。

综上所述,不难看出,电生理技术为探讨中药作用的机制开辟了一个新的途径。相信在不久的将来,随着电生理技术广泛应用于中医中药的研究中,许多不被人们知道的中药作用的机制将被揭示。

### 参考文献

- 1 陈伟,陈维洲. 从中草药发现的新型特异性减慢心率药关附甲素. 中国药学杂志, 1998, 33(3): 132—134.
- 2 季慧芳,张陆勇,王秋娟. 关附甲素对豚鼠乳头肌动作电位最大除极速度的频率依赖性抑制作用. 中国药科大学学报, 1998, 29(1): 56.
- 3 王逸平,陈维洲,王晓良,等. 关附甲素对豚鼠心室肌延迟整流钾电流的抑制作用. 药理学学报, 1996, 31(8): 581—584.
- 4 裴德安. 关附甲素对单个心肌细胞钠、钙通道的阻断作用. 心功能杂志, 1998, 10(4): 225—226.
- 5 冯婉玉,李金鸣,张克义,等. 白花前胡甲素对豚鼠心肌细胞电生理特性的影响. 中国药学杂志, 1998, 3(11): 660—662.
- 6 郝丽英,李金鸣,常天辉,等. 白花前胡甲素对豚鼠单一心室肌细胞钙电流的频率依赖性阻断作用. 中国药理学与毒理学杂志, 1996, 10(1): 17—20.
- 7 沈映君主编. 中药药理学. 上海科学技术出版社, 1997: 51.
- 8 徐尚忠,张翼,任建英,等. 小檗碱对豚鼠心室肌细胞L—及T—型钙离子通道的影响. 中国药理学报, 1997, 18(6): 515—518.
- 9 司晓晨, R. Clinton Webb. 黄连素片对钙离子通道的拮抗作用. 南京中医药大学学报, 1996, 12(6): 20—22.
- 10 李海涛,载德哉,吴才宏,等. 氯苯律定对豚鼠心肌细胞钾通道的抑制作用. 中国药科大学学报, 1998, 29(1): 57—60.
- 11 李芳,姜延平,王孝铭,等. 红花黄素对豚鼠心室肌缺氧和复氧损伤的保护作用. 哈尔滨医科大学学报, 1999, 33(1): 6—8.
- 12 单宏丽,徐长庆,刘凤芝,等. 红花黄素对豚鼠单个心室肌细胞动作电位和钙电流的影响. 中国药理学通报, 1999, 15(4): 351—354.
- 13 徐长庆,姜延平,杨宝峰,等. 丹参酮Ⅱ—A抑制豚鼠单个心肌细胞L型钙电流和缩短动作电位时程效应的相关性分析. 中国药理学通报, 1998, 14(5): 428—431.
- 14 开丽,王中峰. 钩藤碱对大鼠肺动脉平滑肌细胞钙活钾通的影响. 中国药理学与毒理杂志, 1999, 13(1): 33—36.
- 15 敖行述,何华美,张乐之. 粉防己碱对心血管的药理作用研究进展. 中国药业, 2000, 9(7): 63—65.
- 16 钟宁,钱家庆. M受体阻断剂对粉防己碱负性频率作用的调节. 中国药理学报, 1999, 20(12): 1068—1072.
- 17 唐明,顾凤明,唐晓寿,等. 粉防己碱对豚鼠心室肌细胞钙电流的影响. 同济医科大学学报, 1996, 25(4): 260.
- 18 骆红艳,唐明,吴克忠,等. 粉防己碱对豚鼠心室肌延迟整流钾通道的影响. 同济医科大学学报, 1999, 28(2): 108.
- 19 王中锋,薛春生,周岐新,等. 粉防己碱对缺氧所致大鼠皮层神经元钙通道功能变化的影响. 中国药理学与毒理学杂志, 2000, 14(1): 58—61.
- 20 王中锋,开丽,肖欣荣. 粉防己碱对肺动脉平滑肌细胞钙激活钾通道的双重作用. 中国药理学报, 1999, 20(3): 253—256.
- 21 陈江斌,唐其柱,黄从新,等. 丹皮酚对心肌细胞自律性和延迟后除极的影响. 中国应用生理学杂志, 1999, 15(4): 332—334.
- 22 曹永荣,等. 葛根素治疗过早搏动. 新药与临床, 1998, 7(2): 72.

限于篇幅,本文未将1996年1月1日前的参考文献列出。如读者希望了解全部有关参考文献请与作者直接联系:

苗维纳,副教授,中药药理学博士,硕士生导师;研究方向:中药药理与电生理学。

沈映君,中药药理学博士导师。

通信地址:成都十二桥路37号成都中医药大学基础医学院。邮编:610075,电话:028-7786552、7187486。

(责任编辑:许有玲)

### 方法学值得关注

药物经济学是将经济学原理和方法应用于评价临床药物,并从经济学角度指导临床医生和药师合理用药的应用科学。具体地说,药物经济学就是应用经济学的原理和方法,结合流行病学、决策学、生物统计学等多学科知识,全方位地分析治疗方案的成本(cost)、效益(benefit)效果(effectiveness)进行评估和比较,从中选择经济合理的治疗措施,使之指导临床决策,以达到降低医药费用的目标,从而为药品资源的优化配置、新药的研制开发、临床药学服务、临床合理用药、药政管理和医疗保险等提供科学的信息基础和决策依据。这个概念对我们来说太熟悉不过了,但也许有一点或因我们会忽视而值得警戒:药物经济学研究采用方法的科学性将会直接决定结果的正确性,而研究结果是进行进一步经济评估和资源分配的基础,故方法的不足直接会误导决策,从而带来医疗资源的浪费。因此当我们开展药物经济学研究时,我们应努力同时对研究的方法学进行验证。面对研究结果,我们可以把一系列的研究综合对比,回头看看个案对方法学的选择,对此各家长短,以获得一个该类研究的准则,使药物经济学研究结果更科学。

(文摘)

CONSISTENCY ? etc. Batch – to – batch consistency should be mainly include the fingerprint, contents of active components or characteristic main components, results of biological test and clinical trials etc. In the prescription, it is better not over two plant raw material although FDA agree to multi – drug herbs as ingredients in a prescription and to be as a herb to prepare the botanical drug substance. If the prescription contained more than two herbs, the CMC data will be difficult to control and the batch – to – batch consistence is almost impossible.

**Key words:** Botanical drug product IND NDA

### **The Recent Situation in the Electro – physiology Research of Anti – arrhythmia**

*Miao Weina ( Chengdu University of Chinese Traditional Medicine Chengdu 610075 )*

**Aim:** To further develop the mechanism study of the anti – arrhythmic Chinese herb and accelerate Chinese herbs` modernization. **Method:** reviewing the last ten year` s situation of the anti – arrhythmic electrophysiological mechanism for effective compositions of Chinese herbs. **Result:** Now we have developed into cellular and molecular levels in anti – arrhythmic study and equivalent to the world advanced level. But we still have a long road to go. **Conclusion:** The introduction of electrophysiological technologies ( e. g. Voltage clamp, patch clamp ) gives the Chinese herbs` mechanism study a broad and promising future, and it may be the key to realize Chinese herbs` modernization.

**Key words:** anti – arrhythmia Chinese herbs Electro – physiology

### **The attributive channel hypothesis and the modernization of traditional chinese medicine**

*Zhao Zong Jiang Zhang Xin xue*

*( Beijing University of Traditional Chinese Medicine Beijing 100029 )*

In this paper, we pointed out some problems in methodology of traditional chinese medicine research and discussed the progress in the attributive channel study. For the modernization of traditional chinese medicine, we need not only to use the theory of traditional chinese medicine as a guideline, but also to take advantage of the means of modern science and technology. Attributive channel hypothesis is one of the characters of traditional chinese medicine. The main point of this hypothesis is to give some explanations for the pharmacological mechanism of each drug (herbs, etc.) in traditional chinese medicine. As part of the theory of the traditional chinese medicine, it describes how drugs target organs. We think the study of attributive channel is very important for the standardization, normalization and the modernization of traditional chinese medicine.

**Key words:** Chinese traditional medicine Attributive channel Modernization of traditional chinese medicine

### **Antagonisital Effect of Total Alkaloid of Papaver Nudicaule and its Monomers on Leukotrienes**

*Zhang Haijuan ( Beijing Institute of Ophthalmology )*

*Cheng Guifang ( Institute of Drug, Chinese Academy of Medical Science & Peking Union Medical College )*

This article reports the action of total alkaloid of papaver nudicaule (TAPN) and I, V, VI monomers on LTD4 and LTB4. Experiments by bioassay were performed that TAPN and V competitively antagonized LTD4 the constrictive effect of isolated tracheal smooth muscle of guinea pigs induced by LTD4, IC50 were 47.26μg. ml – 1, respectively. Meanwhile, TAPN and VI inhibited biosynthesis of LTB4 in rat pleural polymorph nuclear leukocytes, IC50 were 62.99μg. ml – 1 and 42.3μmol. L – 1 respectively, which had no relationship with inhibition of activity of phospholipase A2. These results indicate TAPN and its monomers have antagonisital effect on leukotrienes.

**Key words:** Papaver Nudicaule Alkaloid Monomers Leukotriene Asthma

### **The Actuality of the Protection of the Intellectual Property Right of TCM in China**

*Chen Weiguo Yao Ling ( Tsinghua University Beijing 100080 )*

As every other medicine, Chinese Traditional Medicine that has huge commercial value is the achievement of human