

麻黄对家兔心脏的毒性作用*

何永明¹ 钟钦卿^{1,2} 王凯¹ 王敏儒¹ 杨鸿¹ 林居纯²

1. 佛山科学技术学院兽医系, 佛山 528000; 2. 四川农业大学动物医学院, 雅安 625014

摘要 从试验动物心率、心肌酶谱、心电图以及心脏病理学变化等方面研究麻黄对心脏可能的毒性作用。将青年健康新西兰大白兔 56 只随机分为 4 组, 分别以 20.0 g/kg(高剂量组)、10.0 g/kg(中剂量组)、2.0 g/kg(低剂量组)麻黄煎剂和蒸馏水 10.0 g/kg(空白对照组)灌胃, 连续 7 d, 测定试验前后心率、心电图, 试验结束后采集血液和心肌组织测试心肌酶谱, 观察心脏病理变化。结果发现: 麻黄高、中剂量可显著减缓心率; 心肌酶谱出现以活性显著增高为主的紊乱变化; 心电图波形异常, P 波、R 波群振幅增大, PR 间期延长, 中剂量/高剂量分别延长/缩短 QT 间期; 心脏组织结构造成损伤, 损伤累及全心。试验结果初步表明, 麻黄对试验动物心脏功能和结构造成明显损伤, 而且损伤在一定范围内呈现剂量累积效应。

关键词 麻黄; 心脏毒性; 心肌酶谱; 心电图; 病理组织学; 家兔

中图分类号 S 567.23⁺⁹ **文献标识码** A **文章编号** 1000-2421(2010)04-0484-05

麻黄为麻黄科植物草麻黄 *Ephedra sinica* Stapf.、中麻黄 *E. intermeida* Schrenk. et CA. Mey. 或木贼麻黄 *E. equisetina* Bge. 的干燥草质茎。味辛、微苦、性温, 归肺、膀胱经, 具有发汗解表、宣肺平喘、利尿消肿等功效, 用于风寒表实证、肺经实证、水肿实证等^[1]。麻黄作为中药应用历史悠久, 国外在相当长时间内将其作为膳食补充剂用作增强体力、减肥等用途。近年来, 国内外有关麻黄的不良反应特别是对于心血管系统毒性和神经系统毒性的报道屡见不鲜, 甚至因其原药材及相关制剂增加心脏病和中风的发作, 美国 FDA 已禁止非处方使用^[2-3]。

多数学者认为应用麻黄不安全, 特别是用于非处方药时引起严重毒性作用。但是, 对此一直存在争议, 焦点集中在麻黄对心血管系统的影响。尽管国内外学者已经对此进行研究, 但仍未能解释麻黄引起心肌梗死以及脑卒中等严重毒性的作用机制^[4]。因此, 对麻黄毒性作用进行全面深入的研究很有必要。本试验采用不同浓度麻黄提取液对家兔连续灌胃, 观察受试家兔心率、心电图、心肌酶谱及心脏病理学变化, 以研究麻黄对心脏可能的毒性作用, 期望能为实际用药提供一定的理论依据。

1 材料与方法

1.1 试验动物

新西兰大白兔 60 只, 体质量(2.5±0.3) kg, 雌雄各半, 由广东省医学试验动物中心提供。

1.2 主要供试药物

麻黄, 购自佛山市中药材公司, 经鉴定为草麻黄 *Ephedra sinica* Stapf. 的干燥草质茎。称取麻黄适量, 加 10 倍量水浸泡 30 min 后, 回流提取 30 min; 滤过后药渣加入 8 倍量水, 回流提取 20 min; 合并滤液并减压浓缩至每 mL 药液 2.0 g 生药, 用蒸馏水配制成所需质量浓度。

1.3 试验主要仪器

全自动生化分析仪(日本奥林巴斯 AU400), BL-420 生物机能实验系统(成都泰盟科技有限公司), 彩色病理图文分析系统(同济医大千屏影像公司/日本 OLYMPUS 公司)。

1.4 试验方法与步骤

1) 试验动物分组与处理。试验家兔分笼饲养, 适应性饲养 1 周, 测定常规生理指标。挑选生理状况良好的家兔 56 只随机分成 4 组, 每组 14 只, 以预试验时测得的麻黄煎剂小鼠灌胃给药的 LD₅₀, 换算成为家兔给药剂量, 按药理试验规范要求, 分别以其

收稿日期: 2010-04-19; 修回日期: 2010-06-08

* 广东省科技攻关项目(2009B020307004)、广东省农业科技项目资助

何永明, 男, 1968 年生, 博士, 副教授。研究方向: 兽医中药药理学。E-mail: yongminghe@tom.com

10/15(20.0 g/kg,高剂量组)、5/15(10.0 g/kg,中剂量组)、1/15(2.0 g/kg,低剂量组)和蒸馏水 10.0 g/kg(空白对照组)灌胃,连续 7 d。

2)心率变化。用药理试验常规方法,测定试验前后家兔心率(P)变化。

3)心肌酶谱检测。最后 1 次灌药后 4 h 内对所有家兔采血,常规分离血清;然后扑杀,取出心脏,用生理盐水充分洗净血液,滤纸吸干后称其质量,切取心室肌 1 g,按 1 : 9(1 g 肌肉 9 mL 缓冲液)加 pH 8.0 磷酸缓冲液用高速匀浆机制成 10% 匀浆液,2 000 r/min 离心 15 min,取上清;血清和心肌组织液-20 ℃冰箱冷冻备检。样品送至佛山市人民医院化验部进行检测,分别测定天冬氨酸转氨酶(AST)、肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同功酶(CK-MB)、乳酸脱氢酶(LDH)、羟丁酸脱氢酶(HBDH)、乳酸脱氢酶同功酶(LD1)6 种酶的活性。

4)心电图测定。采用标准 II 导联心电图法,观察指标包括 P 波高度、R 波高度、T 波高度、PR 间期、QT 间期等。

5)心脏病理组织学观察。在光学显微镜下观察心肌、窦房结、Purkinje 细胞、血管等组织的病理学变化。

1.5 统计学方法

计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用统计软件 SPSS 12.0 进行数据分析。

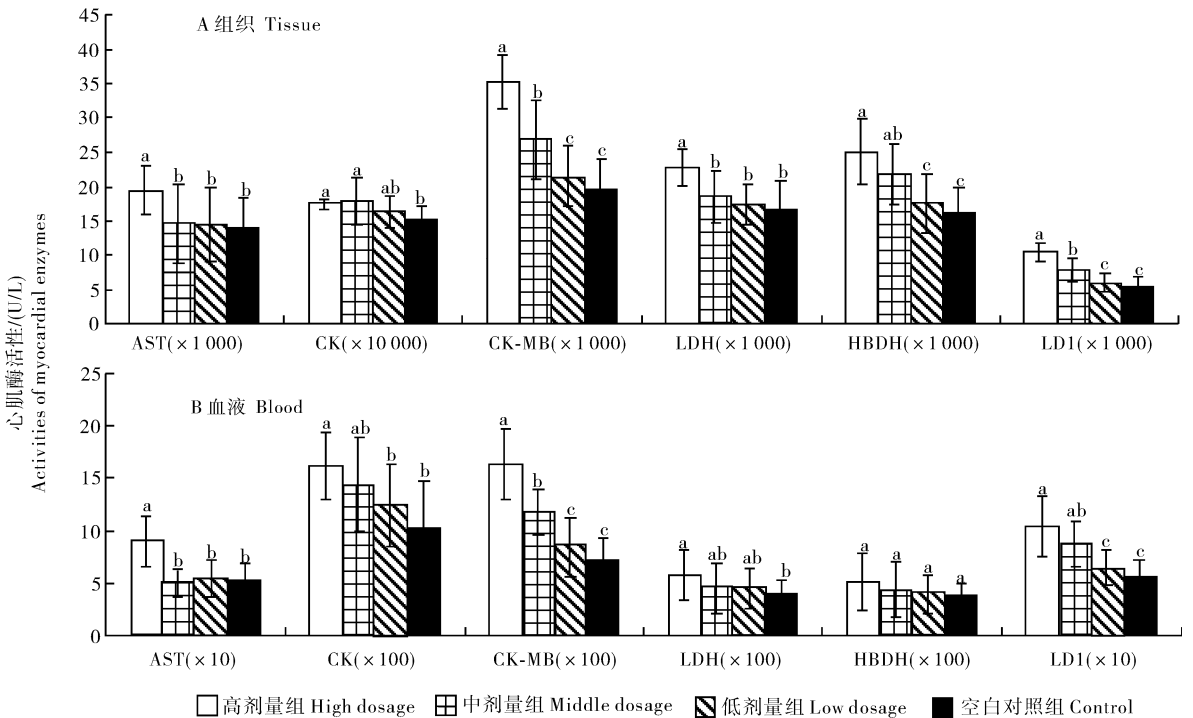
2 结果与分析

2.1 心率变化

家兔的心率随高、中、低麻黄剂量作用出现不同的变化。高剂量组试验前后心率分别为(278.30 ± 47.82)、(193.00 ± 67.36)次/min,差异具有显著意义($P < 0.05$);中剂量组分别为(281.30 ± 42.40)、(204.70 ± 40.21)次/min,差异具有显著意义($P < 0.05$);低剂量组分别为(276.34 ± 31.75)、(278.47 ± 27.64)次/min;空白对照组分别为(280.24 ± 12.57)、(278.12 ± 13.23)次/min。

2.2 心肌酶谱变化

心肌酶谱变化结果见图 1。由心肌组织心肌酶谱(图 1-A)可见:高剂量组全部 6 项指标均显著高于空白对照组($P < 0.05$);中剂量组 CK、CK-MB、HBDH、LD1 等 4 项指标显著高于空白对照组($P < 0.05$);高剂量组除 CK、HBDH 外的其余 4 项指标高于中剂量组($P < 0.05$);低剂量组与空白对照组比较,差异不显著($P > 0.05$)。由血液心肌酶



1) 不同小写字母示差异显著, $P < 0.05$ 。下同。Different lowercase letters mean significant differences at 5% level. The same as below.

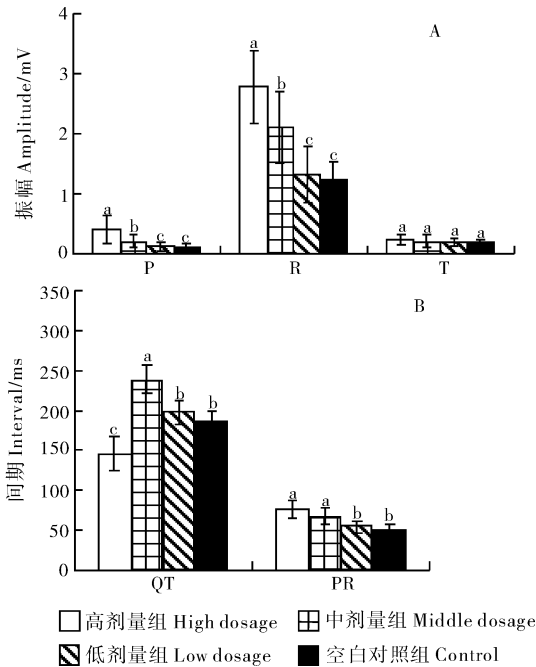
图 1 麻黄对家兔心肌组织(A)和血液(B)心肌酶谱的影响¹⁾

Fig. 1 Effects of ephedra on myocardial enzyme spectrum in cardiac tissue (A) and blood (B) of the rabbit model

谱(图 1-B)可见:高剂量组 AST、CK、CK-MB、LDH、LD1 等 5 项指标显著高于空白对照组, ($P < 0.05$);中剂量组 CK-MB、LD1 等 2 项指标高于空白对照组,差异具有显著意义($P < 0.05$);高剂量组 AST、CK-MB 等 2 项指标显著高于中剂量组($P < 0.05$);低剂量组各指标与空白对照组比较,无显著差异。

2.3 心电图变化

结果如图 2(A、B)所示,高剂量组 P 波振幅、R 波振幅高于空白对照组,PR 间期长于空白对照组,QT 间期短于空白对照组($P < 0.05$);中剂量组 P 波振幅、R 波振幅高于空白对照组,PR 间期、QT 间期长于空白对照组($P < 0.05$);高剂量组 P 波振幅、R 波振幅、QT 间期与中剂量组比较,差异显著($P < 0.05$);低剂量组各指标与空白对照组比较,差异不显著($P > 0.05$)。



A. 振幅 Amplitude; B. 间期 Interval.

图 2 麻黄对家兔心电图的影响

Fig. 2 Effects of ephedra on electrocardiogram of the rabbit model

2.4 心脏病理变化

通过肉眼观察,可见到家兔心脏充血,有白色条纹化坏死,心内膜、心外膜出血,心包内有积液,高剂量组心内膜出血更加严重。

病理组织学切片结果:心外膜出血,心肌纤维细胞水肿,细胞间质少量出血,心肌纤维明显坏死,细胞出现透明变性及颗粒变性。血管壁平滑肌细胞出

现明显的水变性,细胞显著肿胀,胞浆出现多量空泡。窦房结病变以细胞水肿和透明变性为主。Purkinje 细胞见明显肿胀、水变性和透明变性,横纹及闰盘消失。高剂量组较中剂量组病变程度更加严重。

3 讨论

3.1 心率变化

本试验研究结果表明大剂量麻黄使用具有抑制心率的作用。这与少数试验研究证实麻黄碱反复应用或大剂量应用可抑制心脏功能一致^[5]。有严重器质性心脏病或接受洋地黄治疗的患者,麻黄碱可引起意外的心律紊乱。而多数试验研究证实,麻黄主要药效成分麻黄碱使心肌收缩力增强,心输出量增加,在整体情况下由于血压升高反射性地兴奋迷走神经,抵消了它直接加速心率的作用,故心率变化不大,如果迷走神经反射被阻断则心率将加快。造成这种矛盾结果的原因,或许与给药的时间、剂量有关^[6-8]。

3.2 心肌酶谱变化

心肌酶是指心肌细胞内酶类物质的总称,具有催化心肌细胞代谢和调节心肌细胞电活动的作用。心肌酶谱一般包括 AST、CK、CK-MB、LDH、HB-DH、LD1 等^[9]。临床上常将血液心肌酶谱作为缺氧缺血性心肌损害的相关检测指标。

本试验结果初步表明,麻黄对心肌组织和血液心肌酶谱大部分指标具有显著提高的作用。这与心肌酶谱与心脏损伤关系的其他研究结果一致:AST 于急性心肌梗死后 8~12 h 增高,18~36 h 达到峰值,3~4 d 内恢复正常。急性心肌梗死时,CK 于发病 4~8 h 升高,24 h 达到峰值,3~4 d 恢复正常。CK-MB 一般在急性心肌梗死发病 4~8 h 升高,12~20 h 达到高峰,2~3 d 恢复正常。CK-MB 敏感性和特异性均较优,曾被公认为是诊断急性心肌梗死的“金标准”;由于 CK-MB 升高和消失都较大多数血清酶标志物早,CK-MB 成为急性心肌梗死早期诊断、病情监测的良好指标。急性心肌梗死时,LDH 8~12 h 上升,72~144 h 达峰值,8~14 d 恢复正常;可以作为到医院就诊较晚,已经超过 CK 及 CK-MB 活性增高期的患者诊断心肌梗死的有用指标^[10]。心肌损伤时,主要释放 LD1,其次为 LD2,此时血清中 LD1 将显著增加,并可在血清总 LDH 活性尚未发生改变时出现异常。LD1 和/或 LD1/LD2

比值是急性心肌梗死诊断较特异的指标^[11]。急性心肌梗死时血清 HBDH 活性显著升高,且持续时间较 AST、LDH、CK 都长。

许多试验研究报告,由于条件限制,对心脏损伤的诊断通常进行血液心肌酶谱测定,所得结果与我们的类似。比较有意义的是,我们发现心肌组织心肌酶谱的特征变化较血液更加显著,随着心肌活检技术的进一步应用,将来采用心肌组织心肌酶谱代替血液心肌酶谱进行常规检测,对诊断心脏损伤具有更加重要的价值。

3.3 心电图变化

本试验结果初步证实,麻黄有致房内传导阻滞、房室传导阻滞、室内传导阻滞的可能性,这或许是麻黄碱急性中毒导致不同心律失常的原因^[2-3]。

更加有意义的是我们观察到麻黄不同浓度致 QT 间期的不同变化特征。多中心临床试验证实 QTc 是心血管病死亡率的有意义的预测指标,为临床上预测室速和室颤的重要指标。有学者把 QT 间期延长归为长 QT 综合征(long QT syndrome, LQTs),容易诱发心律失常。LQTs 临床表现为 QT 间期的延长、T 波异常,易产生室性心律失常,尤其是尖端扭转性室速(torsade de pointes, TdP),晕厥和猝死。LQTs 中引起 QT 间期延长的离子机制,有认为其抑制了除极期的内向钠电流,有推断其阻断了复极期的钾通道而引起复极延长,还有认为是对钠通道和钾通道均有抑制作用,结果尚无定论^[12]。我们的研究结果初步证实,小剂量麻黄具有导致 QT 间期延长的作用,这与有关文献报道结果基本一致^[13]。临床上持续性短 QT 间期直到最近人们才认识到其是心律失常危险增加的表现^[14]。虽然短 QT 间期与心脏电不稳定性的关系尚不肯定,但越来越多的证据表明短 QT 间期有时与致命性心律失常事件的危险性增加有关。心房和心室进行有序的、协调的收缩和舒张活动,实现心脏泵血功能,推动血液循环的进行。心脏细胞膜的兴奋和传导是触发收缩反应的始动因素,而兴奋是以细胞膜的生物电活动为基础的。在膜电位平台期同时有内向电流和外向电流存在。 I_k (内向整流电流)是一种不随时间改变只依赖电压的外向钾电流,在心肌细胞复极过程中起重要作用,如果增强 I_k 则可使动作电位时程变短,QT 间期缩短。 I_k 乙酰胆碱(ACh)激活性钾电流存在于窦房结、心房肌、房室结和心室肌细胞上,呈内向整流特性。乙酰胆碱作用于 M2

受体,在 G 蛋白激动下,使钾通道开放,导致钾外流,心肌细胞动作电位时程缩短,QT 间期缩短。 I_k ATP 敏感性钾电流是细胞内 ATP 调节的钾电流,在正常情况下,心肌细胞的这种通道不开放,一旦细胞内 ATP 浓度下降,即在缺氧或代谢受抑制的情况下,这种通道就会开放,导致钾离子外流,动作电位时程缩短,QT 间期缩短。我们认为 QT 间期缩短是危重患者临床病情发展恶化的征象,在一定程度上反映了心脏电活动衰竭,预示着电-机械分离,是导致致死性心律失常的重要原因。这或许可以部分解释高剂量组家兔突发性死亡的原因,是否如此,有待进一步研究。

3.4 心脏病理变化

有研究表明,麻黄/咖啡因混合物导致小鼠心脏毒性,主要表现为出血、变性和坏死^[15]。我们的试验结果与相关研究报告类似^[16]。进一步的研究设想:采用自由基医学、细胞培养、细胞凋亡、免疫组织化学、细胞信号转导等细胞、分子生物学技术,从麻黄和/或麻黄有效成分、时间毒理效应、剂量毒理效应对家兔原代培养心肌细胞形态学损伤、生物膜的影响、内环境的影响、能量代谢的影响、信号转导的影响、细胞周期和细胞凋亡的影响等方面,研究麻黄对心肌细胞的毒性作用机制,为麻黄的临床使用提供理论依据。

致谢 论文病理切片观察得到佛山科学技术学院兽医系邓桦教授和芦玉葵高级实验师帮助,心电图测试得到佛山科学技术学院兽医系陈胜锋博士和冼琼珍高级实验师帮助,佛山科学技术学院生物技术2009届凌金艳、麦然标、唐妮、钟苍山、黄霖、刘握天、曾忻等同学参与试验部分内容,在此表示感谢!

参 考 文 献

- [1] 胡元亮. 中兽医学[M]. 北京:中国农业出版社,2006:154.
- [2] 黄守坚. 警惕长期应用含麻黄的减肥药的心血管毒性[J]. 新医学,2005,36(3):175-176.
- [3] 王鑫,肖农,周江堡. 麻黄碱的副作用及相关研究现状[J]. 国外医学中医中药分册,2005,27(3):155-157.
- [4] 潘国华,孙晓如. 国外对麻黄及其制剂的安全性评价[J]. 药物警戒,2007,4(2):111-116.
- [5] 高学敏. 中医药学高级丛书——中药学[M]. 北京:人民卫生出版社,2000:178.
- [6] 王本祥. 现代中药药理学[M]. 天津:天津科学技术出版社,1999:35.
- [7] 沈映君. 中药解表方药研究[M]. 北京:中国医药科技出版社,

- 2004;125.
- [8] HASANI-RANJBAR S, NAYEBI N, LARIJANI B, et al. A systematic review of the efficacy and safety of herbal medicines used in the treatment of obesity[J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(25):3073-3085.
- [9] 姜绯. 临床实验室检查结果解读: 心肌酶谱检验项目在心脑血管疾病中的临床应用[J]. *中国实用乡村医生杂志*, 2009, 16(1):25-26.
- [10] 崔杰峰, 潘柏申. 急性心肌梗死血清酶标志物沿革[J]. *上海医学检验杂志*, 2000, 15(1):13-14.
- [11] 程文伟, 孟庆义, 杭荣华. 乳酸脱氢酶同工酶 LD1/LD2 比值在急性心肌梗死诊断中的意义[J]. *中国危重病急救医学*, 2001, 13(10):601-603.
- [12] 邹洲, 宋宏雁, 袁婷, 等. 氟呱啶醇致兔心律失常的心电图研究[J]. *新疆医科大学学报*, 2009, 32(3):265-269.
- [13] MCBRIDE B F, KARAPANOS A K, KRUDYSZ A, et al. Electrocardiographic and hemodynamic effects of a multicomponent dietary supplement containing ephedra and caffeine: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2004, 291(2):216-221.
- [14] 冯湘红. QT 间期缩短的临床分析[J]. *实用心电学杂志*, 2009, 18(1):42.
- [15] DUNNICK J K, KISSLING G, GERKEN D K, et al. Cardiotoxicity of Mahuang/caffeine or ephedrine/caffeine in a rodent model system[J]. *Toxicol Pathol*, 2007, 35(5):657-664.
- [16] 邓桦, 王德文, 彭瑞云, 等. 脉冲微波辐射对实验动物心脏损伤的病理学研究[J]. *畜牧兽医学报*, 2006, 37(1):56-60.

Cardiotoxicity of Ephedra to Rabbit Model System

HE Yong-ming¹ ZHONG Qin-qing^{1,2} WANG Kai¹

WANG Min-ru¹ YANG Hong¹ LIN Ju-chun²

1. *Department of Veterinary, Foshan University, Foshan 528000, China;*

2. *College of Veterinary Medicine, Sichuan Agricultural University, Ya'an 625014, China*

Abstract Possible cardiotoxicity of ephedra to test animal was investigated in variation of pulse, myocardial enzyme spectrum, electrocardiogram and pathologic histology. Fifty-six rabbits were divided into 4 groups randomly with intra-gastric administration of 20.0 g/kg body weight (high dosage), 10.0 g/kg body weight (middle dosage), 2.0 g/kg body weight (low dosage) concentrated extracts of ephedra, and 10.0 g/kg body weight distilled water (CK), respectively. Ephedra solution was administrated for 7 d continually. Pulse (P) and electrocardiogram were measured pre and post ephedra treatment. Blood and myocardium tissues were sampled to assay myocardial enzyme spectrum. Pathologic changes of heart were observed post ephedra treatment. The results showed that pulse slowed down significantly in rabbits treated with high dosage and middle dosage of ephedra. Myocardial enzyme spectrum was in disorder expressed predominately by the significant increase of the enzyme activities. Cardiogram showed abnormality with enhanced amplitudes of P wave and R complex, and increased PR interval. Both high dosage and middle dosage prolonged/reduced QT interval. Damage occurred in myocardial tissue structure as well as the whole heart after ephedra treatment. The results indicated that ephedra affected the heart functions and damaged myocardial tissue structure apparently with dose dependent manner to a certain extent.

Key words ephedra (Mahuang); cardiotoxicity; myocardial enzyme spectrum; electrocardiogram; pathologic histology; rabbit

(责任编辑:边书京)