

实验研究

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2022.23.012

祛痰化瘀中药复方对心房颤动模型大鼠
心肌超微结构及氧化应激的影响肖福龙¹, 宫丽鸿¹✉, 吴启华², 赵帅²

1. 辽宁中医药大学附属医院, 辽宁省沈阳市皇姑区北陵大街33号, 110032; 2. 辽宁中医药大学

[摘要] 目的 探讨祛痰化瘀中药复方治疗心房颤动(AF)的可能作用机制。方法 60只雄性SD大鼠随机分为空白组,模型组,维拉帕米组及祛痰化瘀高、中、低剂量组,每组10只。除空白组外其余各组大鼠采用尾静脉注射乙酰胆碱(Ach, 66 μg/ml)-氯化钙(CaCl₂, 10 mg/ml)混合液连续7天建立AF大鼠模型。从造模第2天起,祛痰化瘀高、中、低剂量组大鼠分别给予祛痰化瘀中药复方41.25、20.63、10.31 g/(kg·d)灌胃,维拉帕米组给予维拉帕米溶液25 mg/(kg·d)灌胃,空白组和模型组灌服8.93 ml/(kg·d)生理盐水,连续灌胃2周。最后一次灌胃后12 h记录各组大鼠肢体Ⅱ导联心电图,监测AF持续时间;透射电镜下观察各组大鼠心肌超微结构变化;ELISA法检测大鼠血清中晚期氧化蛋白产物(AOPP)、丙二醛(MDA)、活性氧(ROS)、超氧化物歧化酶(SOD)含量。结果 空白组大鼠为正常心电图,心房肌细胞的肌小节完整清晰,线粒体结构正常。与空白组相比,模型组大鼠心电图显示为AF心律,血清中AOPP、MDA、ROS含量升高,SOD含量降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$),心房肌细胞的肌小节断裂,“Z”带不连续,排列混乱,“I”带模糊不清,线粒体肿胀、增多。与模型组比较,各给药组大鼠AF持续时间明显缩短;祛痰化瘀高、中剂量组大鼠血清AOPP、ROS、MDA含量降低,SOD含量升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$),维拉帕米组大鼠血清AOPP、ROS含量降低,SOD含量升高($P<0.05$);祛痰化瘀高、中剂量组和维拉帕米组大鼠心房肌细胞的肌小节轻微断裂,排列相对整齐,线粒体稍有肿胀、增多,结构相对完整,而祛痰化瘀低剂量组大鼠心肌超微结果改善不明显。结论 祛痰化瘀中药复方可以缩短心房颤动持续时间,改善心肌损伤,其机制可能与抑制氧化应激有关,且以高中剂量效果为佳。

[关键词] 心房颤动;心电图;氧化应激;心肌超微结构;祛痰化瘀

心房颤动(atrial fibrillation, AF)是临床上常见的心律失常类型之一,近年来全球AF发病率逐年上升^[1],并且由AF导致的缺血性脑卒中及循环栓塞事件的风险明显高于正常人^[2]。目前西药治疗、导管消融术和外科治疗等都存在一定局限性^[3]。祛痰化瘀中药复方为我们临床治疗AF的经验方,是在《备急千金要方》温胆汤基础上加减化裁而成,具有清热祛痰化瘀、熄风定悸安神之功,临床疗效颇佳^[4],已获取国家专利(专利号CN113559206A)。近年来研究发现,氧化应激是AF发生的重

要机制之一,与AF的发生、发展、维持密切相关^[5]。因此,本研究通过建立AF大鼠模型,探究祛痰化瘀中药复方对大鼠AF的影响及可能的作用机制。本研究通过辽宁中医药大学实验动物伦理委员会审查,伦理编号21000042021021。

1 材料与方法

1.1 动物

SPF级SD雄性大鼠60只,体质量(350±50)g,12周龄,购于辽宁长生生物技术股份有限公司,动物合格证号:SYXK(辽)2013-0009。饲养于辽宁中医药大学动物实验中心SPF级动物实验室,自由饮水,以含8%花生油、6%砂糖、5%蛋黄粉、1.5%胆固醇、0.2%胆盐、20 g甲基硫氧嘧啶、

基金项目:辽宁省教育厅特聘教授项目(辽教函[2018]35号);辽宁中医药大学科研项目(2021LZY018)

✉ 通讯作者:linda1795@sina.com

1% 谷氨酸钠（味素）、78% 基础饲料的高脂饲料（批号：201305，沈阳市于洪区盛旺牧业饲料厂）喂养，室温 20~24℃，湿度（22±2）%，12 h 光照和黑暗循环进行。

1.2 药物

祛痰化瘀中药复方组成：清半夏 10 g，陈皮 15 g，桂枝 6 g，竹茹 10 g，北柴胡 10 g，枳壳 10 g，丹参 15 g，苦参 15 g，炙甘草 10 g，白芍 15 g，桑寄生 10 g，黄芩 15 g，僵蚕 10 g，由辽宁中医药大学附属医院熬制成含生药为 2 g/ml 的中药浓缩液，4℃ 冰箱保存；盐酸维拉帕米片（天津市中央药业有限公司，国药准字 H12020051，规格 40 mg/片）。

1.3 主要试剂及仪器

氯化乙酰胆碱（Ach，货号 60-31-1）、无水氯化钙（CaCl₂，货号 10043-52-4），源叶生物科技有限公司；10% 水合氯醛溶液（批号 302-17-0）、2.5% 戊二醛固定液（批号 PH9003），飞净生物科技有限公司；0.9% 氯化钠注射液（批号 C2004070 4A），中国大冢制药有限公司；柠檬酸铅（货号 HD17810）、醋酸双氧铀（货号 SPI-02624），海德创业（北京）生物科技有限公司；晚期氧化蛋白产物（AOPP，批号 MB-7412A）、丙二醛（MDA，批号 MB-2043A）、活性氧（ROS，批号 MB-6608A）、超氧化物歧化酶（SOD，批号 MB-1927A）试剂盒，江苏酶标生物科技有限公司。

PowerLab 15T 多导电生理记录仪（上海埃德仪器国际贸易有限公司，型号 ML4818）；精密电子天平[丹佛仪器（北京）有限公司，型号 HZK-JA510]；酶标仪（TECAN 公司，型号 infinite M200）；透射电子显微镜（日立公司，型号 H7650）。

1.4 分组及造模方法

60 只雄性 SD 大鼠用随机数字表法分为空白组、模型组、维拉帕米组及祛痰化瘀高、中、低剂量组，每组 10 只。除空白组外其余各组大鼠参照文献 [6] 中造模方法：经大鼠尾静脉注射 Ach（66 μg/ml）-CaCl₂（10 mg/ml）混合液制备 AF 大鼠模型，剂量按 0.1 ml/100 g 计算，连续注射 7 天。造模后采用 Power Lab 15T 多导电生理记录仪测量 II 导联心电图，若心电图 P 波消失，出现 f 波，P-R 间期绝对不等可判断造模成功 [7]。空白组大鼠注射等量生理盐水。

1.5 给药方法

从造模第 2 天起开始灌胃，参照《药理实验方法学》[8] 中关于人与动物按体表面积折算的等效剂量比值（1：6.25）系数折算。祛痰化瘀高、中、

低剂量组分别给予祛痰化瘀中药复方汤剂 41.25、20.63、10.31 g/（kg·d）灌胃，祛痰化瘀中剂量为临床等效剂量；维拉帕米组给予维拉帕米溶液 25 mg/（kg·d）灌胃，空白组和模型组灌服 8.93 ml/（kg·d）生理盐水。分早晚两次灌服，连续灌胃 2 周。灌胃 1~6 天仍持续尾静脉注射 Ach-CaCl₂ 溶液，于晚灌胃 1 h 后进行。

1.6 观察指标及方法

1.6.1 大鼠一般情况 观察记录各组大鼠体重、呼吸、心率、食欲活跃度和眼球充血情况。

1.6.2 心电图检测 AF 持续时间 最后一次灌胃后大鼠禁食不禁水 12 h，麻醉，记录心电图。心电图以 f 波出现、P 波消失、P-R 间期绝对不等为 AF 发生典型标志，以 P 波出现、f 波消失为 AF 终止标志，计算出 AF 持续时间。

1.6.3 心肌超微结构变化 开胸暴露心脏，用移液枪抽取戊二醛固定液，滴在活体组织上，剪取心脏，置于有 4℃ 戊二醛固定液的载玻片上，用硬质刀片修剪左心房成 1 mm³ 左右的小块，放入盛有 1 ml 2.5% 戊二醛固定液的 EP 管中至少 2 h 后固定，用蒸馏水漂洗 3 次，采用不同梯度的乙醇、丙醇逐级脱水后包埋、修块、切片，使用醋酸双氧铀及柠檬酸铅进行双重染色，使用透射电子显微镜 10 000 倍观察、拍照。

1.6.4 大鼠血清中 AOPP、MDA、ROS、SOD 含量 腹主动脉取血，以 4℃、3500 r/min 离心（半径 9.6 cm）20 min，吸取上清液，ELISA 法测定大鼠血清中 AOPP、MDA、ROS、SOD 含量，按照试剂盒中的说明书进行操作。

1.7 统计学方法

应用 SPSS 21.0 统计软件对数据进行分析，计量资料符合正态分布以（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，多组数据比较采用单因素方差分析，若方差齐用 LSD 法进行分析，若方差不齐用 Dunnett *T*^s 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠一般状况比较

实验过程中模型组和祛痰化瘀低、中、高剂量组各死亡 2 只大鼠，维拉帕米组死亡 3 只，死亡原因为尾静脉注射 Ach-CaCl₂ 溶液注射过快和肠梗阻。空白组大鼠食欲正常，动作灵敏，呼吸频率正常，毛光泽且柔软。模型组大鼠状态欠佳，食量减少，动作迟缓，呼吸频率加快，毛无光泽且粗糙，爪甲

青紫,注射后短时间内眼球充血。与模型组大鼠比较,祛痰化瘀高、中剂量组及维拉帕米组大鼠眼球充血量减少,动作灵敏度较高,无明显食欲减退;祛痰化瘀低剂量组大鼠轻度食欲减退,呈乏力状态,眼球依旧充血,4~5 min 恢复。

2.2 各组大鼠心电图变化

图 1 示,空白组大鼠心电图为正常心电图,其余各组大鼠心电图为房颤心律。

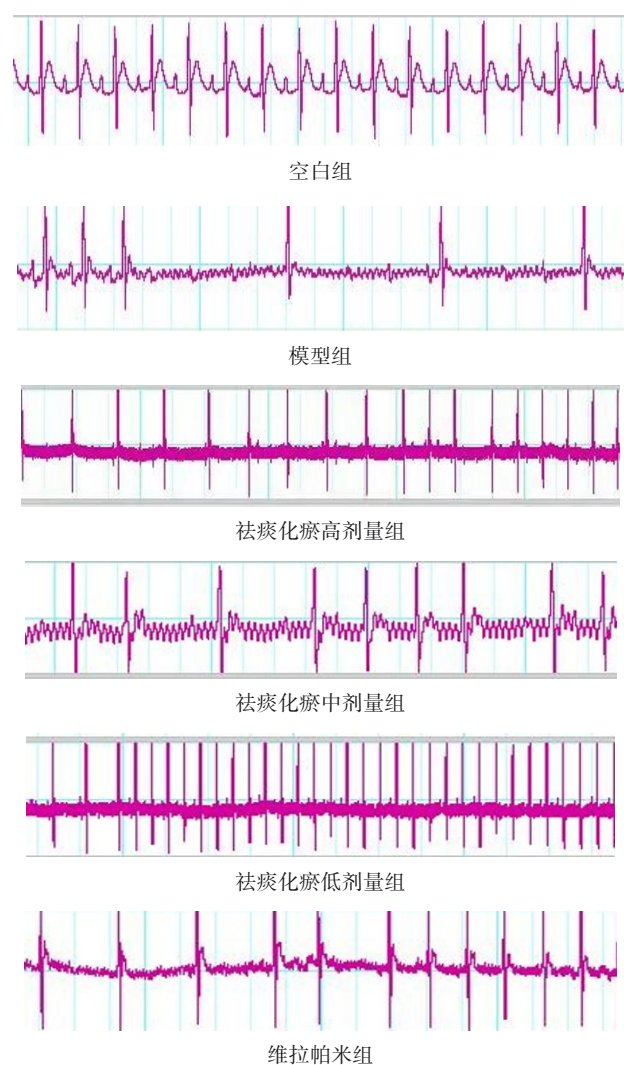


图 1 各组大鼠心电图情况

2.3 各组大鼠心电图房颤持续时间比较

表 1 示,空白组大鼠未见心房颤动。与模型组比较,祛痰化瘀各剂量组和维拉帕米组大鼠 AF 持续时间缩短 ($P<0.05$);维拉帕米组及祛痰化瘀各剂量组 AF 持续时间差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

2.4 各组大鼠心肌超微结构变化

图 2 (扫描本文二维码获取彩图) 示,空白组

表 1 各组大鼠心房颤动持续时间比较 ($s, \bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	心房颤动持续时间
空白组	10	0
模型组	8	14.04±6.88
维拉帕米组	7	9.02±0.81 ^{a)}
祛痰化瘀低剂量组	8	7.15±3.81 ^{a)}
祛痰化瘀中剂量组	8	6.93±1.72 ^{a)}
祛痰化瘀高剂量组	8	6.64±3.74 ^{a)}

注: a) 与模型组比较, $P<0.05$ 。

大鼠心房肌细胞的肌小节完整清晰,“Z”带排列整齐连贯,“I”带清晰可见,肌丝排列整齐紧密,线粒体结构正常,线粒体嵴结构完整。模型组大鼠心房肌细胞的肌小节断裂,“Z”带不连续,排列混乱,“I”带模糊不清,肌丝溶解断裂,出现空隙,线粒体肿胀、增多,甚至破裂,嵴断裂溶解,聚集在一起,呈空泡样改变。祛痰化瘀高、中剂量组和维拉帕米组大鼠心房肌细胞的肌小节轻微断裂,排列相对整齐,肌丝稍有溶解,线粒体稍有肿胀、增多,但线粒体嵴溶解明显减少,结构相对完整。祛痰化瘀低剂量组大鼠心房肌细胞的肌小节断裂,“Z”带不连续,排列不整齐,“I”带模糊不清,仍有线粒体肿胀、增多,线粒体嵴断裂溶解,个别线粒体结构不完整。

2.5 各组大鼠血清 AOPP、MDA、ROS、SOD 含量比较

表 2 示,与空白组相比,模型组大鼠血清中 AOPP、ROS、MDA 含量升高, SOD 含量降低 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。与模型组相比,祛痰化瘀高、中剂量组和维拉帕米组 AOPP、ROS 含量降低, SOD 含量升高 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$),祛痰化瘀高、中剂量组 MDA 含量降低 ($P<0.05$)。维拉帕米组和祛痰化瘀中、高剂量组 AOPP、MDA、ROS、SOD 含量差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

3 讨论

中医学将心房颤动归属“心悸”“怔忡”等范畴,很多学者认为心房颤动的病因病机包括体虚劳倦、情志、感受外邪及药食不当,导致气血阴阳亏虚,痰、饮、火、瘀阻滞心脉,进而扰乱心神^[9-10]。我们认为,本病为患者痰浊日久成瘀,痰瘀日久化热生风,风胜则动,风邪夹痰瘀扰动心之脉络,与心房颤动的突然发生、时发时止的临床特点相应,为痰瘀风动之证。临床特点为心悸不安,胸闷烦躁不舒,易受惊,心痛时作,痛如针刺,可兼有失眠多梦、口干苦、唇甲青紫、大便秘结、小

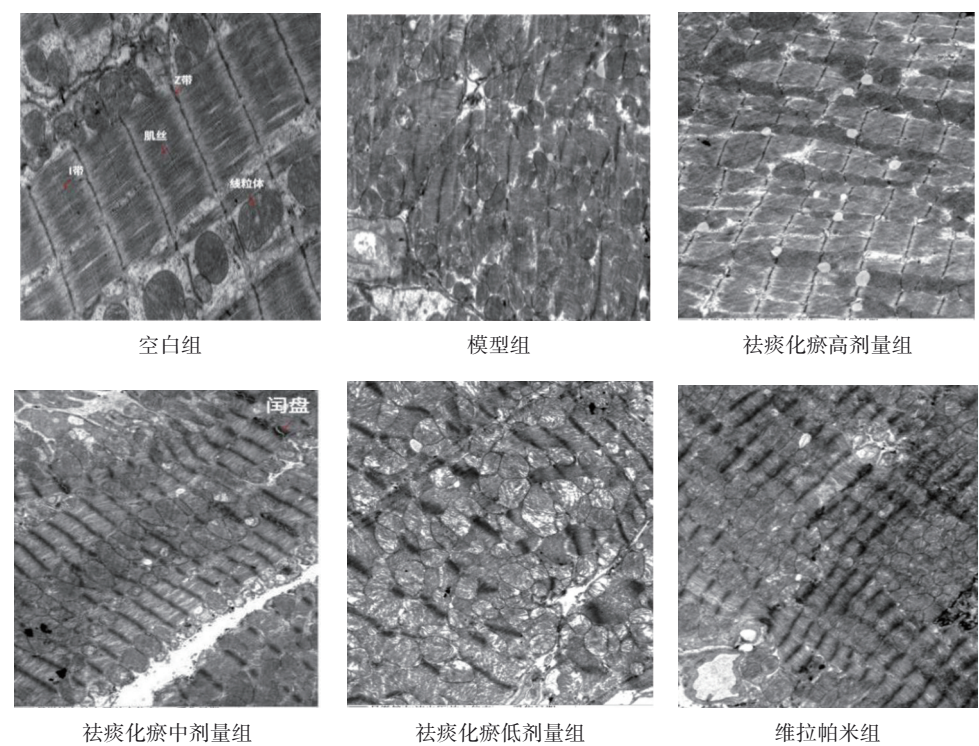


图2 各组大鼠心肌超微结构变化(透射电镜, ×10 000倍)

表2 各组大鼠血清 ROS、MDA、AOPP、SOD 水平比较						($\bar{x}\pm s$)
组别	鼠数	ROS/ $\text{pg}\cdot\text{ml}^{-1}$	MDA/ $\text{nmol}\cdot\text{ml}^{-1}$	AOPP/ $\text{pmol}\cdot\text{L}^{-1}$	SOD/ $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$	
空白组	10	141.49±8.88	6.35±1.91	9.14±1.62	2.45±0.19	
模型组	8	152.30±9.47 ^{a)}	8.46±1.45 ^{b)}	30.90±5.49 ^{b)}	2.02±0.05 ^{b)}	
维拉帕米组	7	139.25±3.82 ^{c)}	7.17±0.96	25.35±1.81 ^{c)}	2.37±0.06 ^{c)}	
祛痰化瘀低剂量组	8	146.34±15.30	7.58±1.23	31.72±4.48	2.27±0.23	
祛痰化瘀中剂量组	8	140.70±1.84 ^{c)}	7.05±1.67 ^{c)}	23.28±5.25 ^{c)}	2.40±0.12 ^{d)}	
祛痰化瘀高剂量组	8	142.21±4.51 ^{c)}	6.86±0.98 ^{c)}	25.56±4.32 ^{c)}	2.41±0.29 ^{d)}	

注: ROS, 活性氧; MDA, 丙二醛; AOPP, 晚期氧化蛋白产物; SOD, 超氧化物歧化酶。

a) 与空白组比较, $P<0.05$; b) 与空白组比较, $P<0.01$; c) 与模型组比较, $P<0.05$; d) 与模型组比较, $P<0.01$ 。

便短赤, 舌质紫暗或有瘀斑、苔黄腻, 脉弦滑或结代, 故创立以清热祛痰化瘀、熄风定悸安神为主要治疗原则的祛痰化瘀中药复方。此方在温胆汤基础上进行加减化裁, 方中半夏、陈皮辛散理气, 具有燥湿化痰作用; 黄芩、竹茹、苦参清热燥湿、化痰降气, 共同调畅脾胃, 使痰邪自化; 丹参养血活血、祛瘀通络, 配伍僵蚕有熄风通络之功效, 以抑制“风动”之象; 柴胡、枳壳疏肝理气化痰; 白芍养阴柔肝、养血, 抑制肝风, 使气机得畅, 升降正常; 桑寄生入肝肾经, 具有祛风、补肝肾的功用; 桂枝、炙甘草辛甘化阳, 具有补气助阳、温通心脉、安神定悸的作用。

本实验采用的注射 Ach-CaCl₂混合液法是目前进行 AF 造模实验应用最为广泛、造模成功率较高的一种方法。Ach 受迷走神经刺激, 与心肌细胞上

的 M 样受体相结合, 钾离子外流增多及动作电位时程缩短从而诱发 AF, 交感神经过度兴奋会使钙离子内流失衡造成 AF 的发生^[11]。维拉帕米为非二氢吡啶类钙拮抗剂之一, 可阻止钙离子内流, 下调心脏舒张期自动去极化速度, 抑制窦房结冲动发放及传导, 进而消除房室结的折返^[12]。因此本研究将盐酸维拉帕米片作为阳性对照药。本研究结果显示, 模型组大鼠 AF 持续时间较其他组明显延长, 这与王宇等^[13] 研究结果相似。给予不同剂量祛痰化瘀中药复方及维拉帕米片干预后, 大鼠 AF 持续时间均较前缩短, 而祛痰化瘀各剂量组与维拉帕米组改善无明显差异, 说明祛痰化瘀中药复方可有效治疗 AF, 且与维拉帕米疗效相当。在透射电镜下观察各组心肌超微结构的变化, 显示模型组心肌细胞肌丝排列紊乱甚至断裂, 线粒体形态不一以及部

分出现空泡样改变,表明 AF 模型成功;给予不同剂量祛痰化瘀中药复方及维拉帕米片干预后,肌丝排列相对整齐,线粒体结构相对完整,以祛痰化瘀高、中剂量组及维拉帕米组改善更明显,表明中高剂量的祛痰化瘀中药复方一定程度逆转了房颤大鼠心房肌纤维化的病理改变。

氧化应激是机体氧化及抗氧化系统失衡,机体受到外部刺激产生大量的 ROS,而过量的 ROS 则通过与蛋白质、脂质和 DNA 反应并抑制其正常功能而引起细胞损伤的病理过程^[14]。研究^[15-16]表明,氧化应激在患者及动物模型中与房颤的发生发展具有相关性。AOPP 是氧化应激的新指标,是自由基和反应性氧对蛋白质氧化作用后的产物,可促进慢性炎症反应、氧化应激的发生^[17]。MDA 是脂质过氧化物的终产物,是机体促进多种不饱和脂肪酸、含脂有机物或其他脂类进行脂质过氧化作用而产生的^[18],其常被作为反映机体脂质过氧化程度的指标。氧化应激状态下,ROS 作用于心房离子通道,导致细胞内钙超载及延迟后除极引起心房电重构;并且还可促进成纤维细胞过度增殖、迁移、分化为成肌纤维细胞,促进心房肌纤维化,导致心房结构性重构^[19-20]。SOD 具有抗氧化的作用,可使超氧阴离子自由基歧化产生氧和过氧化氢,清除 ROS,维持氧化与抗氧化平衡^[21]。本研究结果显示,给予维拉帕米片后,大鼠血清中 AOPP、ROS 含量下降,SOD 含量升高,但 MDA 含量未见明显下降;给予中、高剂量祛痰化瘀中药复方后,大鼠血清中 AOPP、MDA、ROS 含量下降,SOD 含量升高,表明中、高剂量祛痰化瘀中药复方可抑制 AF 大鼠氧化应激反应。

综上所述,祛痰化瘀中药复方可以缩短 AF 的持续时间,减轻心肌细胞的损伤程度,从而达到治疗 AF 的作用,其机制可能与抑制氧化应激反应有关。本研究未进行基因领域或信号通路的作用机制等更深层面研究,后续有待通过体外实验对 AF 氧化应激的机制以及祛痰化瘀中药复方的干预作用进行深入研究。

参考文献

- [1] KORNEJJELENA, BÖRSCHELCHRISTIN S, BENJAMINE-MELIA J, et al. Epidemiology of atrial fibrillation in the 21st century, novel methods and new insights [J]. Circ Res, 2020, 127(1): 4-20.
- [2] MIYASAKA Y, BARNES ME, BAILEY KR, et al. Mortality trends in patients diagnosed with first atrial fibrillation: a 21-year community-based study [J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 49(9): 986-992.
- [3] 马长生, 郭雪原. 心房颤动导管消融: 挑战与展望 [J]. 临床心血管病杂志, 2015, 31(4): 377-379.
- [4] 吴启华, 宫丽鸿, 肖福龙. 宫丽鸿治疗心房颤动经验总结 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(11): 1824-1827.
- [5] 毛文锋, 司春婴, 王贺, 等. 房颤发病机制及治疗的中西医研究进展 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2020, 22(3): 856-862.
- [6] 陈春林, 巩甜甜, 汤依群, 等. SD 大鼠心房颤动模型的建立 [J]. 实验动物科学, 2009, 26(3): 1-4.
- [7] 赵成, 王坚刚. 心房颤动物模型的建立和应用进展 [J]. 医学综述, 2020, 26(6): 1041-1045, 1050.
- [8] 徐叔云, 卞如濂, 陈修, 等. 药理实验方法学 [M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 1543-1545.
- [9] 周仲瑛, 金实, 李明富, 等. 中医内科学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 126-135.
- [10] 庞庆荣, 陈守强, 徐亮, 等. 名老中医治疗快速性心律失常用药频率分析 [J]. 世界中西医结合杂志, 2015, 10(1): 133-135.
- [11] 孙婷婷, 魏哲, 郑书敏, 等. 自主神经调控房颤的作用机制及中医药治疗研究进展 [J]. 陕西中医, 2019, 40(1): 135-137.
- [12] 蒙应东. 静脉胺碘酮和维拉帕米转复阵发性心房颤动疗效对比观察 [J]. 中国医学工程, 2014, 22(7): 14-15.
- [13] 王宇, 裴斐. 青蒿素调控 Cav1.2/CaM/CaMK II 通路对心房纤颤模型大鼠的治疗作用 [J]. 中医学报, 2020, 35(10): 2182-2189.
- [14] VALKO M, LEIBFRITZ D, MONCOL J, et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2007, 39(1): 44-84.
- [15] XIE W, SANTULLI G, REIKEN SR, et al. Mitochondrial oxidative stress promotes atrial fibrillation [J]. Sci Rep, 2015, 14(5): 11427.
- [16] PATEL C, SALAHUDDIN M, JONES A, et al. Atrial fibrillation: pharmacological therapy [J]. Curr Probl Cardiol, 2011, 36(3): 87-120.
- [17] 田梅, 吴雄飞. 晚期氧化蛋白产物的研究进展 [J]. 吉林医学, 2010, 31(15): 2295-2296.
- [18] 李花英. Graves 病患者血清丙二醛、髓过氧化物酶及抗氧化能力指标的观察 [D]. 福州: 福建医科大学, 2010.
- [19] ALLESSIE MA, BOYDEN PA, CAMM AJ, et al. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation [J]. Circulation, 2001, 103(5): 769-777.
- [20] ORENESPINERO E, VALDÉS M, LIP GYH, et al. A

comprehensive insight of novel antioxidant therapies for atrial fibrillation management [J]. Drug Metab Rev, 2015, 47(3):388-400.

[21]周晓峰,王志荣,张卓琦,等.白藜芦醇对持续性心房颤动猪血浆超氧化物歧化酶活性和丙二醛含量的影响[J].中国心血管杂志,2014,19(4):287-290.

Effect of Compound Qutan Huayu Formula (祛痰化瘀中药复方) on Myocardial Ultrastructure and Oxidative Stress in Atrial Fibrillation Model Rats

XIAO Fulong¹, GONG Lihong¹, WU Qihua², ZHAO Shuai²

1. Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang, 110032; 2. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine

ABSTRACT Objective To explore the mechanism of Compound Qutan Huayu Formula (祛痰化瘀中药复方, CQHF) in the treatment of atrial fibrillation (AF). **Methods** Sixty male SD rats were randomly divided into blank group, model group, verapamil group, and low-, medium- and high-dose CQHF groups, with 10 rats in each group. Except for the blank group, the rats were injected with acetylcholine (Ach, 66 μg/ml)-calcium chloride (CaCl₂, 10 mg/ml) mixture through tail vein for 7 days to establish the AF rat model. From the second day of modeling, the rats in the high-, medium-, and low-dose CQHF groups were given 41.25, 20.63, and 10.31 g/(kg·d) of CQHF by gavage, respectively, while those in the verapamil group were given 25 mg/(kg·d) of verapamil solution by gavage, and those in the blank group and the model group were administered with 8.93 ml/(kg·d) of normal saline by gavage, all treated for two weeks. Twelve hours after the last intragastric administration, the electrocardiogram in lead II of the limbs was recorded, and the duration of AF was monitored. The changes of myocardial ultrastructure of the rats in each group were observed under transmission electron microscope. Contents of advanced oxidation protein products (AOPP), malondialdehyde (MDA), reactive oxygen species (ROS) and superoxide dismutase (SOD) in serum were detected by ELISA. **Results** The rats in the blank group had a normal electrocardiogram, and the sarcomere of the atrial myocytes were intact and clear, with normal mitochondrial structure. Compared to those in the blank group, the ECG of the rats in the model group showed AF rhythm, while serum AOPP, MDA, ROS levels increased, and SOD level decreased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$); moreover, the sarcomere of atrial myocytes was broken, with discontinuous “Z” band, disordered arrangement, blurred “I” band, and swollen and increased mitochondria. Compared to those in the model group, the AF duration of the rats in each treatment group was significantly reduced; serum AOPP, ROS, and MDA levels in the low-, medium- and high-dose CQHF groups increased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$); serum AOPP and ROS levels in the verapamil group decreased, while the SOD level increased ($P < 0.05$); the sarcomere of the atrial myocytes of the rats in the high- and medium-dose CQHF groups were slightly broken, with relatively neat arrangement, slightly swollen and increased mitochondria, and relatively complete structure, while the myocardial ultrasonography in the low-dose CQHF group was not significantly improved. **Conclusion** CQHF can shorten the AF duration and improve myocardial injury. The mechanism may be related to the inhibition of oxidative stress, and the effect is better in terms of the medium- and high-dose CQHF.

Keywords atrial fibrillation; electrocardiogram; oxidative stress; myocardial ultrastructure; Compound Qutan Huayu Formula (祛痰化瘀中药复方)

(收稿日期: 2022-03-27; 修回日期: 2022-06-20)

[编辑: 邓媛]