

# 蛇床子素抗心律失常作用实验研究

周 俐 上官珠 连其深 周 青 曾 靖 (赣南医学院药理教研室, 赣州 341000)

向仁德 韩 英 张新勇 (南京药物研究所植化室, 南京 210009)

**摘要** 蛇床子素(Ost)对氯仿诱发的小鼠室颤、氯化钙诱发的大鼠室颤均有明显的预防作用,对乌头碱诱发的大鼠心律失常有明显的治疗效果,且能明显提高兔心室电致颤阈。这些结果均表明 Ost 有抗心律失常作用,并揭示其对钠、钙通道有一定的阻断作用。

**关键词** 蛇床子素; 心室纤颤; 心律失常

蛇床子为伞形科蛇床属植物蛇床 *Cnidium monnieri* (L.) Cusson 的果实,它的有效化学成分是蛇床子素(甲氧基欧芹酚,喔斯脑, osthol, Ost)和五种呋喃香豆素(异虎耳草素、佛手柑内酯、花椒毒酚、欧芹属素乙和花椒毒素)<sup>[1,2]</sup>。药理研究表明蛇床子总香豆素有祛痰、抗过敏、平喘作用<sup>[3,4]</sup>,防止糖皮质激素引起的骨质疏松<sup>[5]</sup>,我们发现还有抑制中枢神经系统<sup>[6]</sup>、抗炎<sup>[7]</sup>和抗心律失常作用<sup>[8]</sup>。Ost 是蛇床子中含量最高(约1%)的一种羟基香豆素,我们从蛇床子的乙醇提取物中分离出一种无色柱状结晶,熔点82—84℃,经理化测试、元素分析和紫外光谱确定为 Ost<sup>[1]</sup>,并进行下述抗实验性心律失常作用的研究。

## 1 材料

**1.1 药品与试剂** Ost 由南京药物研究所植化室提供,实验前用N-二甲基甲酰胺溶解,吐温-80助溶,生理盐水稀释至所需浓度供用。溶剂对照液含N-二甲基甲酰胺:吐温-80:生理盐水等于1:1:8。维拉帕米(verapamil, Ver)注射液,上海第十制药厂,苯妥英钠粉针剂,上海新亚制药厂;乌头碱,瑞士分装进口品;N-二甲基甲酰胺和氯仿,上海试剂一厂;吐温-80,广东顺德化学生物研究所进口分装品;氯化钙,上海泗联化工厂。

**1.2 动物** 昆明种小鼠和SD大鼠均购自江西省医学实验动物中心,♀♂兼用;白家兔和蟾蜍均由本院动物室提供,♀♂兼用。

**1.3 仪器** YSD-4型生理药理实验多用仪, SBR-

1型双线示波器,江湾I型微型人工呼吸机, XDH-3型心电图机。

## 2 方法与结果

### 2.1 Ost 对氯仿诱发小鼠室颤的保护作用

将浸有10 ml 氯仿的药棉置于表面皿中,用600 ml 烧杯倒置复盖之,以后每换一小鼠加入氯仿0.5 ml。小鼠60只,体重25±3 g,随机分为三组,每组20只。分别ip Ost 20 mg/kg, Ver 5 mg/kg 和溶剂对照液10 ml/kg, 15 min后将小鼠移入烧杯中吸入氯仿直至呼吸停止,立即取出剖胸并肉眼观察心室活动节律,以评价纤颤发生与否。结果见表1。

表1 对氯仿诱发小鼠室颤的保护作用

| 组别   | 剂量<br>(mg/kg) | 小鼠数 | 室颤小鼠数 | 室颤发生率<br>(%) |
|------|---------------|-----|-------|--------------|
| 溶剂对照 |               | 20  | 16    | 80           |
| 蛇床子素 | 20            | 20  | 2     | 10**         |
| 维拉帕米 | 5             | 20  | 2     | 10**         |

\* P<0.05, \*\* P<0.01, 与溶剂对照组比较,下同。

### 2.2 Ost 对氯化钙诱发大鼠室颤的保护作用

大鼠42只,体重145±25 g,随机分为四组。ip 乌拉坦1.2 g/kg麻醉,分别iv Ost 3 mg/kg、5 mg/kg, Ver 3 mg/kg, 溶剂对照液2 ml/kg, 2 min后iv 氯化钙140 mg/kg(10s),纪录给药前后Ⅱ导联ECG,以确定出现心室纤颤的大鼠数并测量室颤的开始时间。结果见表2。

表2 对氯化钙诱发大鼠室颤的保护作用( $\bar{X} \pm s$ )

| 组别   | 剂量<br>(mg/kg) | 大鼠数 | 室颤大鼠数 | 室颤开始时间<br>(s)     |
|------|---------------|-----|-------|-------------------|
| 溶剂对照 |               | 12  | 9     | 19.6 $\pm$ 2.5    |
| 蛇床子素 | 3             | 10  | 4     | 30.8 $\pm$ 10.4** |
|      | 5             | 10  | 0**   |                   |
| 维拉帕米 | 3             | 10  | 1**   | 36.0 $\pm$ 0**    |

表3 对乌头碱诱发大鼠心律失常的治疗作用( $\bar{X} \pm s$ )

| 组别   | 剂量<br>(mg/kg) | 大鼠数 | 心律失常开始时间<br>(s) | 恢复窦律大鼠数 | 窦律持续时间<br>(s) |
|------|---------------|-----|-----------------|---------|---------------|
| 溶剂对照 |               | 11  | 71 $\pm$ 5      | 0       |               |
| 蛇床子素 | 3             | 6   | 75 $\pm$ 12     | 4**     | 50 $\pm$ 16   |
|      | 5             | 10  | 69 $\pm$ 8      | 7**     | 88 $\pm$ 77   |
| 苯妥英钠 | 20            | 10  | 84 $\pm$ 16     | 10**    | 647 $\pm$ 417 |

2.4 Ost对兔心室电致颤阈的影响

家兔21只, 体重1.5 $\pm$ 0.2 kg, 随机分为三组, 每组7只。iv 戊巴比妥钠30 mg/kg 麻醉, 气管插管连接人工呼吸机。将钢制正极夹住心尖部, 负极夹于左心室前壁, 两极间隔1 cm 并与生理药理实验多用仪的刺激输出连接, 以0.35 ms、32 Hz 的方波每3 min 刺激一次, 每次持续10s, 逐次增加

2.3 Ost对乌头碱诱发大鼠心律失常的治疗作用  
大鼠37只, 体重176 $\pm$ 21 g, 随机分为四组。ip 乌拉坦1.2 g/kg 麻醉, iv 乌头碱20  $\mu$ g/kg (2 ml/kg, 50s), 记录Ⅰ导联 ECG 以确定室性心律失常的开始时间。待心律失常持续5 min 后, 分别iv Ost 3 mg/kg、5 mg/kg, 苯妥英钠20 mg/kg, 溶剂对照液2 ml/kg, 观察是否恢复窦性节律并记录其持续时间。结果见表3。

电压强度直至出现室颤(用双线示波器的上线校正电压, 下线同步显示Ⅰ导联 ECG 以确定室颤)。隔10 min 后重复测定一次, 以两次室颤阈的均值作为各兔用药前的对照值。10 min 后分别iv Ost 3 mg/kg, Ver 2 mg/kg, 溶剂对照液1 ml/kg, 用药后3 min 重复测定致颤阈, 比较各兔用药前后室颤阈的变化。结果见表4。

表4 Ost对兔心室电致颤阈的影响( $\bar{X} \pm s$ )

| 组别   | 剂量<br>(mg/kg) | 动物数 | 致颤阈值(V)        |                | 致颤阈值提高数(V)       |
|------|---------------|-----|----------------|----------------|------------------|
|      |               |     | 用药前            | 用药后            | 用药后-用药前          |
| 溶剂对照 | 0             | 7   | 13.2 $\pm$ 4.6 | 16.0 $\pm$ 5.3 | 2.8 $\pm$ 0.9    |
| 蛇床子素 | 3             | 7   | 17.9 $\pm$ 3.3 | 25.9 $\pm$ 3.6 | 8.0 $\pm$ 3.3**  |
| 维拉帕米 | 2             | 7   | 15.2 $\pm$ 4.3 | 27.9 $\pm$ 5.7 | 12.8 $\pm$ 2.1** |

2.5 Ost对蟾蜍离体坐骨神经动作电位的影响

制备蟾蜍离体坐骨神经标本, 于任氏液中稳定0.5 h, 用0.25 ms、2 Hz、2 倍阈电压强度的方波刺激坐骨神经近心端, 远心端通过引导电极与双线示波器连接, 以便观察动作电位。在位于刺激电极与引导电极之间的神经干上, 分别放置浸湿试药的小棉条, 观察用药前后动作电位的振幅。33例标本, 每组11例, 分别给予0.1% Ost、0.1% Ver 和溶剂对照液, 以给药前的动作电位振幅为100%, 分别计算给药后不同时间的相应百分率。结果见表5。

2.6 急性毒性实验

小鼠体重18~22 g, 相邻剂量比为0.75, iv 容量10 ml/kg, 采用序贯法计算出 Ost 的 iv LD<sub>50</sub> 为65.2 mg/kg。

3 讨论

我们曾报道蛇床子水提取物和总香豆素均有抗心律失常作用<sup>[8,9]</sup>, 而 Ost 是蛇床子中含量最高的一种羟基香豆素, 国外报道 Ost 的 N-乙炔吡咯酮共聚物对钙或乌头碱引起的大鼠心律失常有预防和治疗作用<sup>[10]</sup>。本研究结果不但证实了此点, 而且还

表5 Ost对蟾蜍坐骨神经动作电位振幅的影响( $\bar{X} \pm s$ )

| 组别   | 对照<br>(%) | 用药后 (%)     |              |              |              |               |
|------|-----------|-------------|--------------|--------------|--------------|---------------|
|      |           | 2           | 5            | 10           | 15           | 20(min)       |
| 溶剂对照 | 100       | 99 $\pm$ 3  | 99 $\pm$ 3   | 98 $\pm$ 4   | 96 $\pm$ 5   | 95 $\pm$ 5    |
| 蛇床子素 | 100       | 100 $\pm$ 0 | 96 $\pm$ 4*  | 89 $\pm$ 5** | 81 $\pm$ 9** | 73 $\pm$ 12** |
| 维拉帕米 | 100       | 97 $\pm$ 3  | 91 $\pm$ 5** | 83 $\pm$ 6** | 77 $\pm$ 8** | 72 $\pm$ 10** |

发现 Ost 对氯仿诱发的小鼠室颤有明显的预防作用,且能明显提高兔心室致颤阈。这些均表明 Ost 确有抗心律失常作用,并提示 Ost 是蛇床子水提取物和总香豆素发挥抗心律失常作用的主要活性成分。

已知乌头碱能使心肌细胞膜的快钠通道开放,加速  $\text{Na}^+$  内流,促使细胞去极化而致多源性异位节律<sup>[11]</sup>。Ost 能使乌头碱诱发的大鼠心律失常转为窦性节律,唯作用较苯妥英钠弱,这提示 Ost 对心肌细胞膜的快钠通道有一定的阻断作用。蟾蜍离体坐骨神经动作电位的振幅主要系  $\text{Na}^+$  内流所致, Ost 使其降低,这进一步表明 Ost 对  $\text{Na}^+$  内流有抑制作用。

研究资料表明对抗乌头碱诱发的心律失常,不仅对  $\text{Na}^+$  电流要有抑制作用,对  $\text{Ca}^{2+}$  电流也应有抑制作用<sup>[11]</sup>。本实验结果表明,钙通道阻断剂 Ver 和 Ost 对蟾蜍离体坐骨神经动作电位振幅的抑制程度大致相同,均能明显提高兔心室电致颤阈,并均可有效地对抗氯化钙诱发的大鼠心律失常。这些均提示 Ost 对钙通道有一定的阻断作用。

### 参考文献

- 1 向仁德,傅晓红.蛇床子化学成分的研究(I).中草药,1984,15(9):14
- 2 向仁德,王丹,傅晓红.蛇床子化学成分的研究

(II).中草药,1986,17(2):6

- 3 陈志春,王凤翔,姜红,等.蛇床子总香豆素的药理研究.中药通报,1986,11(2):50
- 4 陈志春,段晓波.蛇床子总香豆素止喘作用机理探讨.中国中药杂志,1990,15(5):48
- 5 谢华,李青南,黄连芳,等.蛇床子总香豆素对类固醇性骨质疏松的作用.中国药理学报,1994,15(4):37
- 6 上官珠,连其深,杨敬格,等.蛇床子总香豆素对中枢神经系统的抑制作用.赣南医学院学报,1992,12(1):10
- 7 张志祖,胡晓,周俐,等.蛇床子总香豆素的抗炎作用.赣南医学院学报,1995,15(2):87
- 8 张志祖,连其深,曾贻,等.蛇床子总香豆素的抗心律失常作用.中国中药杂志,1995,20(2):114
- 9 连其深,张志祖,曾贻,等.蛇床子水提取物的抗心律失常作用.中国中药杂志,1992,17(5):306
- 10 国家医药管理局中草药情报中心站编.植物药有效成分手册.北京:人民卫生出版社,1986,792~793
- 11 中国药学会编.药理学进展,心血管药理分册(1980).北京:人民卫生出版社,1981,136~157

收稿日期:1995-07-27

# Experimental Studies on the Anti-arrhythmia Effects of Osthol

Zhou Li, Shang-guan Zhu, Lian Qi-shen, Zhou Qing, Zeng Jing

(Department of Pharmacology, Gannan Medical College, Ganzhou 341000)

Xiang Ren-de, Han Ying, Zhang Xin-yong

(Nanjiang Institute of Materia Medica, Nanjing 210009)

**Abstract:** Osthol (Ost) was not only effective in preventing ventricular fibrillation induced by chloroform in mice and by calcium chloride in rats, but was effective in treating arrhythmia induced by aconitine in rats. Furthermore, Ost raised the threshold of ventricular fibrillation induced by electrical stimulation in rabbits. These results indicated that Ost exhibited anti-arrhythmia effects by blocking  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  channels to a certain extent.

**Key words:** Osthol, Ventricular fibrillation, Arrhythmia