

盐酸关附甲素的一般药理研究

王秋娟 吴玉林 张陆勇 后德辉 刘静涵 (中国药科大学, 南京 210009)

关附甲素(guan fu base A, GFA)是从关白附中提取的一种新型结构(二萜类生物碱)的抗心律失常药。已有研究表明它对多种实验性心律失常均有效^[1,2]。本文研究盐酸关附甲素(Guan fu base A hydrochloride, GFAH)对动物的神经系统, 心血管系统及呼吸系统的影响, 以提供临床用药参考。

1 材料

昆明种小鼠 20 ± 2 g, SD大鼠 220 ± 18 g, 猫 2.5 ± 0.5 kg及青紫兰兔 1.9 ± 0.3 kg, 由本校动物饲养室提供。盐酸关附甲素由本校植化教研室提供。

2 方法和结果

2.1 对神经系统的影响

2.1.1 对小鼠正常行为的作用

小鼠40只, 随机均分为4组, 每组♀♂各半。分别尾iv GFAH 35, 50 mg/kg及氯丙嗪2.5 mg/kg, 对照组给以等量生理盐水。按文献[3]观察给药前及给药后1 h内小鼠大体行为有无变化。结果表明GFAH 35, 50 mg/kg对小鼠正常行为无明显影响。而氯丙嗪使小鼠自发活动明显减少及步态不稳。

2.1.2 对小鼠步态协调性试验

小鼠40只随机均分为4组, 每组♀♂各半。尾iv GFAH 35, 50 mg/kg及氯丙嗪2.5 mg/kg, 对照组给以等量生理盐水。分别于给药后5 min测小鼠步态, 即利用 $38.5 \times 12.5 \times 30$ cm的Y型迷宫^[4], 在其底部铺上白纸, 分别于给药后5 min将小鼠两后足底涂于凡士林, 并使其在白纸上向前行走, 然后取出白纸, 用带色粉笔粉均匀撒在白纸上显示小鼠脚印。每个脚印的两肉垫的中心点为参照点, 记录小鼠两侧脚印的参照点连线的垂直距离(每只小鼠走6—7步, 选择6个垂直距离), 并计算均值, 求得lg sd²值, 与对照组比较。结果表明GFAH 35,

50 mg/kg (lg sd²值为 -1.72 ± 0.28 , -1.75 ± 0.27)与对照组(lg sd²值为 -1.86 ± 0.24)比较无明显差异($P > 0.05$), 而氯丙嗪组对小鼠步态协调有显著影响(lg sd²值为 -0.87 ± 0.22 , $P < 0.01$)。

2.1.3 对小鼠自发活动的影响

小鼠48只随机均分为4组, 每组♀♂各半。尾iv GFAH 35, 50 mg/kg及氯丙嗪2.5 mg/kg, 对照组给以等量生理盐水。分别每次将3只小鼠于给药后立即放入GJ-7902型三光道小鼠活动记录仪中, 使其适应5 min后测定小鼠10 min内的自发活动次数。结果表明GFAH 35, 50 mg/kg(活动次数为 182 ± 35 , 180 ± 22)与对照组(活动次数 188 ± 25)比较对小鼠自发活动无明显差异($P > 0.05$), 而氯丙嗪组小鼠自发活动明显少(18 ± 7 , $P < 0.01$), 可见二个剂量的GFAH不影响小鼠的自发活动。

2.1.4 对小鼠降低协调运动的影响——倾斜板法

按文献^[5]倾斜板法稍作改良。小鼠禁食4 h后置与于水平面呈 70° 的光滑木板上, 每次观察30 s内跌落情况, 选择连续放三次均不跌落小鼠40只, 随机均分为4组, 每组♀♂各半。分别尾iv GFAH 35, 50 mg/kg及氯丙嗪2.5 mg/kg, 对照组给以等量生理盐水。给药后按上述方法测定1, 3, 5, 10, 30, 60, 120, 180 min内各组小鼠的跌落率(放三次跌落二次为阳性), 按直接简化法统计。结果表明iv GFAH 35, 50 mg/kg 1—180 min内跌落率均为0%, 与对照组比较无差异($P > 0.05$), 而氯丙嗪组给药后1 min跌落率为60%, 3—180 min内均为100%, 与对照组比较跌落率明显增加($P < 0.05$, $P < 0.01$)。表明2个剂量的GFAH不影响小鼠协调运动。

2.1.5 对阈下剂量戊巴比妥钠的协同作用

小鼠40只随机均分为4组, 每组♀♂各半。分别尾iv GFAH 35, 50 mg/kg及氯丙嗪2.5 mg/kg, 对照组给以等量生理盐水。给药后5 min ip阈

下剂量的戊巴比妥钠 20 mg/kg, 以翻正反射消失为睡眠指标, 观察各组睡眠鼠数。结果表明 GFAH 二个剂量组均无 1 只鼠睡眠, 与对照组比较没有显著意义 ($P > 0.05$), 而氯丙嗪组 10 只鼠翻正反射均消失, 表明 GFAH 35, 50 mg/kg 与阈下剂量的戊巴比妥钠无协同作用。

2.1.6 对清醒兔脑电功率谱和频率分配的影响

兔 6 只, 用 2% 普鲁卡因溶液 2 ml 局麻, 切开颅骨表面皮肤, 用 30% H_2O_2 清创后, 在额顶部埋植皮层钢针电极, 无关电极埋于颅骨中心位置。30 min 后用 ND-82B 八道脑电图仪描记皮层电图(时间常数 0.3 s, 高频滤波 60 Hz), 并将脑电信号输入 APPLE-I 微机实时采样(采样时间间隔 10 ms, 每次采样时间 102400 ms), 每次数据分 20 段平均处理, 每段 256 个样点, 处理后打印出不同频率脑电的功率谱和频率分配, 兔耳缘 iv 生理盐水 1 min 后采样记录; 然后分别 iv GFAH 10, 20 mg/kg, 二次给药间隔 10 min, 于给药后 1, 5, 10 min 采样和记录脑电功率谱和频率分配, 并进行统计学处理。模拟人的脑电波, 将兔脑电亦分为“ $\delta, \theta, \alpha, \beta$ ”四个频率^[6], 其频率范围为 1—3, 4—7, 8—13, 14—20 Hz。结果表明给药后 1, 5, 10 min 清醒兔安静时额顶皮层 EEG 功率谱与给药前比较未见明显差异; 其功率主峰在 δ 频率范围, 为 δ 主频率功率。给药后 EEG 总功率和 δ 主频率均无明显变化 ($P > 0.05$), δ 主频率位置未见明显变动。给药后清醒兔安静时 EEG 频率分配与给药前比较, δ/e 及 $\delta/\theta + \alpha + \beta$ 无明显差异。结果表明 iv GFAH 10, 20 mg/kg 对清醒兔脑功能状态无显著影响。

2.2 对心血管系统的影响——对麻醉猫血压、心率及心电图的影响

猫 6 只 $\text{♀} \text{♂}$ 兼用。戊巴比妥钠 35 mg/kg ip 麻醉。记录颈总动脉血压, 用 ECG-6501 型心电图机测 I 导程心电图。股 iv GFAH 5 mg/kg, 以后每隔 20 min 分别注入 10, 15 mg/kg。每次注完后分别于 1, 5, 10, 15, 20 min 记录血压、心率及心电图。结果表明 iv GFAH 5 mg/kg 即引起心率减慢, 最低减慢达 18% ($P < 0.05$), 5 min 后逐渐回升。随剂量加大, 心率减慢也相应增加, 持续时间也延长。iv 不同剂量的 GFAH 只引起短暂的血压下降 (10—60 mmHg), 5 min 后逐渐回升。GFAH 5 mg/kg 即能延长 P-R 间期, 10 mg/kg

延长作用显著 ($P < 0.05$)。GFAH 5 mg/kg 使 Q-T 间期明显延长, 但 QRS 波宽没有明显延长。T 波宽度有所延长, 10 mg/kg 作用显著 ($P < 0.05$)。S-T 段也有延长, 但不显著。延长心电静息期, 15 mg/kg 时作用显著 ($P < 0.05$)。以上各项指标随剂量加大而作用加强。

2.3 对呼吸系统的影响——对麻醉大鼠呼吸频率和振幅的影响

大鼠 16 只, $\text{♀} \text{♂}$ 各半, 分为 GFAH 组和生理盐水对照组。乌拉坦 1.2 g/kg ip 麻醉。在剑突处穿线, 并连于张力换能器, 通过 LSM-2 型二道生理仪记录呼吸曲线。由股 iv 给药和等量生理盐水。首次给 GFAH 10 mg/kg, 间隔 30 min 分别注入 15, 20 mg/kg。每次给药后 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30 min 描记呼吸曲线, 计算出呼吸频率及幅度。结果表明 iv GFAH 10, 15, 20 mg/kg 对麻醉大鼠呼吸频率和幅度均无明显影响 ($P > 0.05$)。

3 讨论

iv GFAH 35, 50 mg/kg 对小鼠正常行为, 小鼠步态协调, 降低协调运动均无明显影响; 对小鼠自发活动亦无影响; 对阈下剂量的戊巴比妥钠也无协同作用。iv GFAH 10, 20 mg/kg 对兔脑电功率谱和频率分配无明显影响。iv GFAH 10, 15, 20 mg/kg 对麻醉大鼠呼吸频率和幅度均无明显影响。以上结果表明 GFAH 对神经系统和呼吸系统均无明显的副作用。iv 5, 10, 15 mg/kg GFAH 可引起麻醉猫短暂的血压下降, 但很快回复, 表明该药降压副作用较小。这三个剂量对麻醉猫有明显的减慢心率作用。心电图研究表明其可延长 P-R-Q-T 间期; 对 QRS 波宽无明显作用。Q-T 间期的延长是由于 S-T 段和 T 波宽度的延长。因此 GFAH 可以减慢房室传导, 延长复极持续时间。同时它能延长心电静息期; 即能降低窦房结的自律性。这些作用均在电生理实验中得到证实^[7-8]。

经 GFAH 的一般药理研究表明该药在药效剂量时对神经系统和呼吸系统无明显副作用, 而使心率减慢及心电图上的变化均有利于对抗和消除心动过速的心律失常。该药可成为副作用小的新型结构的抗心律失常药。

参 考 文 献

- 1 陈维洲、董月丽、张月芳等. 关附甲素 的抗心律

- 失常作用, 中国药理学报. 1983, 4:247.
- 2 王友群、苏玲、龚国清等. 关附甲素 抑制犬冠脉结扎引起的心律 失常. 药学学报, 1994, 29(2): 141.
- 3 徐淑云、卞如濂、陈修主编. 药理学 实验方法学 (第二版). 北京: 人民卫生出版社, 1991, 641—42
- 4 H. Steinberg, Euzabeth A. Anne McBride et al. Computer analysis, using a digitize, of ataxic mouse gait due to drugs. The journal of pharmacal method, 1989, 22(2): 107
- 5 徐淑云、卞如濂, 陈修主编. 药理学实验方法学. 北京: 人民卫生 出版社, 1989, 469—74
- 6 李德明、徐福立、宁玲玲. 樟柳碱对 清醒大鼠脑电功率谱, 频率分配 及相干函数的影响. 中国药理学报, 1985, 6(4):225
- 7 张陆勇、季惠芳、王秋娟等. 关附 甲素对心肌细胞电生理特性影响. 中国药科 大学学报, 1991, 22(6):354
- 8 张陆勇, 王秋娟、季慧芳等. 关附 甲素对慢反应动作电位的影响. 中国药科 大学学报, 1994, 25(2):109
- 收稿日期: 1995—07—10

General Pharmacological Study of GFAH

Wang Qiu-juan, Wu Yu-lin, Zhang Lu-yong, Hou De-hui, Liu Jing-han¹

(Department of Physiology, ¹Department of Phytochemistry, China

Pharmaceutical University, Nanjing 210009)

Abstract: It was found that GFAH (iv 35,50 mg/kg) had no obvious effects on the normal behaviour, coordination of gait, lowering coordinative motion and spontaneous activity in mice. It also had no coordinative effect on a subthreshold dose of sodium pentobarbital in mice. GFAH (iv 5,10,15 mg/kg) caused an obvious reduction of heart rate in anaesthetized cats, prolong P-R and Q-T intervals, but had no effect on QRS waves. They only caused the temporary decrease of the blood pressure. GFAH (iv 10, 15, 20 mg/kg) had no obvious effect on the rate and amplitude of respiration in anaesthetized rats.

Key words: Guan fu base A hydrochloride (GFAH), Coordinative motion, Reduction of heart rate, Electroencephalography (EEG)

(on page 14)