

盐酸关附甲素注射液对实验性心律失常的作用

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

摘要 关附甲素是从关白附子块根中提取的一种新生物碱。实验表明 IGFAH($50\mu\text{g/ml}$)对大鼠离体心脏结扎冠脉诱发的室性心律失常有明显的保护作用, IGFAH 3、6、12 mg/kg iv 能显著提高电刺激麻醉兔室室致颤阈值, IGFAH 13.4、16.8、21.0 mg/kg iv 能明显对抗 CaCl_2 -Ach 液诱发小鼠房扑(颤), 其 ED_{50} 为 12.4 ± 1.5 mg/kg。IGFAH 10、25、40 mg/kg iv 对乌头碱诱发的大鼠室性心律失常有明显的保护作用。IGFAH 小鼠 iv 的 LD_{50} 为 163.9 mg/kg, 其 96% 可信限为 151.9~176.7 mg/kg。

关键词 盐酸关附甲素注射液 抗心律失常作用 室性心律失常 致室颤阈 乌头碱 房扑(颤)

关附甲素是从黄花乌头——关白附子块根中提取的一种二萜类生物碱^[1,2]。它对多种实验性心律失常有明显的保护和治疗作用^[3,4]。本文实验证明盐酸关附甲素注射液(Injection of Guan-fu base A Hydrochloride, IGFAH)的抗实验性心律失常作用, 为临床应用提供实验依据。

1 材料

昆明种小鼠, SD 大鼠及青紫兰家兔由本校动物饲养室提供, IGFAH 100 mg/2 ml, 硝酸乌头碱, 盐酸奎尼丁由本校植化教研室提供, 利多卡因注射液是江苏泰兴县制药厂产品。

2 方法和结果

2.1 对大鼠离体心脏结扎冠脉诱发心律失常的保护作用

大鼠 15 只, 体重 197 ± 21 g, ♂ ♀ 兼用, 随机均分为对照组, IGFAH 组和利多卡因组。按 Langendorff 法进行大鼠离体心脏灌流, 通过张力换

能器将心舒缩张力曲线描记在 JL-3 型三道生理仪上。各组用通 O_2 洛氏液灌流 5 min, 其中 2 组换以含 IGFAH($50\mu\text{g/ml}$)和利多卡因注射液($\mu\text{g/ml}$)的洛氏液灌流 5 min, 然后用无损伤缝合针(连线 $4 \times 2/0$)结扎冠状动脉前降支起始部(相当于左心耳尖处), 观察结扎后 30 min 内出现室性心律失常的发生率。结果表明 IGFAH($50\mu\text{g/ml}$)对大鼠离体心脏结扎冠脉诱发的室速, 室颤均有明显的保护作用与盐酸利多卡因注射液组无明显差异(见表 1)。表明 IGFAH 对心肌缺血性心律失常有保护作用。

2.2 对兔心电致室颤阈的影响

兔 12 只, 体重 2.2 ± 0.2 kg, ♂ ♀ 各半。分为 IGFAH 组和利多卡因组。乌拉坦 1.2 g/kg 耳缘 iv 麻醉。人工呼吸下开胸暴露心脏, 并用顾氏心动杠杆连于张力换能器, 从 JL-3 型三道生理仪描记心舒缩张力曲线。将刺激电极置于心尖部(正极)与

Tab 1 Effects of IGFAH against the ventricular arrhythmia caused by ligation of coronary artery in isolated hearts of rats. N=5

Groups	Dose ($\mu\text{g/ml}$)	incidence(%)		
		VP	VT	VF
Control	0	100	100	60
IGFAH	50	60	0**	0*
Lidocaine	50	60	0**	0*

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (compared with control)

VP, Ventricular premature beat

VT, Ventricular tachycardia

VF, Ventricular fibrillation

房室交界处左侧(负极),并连于DCQ-2型刺激器,以波宽1 ms,频率20 Hz的方波刺激10 S,每隔2 min刺激一次,逐次增加刺激强度(mV)。测得兔心致室颤阈值作为对照值。然后,由兔耳缘静脉分别注入IGFAH或利多卡因注射液。不同剂量给药相隔10 min,于每次给药后5 min测定致颤阈,与给药前比较(见表2)。结果表明iv IGFAH和利多卡因注射液各3, 6, 12 mg/kg均能明显提高兔心致室颤阈值($P < 0.01$),且随剂量增大而作用加强。说明IGFAH对电刺激兔心引起的室颤有明显提高致颤阈作用,与利多卡因注射液无显著差异($P < 0.05$)。2组均在iv 12 mg/kg后30—40 min内致颤阈又回复至给药前水平。

Tab. 2 Effects of iv IGFAH on ventricular fibrillation threshold induced electrically in rabbits. N=6

Groups	Ventricular fibrillation threshold induced electrically (mV. $\bar{x} \pm S$)			
	Before	Dose(mg/kg)		
		3	6	12
IGFAH	9.8 $\pm$ 0.1	15.5 $\pm$ 1.1**	18.3 $\pm$ 1.4**	21.2 $\pm$ 1.6**
Lidocaine	9.7 $\pm$ 0.4	14.7 $\pm$ 2.4**	17.4 $\pm$ 2.2**	20.6 $\pm$ 2.3**

** $P < 0.01$ (compared with before)

2.3 对乌头碱诱发大鼠室性心律失常的保护作用

大鼠50只,体重238 $\pm$ 31 g,♂♀兼用,随机均分为5组。用1.2 g/kg乌拉坦ip麻醉后,分别从股静脉给以IGFAH 10, 25, 40 mg/kg,盐酸哌尼丁15 mg/kg,对照组iv等量生理盐水。2 min后用WSQ-A型微量输液器由颈外静脉恒速注入硝酸乌头碱溶液(1 $\mu\text{g}/0.2 \text{ ml/min}$),并由心电示

波器监视心电变化,并记录出现室早,室速,室颤时硝酸乌头碱的用量。结果表明高、中、低剂量的IGFAH能明显增加硝酸乌头碱诱发室早、室速、室颤的剂量,其作用随IGFAH的剂量加大而增强。说明iv IGFAH对乌头碱诱发的室性心律失常有明显保护作用(表3)。

Tab. 3 Effects of iv IGFAH on the aconitine induced-ventricular arrhythmia in rats. N=10. $\bar{x} \pm S$

Groups	Dose(mg/kg)	Amount of aconitine ($\mu\text{g/kg}$) to produce		
		VP	VT	VF
Gontrol		33.5 $\pm$ 3.3	28.4 $\pm$ 4.2	42.3 $\pm$ 5.4
IGFAH1	10	32.7 $\pm$ 3.2**	38.7 $\pm$ 2.6**	51.3 $\pm$ 5.4**
IGFAH2	25	43.8 $\pm$ 3.2**	49.5 $\pm$ 3.0**	65.0 $\pm$ 4.3**
IGFAH3	40	56.1 $\pm$ 5.4**	63.5 $\pm$ 4.8**	82.6 $\pm$ 8.3**
Quinidine	15	33.2 $\pm$ 3.2**	38.5 $\pm$ 2.3**	52.4 $\pm$ 6.8**

** $P < 0.01$ (compared with control)

2.4 对抗 CaCl_2 -ACh 液诱发小鼠房扑(颤)作用

小鼠60只♂♀各半,体重为 25 ± 2 g,随机均分为生理盐水组和5个不同剂量的IGFAH组(剂量比为0.85)。用戊巴比妥钠60 mg/kg ip麻醉后,小鼠尾静脉分别注入IGFAH及等量生理盐水。于给药1.5 min后,iv CaCl_2 -ACh液,容量为10 ml/kg (CaCl_2 6 mg/ml, ACh 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 临用前配制),于10 S内注完。用6501型心电图机记录I导程ECG,观察f或F波作为房扑(颤)的阳性指标。用药后不出现该波为有效,按直接简化法与对照组比较。用简化单位通用式计算 ED_{50} ^[5]。并算出治疗指数。结果表明IGFAH 13.4 mg/kg即能明显对抗 CaCl_2 -ACh液诱发小鼠房扑(颤),抑制40%。21 mg/kg完全对抗(表4),其小鼠iv ED_{50} 为 12.4 ± 1.5 mg/kg,治疗指数为13.2。

Tab. 4 Effects of iv IGFAH on antagonism of atrial flutter (fibrillation) induced by CaCl_2 -ACh in mice. N = 10

Groups	Dose (mg/kg)	incidence AF (0/0)	ED_{50} (mg/kg, $\bar{X} \pm s$)
Control		100	
IGFAH1	21.0	0**	12.4 ± 1.5
IGFAH2	16.8	30**	
IGFAH3	13.4	60*	
IGFAH4	10.8	70	
IGFAH5	8.6	80	

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (compared with control)

2.5 小鼠急性毒性

小鼠40只,♂♀各半,体重为 20 ± 2 g,随机均分成4组。IGFAH最高剂量为209.4 mg/kg,最低剂量为107.2 mg/kg,剂量比为0.8,尾iv后观察7 d内小鼠死亡数,按Bliss法求出小鼠iv的 LD_{50} 为163.9 mg/kg,95%可信限为151.9~176.7 mg/kg。

3 讨论

已有药理研究表明关白附子块根中提取的二萜类生物碱——关附甲素具有抗心律失常作用。本文实验表明其注射液也具有同样作用,与文献报道一致^[3,4]。研究结果表明IGFAH对大鼠离体心脏结扎冠脉诱发的室性心律失常有保护作用,能明显提高电刺激麻醉兔心室致颤阈值;能明显对抗 CaCl_2 -ACh液诱发小鼠房扑(颤);且对乌头碱诱发大鼠室性心律失常有明显的保护作用。IGFAH能对抗乌头碱诱发的心律失常,可能是其减少心肌快反应细胞 Na^+ 内流而产生作用;且对大鼠离体心脏冠脉结扎有保护作用,可能是其降低兴奋传导,使心肌缺血部位产生异位节律减少。它能对抗 CaCl_2 -ACh液诱发小鼠房扑(颤),表明对室上性心律失常也有效。文献^[6,7,8]对其作用机制进行了探讨。因此IGFAH很可能成为一种新类型结构的广谱抗心律失常药。

参考文献

- 1 高宏瑾、岳风光、朱任宏·中国乌头的研究X. 关白附子的新生物碱、药学报, 1966, 13(3), 186
- 2 刘静涵, 王洪斌, 高耀良等·中国乌头之研究—XVI 关白附子中的新生物碱(2). 中草药, 1981, 12(3), 1
- 3 后德辉, 李玲, 王秋娟等·关附甲素对实验性心律失常的作用, 南京药学院学报, 1981, (2), 68
- 4 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, 427
- 5 徐叔云, 卞如濂, 陈修主编·药理学实验方法学, 北京: 人民卫生出版社, 1982, 400
- 6 章鲁, 顾培莹, 赵文宝等·关附甲素对犬浦肯野氏纤维动作电位的作用·中国药理学报, 1986, 7, 234
- 7 张陆勇, 季慧芳, 王秋娟等关附甲素对心肌细胞电生理特性的影响·中国药科大学学报, 1991, 22, 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, 1994—12—13

The Effect of Injection Guan Fu Base A Hydrochloride (IGFAH) on
Experimental Cardial Arrhythmias

Wang Qiu-juan, Zhang Lu-yong et al.

(Department of Physiology, Department of Phytochemistry, China
Pharmaceutical University, Nanjing 210009)

Abstract Guan-fu base A is a new alkaloid isolated from the root of Aconitum Coreanum. Results showed that IGFAH (50 ug/ml) had obviously protective effect against the ventricular arrhythmia caused by ligation of coronary artery in isolated hearts of rats. The ventricular fibrillation threshold to electrical stimulation was markedly elevated in anesthetized rabbits by given IGFAH (3,6, 12 mg/kg iv). IGFAH (13.4, 16.8, 21.0 mg/kg iv) could antagonize atrial flutter (fibrillation) induced by CaCl_2 -Ach in mice markedly with ED₅₀ of 12.4 ± 1.5 mg/kg. An intravenous dose 10,25,40 mg/kg of IGFAH had significant protective effect against the aconitine-induced ventricular anhythmia in rats.

Key words Injection Guan-fu Baase A Hydrochloride (IGFAH); antiarrhythmic activity, ventricular arrhythmia, ventricular fibrillation threshold, aconitine, atrial flutter (fibrillation)