

乌头碱致蟾蜍心律失常和抑制心脏收缩作用的毒性分析

潘群皖<sup>1</sup> 汪萌芽<sup>2</sup> (芜湖 241001 皖南医学院生理教研室<sup>1</sup>; 芜湖 241001 皖南医学院细胞电生理室<sup>2</sup>)

摘要 目的: 分析乌头碱(Ac)致心律失常和抑制心脏收缩的毒性作用。方法: 用  $0.01 \sim 100 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  Ac 灌流蟾蜍心脏, 观察 Ac 抑制蟾蜍心脏收缩和致心律失常的量-效反应。结果: Ac 抑制心脏收缩作用早于致心律失常。随浓度加大, 心脏收缩的抑制率增强(F 测验,  $P < 0.01$ ), 室早和室颤潜伏期以及心抑潜伏期缩短, 平均抑制速率加快, 半平衡时间缩短。结论: Ac 抑制心脏收缩和致心律失常具有明显的量反应和时反应量-效关系。

关键词 乌头碱; 毒性分析; 量-效关系; 心脏; 蟾蜍

Virulence analysis of aconitine in action of inducing toad arrhythmia and inhibiting heart contraction

Pan Qunwan<sup>1</sup> (Pan QW), Wang Menya<sup>2</sup> (Wang MY) (Wuhu 241001 Department of Physiology WNM C<sup>1</sup>; Wuhu 241001 Cell Electrophysiology Lab WNM C<sup>2</sup>)

ABSTRACT OBJECTIVE: To analyze Aconitine (Ac)'s effects to induce arrhythmia and inhibit heart contraction. METHODS: By infusion of toad hearts in vitro with  $0.01 \sim 100 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  Ac, dose-response relationship is observed. RESULTS: The study indicated that inhibitory action of Ac in toad heart contraction was ahead of inducing arrhythmia, the high Ac concentration was, the larger the depressive action ( $F$  test  $P < 0.01$ ), the shorter the latency time of arrhythmia (VPB and VF) and depressive action of heart, the quicker the average inhibiting rate, and the shorter the half equilibrium time were. CONCLUSION: All of these showed significantly existence of the GDRR and the TDRR.

KEY WORD Aconifine, Virulence analysis, Dose-response relationship, heart, toad

据有关文献报道, 乌头碱(Ac)有较强的抑制动物呼吸和致心律失常双重作用。本课题组在抗心律失常研究中, 经常观察到 Ac 在致心律失常的同时, 不同程度地对心脏收缩产生抑制作用, 且存在着明显的量反应和时反应量-效关系。为此, 笔者利用蟾蜍离体心脏标本灌流技术, 对 Ac 致心律失常的毒性作用进行了剂量分析, 并对 Ac 抑制心脏收缩作用的量-效关系作了专一的研究, 现将结果报道如下:

1 材料

- 1.1 药品: Ac, E Merk 药厂出品, 分子量为 645.72。用分析纯无水乙醇按 1:28 溶解 AC, 再配成  $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  浓度备用。
- 1.2 仪器: SJY-3000 三道生理记录仪(开封科仪厂产)。WCB-78A 电子微量蠕动泵(浙江新昌国泰仪器厂产)。

表 1 不同浓度 Ac 致蟾蜍心律失常的作用( $\bar{x} \pm s$ )

| Ac 浓度( $\text{mol} \times \text{L}^{-1}$ ) | $0.01 \times 10^{-5}$ | $0.1 \times 10^{-5}$ | $1 \times 10^{-5}$ | $3 \times 10^{-5}$ | $10 \times 10^{-5}$ | $100 \times 10^{-5}$ |
|--------------------------------------------|-----------------------|----------------------|--------------------|--------------------|---------------------|----------------------|
| n                                          | 11                    | 9                    | 7                  | 5                  | 6                   | 5                    |
| 抑制率(%)                                     | $15.75 \pm 2.82$      | $39.38 \pm 9.55$     | $74.92 \pm 13.68$  | $100 \pm 0$        | $100 \pm 0$         | $100 \pm 0$          |
| 心率失常发生率(%)                                 | 27                    | 44                   | 71                 | 100                | 100                 | 100                  |
| 室早潜伏期(mm)                                  | $14.7 \pm 1.45$       | $8.33 \pm 1.41$      | $5.96 \pm 0.35$    | —                  | —                   | —                    |
| 室颤潜伏期(s)                                   | —                     | —                    | —                  | $172 \pm 19$       | $141 \pm 48$        | $52 \pm 6$           |

2.2 Ac 抑制心脏收缩曲线的分析 同上方法, 记录 7 种 Ac 浓度的蟾蜍心脏收缩反应曲线, 由曲线可知, 在  $0.1 \sim 3.0 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  浓度, Ac 有先增强, 后抑制心脏收缩的效应, 尤以  $1.0 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  浓度显著。在  $10 \sim 100 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  浓度, 无先增强效应, 仅表现为抑制心脏效应。

2 方法和结果

2.1 Ac 致蟾蜍心律失常的剂量分析 选 60~80g 蟾蜍 43 只, 采用 Straub 法制备离体心脏标本。蛙心夹通过张力换能器接三道记录仪, 描记心脏收缩曲线, 细铜丝缠绕心脏尖部和底部, 同步记录 ECG, 监测心率失常发生。用前后对照, 分别观测不同浓度时的两者变化。结果见表 1。在  $3 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  以下浓度仅出现频繁性室早, 在此浓度以上, 出现室颤, 并使心脏收缩抑制率(用药前收缩张力-最大抑制时收缩张力/用药前收缩张力  $\times 100\%$ ) 达 100%。方差齐性检验后, 经 F 值分析各浓度组间心率失常发生率, 室早和室颤潜伏时间具有非常显著性意义(两者均  $P < 0.01$ ), 表明心率失常发生率, 室早和室颤潜伏时间具有明显的浓度依赖性。

2.3 Ac 抑制心脏收缩作用的量反应量-效关系 用 9 种浓度 Ac, 分别对 Straub 法制备的 60 只蟾蜍离体心脏灌流, 观察 Ac 不同浓度对心脏收缩的抑制率, 结果见表 2。Bartlett 法显示  $0.01 \sim 3 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  浓度时各组抑制率方差不齐( $P < 0.01$ ), 经 F 值检验各浓度组抑制率具有非常显著性差异

( $P < 0.01$ )。抑制率( $Y$ )与对数浓度( $X$ )直线回归方程为  $Y = 43.22 + 32.22X$  ( $P < 0.01$ ),  $r = 0.973$ 。

表 2  $A_c$  抑制心脏收缩作用的量效关系 ( $\bar{x} \pm s$ )

| $A_c$ 浓度<br>( $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) | $n$ | 抑制率<br>(%)       | 潜伏期<br>(s)       | 达峰时间<br>(s)         | 平均抑制速率<br>(g/s)    | 半平衡时间<br>(s)        |
|--------------------------------------------------|-----|------------------|------------------|---------------------|--------------------|---------------------|
| $0.01 \times 10^{-5}$                            | 8   | $15.75 \pm 2.82$ | $339.00 \pm 128$ | $647.50 \pm 280.24$ | $0.0014 \pm 0.001$ | $245.50 \pm 117.69$ |
| $0.03 \times 10^{-5}$                            | 6   | $29.92 \pm 9.55$ | $271.66 \pm 91$  | $695.00 \pm 142.65$ | $0.0017 \pm 0.001$ | $203.67 \pm 82.93$  |
| $0.1 \times 10^{-5}$                             | 8   | $39.38 \pm 4.21$ | $168.75 \pm 35$  | $713.38 \pm 264.26$ | $0.0024 \pm 0.001$ | $179.25 \pm 96.66$  |
| $0.3 \times 10^{-5}$                             | 6   | $47.67 \pm 4.23$ | $121.67 \pm 39$  | $780.00 \pm 151.39$ | $0.0027 \pm 0.001$ | $170.67 \pm 87.06$  |
| $1.0 \times 10^{-5}$                             | 6   | $74.92 \pm 13.6$ | $119.00 \pm 20$  | $731.67 \pm 123.84$ | $0.0057 \pm 0.002$ | $159.67 \pm 57.71$  |
| $3.0 \times 10^{-5}$                             | 6   | $100 \pm 0$      | $108.33 \pm 42$  | $396.00 \pm 58.31$  | $0.0120 \pm 0.003$ | $121.33 \pm 51.67$  |
| $10 \times 10^{-5}$                              | 6   | $100 \pm 0$      | $105.33 \pm 47$  | $215.33 \pm 123.27$ | $0.0360 \pm 0.042$ | $94.33 \pm 63.98$   |
| $30 \times 10^{-5}$                              | 6   | $100 \pm 0$      | $65.54 \pm 33.4$ | $97.33 \pm 42.74$   | $0.0650 \pm 0.034$ | $36.33 \pm 39.32$   |
| $100 \times 10^{-5}$                             | 8   | $100 \pm 0$      | $0.81 \pm 0.53$  | $9.63 \pm 1.77$     | $0.460 \pm 0.12$   | $16.25 \pm 10.93$   |

2.4  $A_c$  抑制心脏收缩作用的时反应量—效关系 对 9 种  $A_c$  浓度抑制心脏的潜伏期, 达峰时间 (抑制开始至最大抑制时所需时间), 平均抑制速率 (心抑制张力与达峰时间之比) 和半平衡时间 (抑制开始至最大抑制一半所需时间) 进行观察, 结果见表 2。统计分析 ( $F$  检验) 表明, 各剂量组间潜伏时间具有非常显著性差异 ( $P < 0.01$ ), 潜伏期 ( $Y$ ) 与对数浓度 ( $X$ ) 直线回归方程为  $Y = 214.33 - 70.24X$  ( $P < 0.01$ ),  $r = 0.93$ 。达峰时间在低浓度  $A_c$  时有逐渐增强趋势, 在高浓度时则明显缩短。平均抑制速率随浓度加大而增强, 半平衡时间随浓度加大而缩短。达峰时间, 平均抑制速率和半平衡时间各浓度组间的差异具有非常显著性意义 (均为  $P < 0.01$ )。平均抑制速率与浓度, 半平衡时间与对数浓度的直线回归方程分别为  $Y = 0.07 + 0.001X$  ( $P < 0.01$ ),  $r = 0.9843$ ;  $Y = 190.37 - 54.48X$  ( $P < 0.01$ ),  $r = 0.9806$ 。

3 讨论

$A_c$  致心律失常常见于大鼠实验模型。 $A_c$  致蟾蜍心律失常及其量—效关系尚未见报道。用蟾蜍心脏致心律失常, 是抗心律失常研究的简捷方法之一。本研究表明, 在  $3 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  以下浓度, 仅可引发室早, 高于此浓度可诱发室颤。两者均呈现量—效关系。本研究资料对用  $A_c$  制做心律失常

实验模型, 具有参考价值。

$A_c$  致心律失常时, 对心脏收缩有何影响的研究很少。本研究利用蟾蜍心脏灌流方法, 对  $A_c$  抑制心脏收缩作用进行了量效关系分析。在  $0.01 - 3 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  浓度, 心肌抑制作用随浓度加大而增强, 呈现明显的浓度依赖性, 随浓度增加而频发室早。总体观察是先抑制心脏收缩, 后出现心律失常, 高于此浓度, 心脏收缩明显被抑制, 并在室早基础上继发室颤的发生, 最终产生完全性收缩抑制。

$A_c$  对心脏收缩的抑制作用也存在着时反应量—效关系, 表现为随浓度加大, 心脏抑制的潜伏期和半平衡时间缩短, 平均抑制速率增强。在  $0.1 - 3 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  浓度时,  $A_c$  有最初略增强, 然后再抑制心脏收缩的效应, 尤其在  $1.0 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  浓度明显, 故出现达峰时间的搏动。上述时反应现象符合本作者所提时反应量—效关系具有相对普遍性的观点。鉴于上述, 可推测  $A_c$  抑制心脏收缩作用来自两个方面: 在低浓度时, 可能是通过抑制心肌收缩力, 使心脏收缩减弱; 在高浓度时, 则可能是通过抑制心肌收缩力和继发室颤, 使心脏收缩完全抑制。