

克班宁急性毒性与抗心律失常活性的初步研究

马云淑,武鸿萍,张壮丽(云南中医学院,云南 昆明 650200)

摘要:目的 研究克班宁 (crebanine, Cre) 的急性毒性与抗心律失常作用。方法 以改良寇氏法考察小鼠静注 LD₅₀, 以 BaCl₂ 致大鼠心律失常模型观察 Cre 的治疗与预防作用。结果 LD₅₀ 为 9.382mg/kg, 95% 可信限为 8.314 ~ 10.600mg/kg; 治疗组与预防组 iv Cre 2.5mg/kg 可使大鼠恢复窦律, 与对照 (生理盐水) 组相比, 差异有显著性意义。结论 Cre 有一定的毒性, 对大鼠实验性心律失常具有治疗与预防作用。

关键词: 克班宁; 抗心律失常; 急性毒性; 治疗; 预防

中图分类号: R285.5 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2005)05-0369-02

Acute toxicity and antiarrhythmia effect of crebanine

MA Yun-shu, WU Hong-ping, ZHANG Zhuang-li (Yunnan College of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650200, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study acute toxicity and antiarrhythmia effect of crebanine. **METHODS** Intravenous LD₅₀ of mice was investigated by improved Kriber's method. The therapeutic and preventative effects of crebanine were observed in the model of BaCl₂ induced antiarrhythmia in rats. **RESULTS** LD₅₀ of mice was 9.382mg/kg, 95% CL was 8.314 ~ 10.600mg/kg. Compared the control (NS) group with the test groups which had been given crebanine 2.5mg/kg (iv), it showed obviously recovering sinus rhythmia effect, and the difference between the test and the control (NS) groups was significant. **CONCLUSION** Cre has certain toxicity in mice, and the effect of antiarrhythmic in rats.

KEY WORDS: crebanine; antiarrhythmia; acute toxicity; therapy; prevention

从千金藤属植物地不容中提取而得的 crebanin (Cre), 已通过初步抗动物性心律失常的研究, 具有较好的抗心律失常作用, 其给药剂量系据小鼠 ipLD₅₀ 25mg/kg^[1] 的 1/5 折算得 5mg/kg^[2]。Cre 小鼠 ivLD₅₀ 尚未见报道。本实验即对 Cre 进行小鼠 ivLD₅₀ 实验研究, 并根据所得结果将剂量折算, 进行抗心律失常研究, 以观察在剂量减小的情况下 Cre 的抗心律

失常作用效果。

1 药品、仪器与动物

Cre 盐酸盐, 云南中医学院药剂教研室精制而得, 本实验所用为其 0.25% 的生理盐水溶液; 利多卡因注射剂, 批号 010201, 第四军医大学制药厂生产, 生理盐水稀释; 氯化钡 (BaCl₂): 分析纯, 批号 730103, 成都化学试剂厂生产; 水合氯

基金项目: 云南省自然科学基金重点项目。项目批准号: 2002C0006Z

作者简介: 马云淑 (1966—), 女, 汉族, 云南文山山人, 云南中医学院中药系副教授, 硕士学位, 研究方向中药制剂

醛:药用,批号 20010201,北京朝阳区八里庄化工制药厂生产。
ECG-6511 型心电图机,日本 nihon kohden 公司生产。
昆明种小鼠,云南省动物所提供,合格证号:云动管字
[2001]013;大鼠,昆明医学院,清洁级。

2 实验方法与结果

2.1 Cre 小鼠静脉注射 LD₅₀

2.1.1 将 9 只小鼠随机分为 3 组,组间给药剂量比值为 1:0.7,找出引起动物 0% (Dn)和 100% (Dm)死亡的剂量,以便安排正式实验。

结果: Dn≈ 6.144mg/kg, Dm≈ 20mg/kg。

2.1.2 在 6.144~20mg/kg 间设 6 个剂量组,每组 10 只小鼠,雌雄各半,组间剂量比值为 1:0.8。结果:小鼠尾部静脉注射 Cre 后,立即出现跳跃、竖尾和惊厥,最后强直窒息死亡。用改良寇氏法计算得 LD₅₀为 9.382mg/kg, LD₅₀的 95%可信限为 8.314~10.600mg/kg。

2.2 Cre 对 BaCl₂致大鼠心律失常的作用

2.2.1 治疗作用 大鼠 24 只,雌雄兼用,体重 (234±34) g,随机分为三组。ip10%水合氯醛 300mg/kg 麻醉,仰位固定。记录正常 II 导联心电图,于舌下静脉按 6.8mg/kg 的剂量快速注入 0.4%氯化钡。记录 II 导联心电图,待出现心律失常后 3min,治疗组 ivCre2.5mg/kg,对照组 iv 等容积生理盐水 (NS),阳性对照组 iv 利多卡因 (lidocaine) 4mg/kg,记录 II 导联心电图。观察 20min 内各组转为窦性节律的鼠数和转律后维持时间大于 20min 的鼠数,并进行比较。结果见表 1。

表 1 Cre 对 BaCl₂致大鼠心律失常的治疗作用

Tab 1 Therapeutic and preventative effect of crebanin in BaCl₂-induced antiarrhythmia in rats

组 别	鼠数	恢复窦律 鼠数	维持窦律 超过 20min 鼠数
治疗作用			
生理盐水	8	1	1
克班宁	8	8 [△]	2
利多卡因	8	8 [△]	3
预防作用			
生理盐水	8	1	0
克班宁	8	7 [*]	1

注:采用四格表“直接机率计算法”进行显著性检验。与生理盐水组比较, [△] P<0.01, ^{*} : P<0.05

Note: “Method of directed probability calculation” of four lattice table was used to make significance tests. Compared with NS groups, [△] P<0.01, ^{*} : P<0.05

结果表明, Cre 和利多卡因均能使大鼠在给完药后立即转为窦律,且疗效基本相近。仅有少数 (2 或 3 只)能维持窦律 20min 以上。

2.2.2 预防作用 大鼠 16 只,雌雄兼用,体重 (234±34) g,

随机分为三组, ip10%水合氯醛 300mg/kg 麻醉,仰位固定。记录正常 II 导联心电图,于舌下静脉预防组按 2.5mg/kg 快速注入 Cre,对照组注入与 Cre 组等容积的生理盐水 (NS),待 3min 后快速注入 BaCl₂ 6.8mg/kg,记录 II 导联心电图,观察 20min 内心律的变化情况。结果见表 1。

结果表明, Cre 组有 7 只大鼠在观察时间内能恢复窦律,其中有 1 只始终未出现心律失常,其余均在 iv BaCl₂后 3min 内出现心律失常,随后 1~7min 内均转为窦律,而后再出现短暂反复,但最后均能恢复窦律。

3 讨论

3.1 有关 ivCre 的急性毒性试验,目前尚无的报道。结果表明, ivLD₅₀比 ipLD₅₀ 剂量小得多,说明 Cre 有一定毒性。预实验中发现相同剂量的 Cre,对小鼠体重大者比体重小者耐受性差,提示可能因体重大者所折算的实际给药剂量大,而其机体的耐受能力不一定与其体重成正比。

3.2 实验给药剂量 2.5mg/kg,是据前期实验大鼠治疗剂量,即小鼠 ipLD₅₀25mg/kg^[1]的 1/5 折算而得的 5mg/kg (未折算成大鼠剂量)^[2],以及本实验结果小鼠 ivLD₅₀9.382mg/kg 综合确定的,是前期实验治疗剂量的一半,但治疗指数仍较小,需进行深入实验以确定安全而有效的治疗剂量。

3.3 据文献^[3]介绍,通常 BaCl₂引起心律失常的 iv 给药剂量为 4mg/kg,但因大鼠品种、来源不同,引起大鼠心律失常的 BaCl₂给药剂量可能有所不同。如据文献^[4,5]报道, BaCl₂用量可为 3mg/kg 或 13mg/kg,本实验经多次摸索,确定最佳剂量为 6.8mg/kg。

3.4 本实验证明, Cre 对 BaCl₂所致的心律失常确有良好的治疗作用,据以前的研究^[2], iv Cre 5mg/kg 对抗 BaCl₂致心律失常作用强于 Lid,多数大鼠均能在 20min 内维持窦律;而在 2.5mk/kg 的剂量下对 BaCl₂致大鼠心律失常的作用仍很明显,效果接近 Lid。Cre 抗心律失常作用的机理尚有待进一步深入研究。

参考文献

[1] 李淑仪,杨秀英,王芳材.克班宁药理活性的初步研究[J].中草药,1989,20(3):38.
[2] 淤泽溥,马云淑,赵子仙,等.克班宁的抗心律失常作用[J].中国中药杂志,1992,17(11):685.
[3] 徐叔云,卞如濂,陈修.药理实验方法学[M].北京:人民卫生出版社,1982:758.
[4] 赵德化,杨晓敏.右旋盐酸异紫堇定的抗心律失常作用[J].中国药理学报,1986,7(2):131.
[5] 李增①,田凤居,吴秀英.广枣总黄酮抗心律失常作用[J].中国药理学报,1984,5(4):251.

收稿日期:2004-01-06