

阿司咪唑对小鼠心脏的急性毒性研究

郑卫红,钱京萍,陈超(三峡大学三峡天然药物重点实验室,湖北 宜昌 443003)

摘要:目的 通过观察小鼠心电图的变化,研究阿司咪唑对心脏的急性毒性,了解其致心律失常的类型,推测其致心律失常的机制。方法 用不同剂量的阿司咪唑对小鼠灌胃,分别记录不同时间的心电图变化。结果 阿司咪唑使多数小鼠心率减慢,P-R间期和Q-T间期延长,随剂量增加,甚至可引起完全性房室传导阻滞和窦性停搏。少数情况也会出现窦性、室性心动过速等快速性心律失常。结论 阿司咪唑可引起小鼠多型性心律失常,其中以缓慢性心律失常为主,并呈剂量依赖性。

关键词:阿司咪唑;心脏;心律失常

中图分类号:R976;R965

文献标识码:A

文章编号:1007-7693(2004)06-0434-04

Study the acute toxicity of astemizole on heart in mice

ZHENG Wei hong, QIAN Jing ping, CHEN Chao(*Three Gorges University, Natural Drug Laboratory of Three Gorges, Yi Chang 443003, China*)

ABSTRACT:OBJECTIVE To study the acute toxicity on heart and the arrhythmia types caused by astemizole via studying the change of electrocardiogram (ECG) in mice. **METHOD** Recording the ECG of mice in different time after they were administered with astemizole in different dose in different time. **RESULTS** astemizole could slower the heart rate of mice, prolong P-R and Q-T

作者简介:郑卫红,女,1968.3出生,药理学副教授,此项目为三峡大学青年科学基金资助项目。

interphase ,even arise the complete AV block and sinus beat stop with the dose increase . However , the sinus and ventricular tachycardia also appear occasionally . **CONCLUSION** The astemizole can cause various arrhythmia in dose dependent manner , the majority of which are slow arrhythmia .

KEY WORDS :astemizole ; heart ; arrhythmia

阿司咪唑(astemizole , AST) 为第二代长效组胺 H₁ 受体拮抗剂 ,属六氢吡啶类化合物 ,不通过血脑屏障 ,无中枢镇静和抗胆碱能作用 ,临床上主要用于治疗过敏性疾病 。但随着它在临床的广泛应用 ,不良反应也逐渐增多 ,尤其是它对心脏的不良反应已多有报道^[1] 。过量服用 AST 可能引起室性早搏 ,Q-T 间期延长 ,房室传导阻滞 ,尖端扭转性室性心动过速等 ,严重者甚至引起死亡^[2] 。且单独使用治疗剂量(10 mg , po ,tid) ,也有致心律失常的报道^[3] 。为探明其对心脏毒性的机制 ,本实验通过观察它对小鼠心电图的影响 ,研究其急性毒性 ,了解其引起心律失常的特点和类型 。

1 材料与方法

1.1 药物

AST ,西安杨森制药有限公司出品 ,批号 020115192 。

1.2 仪器

ECG-6511 型心电图机 ,上海光电医用电子仪器有限公司出品 ;Pclab-3804 生物医学信号采集处理系统 ,北京微信斯

表 1 不同剂量 AST 灌胃后 30 min 时小鼠的心电图变化($\bar{x} \pm s$)

组别	n	药物	剂量 (mg/ kg)	心率 (次/ min)	P-R 间期 ($\times 10^{-2}$ s)	Q-T 间期 ($\times 10^{-2}$ s)
对照组	10	NS	-	534.6 $\pm$ 62.9	3.68 $\pm$ 0.40	2.98 $\pm$ 0.36
小剂量组	10	AST	40	509.9 $\pm$ 71.9 ³⁾	4.36 $\pm$ 0.94	3.05 $\pm$ 0.36 ³⁾
中剂量组	10	AST	90	433.4 $\pm$ 85.3 ^{1,2)}	4.36 $\pm$ 0.76	3.56 $\pm$ 0.43 ^{1,3)}
大剂量组	10	AST	120	358.5 $\pm$ 47.2 ¹⁾	5.08 $\pm$ 0.10 ¹⁾	5.32 $\pm$ 0.37 ¹⁾

注 :与对照组比较¹⁾ $P < 0.01$;与大剂量组比较²⁾ $P < 0.05$,³⁾ $P < 0.01$

Note :compare with control group¹⁾ $P < 0.01$;compare with high-dose group²⁾ $P < 0.05$,³⁾ $P < 0.01$

2.2 不同剂量 AST 灌胃后不同时间段小鼠心电图的变化

继续观察中 ,大剂量组灌胃后 3h 内小鼠心电图的变化 。结果显示 ,两剂量组均于用药后 30 min 即开始出现异常心律 ,并随时间推移发生异常心律的比率不断增加 ,因心律失常而引起死亡的例数也不断增多 。其中发生房室传导阻滞和窦性心动过缓等慢速性心律失常的比率最高 ,少数情况也有窦性或室性心动过速等快速性心律失常 。而用生理盐水灌胃的小鼠 ,麻醉后 ,在麻醉状态的 2h 内无一例发生异常心律 ,但随着时间的推移 ,麻醉 60 min 后小鼠逐渐清醒 ,心率也逐渐变快 ,麻醉后 90 min 和 120 min 时的心率较 30 min 时的明显加快 。说明该剂量麻醉药能使小鼠心率减慢 ,但不引起心律紊乱 ,而 AST 可使小鼠出现心律失常 ,并表现为多型性心律失常的特点 ,这与文献报道的其对人的心脏影响一致^[1,2] 。从发生时间上看 ,小鼠发生心律失常多在服药后 60 min 左右 ,并持续 2h 以上 。将中剂量组(90 mg/ kg)与大剂量

达科技发展有限公司出品 。

1.3 方法

取健康 30 ~ 40g 雌性昆明小鼠 ,分为 4 组 ,分别用生理盐水(0.1 mL/10g) 和不同剂量的 AST 灌胃(40 ,90 ,120 mg/ kg) ,25 min 后 ,用 0.4 %戊巴比妥钠 0.1 mL/10g 麻醉 ,分别于灌胃后 30 ,60 ,90 ,120 ,150 ,180 min 记录其心电图 ,观察并分析其心电图变化 。

2 结果

2.1 不同剂量 AST 灌胃后 30 min 小鼠的心电图变化

本实验主要观察给药后 30 min 时小鼠心电图的变化 ,结果发现其心率、P-R 间期和 Q-T 间期均随药物剂量的增大而出现明显的变化 。心率随药物剂量增大而逐渐减慢 ,中剂量组和大剂量组与对照组比较有显著性差异 ;P-R 间期、Q-T 间期也均随剂量增加而逐渐延长 ,并有显著性差异 。此结果表明 ,AST 可明显减慢窦性心率 ,影响房室传导及心室肌的除极和复极过程 ,并呈剂量依赖性 。见表 1

组(120 mg/ kg) 比较发现 ,随剂量增大完全性房室传导阻滞的发生比率和 3h 内的死亡率均明显升高 。说明 AST 对小鼠心脏毒性的作用呈明显剂量依赖性 。见表 2 ~ 表 4 。此外 ,我们还发现 AST 可使小鼠的唾液分泌明显增多这一现象 (对照组没有这种现象) 。

表 2 麻醉药对小鼠心电图的影响($\bar{x} \pm s$)

麻醉后时 间(min)	n	正常心 律例数	出现异常心 律的例数	心率 (次/ min)	死亡 例数
30	10	10	0	534.6 $\pm$ 62.9	0
60	10	10	0	566.79 $\pm$ 53.42	0
90	10	10	0	795.56 $\pm$ 89.96 ¹⁾	0
120	10	10	0	822.07 $\pm$ 72.98 ¹⁾	0

注 :与麻醉后 30 min 时比较¹⁾ $P < 0.01$

Note :compare with 30 min¹⁾ $P < 0.01$

表 3 中剂量 AST 灌胃后不同时间内引起小鼠心律失常情况(n =23)

Tab 3 The arrhythmia types after irrigating with medium dose of AST in mice (n =23)

用药后时间 (min)	正常心律 例数及比率(%)	异常心律			死 亡例数 及比率(%)
		不完全房室传导阻 滞例数及比率(%)	完全房室传导阻 滞例数及比率(%)	其他类型失常 例数及比率(%)	
30	14(60 .9 %)	4(17 .4 %)	1(4 .3 %)	4(17 .4 %)	0
60	1(4 .3 %)	13(56 .5 %)	3(13 %)	1(4 .3 %)	5(21 .7 %)
90	1(4 .3 %)	13(56 .5 %)	1(4 .3 %)	1(4 .3 %)	7(30 .4 %)
120	1(4 .3 %)	13(56 .5 %)	0	1(4 .3 %)	8(34 .8 %)
150	0	11(47 .8 %)	2(8 .7 %)	2(8 .7 %)	8(34 .8 %)
180	0	11(47 .8 %)	1(4 .3 %)	2(8 .7 %)	9(39 .1 %)

表 4 大剂量 AST 灌胃后不同时间内引起小鼠心律失常情况(n =18)

Tab 4 The arrhythmia types after irrigating with high dose of AST in mice . (n =18)

用药后时间 (min)	正常心律 例数及比率(%)	异常心律			死 亡例数 及比率(%)
		不完全房室传导阻 滞例数及比率(%)	完全房室传导阻 滞例数及比率(%)	其他类型失常 例数及比率(%)	
30	10(55 .6 %)	6(33 .3 %)	0	2(11 .1 %)	0
60	2(11 .1 %)	7(38 .9 %)	5(27 .8 %)	3(16 .7 %)	1(5 .6 %)
90	2(11 .1 %)	3(16 .7 %)	4(22 .2 %)	1(5 .6 %)	8(44 .4 %)
120	1(5 .6 %)	0	6(33 .3 %)	2(11 .1 %)	9(50 %)
150	1(5 .6 %)	0	5(27 .8 %)	2(11 .1 %)	10(55 .6 %)
180	1(5 .6 %)	0	5(27 .8 %)	2(11 .1 %)	10(55 .6 %)

注 :其他类型心律失常包括窦性停搏 ,窦性心动过缓或过速 ,室性心动过速等

Note :The other types of arrhythmia including sinus beat stop , sinus and ventricular tachycardia *et al*

2 .3 心电图比较

麻醉小鼠的心电图和用 AST 后异常心电图的比较 ,见图 1 ~ 4 。

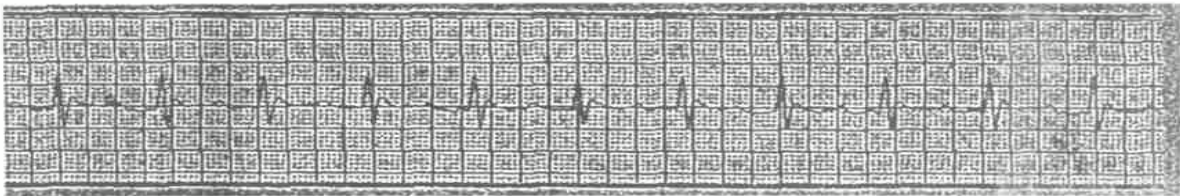


图 1 对照组小鼠的心电图

Fig 1 The ECG of control group

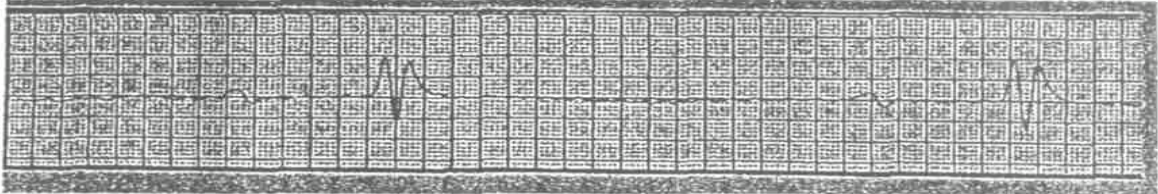


图 2 AST 致窦性心动过缓伴房室传导阻滞

Fig 2 The ECG of sinus bradycardia and AV block caused by AST

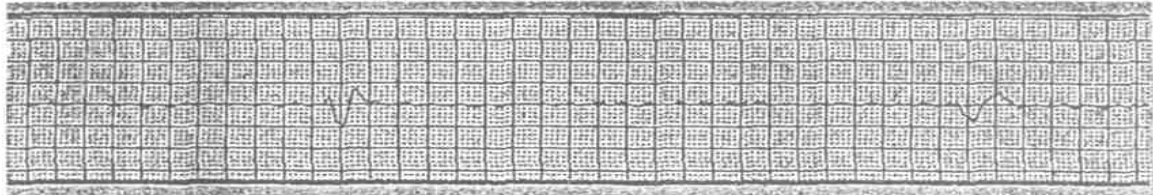


图 3 AST 致窦性停搏伴室性心动过缓

Fig 3 The ECG of sinus beat stop and ventricular bradycardia caused by AST

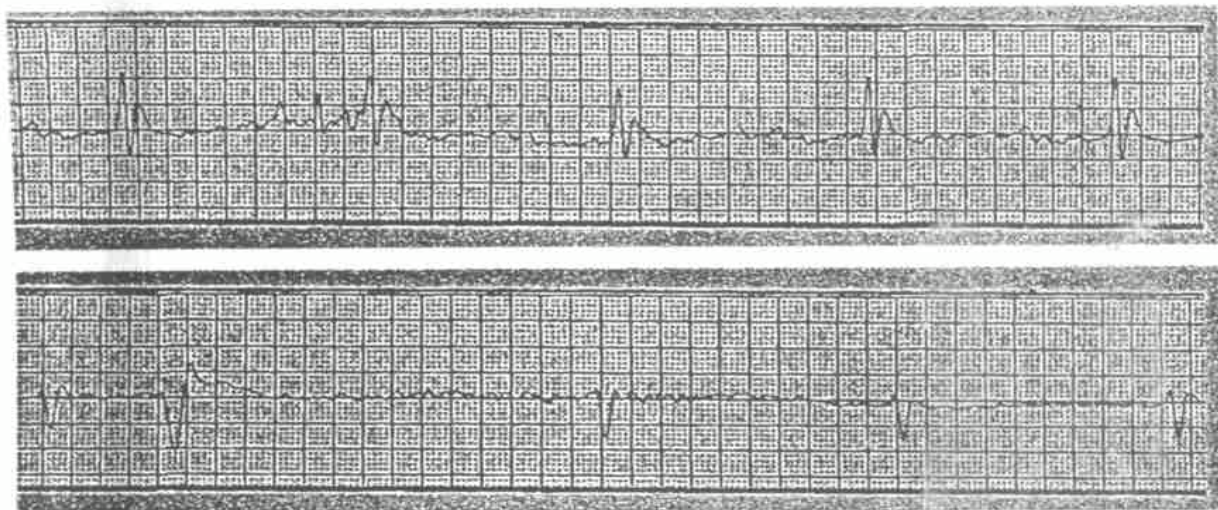


图4 AST致异常位起搏点搏动

Fig 4 The ECG of the beat from faulty pascemakers caused by AST

3 讨论

AST作为第二代组胺 H_1 受体拮抗剂,在临床广泛应用于治疗过敏性疾病。但在应用中引起多型性心律失常的不良反应多有报道。其中多数病例是超剂量服用引起,也有治疗剂量引起心律失常病例。到目前为止,AST致心律失常的机制尚不十分清楚。近几年有研究表明^[4~6],AST可作为 K^+ 通道次级阻滞剂作用于心室细胞膜 K^+ 通道,而 K^+ 通道的阻滞将会导致心室细胞动作电位复极延迟,心电图示 Q-T 间期延长,并将增加心室细胞于易损期对期前除极的敏感性(尤其是浦肯野纤维区),从而诱发快速性心律失常(包括尖端扭转性室性心动过速)。但本实验结果显示,AST对小鼠的心脏毒性,除了明显引起 Q-T 间期延长,减慢心室肌复极外,主要表现为能引起缓慢性心律失常,包括窦性心动过缓、窦性停搏和房室传导阻滞。只有少数情况会出现快速性心律失常。而此现象仅用阻滞 K^+ 外流的机制无法解释。因此,AST对心脏的作用可能还有其他的原因。窦房结和房室结均属慢反应细胞。其除极均由 0 相胞外 Ca^{2+} 内流所致,其自律性也由 4 相 Ca^{2+} 内流所致。AST 减慢窦性心率,甚至引起窦性停搏,可能与其减慢 4 相 Ca^{2+} 内流速度,降低窦房结自律性有关。而其阻滞房室传导,可能是其阻滞房室束的 0 相除极 Ca^{2+} 内流所致。此外,在本实验中我们还观察到,

用 AST 后部分小鼠出现明显的唾液分泌增多现象,考虑 AST 致缓慢性心律失常,是否与激动 M 胆碱受体有关。关于这一点我们将在下一步研究中继续探明。

参考文献

- [1] 丁国华.阿司咪唑的心脏毒性作用[J].中国药事,2000,14(3):197.
- [2] 钟惠梅,黄国兰,谢云珍.过量息斯敏中毒死亡1例报告[J].中国医院药学杂志,1994,14(9):429.
- [3] 太昌允,金恩实,阿司咪唑致 I 度房室传导阻滞伴严重心动过缓1例[J].中国新药杂志,1995,4(1):49.
- [4] Berul CI, Morad M. Regulation of potassium channels by non-sedating antihistamines[J]. Circulation,1995,91:2220.
- [5] Salata JJ, Jurlewicz NL, Wallace AA, et al. Cardiac electrophysiological actions of the histamine H_1 -receptor antagonists astemizole and terfenadine compared with chlorpheniramine and pyrilamine[J]. Circ Res,1995,76:110.
- [6] Grzelewska-Rzymowska I, Pietrkowicz M, Gorska M. The effect of second generation histamine antagonists on the heart[J]. Pneumonol Alergol pol.2001;69(3):217.

收稿日期:2003-06-26