

关附甲素对实验性心律失常和心肌收缩性的影响*

董月丽 陈维洲

(中国科学院上海药物研究所, 上海 200031)

摘要 关附甲素(GFA)浓度为 $20\sim 30\ \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ 时,可以降低无 K^+ 高 Ca^{2+} 液灌流离体大鼠心脏诱发 VT 和 VF 的发生率。清醒大鼠 iv GFA $2.5\sim 10\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 可依剂量性显著增加北草乌头碱引起室性早搏的用量。清醒犬 iv GFA $10\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 可逆转哇巴因引起 VT, 并对麻醉犬 ($10\sim 20\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$), 由 ACh 诱发房颤有明显的抑制作用。GFA $10\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ iv 可明显减慢麻醉犬或清醒犬心率, 对心肌收缩性 (V_{max} 和 V_{pm}) 只有轻度而短暂的抑制, 但对左室收缩压, 心搏量和心输出量无明显影响。

关键词 关附甲素; 心律失常; 心肌收缩性; 心输出量

关附甲素是从关白附子 *Aconitum coreanum* (Level.) Raipaies 块根中提取的有效成分之一, 其结构属 C_{20} 二萜生物碱。本实验室证明它有对抗乌头碱、哇巴因和高钙引起的心律失常, 提高猫的室颤阈值^[1]; 并通过直接抑制窦房结而减慢心律, 为一新型特殊性“减慢心率剂”^[2]; 心肌电生理研究结果表明它对快、慢反应动作电位均有抑制作用^[3,4]。为此, 进一步观察关附甲素对实验性房颤和室性心律失常模型的保护作用及心功能的影响, 为临床试用提供依据。

材 料 和 方 法

材料 关附甲素为白色结晶, 熔点 290°C , 由本所植化室提供。用稀 HCl 溶解后再用生理盐水稀释, pH 约为 7; 常咯啉(CRL)由上海第十六制药厂提供; 维拉帕米(Ver)由天津药物研究院惠赠; 哇巴因为 E. Merck 厂出品的粉剂; 氯化乙酰胆碱是上海试剂三厂出品的粉剂, 溶于生理盐水。

按 Langendorff 法灌流大鼠离体心脏 用 Krebs 灌流液 (37°C) 恒速灌流, 通以 $95\% \text{O}_2 + 5\% \text{CO}_2$ 混合气, 流速为 $5\ \text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$ 。正常 K^+ —营养液灌流 25 min 后更换无 K^+ 高 Ca^{2+} 液 (KCl 为 0, $\text{CaCl}_2\cdot 6\ \text{H}_2\text{O}$ 4.92)。高 Ca^{2+} 液灌流前、后描记心表面心电图, 观察室速 (VT) 和室颤 (VF) 发生率及发生时间。给药组用正常 K^+ —营养液灌流 10 min 后换成含不同浓度药液, 15 min 后再换成高 Ca^{2+} 液。

北草乌头碱 (beiwutine, BA) 致清醒大鼠心律失常 大鼠 $160\sim 250\ \text{g}$ 分为对照组和不同剂量给药组, 每组 5 鼠, 大鼠置于塑料笼内, 四肢插入皮下针头电极, 尾静脉注入生理盐水或试药。2 min 后用微量泵恒速输注 BA 液 $0.11\ \text{ml}$ ($1.1\ \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$), 连续监视心电图, 一俟出现室性早搏, 立刻停止输注, 计算诱发心律失常所需的 BA 量。

本文于 1995 年 2 月 13 日收到。

* 本研究为国家“七五”攻关项目。

试药 GFA (2.5, 5 和 10 mg · kg⁻¹) 和抗心律失常药 CRL (0.63, 1.25 和 2.5 mg · kg⁻¹), 测得每一剂量组较对照组 BA 平均用量提高的%, 求出该药使 BA 用量增加 50% 时的剂量称为 ED₅₀⁽¹⁾。

仿 Allen 等法⁽⁵⁾观察哇巴因致清醒犬诱发心律失常的保护作用 驯服犬 3 只, 体重 12~13 kg, 从股静脉一次推注哇巴因 40 μg · kg⁻¹, 30 min 后再注入 20 μg · kg⁻¹, 即出现室性心动过速, 必须持续 30 min 才缓慢推注关附甲素至室速逆转为窦性心律, 计算其有效剂量。

参考 Klevans⁽⁶⁾法致犬房颤 犬 5 只, 12±1 kg, iv 戊巴比妥钠 35 mg · kg⁻¹, 在人工呼吸下从右侧第 4 肋间开胸, 将一 bipolar 电极固定在右心房内, 记录右房电图。将 10% 氯化乙酰胆碱 (ACh) 0.05 ml 滴在右心房内, 然后用手术刀柄轻压一下, 诱发出房颤, 可持续 4~16 min。每隔 15 min, 用 ACh 攻击一次, 记录房颤发生时间。给药前测定二次的平均值作为对照值, 于第二次 ACh 攻击后 10 min 则由静脉推注 GFA 10~20 mg · kg⁻¹, 观察 GFA 的对抗作用。

麻醉犬心肌收缩性测定方法 见前文⁽⁷⁾, 用戊巴比妥钠麻醉, 行人工呼吸, 从左颈总动脉插入抗凝心导管逆行推入左心室腔, 导管连接压力换能器, 将左室内压 (LVP) 信号经压力信号处理器获得 (dP/dt)P⁻¹ 曲线。然后将 ECG II 导联, LVP 和 (dP/dt)P⁻¹ 波形同时输入紫外示波记录仪描记。(dP/dt)P⁻¹ 及 LVP 的正峰值分别代表等容收缩期心肌纤维收缩成分缩短速度 V_{pm} 和 LVSP。对 LVP 与 (dP/dt)P⁻¹ 进行心肌力量-速度向量环, 以正下降枝斜率由 Y 轴外推求得零负荷时最大速度 V_{max} 值。

清醒犬 iv 10~20 mg 琥珀胆碱肌松剂, 即行气管插管控制呼吸。颈和剑突两处缚 4 条带状电极, 外侧两条为电流电极, 内侧为电压检测电极, 通过 ZK-3 型阻抗血流仪取得心动阻抗图 dZ/dt 波。并在主动脉区放置心音探头测心音图。将心电图、心音图、(dZ/dt)_{max} 的信号输入 Sc-16 紫外光线记录仪同步描记。按 Kubicek⁽⁸⁾ 公式计算心搏出量 (SV)

$$SV = -\rho \cdot (L/Z_0)^2 \cdot (dZ/dt)_{\max} \cdot LVET$$

式中 ρ 为血液电阻率, 取 150 Ω · cm⁻¹; Z₀ 表示胸部总阻抗值, 由阻抗仪直接数字显示; L 为电压电极之间距离; (dZ/dt)_{max} 指心室射血最大速率; LVET 表示左室射血时间。心输出量由心率 × SV 求得。

结 果

对高 Ca²⁺ 致离体大鼠灌流心脏节律异常的影响

结果见图 1。对照组: 无 K⁺ 高 Ca²⁺ 液灌流后, VT 发生率为 55%, 发生时间为 5.3±4.1 min; VF 发生率为 91%, 发生时间为 7±5 min。Ver 组: 当浓度为 2 μg · ml⁻¹ 时, VT 发生率为 66.7%, 发生时间为 5.6±1.3 min, 与对照组比较无差异性。VF 发生率和时间较对照组有所减少; 当浓度为 3 μg · ml⁻¹ 时, VT 和 VF 均不发生。CRL 组: 当浓度为 5 μg · ml⁻¹ 时, VT 和 VF 发生率无明显减少; 但 VT 的发生时间稍有推迟; 当浓度为 10 μg · ml⁻¹ 时, VT 发生率无改变, 而 VF 发生率明显减少, GFA 组: 当浓度为 20 μg · ml⁻¹ 时, VT 和 VF 的发生率明显减少; 当浓度为 30 μg · ml⁻¹ 时, VT 发生率减少, 发生时间明显推迟, 而 VF 不发生。结果表明 GFA 对 VT 和 VF 均有对抗作用, 但较 Ver 和 CRL 的作用为弱。

对北草乌头碱引起清醒大鼠心律失常的对抗作用

iv GFA 2.5, 5 和 10 mg · kg⁻¹ 分别提高 BA 用量 12.41% 和 84% (r 为 0.99) 及 CRL 0.63, 1.25 和 2.5 mg · kg⁻¹ 分别提高 BA 用量 30%, 35% 和 64% (r 为 0.98), 测得的 ED₅₀ 分别为 6.3

和 $1.8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。与前文⁽¹⁾所测定麻醉大鼠 GFA 和 CRL 的 ED_{50} 分别为 9 和 $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 相接近,以清醒大鼠的作用更为敏感。

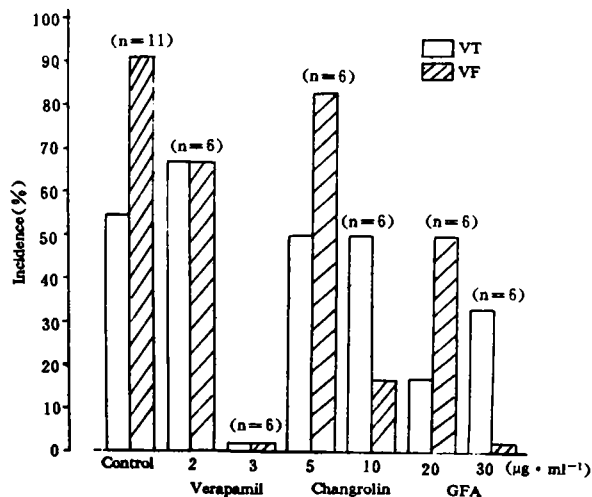


Fig 1 Effects of verapamil, changrolin and guan-fu base A on K^+ -free and high calcium-induced ventricular tachycardia (VT) and ventricular fibrillation (VF) in Langendorff heart of rats.

另一实验,用戊巴比妥钠麻醉小鼠,体重 28~33 g,对照和给药 3 个剂量组,每组 7 只,iv GFA 10,20 和 $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 后测得的 ED_{50} 为 $14.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。结果表明,GFA 对 BA 引起小鼠和大鼠心律失常均有对抗作用。

对哇巴因诱发清醒犬心律失常的保护作用

iv 哇巴因 $60 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$, 3 只犬均可发生持续性 VT,持续 30 min 后缓慢静脉推注 GFA,约 1~2 min 由室速转为窦性节律,有效剂量为 $9\sim 10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,观察 60 min 也不出现心律失常(见图 2)。结果表明关附甲素具有逆转哇巴因致心脏节律紊乱的毒性反应。

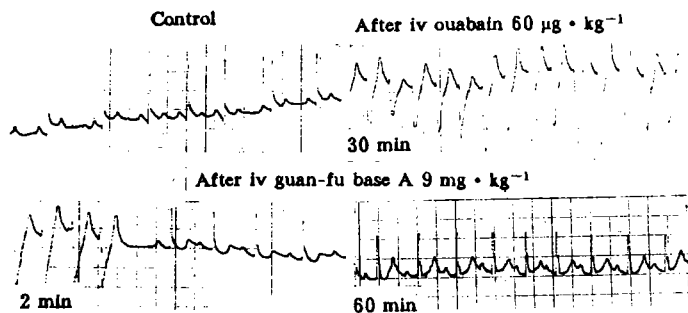


Fig 2 Effects of guan-fu base A on ouabain-induced ventricular tachycardia in conscious dog (10 kg, ♂).

对氯化乙酰胆碱诱发犬房颤的影响

结果在 5 只犬 10 次对照实验中,第 1 次用 ACh 诱发的房颤持续时间为 $7.6 \pm 1.7 \text{ min}$,第

2次房颤持续时间为 8.7 ± 4.3 min, 二者间差异不显著。

2只犬, iv GFA $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 后,用 ACh 攻击后 15 min 不出现房颤,延至 20 min 才发生,第 2次重复 iv $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,仍表现出上述保护 ACh 引起的房颤效果。另 3 犬,一次 iv $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,抑制房颤发生的时间为 24 ± 11 min,结果表明 GFA 对房颤也具有明显的抑制作用。

对麻醉和清醒犬心脏血流动力学作用

麻醉犬 iv GFA $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 对心肌收缩性的变化列于表 1。实验结果表明,GFA 可减慢心率和延长 P-R 间期,对 LVSP 无降低, V_{\max} 和 V_{pm} 只有短暂的下降。结果显示,iv GFA 的有效剂量 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时,对犬的心脏收缩性只有轻度而短暂的抑制作用。

另 5 只犬在清醒状态下,给予关附甲素 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,只有减慢心率而对每搏出量和每分钟心输出量均无明显降低(见表 2)。结果表明,关附甲素对清醒犬的心脏输出量无明显影响。

Tab 1 Effects of guan-fu base A ($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, iv) on myocardial contractility in 5 anesthetized dogs. Heart rate(HR), P-R interval(P-R), left ventricular systolic pressure(LVSP), V_{\max} and V_{pm}

	Time after drug administration						
	Control	2 min	5 min	10 min	20 min	30 min	40 min
HR($\text{beat} \cdot \text{min}^{-1}$)	206 ± 17	$178 \pm 16^{**}$	$187 \pm 20^{**}$	$191 \pm 21^*$	$193 \pm 19^*$	195 ± 20	197 ± 18
P-R(ms)	82 ± 6	$94 \pm 9^{**}$	$93 \pm 8^{**}$	$92 \pm 8^{**}$	87 ± 10	86 ± 11	87 ± 10
LVSP(kPa)	19.6 ± 2.4	19.2 ± 3.5	18.4 ± 2.4	19.0 ± 4.0	19.7 ± 3.2	20.0 ± 2.7	20.3 ± 2.0
$V_{\max}(\text{s}^{-1})$	65 ± 12	$56 \pm 13^{**}$	$58 \pm 15^*$	59 ± 16	66 ± 17	68 ± 7	68 ± 18
$V_{\text{pm}}(\text{s}^{-1})$	55 ± 9	$49 \pm 8^*$	50 ± 9	54 ± 9	56 ± 11	57 ± 10	57 ± 9

$\bar{x} \pm s$, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs control.

Tab 2 Effects of guan-fu base A ($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, iv) on heart rate(HR), stroke volume(SV) and cardiac output(CO) in 5 conscious dogs

	Time after drug administration					
	Control	2 min	5 min	10 min	20 min	30 min
HR($\text{beat} \cdot \text{min}^{-1}$)	220 ± 18	$183 \pm 9^{**}$	$192 \pm 12^{**}$	$196 \pm 12^*$	201 ± 16	208 ± 18
SV(ml)	6.9 ± 2.1	7.1 ± 1.6	6.6 ± 1.3	7.3 ± 1.4	7.0 ± 1.5	7.3 ± 1.5
CO($\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$)	1505 ± 399	1297 ± 287	1265 ± 183	1431 ± 213	1411 ± 265	1530 ± 226

$\bar{x} \pm s$, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs control.

讨 论

关附甲素(GFA)对麻醉和清醒动物造成多种实验性心律失常模型,包括缺血性^[10]、化学性^[7]诱发的心律失常均有效,且对房性心律失常也有效。可认为是一广谱的抗心律失常药。

GFA 还具有明显的减慢心率作用,它的心率减慢机制是与 β 受体阻滞和 M 胆碱能的兴奋无关,是直接作用于窦房结所致,称为“特异性减慢心率剂”^[2]。也发现 GFA 对窦房结自律性和窦房传导有明显抑制^[11],这对快速型心律失常尤其是治疗室上性心动过速可能更有效。

GFA 作为一个抗心律失常药较其它心律失常药物更有优点,因它对离体心肌的作用^[2]和本实验的结果均证明,无论麻醉犬或清醒犬 iv 有效剂量 GFA,对血压、心肌收缩性无明显抑制,与前文^[12]所报道 GFA 对麻醉大鼠的血液动力学作用影响很小的结果相一致,所以临床上

静脉给药是较安全的。

从心肌细胞电生理方法来探讨 GFA 的抗心律失常机制 结果: (1) 通过抑制快 Na^+ 通道如 Na^+ 内流, 使 V_{\max} 下降, ERP 相对延长^[3]; (2) 对高 K^+ 除极所致慢反应动作电位的 V_{\max} 和 APA 有所降低。提示 GFA 对心肌慢内向电流也有抑制, 同时对窦房结慢反应细胞的电活动也有明显抑制作用, 但与典型的 Ca^{2+} 拮抗剂 Ver 的作用有所不同^[4]。最近发现 GFA 对豚鼠心室肌细胞内向整流 K^+ 电流无明显作用, 而对延迟整流 K^+ 电流有明显抑制作用, 提示 GFA 的抗心律失常作用可能与抑制 K^+ 通道有关, 为此 GFA 的抗心律失常作用机制还有待深入研究, 加以阐明。

以上结果显示关附甲素有预防和治疗心律失常作用, 静脉给药对心脏功能无明显抑制, 是一较为安全的抗心律失常药。

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 王逸平, 陈维洲, 顾培堃等. 关附甲素对离体豚鼠窦房结自发频率的作用. 中国药理学报, 1990, 11: 502
- 3 陈红专, 陈维洲, 顾培堃等. 关附甲素对豚鼠乳头状肌快反应动作电位的作用. 中国药理学报, 1989, 10: 399
- 4 张陆勇, 王秋娟, 季慧芳等. 关附甲素对心肌慢反应动作电位的影响. 中国药科大学学报, 1994, 25: 109
- 5 Allen JD, Kofi Ekue JM, Shanks RG *et al.* The effect of Ko 1173, a new anticonvulsant agent on experimental cardiac arrhythmias. *Br J Pharmacol*, 1972, 45: 561
- 6 Klevans LR, Kelly RJ, Kovacs JL. Comparison of the antiarrhythmic activity of quinidine and quinine. *Arch Int Pharmacodyn*, 1977, 227: 57
- 7 沈幼棠, 陈维洲, 许乃珊等. 抗心律失常药常咯啉对麻醉狗心肌力学的影响. 中国药理学报, 1981, 2: 23
- 8 陈维洲, 李汉青, 沈幼棠等. 氟碳乳剂的心血管作用. 药理学报, 1986, 21: 86
- 9 Kubicek WG, Patterson RP, Witsoe DA *et al.* Impedance cardiography as a noninvasive method of monitoring cardiac function and other parameters of the cardiovascular system. *Ann NY Acad Sci*, 1970, 170: 734
- 10 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. 药理学报, 1994, 29: 141
- 11 陈祥华, 徐济民, 周礼明等. 关附甲素对麻醉兔心脏传导和收缩的影响. 上海第二医科大学学报, 1992, 12: 93
- 12 Wang YP, Chen WZ, Sun WK *et al.* Hemodynamic actions of guan-fu base A in anesthetized rats. *Acta Pharmacol Sin*, 1992, 13: 231

EFFECTS OF GUAN-FU BASE A ON EXPERIMENTAL CARDIAC ARRHYTHMIAS AND MYOCARDIAL CONTRACTILITY

YL Dong and WZ Chen

(Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031)

ABSTRACT Guan-fu base A (GFA) is a terpenoid alkaloid isolated from the tuber of *Aconitum coreanum* in our institute. GFA ($20\sim 30\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$) reduced the ventricular tachycardia (VT) and ventricular fibrillation (VF) rate induced by K^+ -free and high Ca^{2+} solution in Langendorf heart of rats. Pretreatment of conscious rats with GFA $2.5\sim 10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ iv, increased the amount of beiwutine necessary to produce arrhythmias. Ouabain-induced VT in conscious dogs was reverted to sinus rhythm in $1\sim 2$ min by iv GFA $9\sim 10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$. GFA $10\sim 20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ iv was also found to be effective in protecting anesthetized dogs from atrial fibrillation induced by topical application of ACh.

GFA $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ iv obviously decreased heart rate and prolonged the P-R interval, but slightly affected the myocardial contractility in anesthetized dogs. GFA showed no obvious effect on stroke volume and cardiac output in conscious dogs.

In conclusion, GFA showed therapeutic and prophylactic effect on different models of experimental arrhythmias without causing marked effect on myocardial contractility.

Key words Guan-fu base A; Arrhythmia; Myocardial contractility; Cardiac output