

粉防己碱和苦参总碱的抗实验性心律失常作用

查 力* 钱家庆 吕富华

(武汉医学院药理教研室, 武汉)

摘要 本文比较 T、AP 和 DPH 的抗心律失常作用。比较结果 T 和 AP 均能对抗氯仿-肾上腺素诱发猫的室性纤颤, 而后者较弱, 对乌头碱诱发大鼠心律失常的作用强度是 DPH>AP>T, 哇巴因诱发豚鼠室性纤颤均有不同程度的对抗, 其作用强度是 DPH>T>AP。

关键词 粉防己碱; 苦参总碱; 苯妥英钠; 实验性心律失常

苦参注射液的动物试验⁽¹⁾和临床试用⁽²⁾证明具有抗心律失常作用。粉防己碱 (tetrandrine, 以下简称 T) 具有降压⁽³⁾和消炎⁽⁴⁾等作用。但其抗心律失常作用尚未见报道。因此本文进一步研究 T 和苦参总碱 (AP) 的抗心律失常作用, 并与已知抗心律失常药苯妥英钠 (DPH) 进行比较。

材 料

粉防己碱盐酸注射液 (Injectio Tetrandrii Hydrochloridi) 系武汉医学院附一医院药剂科供给。AP 由贵阳医学院药理教研室化学组从贵州省苦参 (*Sophora flavescens* Ait) 的干燥根中提取的, 为淡黄色结晶, 熔点为 158—178°C, 易溶于水, pH 为 6.5, 临用时用离子交换水配制。

DPH 注射液系杭州药厂生产 250 mg/

5 ml, 临用时用生理盐水稀释至所需浓度。

方法与结果

一、对抗氯仿-肾上腺素诱发猫心律失常的作用 猫体重 2.0—3.5 kg 雌雄兼用, 用氯醛糖 50 mg 和乌拉坦 250 mg/kg 混合腹腔麻醉, 各组均为 6 只。用日本产 4 笔记录仪描记 II 导联心电图, 纸速 12.5 或 25 mm/s。给药前作自身对照, 有心律失常者剔去。将氯仿 3—5 ml 倒在 2 g 脱脂棉中, 然后放进动物麻醉口罩内, 给猫持续吸 4 min, 迅速 iv 肾上腺素 50 μg/kg, 注完后立即除去口罩。于 15, 30, 45 s 和 1, 2, 3, 5 min 各描记 ECG 15 s。给药组在吸入氯仿 2 min 时先 iv 各试药, 以 1 ml/kg 于 20 s 内注完, 4 min 时注入肾上腺素。观察 5 min 内心律失常减少 % 以及给药前后心率增减。

对照组在给肾上腺素后 15, 30 和 45 s 几乎均出现室性纤颤, 伴发阵发性室上性或室性心动过速和期前收缩。1 min 后逐渐转为窦性心律。心率在给药前平均 205 次/min, 在给肾上腺素后 15 s 时增至 326 次/min, 30 s 时为 260/

1979 年 11 月 15 日收稿 1980 年 10 月 3 日修回

* 现在通讯处: 贵阳医学院药理教研室。

表 1 苦参总碱、粉防己碱和苯妥英钠抗心律失常作用强度的比较

药 物	对抗氯仿-肾上腺素诱发猫心律失常		提高乌头碱诱发大白鼠心律失常用量 % ^a		提高哇巴因诱发豚鼠心律失常用量 % ^a	
	对 抗 颤 猫 数	降 低 心 律 失 常 % ^b *	出 现 心 律 失 常	心 跳 停 止	出 现 室 颤 或 室 速	心 跳 停 止
苦参总碱	5/6	36	47	30	42	35
粉防己碱	6/6	18	28	61	43	38
苯妥英钠	6/6	54	52	53	48	41

* 降低心律失常 = $\frac{\text{对照组 5 分内心律失常数} - \text{给药组 5 分内心律失常数}}{\text{对照组 5 分内心律失常数}} \times 100$

^a 用量% = $\frac{\text{实验组用量} - \text{对照组用量}}{\text{实验组用量}} \times 100$

min, 45 s 后趋于恢复。给药组分别给予 AP 25 mg/kg, T 7.5 mg/kg, DPH 8 mg/kg, 从给肾上腺素后 15 s 开始至 5 min 内, T 和 DPH 组均不发生纤颤, AP 组只有 1 只出现室颤(占 16%)。各给药组产生心律失常与对照组比较, 按降低心律失常% 分别为 36%, 18% 和 54% (表 1)。心率在用药后均有减慢, 但以 T 组最为明显。给 T 前的心率平均为 234 次/min, 注后 15, 30 s 和 5 min, 分别为 120, 118 和 90 次/min。

二、对抗乌头碱诱发大鼠心律失常的作用

大鼠体重 200~300 g, 雌雄兼用, 乌拉坦 1 g/kg 腹腔麻醉。乌头碱(Merck 厂出品)溶液于冰箱保存不超过 3 d。以恒速灌注器按 3 $\mu\text{g}/\text{min}$ 速度从舌下静脉注入。用示波器连续观察 ECG, 每 min 描记一次, 以出现心律失常和心搏停止时乌头碱的用量为指标观察各试药提高乌头碱用量%。

对照组 20 只, 乌头碱引起心律失常的用量为 $19.9 \pm 2.4 \mu\text{g}/\text{kg}$ (SE) 至 $52 \pm 11 \mu\text{g}/\text{kg}$ 心搏停止。给药组共 23 只, 每试药组 7~8 只, 注入乌头碱前 3 min iv AP 25 mg/kg, T 7.5 mg/kg, DPH 10 mg/kg, 结果 AP, T 和 DPH 组出现心律失常时乌头碱用量分别为 $37.5 \pm 6.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ (与对照组比较 $P < 0.001$), $27.7 \pm 2.7 \mu\text{g}/\text{kg}$ ($P < 0.01$) 和 $41.9 \pm 3.3 \mu\text{g}/\text{kg}$ ($P < 0.001$); 心搏停止的用量分别为 $74 \pm 11 \mu\text{g}/\text{kg}$ ($P < 0.001$), $133 \pm 8 \mu\text{g}/\text{kg}$ ($P < 0.001$) 和 $117 \pm 10 \mu\text{g}/\text{kg}$ ($P < 0.001$)。各给药组提高用量见表 1。结果表明对抗乌头碱诱发

的大鼠心律失常作用以 DPH, AP 最为明显, 而对抗乌头碱致使心搏停止以 T 为最明显。

三、对抗哇巴因诱发豚鼠心律失常的作用

豚鼠 300~400 g, 雌雄兼用, 乌拉坦 1 g/kg 腹腔麻醉。对照组 10 只, 预先快速 iv 哇巴因 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 负荷量, 随之用恒速灌注器以 5 $\mu\text{g}/\text{min}$ 恒速注入, 连续观察 ECG 变化, 每 min 描记一次, 以产生室速或室颤和心搏停止所需哇巴因的用量为指标观察各试药提高哇巴因用量的%。

对照组出现室速或室颤哇巴因用量为 $239 \pm 7 \mu\text{g}/\text{kg}$, 心搏停止为 $307 \pm 8 \mu\text{g}/\text{kg}$ 。给药组共 17 只, 每试药组 4~7 只, 3 min 前 iv 上述试药相同的剂量。结果 AP, T 和 DPH 提高哇巴因诱发室速或室颤的用量分别为 $423 \pm 19 \mu\text{g}/\text{kg}$ ($P < 0.001$), $431 \pm 35 \mu\text{g}/\text{kg}$ ($P < 0.001$) 和 $470 \pm 23 \mu\text{g}/\text{kg}$ ($P < 0.001$); 心搏停止的用量为 $479 \pm 18 \mu\text{g}/\text{kg}$ ($P < 0.001$), $483 \pm 42 \mu\text{g}/\text{kg}$ ($P < 0.001$) 和 $524 \pm 22 \mu\text{g}/\text{kg}$ ($P < 0.001$)。各试药提高哇巴因用量的% 见表 1。结果表明 AP 提高哇巴因诱发室速或室颤所需的用量与 DPH 相似, 而致使心搏停止 T 与 AP 接近。

讨 论

苦参有抗心律失常效果, 并认为具有奎尼丁样作用⁽⁵⁾, 但其抗心律失常的有效成分尚未肯定。贵阳医学院药理教研室对本文所用苦参总碱进行了化学成分的分析, 90% 以上是氧化苦参碱(oxymatrine), 也有少量的苦参碱(matrine), 并将其两个成分分别对抗乌头碱诱发

大鼠心律失常，用量均为 25 mg/kg ，结果前者提高乌头碱诱发心律失常的用量为 30.9% ，后者为 24.6% 。氧化苦参碱虽有一定作用，但不及总碱。张宝恒等⁽⁸⁾将苦参黄酮总甙 10 g/kg ，也具有抗心律失常作用，但用量甚大，可以排除苦参总碱中混合黄酮总甙所致抗心律失常作用的可能性。因此我们认为苦参总碱中的抗心律失常有效成分除氧化苦参碱外，还可能有其它有效的成分。

粉防己碱是粉防己 (*Stephania tetrandra* S. Moore) 的主要成分，除了降压⁽⁸⁾、消炎⁽⁴⁾等作用外，尚能降低羊角拗甙、哇巴因的毒性作用⁽⁷⁾。在其对抗氯仿-肾上腺素诱发心律失常的同时，心率减慢尤为明显，其作用机理及电生理作用尚待进一步研究。

致谢 哇巴因《卫生部》标准品 18(4) 和 18(3) 分别由湖北省和武汉市药检所惠赠

参考文献

- 1 北京医学院药理教研组心血管组. 心脏血管疾病 1976 年 10 月; 4 (2,3): 183
- 2 北京医学院及运动医学研究所苦参协作组. 同上 1976 年 10 月; 4 (2,3): 106
- 3 张覃沐、赵国举、吕富华. 药学学报 1958 年 5 月; 6 (3): 147
- 4 吕富华、张覃沐、方达超. 同上 1957 年 6 月; 5 (2): 113
- 5 北京医学院药理教研组心血管组. 心脏血管疾病 1976 年 3 月; 4 (4): 305
- 6 张宝恒、苏雅、马丽、李勤华. 药学学报 1979 年 8 月; 14 (8): 449
- 7 查力、吕富华. 全国药理学会第一届学术会议论文摘要汇编(成都) 1979 年 9 月; 147 页

Acta Pharmacologica Sinica 1981 Mar; 2 (1): 26—28

ANTIARRHYTHMIC ACTION OF TETRANDRINE AND THE TOTAL ALKALOIDS OF *SOPHORA FLAVESCENS*

CHA Li, QIAN Jia-qing, LÜ Fu-hua

(Department of Pharmacology, Wuhan Medical College, Wuhan)

ABSTRACT The antiarrhythmic actions of the alkaloids of *Sophora flavescens* (AP) and tetrandrine (T), an alkaloid isolated from *Stephania tetrandra* S. Moore, were studied, with diphenylhydantoin sodium (DPH) as the standard drug for comparison.

It was found that T was able to counteract the ventricular fibrillation in cats after administration of chloroform and

adrenaline. AP showed a slightly weaker action.

The order of antiarrhythmic effectiveness in aconitine-induced arrhythmia in rats was DPH>AP>T, and in ouabain-induced arrhythmia in guinea pigs was DPH>T>AP.

KEY WORDS tetrandrine; total alkaloids of *Sophora flavescens*; diphenylhydantoin; antiarrhythmic action