

香兰心安的抗心律失常和 β 受体阻滞作用

潘鑫鑫 肖继皋 陆友珍 刘天培 (南京医学院药理教研组, 南京 210005)

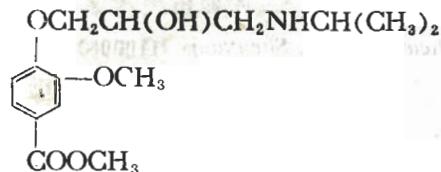
提要 香兰心安 $10^{-5}M$ 时能使离体兔左心房的ERP延长16%。恒速iv香兰心安的累加量达 30 mg/kg , 能对抗哇巴因和乌头碱引起的心律失常。可阻止肾上腺素引起的麻醉兔(iv香兰心安 10 mg/kg)和麻醉犬、猫(iv香兰心安 2 mg/kg)的心律失常。在麻醉猫, 心得安的 β 受体阻滞作用约为香兰心安的73倍。香兰心安小鼠po, ip及iv的 LD_{50} 分别为 401 ± 102 , 207 ± 53 和 $50 \pm 13\text{ mg/kg}$ 。以 LD_{50} 的 $1/4$ - $1/2$ 剂量连续给大鼠ip2周, 除体重增长减慢外, 血清SGPT、末梢血中白细胞总数及肝、肾病理检查都无明显异常发现。

关键词 抗心律失常; 香兰心安; β 受体阻滞; 心房ERP

原儿茶酸降低动物心肌 O_2 耗量, 并改善冠心病患者的症状及ECG变化, 个别心绞痛患者并发心律失常也得到改善⁽¹⁾。 β 受体阻滞剂能明显降低急性心肌梗塞所诱发室性心律失常或室颤所致的猝死率⁽²⁾。为寻找兼有降低心

1980年7月7日收稿 1981年1月12日修回

肌耗 O₂ 量及抗心律失常的药物，天津医药工业研究所从原儿茶酸的 4 位上 OH 基与 β 受体阻滞剂的功能基团并合，合成了若干个衍生物⁽³⁾，其中香兰心安（曾用名 7704-异）作用最强。其化学名为 1-(2-甲氧基-4-羧甲酯基-1-苯氧)-3 异丙胺基-2 丙醇。



本文报告香兰心安对离体兔左心房有效不应期(ERP)、抗实验性心律失常及β受体阻滞作用和毒性试验。

方法与结果

一、对离体兔心房 ERP 的影响 取 2—2.5 kg 的家兔 15 只，制备左心房标本⁽⁴⁾，一端固定于电极上，另一端连结描记杠杆，置于 150 ml 充 O₂ 的任-乐氏液 (pH 7.6—7.8, 30℃) 中。用成对刺激法⁽⁵⁾ (1 Hz, 20 V, 波宽 2 ms, 每次 15 s) 测定 ERP。图 1 所示刺激间隔为 128 ms 时，只发生 1 次收缩。间隔改为 130 ms，则在第 1 次较大的收缩尚未结束时出现一较小的收缩，这时的刺激间隔时间即定为 ERP。待标本稳定 40 min 后，每隔 5 min 测定一次，如 3 次数值恒定，即作为给药前的 ERP，然后加入香兰心安，最终浓度为 10⁻⁵ M，每隔 5 min 测定一次，30 min 后冲洗。

给药前 15 只离体兔心房的 ERP 为 138±(SD)35 ms，较 Govier 报道⁽⁶⁾ 略高。给药后 5, 20, 30 min 分别为 149±15, 160±27 和 151±31 ms(表 1)，而对心房肌的收缩力无明显影响。表明香兰心安能延长离体兔心房的 ERP，延长原水平的 16%。奎尼丁 6×10⁻⁶ M 使 ERP 延长 45%，表明香兰心安的作用较奎尼丁为弱。每只标本在冲洗后 30 min，ERP 均能恢复至原水平。再加入乙酰胆碱 10⁻⁸ M，

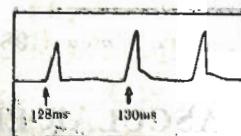


图 1 Determination of effective refractory period (ERP) on isolated rabbit atrium

可迅速使 ERP 缩短至 110 ms 左右，表示所试验标本反应良好。

二、对哇巴因性心律失常的拮抗作用 取 400—500 g 的♀豚鼠 20 只，ip 乌拉坦 1.5 g/kg 麻醉，描记 ECG。按体重匀分为两组。对照组以 3 μg/min 恒速 iv 哇巴因，连续监视 ECG 变化，分别记录最早出现室性早搏 (VP)、室性节律 (VR)、室性纤颤 (VF) 及心跳停止 (HS) 时的哇巴因的用量。给药组先恒速 iv (0.2 mg/min) 香兰心安，当滴注量达 10 mg/kg 时，从另一侧 iv 滴注哇巴因，此时香兰心安仍继续滴注，直至累计量达 30 mg/kg 止。记录出现各种心律失常的哇巴因的用量，并与

表 1 Effect of vanilol 10⁻⁵ M on the effective refractory period of isolated rabbit atrium

Time after 10 ⁻⁵ M (min)	ERP (ms) $\bar{x} \pm SD$
0	138±35
2	146±27
5	149±15
10	156±31
15	160±30
20	160±27
25	157±34
30	151±31

表 2 Antagonizing effects of vanilol (iv 30 mg/kg) on ouabain (iv 3 μg/min) arrhythmia, 10 guinea pigs/group.

	dose of iv ouabain (μg/kg) $\bar{x} \pm SD$			
	VP	VR	VT	HS
Control	173±40	192±38	227±39	263±38
Vanilol	307±61	344±52	371±59	399±50

表 3 Antagonizing effects of vanilol
(iv 30 mg/kg) on aconitine
(iv 0.3 μg/min) arrhythmia, 9
rats/group.

	iv dose of aconitine (μg/kg) $\bar{x} \pm SD$		
	VP	VR	VT
control	17.2 \pm 2.3	21.7 \pm 5.2	35.4 \pm 5.9
Vanilol	28.5 \pm 6.3	45.3 \pm 18.5	89.0 \pm 43.6

对照组比较。

结果表明，香兰心安能显著增加哇巴因产生 VP, VR, VF 及 HS 时的用量，($P < 0.01$, 表 2)较对照组分别增加 78, 79, 43 和 51%。在实验中还观察到单独给予香兰心安能明显减慢心率，但 ECG 形态与正常无异。

三、对乌头碱性心律失常的拮抗作用 大鼠 18 只，200~250 g，♀♂不拘，ip 乌拉坦 1.5 g/kg 麻醉，按体重匀分成两组。对照组恒速 iv 乌头碱 0.3 μg/min，分别记录出现 VP, VR, VF 时的乌头碱用量。给药组先恒速 iv(0.2 mg/min)滴注香兰心安至 20 mg/kg，5 min 后在另一侧静脉恒速 iv 乌头碱，再过 10 min 又 iv 香兰心安 10 mg/kg(累计量为 30 mg/kg)。分别记录各种心律失常出现时的乌头碱用量，并与对照组比较。

结果表明，香兰心安增加($P < 0.001$)乌头碱产生 VP, VR, 及 VF 时的剂量，特别是引起 VF 的乌头碱用量，见表 3。

四、对肾上腺素性心律失常的拮抗作用

兔 7 只，2.5~3.0 kg，♀♂不拘，ip 氯醛糖 0.05 和乌拉坦 0.5 g/kg 麻醉，快速 iv 肾上腺素 75 μg/kg 后 10 s 内，颈动脉血压急剧上升，至 30~40 s 达高峰，由原来的 102 ± 14 mm Hg 上升至 186 ± 16 mm Hg。6 兔均在 10 s 左右出现 VP，20 s 左右出现 VR，其中 1 兔在 iv 肾上腺素后 40 s 才出现 VP，心律失常持续时间为 136 ± 47 s。过 20 min 后，缓慢 iv 香兰心安 10 mg/kg，心率减慢 76% ($P < 0.001$)，血压变化不大。ECG 无明显变化。给药后 2 min，再次 iv 肾上腺素，血压仍由原来的 80 ± 8 mm

Hg 急剧上升到 163 ± 13 mm Hg，但各兔在 52 ± 18 min 内均不发生心律失常。

在麻醉猫和犬，先 iv 心得安 1.6 mg/kg 及香兰心安 2.0 mg/kg，同样能阻止肾上腺素 75 μg/kg 引起的心律失常，唯香兰心安的作用持续时间较短(15~20 min)，而心得安的维持时间长达 3 h，与文献报道⁽⁶⁾一致。

五、对 β 受体的阻滞作用 猫 6 只，1.6~2.5 kg，ip 利血平 0.5 mg/kg，24 h 后 ip 戊巴比妥钠 30 mg/kg 麻醉，切断两侧迷走神经，记录颈总动脉血压，用 ECG 计算心率，待取得血压和心率的稳定值后，每隔 3 min 分别快速 iv 异丙肾上腺素(ISO)0.03, 0.1, 0.3, 1.0 和 3.0 μg/kg，记录血压下降之最低值及心率增快之最高值，求得对照期 ISO 的剂量-效应曲线，20 min 后缓慢 iv 香兰心安 6 mg/kg，记录 iv 后 2 及 4 min 的血压和心率，待血压和心率恢复并稳定后，再用上述方法 iv 5 个剂量的 ISO，求出给香兰心安后的 ISO 的剂量-效应曲线，30 min 后再 iv 心得安 0.1 mg/kg，记录 2 及 4 min 的血压和心率。5 min 后再测定用心得安后 ISO 的剂量-效应曲线。2 只猫先求出用心得安后的 ISO 的剂量-效应曲线，1.5~2.0 h 后再作香兰心安试验。

结果指出，心得安 0.1 mg/kg 对血压和心率影响不大。香兰心安 6 mg/kg 使血压下降 60%，心率减慢 14~15%。心得安和香兰心安都能使 ISO 增加心率的剂量-效应曲线右移，用药前后回归线：

$$\text{对照组: } Y = 24.79 (\lg X + 2) + 3.03 \quad (r = 0.996)$$

$$\text{香兰心安: } Y = 32.86 (\lg X + 2) - 16.41 \quad (r = 0.98)$$

$$\text{心得安: } Y = 28.83 (\lg X + 2) - 20.29 \quad (r = 0.96)$$

两药回归线的斜率接近($P > 0.2$)。对 ISO 引起降压的剂量-效应曲线右移，用药前后回归线：

$$\text{对照组: } Y = 14.25 (\lg X + 2) + 13.95$$

$$\text{香兰心安: } Y = 12.57 (\lg X + 2) - 11.70 \quad (r = 0.97)$$

$$\text{心得安: } Y = 9.81 (\lg X + 2) - 10.52 \quad (r = 0.96)$$

两药回归线的斜率非常接近($P > 0.1$)。右移的距离要大于正性频率剂量-效应曲线的右移距离。就心得安而言，前者大约是后者的4.1倍，与文献报告⁽⁷⁾基本一致。

六、毒性试验

1. 急性毒性试验 小鼠150只，体重20±2g，♀♂各半。每种给药途径分5个剂量组，按Kärber氏法分别测得香兰心安po, ip及iv的LD₅₀为401±102, 207±53和50±13 mg/kg。给药后大部分小鼠发生死亡的时间，po组在30—45 min以内，ip组在10 min内，iv组在30 s以内。

2. 亚急性毒性试验 大鼠45只，♂18♀27，体重126—249 g。按体重、性别匀分为3组。1组ip生理盐水，其余2组分别ip香兰心安50和100 mg/kg/d，共14 d。实验前测量体重、血中WBC总数和SGPT活性，2周后再复查1次，然后杀死作肝肾病理检查。结果连续用药14 d，对体重增长有一定影响，但SGPT、WBC总数都无明显改变，病理切片检查，2个剂量组中各有1只发生小灶性肝细胞坏死，但该2鼠均同时患有肝囊虫病，其余鼠未发现异常改变。

讨 论

香兰心安能降低麻醉猫的心肌O₂耗量，延长大鼠的整体耐缺O₂时间⁽³⁾。本文又证明它对多种实验性心律失常模型有效。对iv大剂量肾上腺素引起的血压升高，并无明显对抗，却能完全消除心律失常的发生。在猫和犬，香兰心安对抗肾上腺素引起猫心律失常的有效剂量与心得安相近似，而阻滞作用持续时间只及心得安的1/10，可能是它在体内的消除较心得安为快，本文所用香兰心安的静滴累

计总量(30 mg/kg)虽较大，但考虑其作用迅速而持续时间较短，如兔iv给药15 min后抗心律失常作用已近消失，因此采用静脉缓慢滴注(20—30 min)，使药物有效血浓度持续一定时间。虽总量较大，但在单位时间内所用剂量不大，故不使动物产生毒性反应。

本品是与β阻滞剂的功能团相并合，保留了β阻滞效应，但强度只有心得安的1/73，减慢心率和降低血压的作用较明显，因此香兰心安的抗心律失常的机制不能全部用β阻滞作用来解释。况且文献^(8,9)报道某些β阻滞剂阻滞β受体的作用在对抗哇巴因所引起心律失常中不起着主要的作用。

从本品较高浓度能延长离体兔心房的ERP，但远较奎尼丁为弱，又能对抗乌头碱的心律失常，而乌头碱是一种很强的膜去极化剂，能提高心肌细胞膜快速Na⁺内流⁽¹⁰⁾，为本品的抗心律失常的电生理机制提供一些线索。

在急性毒性试验中，口服与注射给药二者LD₅₀之比为8，因而推测其口服是容易吸收的，但在体内之消除可能很快。亚急性毒性试验中，大剂量(小鼠LD₅₀的1/2)连用二周，除大鼠体重之增长有某些影响外，未发现有明显毒性反应。为寻找对冠心病患者的新抗心律失常药，本品既能降低心肌耗O₂量，又能拮抗多种实验性心律失常，值得进一步研究。

参 考 文 献

- 饶曼人、梁满达. 中国药理学报 1980年12月, 1(2):95
- Lown B, Verrier RL. *New Engl J Med* 1976 May 20; 294(2):1165
- 张遵仪、韩鹏飞、梁满达、饶曼人. 药学学报 1980年11月; 15(11):641
- Levy JV. Isolated atrial preparations. In: Schwartz A, ed. *Methods in Pharmacology*, vol 1. New York: Appleton-Century-Crofts, 1971:97—100
- Govier WC. *J Pharmacol Exp Ther* 1965 Apr; 148 (1):100
- Dunlop D, Shanks RG. *Br J Pharmacol* 1968 Jan; 32(1):201

- 7 Daly MJ, Flook JJ, Levy GP. *ibid* 1975 Feb; 53(2):173
 8 Koerpel BJ, Davis LD. *Circ Res* 1972 Jun; 30 (6):681
- 9 Somani P, Lum BKB. *J Pharmacol Exp Ther* 1965 Feb; 147(2):194
 10 Peper K, Trautwein W. *Pflügers Arch Ges Physiol* 1967 Sep 15; 296(3):328

Acta Pharmacologica Sinica 1981 Jun, 2 (2) : 97—101

ANTI-ARRHYTHMIC AND β -ADRENOCEPTOR BLOCKING ACTIVITIES OF VANIOL

PAN Xin-xin, XIAO Ji-gao, LU You-zhen, LIU Tian-pei

(Department of Pharmacology, Nanjing Medical College, Nanjing 210005)

ABSTRACT Vanilol (1-(2-methoxy-4-methoxycarbonyl-1-phenoxy)-3-isopropyl-amino-2-propanol) is a derivative of protocatechuic acid with the same side chain as that of propranolol. In the isolated rabbit left atria, the effective refractory period (ERP) could be prolonged by 16% by vanilol 10^{-5} M. The aconitine-induced arrhythmia in rats and ouabain-induced arrhythmia in guinea pigs could be antagonized by the constant iv cumulative dose of vanilol 30 mg/kg. The epinephrine-induced arrhythmia in anesthetized dogs and rabbits could be prevented by iv vanilol 2 and 10 mg/kg,

respectively. In anesthetized cats, the β -adrenergic blocking potency of propranolol was approximately 73 times that of vanilol. The acute LD_{50} ($\pm SD$) in mice given by po, ip and iv were 401 ± 102 , 207 ± 53 and 50 ± 13 mg/kg, respectively. In subacute toxicity test in rats, vanilol was ip at daily doses of 50 and 100 mg/kg for 14 d. No noticeable changes of the blood picture, SGPT, morphology of liver and kidneys were observed.

KEY WORDS antiarrhythmia; vanilol; β -receptor block; atrial ERP