

乌头碱及其5种同系物诱发心律失常作用的比较

董月丽 陈维洲 丁光生 (中国科学院上海药物研究所, 上海 200031)

提要 小鼠 ip MA, AC, BA, AA, HA, 和 DA 的急性 LD₅₀ 分别为 0.22, 0.27, 0.42, 0.50, 1.01 和 1.90 mg/kg. 麻醉大鼠 iv (等毒性剂量 LD₅₀ 的 1/14) BA 等诱发心律失常的作用强度依次为 BA > MA > AC = AA > HA > DA. 在诱发心律失常时, 除 BA 和 DA 外, 其余均有严重抑制呼吸的作用。麻醉小鼠和清醒兔 iv BA 亦可诱发心律失常。当诱发麻醉大鼠心律失常的剂量为 10 μg/kg 时, 无明显降

压作用。配置 BA 水溶液较 AC 稳定, 用作实验动物心律失常模型工具药较 AC 为优。

关键词 乌头碱; 中乌头碱; 北草乌头碱; 3-乙酰乌头碱; 次乌头碱; 去氧乌头碱; 急性 LD₅₀; 心律失常

1980年11月8日收稿 1980年12月20日修回

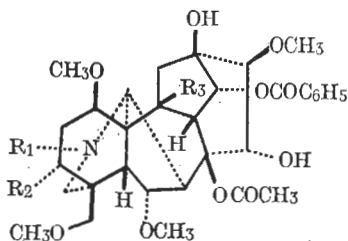
乌头碱(aconitine, 以下简写 AC)已在文献中广泛介绍作为筛选抗心律失常药物的模型之一。我所从北草乌头和伏毛乌头中分离到2个新的生物碱, 即北草乌头碱⁽¹⁾(beiwutine, BA)和3-乙酰乌头碱⁽²⁾(3-acetylaconitine, AA)。它们的结构与已知的 AC、中乌头碱(mesaconitine, MA)、次乌头碱(hypaconitine, HA)和去氧乌头碱(deoxyaconitine, DA)极为相似。本文比较了 AC 及其 5 种同系物的急性毒性与诱发大鼠心律失常的作用。

方法和结果

试药均是我所植化室供给的结晶, 用稀 HCl 溶解后调至 pH 为 7 左右, 再加蒸馏水配制成 1 mg/ml 贮存冰箱内。临用时稀释成每 100 g 体重注射 0.1 ml 药液的浓度。

一、小鼠急性 LD₅₀ ♂ 性小鼠, 18-22 g,

表 1. Acute LD₅₀ in mice and induced arrhythmia in rats (8 rats/group) of aconitine and its 5 analogues



Drugs	Structure			ip LD ₅₀ in mice mg/kg (95% fiducial limits)	Induced arrhythmia in rats			Respiratory depression (%)
	R ₁	R ₂	R ₃		Dose μg/kg iv	Latent period (min)	Duration of arrhythmia (min)	
MA	CH ₃	OH	H	0.22 (0.18-0.26)	16	0.4±0.1**	54±10**	91±5*
AC	C ₂ H ₅	OH	H	0.27 (0.24-0.30)	19	1.7±0.3	40±9	82±10
BA	CH ₃	OH	OH	0.42 (0.38-0.48)	30	0.4±0.1**	77±12**	38±21**
AA	C ₂ H ₅	OCOCH ₃	H	0.50 (0.46-0.55)	36	11±5**	44±15*	74±20*
HA	CH ₃	H	H	1.01 (0.90-1.14)	72	0.4±0.1**	7±1*	78±17*
DA	C ₂ H ₅	H	H	1.90 (1.65-2.17)	136	3#	2#	28±24**

Compared with AC : * P>0.05 ** P<0.01. #1 rat

每药分成 4 个剂量组, 每组 8 鼠, 相邻剂量比为 0.8, ip 一次观察 3 d 内小鼠死亡数, 用机率法⁽³⁾算出 LD₅₀, 结果列入表 1。

二、诱发大鼠心律失常的比较

大鼠体重 201±(SD) 25 g, 共 48 只, ♀ ♂ 兼用, 每个剂量组为 8 鼠, ip 戊巴比妥钠 40-45 mg/kg 麻醉后, 记录呼吸频率及心电图 II 导程。从股静脉内 iv 试药, 每药各用小鼠 LD₅₀ 的 1/14。至发生心律失常前这一段时间称为“潜伏时间”, 诱发心律失常起至恢复窦性心律止, 称为“维持时间”, 结果列入表 1。

AC 组, iv 19 μg/kg 诱发大鼠心律失常呈室性早搏, 室上性或室性心动过速(图 1)。呼吸频率受到明显的抑制, 呈不规则腹式呼吸, 待心律转为窦性时, 而呼吸仍未完全恢复。

MA 组, iv 16 μg/kg, 发生心律失常的类

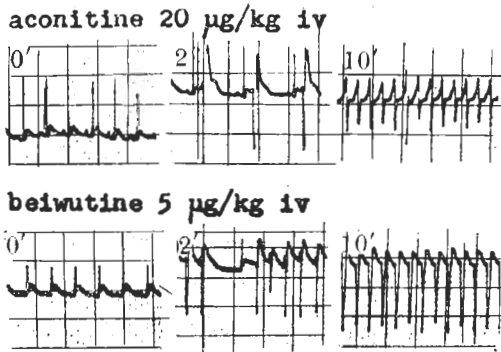


图 1. AC and BA induced arrhythmia in rats

型与 AC 组相似。诱发心律失常的潜伏时间显著缩短，维持时间较 AC 显著延长。对呼吸呈现严重抑制状态。剂量减为 10 和 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，每组 8 鼠，诱发心律失常的潜伏时间分别为 0.6 ± 0.1 和 2.1 ± 1.1 min，维持时间分别为 33 ± 9 和 11 ± 2 min。

BA 组，iv 剂量为 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，诱发心律失常的潜伏时间较 AC 显著缩短，维持时间较 AC 和 MA 明显延长，出现心律失常的类型与 AC 相似(图 1)。剂量减为 10 和 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，每组 8 鼠，潜伏时间分别为 1.2 ± 0.2 和 1.8 ± 0.4 min，维持时间分别为 30 ± 7 和 17 ± 3 min。

AA 组，iv 36 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，可诱发心律失常，但潜伏时间较 AC 明显延长，维持时间和 AC 相仿。呼吸抑制程度与 AC 差异不显著。若剂量加大，可使呼吸完全抑制而死亡。

HA 和 DA 组，HA 组诱发心律失常虽较 AC 为快，但维持时间显著较 AC 减少。DA 组，8 鼠中有 7 鼠观察 15 min 不出现心律失常，只有 1 鼠出现。

综合实验结果，小鼠的急性毒性 $\text{MA} > \text{AC} > \text{BA} > \text{AA} > \text{HA} > \text{DA}$ ，而诱发大鼠心律失常作用强度(维持时间)，其顺序为 $\text{BA} > \text{MA} > \text{AC} \approx \text{AA} > \text{HA} > \text{DA}$ 。其中以 BA 诱发心律失常作用最强，而对呼吸抑制较弱。

三、BA 的其他作用

1. 诱发小鼠心律失常：体重 25-32 g 的小鼠 16 只，ip 10% 乌拉坦麻醉。分 2 组，iv

试药(LD_{50} 的 1/5)，记录心电图。结果 AC 组 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 诱发心律失常的潜伏时间为 2.4 ± 1.3 min，维持时间为 31 ± 6 min。BA 组：80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 潜伏时间为 0.3 ± 0.1 min，维持时间 52 ± 8 min，结果表明 BA 的作用亦较 AC 为强， $P < 0.01$ 。

2. 诱发清醒兔心律失常：兔 6 只，体重 2-3 kg，iv BA 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。结果 6 兔均诱发心律失常，潜伏时间为 1.3 ± 0.4 min，维持时间为 16 ± 5 min。流涎和呼吸暂时性抑制，5-10 min 消失。

3. 对大鼠血压的影响：大鼠 8 只，ip 戊巴比妥钠 40 mg/kg。麻醉后，颈总动脉插管记录血压，同时记录心电图。4 鼠 iv BA 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 迅速出现室性早搏，阵发性室性心动过速，当出现长程性心动过速时，血压可出现一过性下降，但很快就回升，另 4 鼠，iv AC 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，出现室性心律失常和呼吸抑制，血压降低 50-60 mm Hg，持续 20 min 左右而渐趋回升。

四、BA 溶液的稳定性 AC 液(10-20 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 放置冰箱内 3-5 天，就会减效或失效。BA 液(10 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 放置 1 月余，诱发大鼠心律失常，潜伏时间 1.0 ± 0.2 min，维持时间 29 ± 3 min，与上述试验 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的结果无显著差异，表明 BA 在水溶液中是较稳定的。

讨 论

从本实验比较结果，得出 BA 的特点：1) 对 3 种动物均可诱发心律失常，使用剂量只需 AC 的 1/4 即可形成大鼠心律失常的模型；2) 抑制呼吸率较 AC 为轻，可以避免在发生严重的心律失常时又增加呼吸的抑制，造成血压下降，而影响抗心律失常药物的筛选；3) BA 在水溶液中较 AC 为稳定；4) 潜伏时间变异性小，用作药物定量比较时，影响因素较少，又维持时间较长，有利于口服药物的筛选。因此 BA 作为一个诱发心律失常模型的工具药，较 AC 为优。

滇乌碱可抑制电刺激离体大鼠膈神经-肌

肉标本的收缩效应，直接刺激肌肉仍可收缩，证明是阻止在神经末梢肌接头的传导，且可逆性较差⁽⁴⁾，AC，MA和HA也有相似的作用⁽⁵⁾，这一作用可以解释本实验中大鼠iv后出现呼吸麻痹，而呈不规则腹式呼吸，当心律失常转为窦性后，呼吸抑制仍未完全恢复。

构效关系上，R₂为OH或OCOCH₃时，生理活性较H为强；R₂基团保持不变，R₁为甲基时比乙基的生理活性要强，所以在R₁和R₂上置换其他基团，能否由诱发心律失常而转为对抗心律失常的作用，值得探讨。

致谢 BA由庐山植物园王永高和本所朱元龙同志提

供；AA由本所王洪诚同志供给，得到朱任宏教授大力支持。

参 考 文 献

- 1 王永高、朱元龙、朱任宏. 药学报 1980年9月; 15 (9): 526
- 2 畅行若、王洪诚、刘力敏、朱元龙、朱任宏. 待发
- 3 Finney D. J. *Probit analysis* 2nd ed. London: Cambridge University Press, 1952
- 4 施玉梁、魏仁榆、周念辉、王文萍. 生理学报 1980年4月; 32 (2): 135
- 5 Sato H, Yamada C, Konno C, Ohizumi Y, Endo K, Hikino H. *Tohoku J Exp Med* 1979 Jun; 128 (2): 175

Acta Pharmacologica Sinica 1981 Sep; 2 (3): 173—176

COMPARISON OF ARRHYTHMIC EFFECTS OF ACONITINE AND ITS 5 ANALOGUES

DONG Yu-li, CHEN Wei-zhou, DING Guang-sheng (K S Ting)

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

ABSTRACT The acute ip LD₅₀ in mice of mesaconitine (MA), aconitine (AC), beiwutine (BA), hypaconitine (HA), 3-acetylaconitine (AA), and deoxyaconitine (DA) were 0.22, 0.27, 0.42, 0.50, 1.01 and 1.90 mg/kg, respectively.

These 6 drugs iv induced arrhythmias in anesthetized rats. The potencies of these drugs (1/14 of LD₅₀) were BA>MA>AC=AA>HA>DA. BA and DA yielded a modest, while other drugs produced a severe, respiratory depression.

BA 10 μg/kg iv caused an arrhythmia in anesthetized rats, yet the drop of blood pressure was not marked. BA in aqueous solution was more steady than AC. It is suggested that BA is superior to AC to produce arrhythmia models for screening of drugs.

KEY WORDS aconitine; mesaconitine; beiwutine; 3-acetylaconitine; hypaconitine; deoxyaconitine; acute LD₅₀; arrhythmia