

粉防己碱对实验性心律失常的作用

可 君 翁世艾 张贵卿 杨玉华 王金魁 傅润芳 (河南医学院药理学教研室, 郑州 450052)

提要 粉防己碱可使 Ba^{2+} 性心律失常迅速转为窦性心律, 并可缩短哇巴因性室性早搏及室性心搏过速的持续时间; 对大量 Ca^{2+} 引起大鼠心室颤动致死具有一定的保护作用; 亦能推迟乌头碱性心律失常的发生时间, 但对电致颤阈则不能提高之。

关键词 粉防己碱; 戊脉安; 抗心律失常; 电致颤阈

粉防己碱(tetrandrine, 简称T)的药理作用已有报道⁽¹⁾。其化学结构与罂粟碱同属异喹啉化合物。罂粟碱有抗心律失常作用⁽²⁾。罂粟碱衍生物——戊脉安(verapamil, 简称V)亦具有抗心律失常作用。因此, 探讨T抗心律失常作用性质及其与V作用的异同, 具有重要意义。

材 料

T注射液系杭州第一制药厂生产, 批号760624, 每安瓿30 mg/2 ml。V注射液系西德产品, 每安瓿5 mg/2 ml。乌头碱和哇巴因均系E.Merck厂出品的粉剂, 分别配成10及1000 $\mu\text{g/ml}$ 的生理盐水溶液。刺激器为SC-1双道电子刺激器。

方法和结果

一、对 $BaCl_2$ 引起心律失常的影响 大鼠, 体重200-300 g, $\text{♀} \text{♂}$ 不拘, 水合氯醛麻醉, 描记ECG II导程。

1. 一次iv $BaCl_2$ 4 mg/kg, 出现心律失常后30-60 s时或在iv $BaCl_2$ 前3 min, 由iv T 9 mg/kg, 观察其治疗及预防作用。对照组10只大鼠, iv $BaCl_2$ 后, 迅速发生多源性室性心搏过速, 持续约10-15 min。治疗组6只大鼠, iv T后, 室性心搏过速迅速转为窦性正常心律, 持续7-8 min。预防组7只大鼠, iv T后, 15 min内未见 Ba^{2+} 性心律失常。

2. 为了评定T防治 Ba^{2+} 性心律失常作用强度, 在大鼠第1次iv $BaCl_2$ 6 mg/kg 发生心

表 1. Effects of tetrandrine and verapamil on arrhythmia induced by 2 iv doses of $BaCl_2$ (6 mg/kg) in rats

	Dose (mg/kg)	Number of rats		
		Tested	Sinus Arrhythmia	Died
Control	0	20	8	12
Tetrandrine	9*	5	3	2
	9**	8	7	1
Verapamil	1*	8	8	0
	1**	7	4	3
Propranolol	2-3*	8	8	0
	2-3**	5	5	0

* 30-60 s after $BaCl_2$, ** 3 min before $BaCl_2$

律失常恢复后, 重复iv $BaCl_2$ 1次, 并于第2次iv $BaCl_2$ 前和后, 分别iv T 9 mg/kg 和V 1 mg/kg 或心得安2-3 mg/kg。对照组20只大鼠, 于第2次重复iv $BaCl_2$ 后, 12只大鼠室颤死亡, 其余逐渐恢复存活。T组及心得安组均具有较强的防治 Ba^{2+} 性心律失常作用; V组亦具有类似效果但作用较弱(表1)。

二、对哇巴因引起心律失常的影响 豚鼠, 体重280-410 g, $\text{♂} \text{♀}$ 兼用。乌拉坦麻醉。记录ECG II导程。颈外静脉iv哇巴因150 $\mu\text{g/kg}$, 10 min后未出现心律失常者, 再iv 100 $\mu\text{g/kg}$, 发生明显室性心搏过速(室速)或室性早搏(室早)者, 立即iv T或V, 观察ECG。对照组10只豚鼠, 第2次iv哇巴因后10 min内, 可见明显心律失常, 以室速及室早为多, 分别持续 $18 \pm (\text{SD}) 7 \text{ min}$ 及 $29 \pm 23 \text{ min}$ 。凡豚鼠于第1次iv哇巴因后出现室速或于第2次iv哇巴因后仍不出现者, 均不

1980年11月19日收稿 1981年4月27修回
1980年11月在全国第一届心血管药理专业学术会议上宣读。

表 2. Effects of iv tetrandrine and verapamil on arrhythmia induced by iv ouabain in guinea pigs

	Dose (mg/kg)	No of guinea pigs	Duration of ventricular tachycardia (min) $\bar{x} \pm SD$
Control		11	18 \pm 7
Tetrandrine	6	12	4.4 \pm 2.2*
Verapamil	0.5	9	5.0 \pm 2.9*

* $P < 0.01$

统计在内。12只豚鼠，于第2次iv哇巴因出现室性心律失常后，iv T后可见室速持续时间明显缩短，且室速行止后室早亦不再出现。V亦具有类似疗效(表2)。但V组中3只豚鼠在心律失常恢复过程中，伴有房室传导阻滞。

三、对乌头碱引起心律失常的影响 大鼠，ip水合氯醛麻醉。iv乌头碱1.8 ml/kg (0.02 ml/10 s)。一组大鼠于iv乌头碱前3 min，iv T 6-9 mg/kg 或 V 1 mg/kg，另一组ip T 6 mg/kg qd \times 7 d，于8 d时iv乌头碱前3 min，再iv上述用量的T或生理盐水1次。结果：iv乌头碱后2.4 \pm 1.1 min即可出现多种类型心律失常，如室性心搏过速、多源性室性早搏、阵发性室性心搏过速等，持续46 \pm 9 min。1次或多次应用T均可明显推迟乌头碱性心律失常出现时间(表3)，但对自动转复窦性心律失常时间无影响。如多次应用T及生理盐水组其自动转复窦性心律失常时间都是46 \pm 9 min。V不推迟乌头碱性心律失常出现时间(表3)。

推迟乌头碱性心律失常出现时间与植物神经间的关系：

1. 切断迷走神经 大鼠，ip水合氯醛麻醉。剪断两侧迷走神经，10 min后再iv乌头碱，测定心律失常出现时间，作为对照组。用药组系剪断迷走神经后，于iv乌头碱前3 min，iv T 9 mg/kg。对照组8只大鼠，乌头碱性心律失常出现时间为2.3 \pm 1.0 min，与未切断迷走神经的13只大鼠心律失常出现时间2.4 \pm

表 3. Effects of tetrandrine and verapamil on arrhythmia induced by iv aconitine in rats

	Dose	No of rats	Time of onset of arrhythmia (min)
Saline	2.0 ml/kg iv	13	2.4 \pm 1.1
	2.0 ml/kg ip qd \times 7 d	13	2.9 \pm 0.7
Tetrandrine	6-9 mg/kg iv	14	4.0 \pm 1.2**
	6 mg/kg ip qd \times 7 d	12	4.9 \pm 1.4**
Verapamil	1 mg/kg iv	9	2.2 \pm 1.1*

* $P > 0.05$, ** $P < 0.01$

1.1 min 比较 $P > 0.05$ 。用药组6只大鼠，其心律失常出现时间为5.0 \pm 2.2 min，与对照组比较 $P < 0.05$ 。

2. 神经节阻滞剂 大鼠26只分为2组。对照组iv六烃季铵(C₆)5-10 mg/kg，10 min后再iv乌头碱；用药组系在iv C₆后10 min再iv T 6-9 mg/kg，再经3 min iv乌头碱。结果：对照组心律失常出现时间为6.7 \pm 4.6 min，用药组为6.1 \pm 2.4 min ($P > 0.05$)。

上述结果表明T推迟乌头碱性心律失常出现时间与迷走神经无关，但与交感神经间的关系尚不能得出明确结论。

四、电刺激致颤阈(FT)的测定 家兔 δ ，体重2-3 kg，戊巴比妥纳30 mg/kg iv麻醉，人工呼吸，开胸后，将刺激器正极夹在心尖，负极夹在房室交界处左侧，每次刺激(方波40 Hz，0.35 s, 6 V)10 s，每3 min刺激1次，直至产生心室纤颤为止。给药方法：①1次iv：测定FT后10 min，以T 5-6 mg/kg 或 V 0.5-1 mg/kg iv，2 min注完，过3 min再测定FT。②灌注法：即FT测定后，以T 5-6 mg/kg灌注10 min停5 min测定FT。③慢性用药：家兔iv T 5 mg/kg qd \times 7 d，在8 d测定FT后，复以灌注法给药1次，再测FT。结果：上述3种用药方法均未见T提高电致颤阈。1次iv

表 4. Effects of iv tetrandrine and verapamil on the ventricular fibrillation thresholds (FT)

	No of rabbits	FT(V) $\bar{x} \pm SD$	
		Before	After
Tetrandrine			
5-6 mg/kg	11	13.2 \pm 1.1	14.6 \pm 2.1
5-6 mg/kg/10 min	7	12.7 \pm 1.2	14.1 \pm 2.1
5 mg/kg qd \times 7d	6	13.0 \pm 1.1	12.8 \pm 1.1
Verapamil			
0.5-1 mg/kg	9	12.2 \pm 1.8	13.3 \pm 1.7

T, 亦未见明显作用(表 4)。

五、对 CaCl₂ 引起的心律失常的影响 大鼠, ip 水合氯醛麻醉。iv 10% CaCl₂ 120-130 mg/5 s。对照组 8 只大鼠, 7 只于 iv CaCl₂ 后迅速发生室速和室颤, 于 1-2 min 内死亡。若 iv T 9 mg/kg 后 3 min 再 iv CaCl₂, 结果 6 只大鼠仅死 1 鼠。若先 iv V 1 mg/kg 再 iv CaCl₂, 5 只大鼠都不死亡。从 ECG 上看 T 和 V 都可防止 Ca²⁺ 性心律失常, 减少大鼠死亡, 促使迅速转为窦性心律。

Acta Pharmacologica Sinica 1981 Dec; 2 (4): 235-237

EFFECTS OF TETRANDRINE ON EXPERIMENTAL ARRHYTHMIAS

KE Jun, WENG Shi-ai, ZHANG Gui-qing, YANG Yu-hua, WANG Jin-kui, FU Run-fang
(Department of Pharmacology, Henan Medical College, Zhengzhou 450052)

ABSTRACT In anesthetized rats iv tetrandrine (T) 9 mg/kg prevented the arrhythmia induced by iv BaCl₂ 4 mg/kg or reverted the arrhythmia to a normal sinus rhythm immediately. T 6-9 mg/kg iv delayed the onset of arrhythmia induced by iv aconitine 8 μ g/kg from 2.4 \pm (SD)1.2 to 4.0 \pm 1.2 min. T 9 mg/kg iv protected the rats from the ventricular fibrillation and death induced by iv CaCl₂ 120-130 mg/kg.

In anesthetized guinea pigs with arrhythmias induced by iv ouabain 100 μ g/

讨 论

本实验证明 T 具有较强的抗心律失常作用。由于它对 Ca²⁺ 慢通道相关的哇巴因及 CaCl₂ 性心律失常拮抗显著, 而对 Na⁺ 快通道相关的乌头碱及电刺激引起的心律失常作用较弱或不明显, 与 Ca²⁺ 拮抗剂 V 的作用相类似。此外, 本实验室的研究表明 T 与 Ca²⁺ 间似呈竞争性拮抗关系⁽³⁾。因此, T 的抗心律失常作用似与其拮抗 Ca²⁺ 有关。

T 与心得安⁽⁴⁾均可停止 Ba²⁺ 性心律失常, 但鉴于非 β -受体阻滞剂戊脉安对此种造型亦具有保护作用, 因此, 在 T 抗心律失常中对于 β -受体阻滞作用所占的地位尚待探讨。

参 考 文 献

- 1 张覃沐, 赵国举, 吕富华. 药学学报 1958 年 5 月, 6(3):147
- 2 Whipple GH. *Angiology* 1977 Nov; 28 (11): 337
- 3 本组待发表资料
- 4 Papp G, Szekeres L, Szmolenszky T. *Acta Physiol Hung* 1967 Dec; 32(4):365

kg/2 min, T 6 mg/kg iv shortened the duration of ventricular tachycardia from 18 \pm 7 to 4.4 \pm 2.2 min. But T did not raise the electrical ventricular fibrillation threshold in anesthetized rabbits.

Verapamil 1 mg/kg iv did not delay the onset of aconitine-induced arrhythmia.

KEY WORDS tetrandrine; verapamil; antiarrhythmia; ventricular fibrillation threshold