

静脉注射常咯啉与 BL-4712A 抗实验性心律失常作用的比较

汪长根 王志敏 张月芳 丁光生 (中国科学院上海药物研究所, 上海 200031)

摘要 在 5 种实验性心律失常模型 (乌头碱诱发大鼠心律失常、哇巴因引起兔心律失常、ACh 引起狗心房颤、BaCl₂ 引起大鼠心律失常、电刺激致兔心室颤) 上比较了 iv 常咯啉与 BL-4712A 的防治作用。用两药的等毒性剂量(按小鼠 LD₅₀ 等比例减量)相比, 常咯啉对 5 种模型都有显著的抗心律失常作用, 比 BL-4712A 为强。

关键词 常咯啉, BL-4712A, 心律失常, 乌头碱, 哇巴因, 乙酰胆碱, 氯化钡, 电刺激

常咯啉是上海创制的一个抗心律失常新药⁽¹⁾。BL-4712A 是 Bristol 药厂创制的一个抗心律失常新药, (±)-5-内-(3-吲哚基)-N-(二甲氨基丙基)-二环[2.2.1]庚烷-2,3-二内-羧酸酰亚胺盐酸盐⁽²⁾。在室温 13℃ 给小鼠 ip 1 次, 观察 3 d, 测得常咯啉和 BL-4712 A 的 LD₅₀ (95% 可信限) 分别为 342 (307-380) mg/kg 和 83 (80-86) mg/kg*。本文采用两药的等毒性剂量(按小鼠 LD₅₀ 的等比例减量), 在 5 种实验性心律失常模型上比较两药的防治作用。

药 物

常咯啉由上海第十六制药厂提供结晶, 经我所合成化学室精制, 用稀 HCl 溶解, pH 7, 加生理盐水配成所需浓度。

BL-4712A 由 Bristol 药厂赠, 溶于生理盐水, pH 7.

乌头碱是 E. Merck 厂出品的结晶, 加稀 HCl 溶解, 加生理盐水配成 12 μg/ml, pH 7.

哇巴因是 E. Merck 厂出品的结晶, 溶于生理盐水配成 180 μg/ml.

氯化乙酰胆碱(ACh)是上海试剂三厂出品的无色结晶, 加生理盐水配成 10% 溶液。

实 验

1. 对大鼠 iv 乌头碱诱发心律失常⁽³⁾的预防作用

大白鼠体重 236 ± (SD) 30 g, ip 戊巴

1981 年 7 月 6 日收稿 1981 年 9 月 4 日修回

* 系本所董月丽和杨惠华的资料

比妥钠 50 mg/kg 麻醉后，记录心电图 II 导程。在 10 s 内 iv 常咯啉或 BL-4712 A，对照组 iv 生理盐水。3 min 后 iv 乌头碱 12 μg/kg，观察 30 min。盐水组 5 鼠 iv 乌头碱后 3.9±(SD)1.4 min 出现心律失常。常咯啉 1.23 mg/kg 组，5 鼠中有 3 鼠在 iv 乌头碱后 16.8, 9.2 和 16.3 min 出现心律失常，另外 2 鼠不出现心律失常。等毒性剂量的 BL-4712 A 为 0.3 mg/kg 时，在 iv 乌头碱后 5 鼠均出现心律失常。潜伏期为 4.9±2.2 min，与盐水组相仿 (P>0.05)。

常咯啉剂量增至 1.44 mg/kg 时，5 鼠中 4 鼠未出现心律失常，仅 1 鼠到 15.3 min 才出现心律失常。等毒性剂量的 BL-4712 A 为 0.35 mg/kg 时，5 鼠全都出现心律失常，潜伏期为 9±6 min，比盐水组明显推迟 (P<0.01)。

2. 对兔 iv 哇巴因引起心律失常⁽⁴⁾的预防作用 家兔 2.4±0.4 kg，iv 戊巴比妥钠 20 mg/kg 并 iv 乌拉坦 2 g/kg 麻醉，iv 生理盐水 0.5 ml/kg 或常咯啉 5 mg/kg 或等毒性剂量 BL-4712 A 1.2 mg/kg。3 min 后恒速 iv 灌注哇巴因 6 μg/kg/min 直至出现心律失常。

对照组 5 兔 iv 生理盐水后，引起心律失常的哇巴因剂量为 119±16 μg/kg。iv 常咯啉和 BL-4712 A 后提高了哇巴因的中毒剂量，分别达 164±26 μg/kg (P<0.01) 和 160±40 μg/kg (P<0.05)，显著延迟了哇巴因引起心律失常的出现。两药对哇巴因引起心律失常的作用相近。

3. 对 ACh 引起狗心房颤动⁽⁵⁾的预防作用

10 只杂种狗 13.6±2.0 kg，iv 戊巴比妥钠 30 mg/kg 麻醉。人工呼吸，右侧第 4 肋间开胸，用手术线将双极电极缝于右心房上，记录右心房电图。将 10% ACh 0.05 ml 滴在右心房上，用手术刀柄轻压一下即出现狗心房颤动。待房颤自行消失后 15 min，再用 ACh 攻击 1 次，以 2 次房颤时间的平均值作为给药前的对照。10 狗第 1 次 ACh 攻击引起的房颤持续时间为 10±3 min，第 2 次 ACh 攻击后的房颤

持续时间为 9.5±2.5 min，两者差异不显著。对照房颤持续时间，常咯啉组 5 狗 10 次为 10±3 min，BL-4712 A 组 5 狗 10 次为 10±3 min。第 2 次 ACh 攻击产生的房颤消失后 10 min 开始 iv 常咯啉 5 mg/kg 或等毒性剂量 BL-4712 A 1.2 mg/kg，3 min 注完。至 15 min 再用 ACh 攻击。

BL-4712 A 组 5 狗中，ACh 引起 4 狗出现房颤，1 狗不出现，5 狗房颤持续时间为 4±4 min，比给药前的房颤时间明显缩短 (P<0.01)。常咯啉组 5 狗用 ACh 攻击全都不出现房颤，30 min 后重复 ACh 攻击时，3 狗仍不出现房颤，仅 2 狗出现房颤，平均 5 狗房颤持续时间为 2±3 min。

4. 对大鼠 iv BaCl₂ 引起心律失常⁽⁶⁾的疗效 ♂大白鼠 187±26 g，ip 10% 水合氯醛 3 ml/kg 麻醉，iv BaCl₂ 4 mg/kg 后很快出现心律失常。1 min 后 iv 等毒性剂量的常咯啉或 BL-4712 A。

14 只大鼠 iv 常咯啉 5 mg/kg 后恢复至正常窦性心律维持 2.3±1.5 min，而 iv 等毒性剂量 BL-4712 A 1.2 mg/kg 恢复至正常窦性心律仅维持 0.4±0.8 min。两组差异非常显著 (P<0.01)。

5. 对家兔心室纤颤⁽⁸⁾的作用 家兔 2.7±0.3 kg，iv 戊巴比妥钠 30 mg/kg 麻醉。人工呼吸，左侧开胸，用方波电刺激器的正极夹于心尖，负极夹于房室沟侧的左心室。刺激频率 50/s，波宽 1 ms，每次刺激 10 s，每 3 min 增加电压 (以 SBR-1 型二线示波器校正电压) 刺激 1 次，直至发生室颤。隔 15 min 后再测 1 次室颤阈。以 2 次室颤阈的平均值作为给药前的对照。过 10 min 开始 iv 等毒性剂量的试药，3 min 注完，停 2 min 再进行电刺激。以后每 3 min 增加电压再刺激，直至出现室颤。

结果 iv 常咯啉 5 mg/kg 后，兔室颤阈由给药前的 3.4±0.5 V 升至 6.8±0.4 V，增高了 3.4±0.5 V。等毒性剂量的 BL-4712 A 1.2 mg/kg 使室颤阈从给药前的 3.8±0.8 V

升至 6.0 ± 1.4 V 增高了 2.2 ± 0.8 V. 两药增高阈值的差异显著($P < 0.05$).

讨 论

本实验 5 种动物模型中, 4 种模型上常咯啉的抗心律失常作用比 BL-4712A 强, 在哇巴因模型上 BL-4712A 抗心律失常的作用接近常咯啉.

BL-4712A 无论是 iv、po 或十二指肠给药都能显著增加引起狗心脏毒性的哇巴因的剂量, 减少冠脉结扎后 24 h 清醒狗的室性异位节律⁽²⁾, 在这两个模型上, iv 常咯啉也有很强的作用^(1,7), 但 po 常咯啉的作用尚无报道. 如经 po 或十二指肠给药, 常咯啉有可能会在吸收起效时间和疗效方面不如 BL-4712A. 本文尚未进行常咯啉和 BL-4712A 的 po 给药或十二指肠给药的比较工作.

临床经验表明, po 常咯啉对治疗室性心律失常的总有效率达 80% 左右, 对房性心律失常也有效⁽⁸⁾. 动物 iv 常咯啉可迅速控制快速

型室性心律失常, 因此, 临床值得探讨 iv 常咯啉的治疗.

致谢 Bristol 药厂赠 BL-4712A

参 考 文 献

- Li LQ (李良泉), Qu ZX (瞿志祥), Wang ZM (王志敏), Zeng YL (曾衍霖), Ding GS (丁光生), Hu GJ (胡国钧), Yang XY (杨学义). *Sci Sin* 1979 Oct; 22 (10):1220
- Campbell JA, Buyniski JP. *Fed Proc* 1978 Mar 1; 37 (3):729
- 王志敏、张月芳、丁光生. 药学学报 1979 年 7 月; 14 (7):408
- Minchin RF, Ilett KF, Paterson JW. *Eur J Pharmacol* 1978 Jan 1; 47 (1):51
- 王志敏、张月芳、陈立信、丁光生. 生理学报 1980 年 1 月; 32 (1):23
- 徐端正、张云杨、沈淑英、宋国秀. 生理学报 1980 年 1 月; 32 (1):44
- 陈维州、董月丽、汪长根、丁光生、杨学义. 生理学报 1979 年 10 月; 31 (4):382
- 常咯啉临床研究协作组. 中华医学杂志 1978 年 2 月; 58 (2):84

Acta Pharmacologica Sinica 1982 Mar; 3 (1) : 29—31

COMPARISON OF ANTIARRHYTHMIC EFFECTS OF INTRAVENOUS INJECTIONS OF CHANGROLIN AND BL-4712A

WANG Chang-gen, [WANG Zhi-min], ZHANG Yue-fang, DING Guang-sheng

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

ABSTRACT Changrolin is 4-[3',5'-bis[(N-pyrrolidinyl) methyl]-4'-hydroxyanilino]-quinazoline. BL-4712A is (\pm)-5-endo-(3-indolecarbonyloxy)-N-(dimethylaminopropyl)-bicyclo[2.2.1]heptane-2,3-di-endo-carboxylic acid imide hydrochloride. Their acute ip LD₅₀ in mice were 342 and 83 mg/kg, respectively. At equitoxic doses (same fractions of LD₅₀) changrolin and BL-4712A were injected iv to compare their antiarrhythmic

actions on 5 models, 1) iv aconitine in rats, 2) ouabain infusion in rabbits, 3) topical application of ACh on right atrium of dogs, 4) iv BaCl₂ in rats, and 5) electrical stimulation of rabbit hearts. Changrolin showed a more potent effect than BL-4712A by iv medication.

KEY WORDS changrolin; BL-4712A; arrhythmia; aconitine; ouabain; ACh; BaCl₂; electrical stimulation