

## 裸翠雀亭对实验性心律失常和心功能的作用

金联孙\* 周远鹏 曾贵云

(中国医学科学院药物研究所, 北京 100050)

**提要** 小鼠 iv 及 po Den 的 LD<sub>50</sub> 分别为 128 和 290 mg/kg, AC 的 iv LD<sub>50</sub> 为 0.19 mg/kg. 小鼠 po Den 50、100 mg/kg 或 iv 12.5-65 mg/kg 后 HR 明显减慢, 该剂量的 Den 对 AC 引起的大鼠心律失常有

预防和治疗作用; 对 CaCl<sub>2</sub> 诱发的心律失常也有保护

---

1981年7月20日收稿 1981年11月30日修回

\* 现在湖北医药工业研究所

作用。

小剂量 Den (12.5 mg/kg iv) 对大鼠血压无明显影响, 25-50 mg/kg 则使血压轻度下降。

麻醉犬于 iv Den 2.5 mg/kg 后 HR 减慢, mAP, LVSP, LV dp/dt<sub>max</sub>, CBF, LVW 及 TPR 均降低, 剂量为 1 mg/kg 时, 除出现 HR 减慢外, 其它血流动力学指标无改变。

**关键词** 抗心律失常; 裸翠雀亭; 乌头碱; 奎尼丁; 苯妥英钠; 心脏血流动力学作用

裸翠雀亭 (denudatine 简称 Den) 是 20 C 二萜生物碱, Singh 等<sup>(1)</sup>首先从翠雀属植物中提取到此碱, 近年来陈迪华等<sup>(2)</sup>从金阳乌头 (*Aconitum jinyangense* W. T. Wang) 中分离到一种含量较高的生物碱, 经鉴定为 Den. Den 和乌头碱 (AC) 的化学结构有相似之处, 为此我们对二者生物活性作了比较。

药物: Den 为白色结晶, mp 249-51°C, 由本所植化室提供。用 0.1 N HCl 溶解后用生理盐水稀释, 用 1 N NaOH 调至 pH 6. Ac 是本所植化室从多根乌头根 (*Aconitum karakolium*) 中提取的纯品, mp 199-200°C. 配制方法与 Den 同。

## 方法和结果

**急性毒性** 用序贯法求得小鼠的 iv Den LD<sub>50</sub> 为 128 mg/kg, Ac 为 0.19 mg/kg 用 Miller-Tainter 法<sup>(3)</sup>测得 Den 的小鼠 po LD<sub>50</sub>

为 290 ± 28 mg/kg. Den 对小鼠有明显致惊作用, 其 iv 半数致惊剂量 (CD<sub>50</sub>) 为 55.6 mg/kg 小鼠呼吸停止后心跳可维持 2 min 左右, 致死量的 Ac 不致惊, 但引起心律失常和呼吸抑制而死亡。

**对麻醉狗心功能的影响** 5 只狗, 15-21 kg, iv 戊巴比妥钠 30 mg/kg 麻醉, 从股动脉插导管至腹主动脉, 连接压力换能器测平均动脉血压 (MAP), 人工呼吸。左侧第 4 肋间开胸, 将塑料管从心尖插入左心室, 连接压力换能器测左心室收缩压 (LVSP), 并通过微分器测量左心室压力上升最大速率 (LV dp/dt<sub>max</sub>), 同时用电磁流量计测定左冠状动脉旋支血流量 (CBF) 及升主动脉血流量 (CO), 并计算冠脉血管阻力 (CVR), 总外周阻力 (TPR) 及左心室作功 (LVW)。上述指标记录在 RM86 型多导记录仪上。

给狗 iv Den 2.5 mg/kg 后, HR 减慢 24 ± 7%, MAP, LVSP, LV dp/dt<sub>max</sub>, CBF, LVW 及 TPR 均降低, SI 增加。iv 1 mg/kg, 除心率变慢外, 其它指标无明显变化 (表 1)。

**对大鼠 ECG, HR 和 BP 的影响** 体重 170-230 g 的 ♂ 大鼠 30 只, ip 乌拉坦 1.2 g/kg 麻醉, 用针形电极记录心前导联 ECG, iv Den 12.5, 25, 50 及 65 mg/kg (分别相当于 iv LD<sub>50</sub> 的 1/10, 1/5, 1/2.5 及 1/2), 体积

Table 1. Cardiohemodynamic effects of iv denudatine in 5 anesthetized dogs ( $\bar{x} \pm SD$ )

	2.5 mg/kg		1.0 mg/kg	
	before	after	before	after
HR (beat/min)	163 ± 22	127 ± 21***	178 ± 14	150 ± 15***
MAP (mm Hg)	92 ± 23	77 ± 28**	95 ± 21	92 ± 17
LVSP (mm Hg)	142 ± 42	104 ± 41	145 ± 21	138 ± 21
LV dp/dt <sub>max</sub> (mmHg/s)	3380 ± 1622	2460 ± 1649**	4300 ± 1465	3900 ± 1227
CI (L/min/m <sup>2</sup> )	4.13 ± 0.82	4.17 ± 0.94	3.86 ± 1.35	3.98 ± 1.29
SI (ml/beat/m <sup>2</sup> )	25 ± 8	32 ± 3***	22 ± 6	26 ± 7
CBF (ml/100g/min)	105 ± 44	86 ± 38***	106 ± 72	90 ± 57
CVR (mmHg/ml/10g/min)	0.93 ± 0.21	0.94 ± 0.22	1.12 ± 0.46	1.19 ± 0.43
LVW (kg·m/min/m <sup>2</sup> )	5.2 ± 2.1	4.6 ± 2.3	5.4 ± 2.8	5.1 ± 2.5
TPR (dyne·s·cm <sup>-5</sup> × 10 <sup>2</sup> )	23 ± 5	20 ± 6**	27 ± 7	26 ± 7

\*\* P < 0.05, \*\*\* P < 0.01

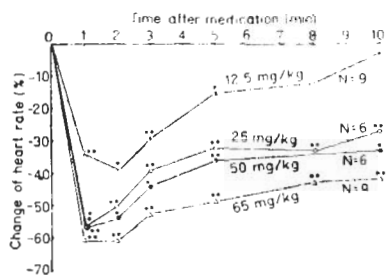


Fig 1. Effect of denudatine on heart rate in rats. \* $P < 0.01$ , \*\*  $P < 0.001$

为 1 ml/kg, 给药后 15-30 s 即出现心率减慢, 1-3 min 作用最明显, 分别减慢 39, 56, 56 和 61%, 作用维持 10-30 min, 其作用强度和维持时间随剂量增加而加强(图 1)。iv 50 及 65 mg/kg 后 P-R 间期延长, QRS 波增宽, 再加大剂量可引起窦性心动过缓, 不出现异位节律, 6 只不麻醉大鼠, iv Den 后, HR 亦减慢, 从  $515 \pm 14$  减至  $398 \pm 12$  beat/min。

乌拉坦麻醉大鼠 8 只, 3 只大鼠 iv Den 12.5 mg/kg 后, 颈动脉血压无明显改变, 30 min 后再 iv 25 mg/kg, 血压平均下降 11 mm Hg, 5 只大鼠 iv 50 mg/kg 后, 血压由  $83 \pm 5$  (78-90) 下降到  $70 \pm 15$  (50-91) mm Hg。

麻醉大鼠 8 只, 3 只大鼠 iv Ac 10  $\mu$ g/kg 后, HR 稍加快, 由 434(400-482) 增至 470(410-500) beat/min, 血压由 88(75-100) 下降到 68(67-69) mm Hg, 未出现心律失常, iv 15  $\mu$ g/kg 时出现心律失常, 30 min 后再 iv 30  $\mu$ g/kg, 血压下降和心律失常加剧, 5 只大鼠, iv Ac 50  $\mu$ g/kg, 血压明显下降。

### Den 对 Ac 诱发心律失常的影响

1. 预防作用: 体重 160-230 g 的  $\sigma$  大鼠 69 只, ip 乌拉坦 1.2 g/kg 麻醉, iv 生理盐水或药物后 5 min 或 ig 生理盐水或药物后 15 min, iv Ac 30  $\mu$ g/kg (1 ml/kg, 1 min 注完)。记录给药前、后 ECG II, 观察发生心律失常时间, 共观察 20-30 min。

实验结果表明, 生理盐水对照组的所有 9 只大鼠在 iv Ac 后均出现明显的心律失常, Den 12.5 mg/kg 后, Ac 诱发的心律失常出现

Table 2. Preventive effects of denudatine, quinidine and diphenylhydantoin on aconitine-induced arrhythmia in rats. ( $\bar{x} \pm SD$ ) \*1/10LD<sub>50</sub>, \*\* 1/5LD<sub>50</sub>

No of rats	Body wt (g)	Dose (mg/kg)	Onset of arrhythmia after iv aconitine 30 $\mu$ g/kg(min)	P value	
NS	9	205 $\pm$ 17	1 ml/kg	4.6 $\pm$ 0.2	
Den	9	190 $\pm$ 12	12.5*	11.22 $\pm$ 4.4	<0.01
Den	6	190 $\pm$ 23	25.0**	>20	<0.001
NS	10	182 $\pm$ 20	1 ml/kg	2.2 $\pm$ 0.7	
DPH	10	182 $\pm$ 12	10.0	9.3 $\pm$ 5.9	<0.01
DPH	10	188 $\pm$ 22	20.0	8.3 $\pm$ 3.5	<0.001
NS	5	203 $\pm$ 5	1 ml/kg	3.4 $\pm$ 0.6	
Qui	5	195 $\pm$ 10	4.64	8.4 $\pm$ 3.9	<0.05
Qui	5	201 $\pm$ 18	11.60	9.8 $\pm$ 6.1	<0.05

时间延迟 ( $P < 0.01$ ), 剂量为 25 mg/kg 时, 在所观察 20-30 min 内, 6 只大鼠均未出现心律失常(表 2), 表明该剂量 Den 能完全对抗 Ac, 大鼠 po Den 100 mg/kg 15 min 后, iv Ac 30  $\mu$ g/kg, 心律失常出现时间为  $4.9 \pm 0.2$  min, 与对照组  $1.8 \pm 0.4$  min 相比有显著差异 ( $P < 0.01$ )。po Den 50 mg/kg 也能推迟 iv Ac 20  $\mu$ g/kg 引起的心律失常。

Table 3. Therapeutic effects of denudatine, quinidine and diphenylhydantoin on aconitine-induced arrhythmia. N = 5.  $\bar{x} \pm SD$

	Body wt of rats (g)	Dose (mg/kg)	Onset of arrhythmia (min)	Recovery of sinus rhythm (No of rats)	Duration of sinus rhythm (min)
Control	227 $\pm$ 44	0	5.3 $\pm$ 2.2	0	
Denudatine	233 $\pm$ 46	25	4.6 $\pm$ 0.7	3	6.2 $\pm$ 5.9
Quinidine	278 $\pm$ 26	4.64	3.5 $\pm$ 1.4	2	4.0 $\pm$ 1.4
DPH	201 $\pm$ 25	20	7.7 $\pm$ 1.9	5	7.3 $\pm$ 1.8

为了了解 Den 对抗 Ac 诱发心律失常作用是否有特异性, 进一步比较了 Den、奎尼丁和苯妥英钠 (DPH) 的作用强度。结果表明, Den 预防 Ac 诱发心律失常的作用远比奎尼丁

和 DHP 明显(表 2)。

2. 治疗作用: 20 只麻醉 ♂ 大鼠, 分为 4 组, iv Ac 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 在心律失常发生 5 min 后, iv 不同药物, 观察恢复窦性心律的大鼠数和维持窦性心律的时间。结果见表 3。对照组大鼠在观察的 20 min 内无一只恢复窦性心律, 给 Den 25 mg/kg 后, 5 只中有 3 只转为窦性心律, 奎尼丁 (4.64 mg/kg iv), 使 2/5 的大鼠转为窦性心律。iv DPH 20 mg/kg 后, 5 只大鼠的心律失常很快消失, 窦性心律维持  $7.3 \pm 1.8$  min, 说明 DPH 的治疗作用最明显。

**对  $\text{CaCl}_2$  诱发心律失常的影响** 大鼠 28 只, ♂, 体重 140-160 g, 分为 2 组, ip 水合氯醛 0.35 g/kg, 给药组于 iv Den 25 mg/kg 后, 迅速(5 s) iv 10%  $\text{CaCl}_2$  1.3 ml/kg, 对照组单给  $\text{CaCl}_2$ , 观察 30 min 内大鼠死亡数及 ECG 变化。结果见表 4。给 Den 的大鼠死亡数(12%)明显少于对照组(74%)( $P < 0.05$ )死亡大鼠出现室颤的时间及死亡时间也明显延迟( $P < 0.001$ )。

## 讨 论

乌头属植物含多种生物碱, 其中主要是以 Ac 为代表的 19 C 二萜生物碱, 这类化合物毒性大, 能引起严重心律失常, 化学结构稍有不同, 引起心律失常的程度就有很大差异<sup>(4-6)</sup>; 另一类是 20 C 二萜生物碱, Den 即属于此类。Den 是否也有致心律失常作用, 迄今未见报道。本研究观察到 Den 的生物活性与 Ac 不同: 1) Den 的毒性远比 Ac 低, 这和文献报告<sup>(1)</sup>相似, 中毒的表现亦有所不同, Den 主要为阵挛性抽搐, Ac 则无此作用<sup>(2)</sup>; Ac 能引起心率减慢, 此作用可被阿托品对抗<sup>(6,7)</sup>。本研究观察到小剂量 Ac (10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) 使大鼠 HR 加速, 剂量为 15-50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  则出现室性及室上性异位节律及室性心动过速等心律失常。Den 则使大鼠和狗 HR 减慢, 此作用并非通过迷走神经兴奋或阻断  $\beta$  受体引起。因为阿托品不能阻断 Den 引起的心率减慢, Den 也不影响异丙

Table 4. Effect of denudatine (25 mg/kg, iv) on  $\text{CaCl}_2$ -induced arrhythmia

	$\text{CaCl}_2$	Den + $\text{CaCl}_2$
Body wt (g)	147 $\pm$ 7	147 $\pm$ 8
Death/total	12/14	5/14**
Onset of LV fibrillation(s)	39 $\pm$ 19	161 $\pm$ 44**
Time of death(s)	70 $\pm$ 29	216 $\pm$ 54**

\*\*  $P < 0.05$

肾上腺素所致的 HR 加速。大剂量 Den, 甚至致死量 Den 均不引起异位节律, 而只出现窦性心动过缓; 3) 小剂量 Ac 使大鼠血压轻度下降, 随着剂量加大, 心律失常和血压下降程度加重, 这和其它作者的报告<sup>(5)</sup>相符。Den 对麻醉大鼠和狗均引起血压下降。Singh 等<sup>(1)</sup>给麻醉狗 iv 0.5-5 mg/kg 未见血压下降。此种矛盾的原因不明; 4) Den 不仅没有致心律失常作用, 还能对抗 Ac 诱发的心律失常。已知 Ac 能使心肌细胞膜的  $\text{Na}^+$  快通道开放, 加速  $\text{Na}^+$  内流, 促使细胞去极化, 从而引起心律失常<sup>(8,9)</sup>。Den 不论 po 或 iv 均能明显地防止或减弱 Ac 所致的心律失常。因此设想 Den 能抑制  $\text{Na}^+$  快通道, 这个设想从电生理研究得到旁证<sup>(10)</sup>。鉴于 Den 预防 Ac 所致心律失常作用远比奎尼丁和 DPH 明显, 且 Den 和 Ac 的化学结构相似, 二者均有一个六碳环(A 环)和接有 N-乙基的氮杂六环; Den 减慢心率和抗 Ac 作用又有一定的量-效关系, 我们推测 Den 的作用可能涉及受体占据过程。

Den 除具有降压、减慢心率和抑制心脏作用外, 还能对抗  $\text{CaCl}_2$  引起的心律失常。可见 Den 还可能影响  $\text{Ca}^{2+}$  通道。

**致谢** 得到宋维良教授和陈迪华同志大力支持, 并供应药物。

## 参 考 文 献

- 1 Singh N, Chopra KL. *J Pharm Pharmacol* 1962 May; 14 (5):288
- 2 陈迪华, 宋维良. 药学报 1981 年 10 月; 16 (10): 748
- 3 Miller LC, Tainter ML. *Proc Soc Exp Biol Med* 1944 Nov; 57 (2):261

- 4 Sato H, Yamada C, Konno C, Ohizumi Y, Endo K, Hikino H. *Tohoku J Exp Med* 1979 Jun; 128 (2):175
- 5 ヒキノヒロシ, 佐藤 博, 山田千鶴子, 今野长八, 大泉 康, 远藤胜也. 药学杂志 1979 Mar; 99 (3):252
- 6 董月丽, 陈维洲, 丁光生. 中国药理学报 1981年 9月; 2 (3):173
- 7 Winslow E. *J Cardiovasc Pharmacol* 1981 Jan/ Feb; 3 (1):78
- 8 Peper K, Trautwein W. *Pflüger Arch Ges Physiol* 1966 Sep; 291 (3):R16
- 9 Peper K, Trautwein W. *Ibid* 1967 Sep; 296 (4):328
- 10 刘泰棧, 董俐雯. 中国药理学报 1982年 3月; 3 (1):32

*Acta Pharmacologica Sinica* 1982 Jun; 3 (2): 104—108

## EFFECTS OF DENUDATINE ON EXPERIMENTAL ARRHYTHMIA AND HEART FUNCTION

JIN Lian-sun, ZHOU Yuan-peng, ZENG Gui-yun

(*Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100050*)

**ABSTRACT** Denudatine (Den) is the major alkaloid isolated from *Aconitum jingyangense*. The iv LD<sub>50</sub> of Den and aconitine in mice were 128 and 0.19 mg/kg, respectively. The ig LD<sub>50</sub> of Den in mice was 290 mg/kg. After iv injection of Den a dose-dependent bradycardia was observed in rats. Bradycardia was also seen when Den was given ig to rats. The bradycardia induced by Den was neither due to stimulation of the vagus nerve nor due to blockade of  $\beta$ -adrenoreceptor.

In anesthetized dogs iv Den 2.5 mg/kg produced a decrease in HR, MAP, LVSP, LV dP/dt<sub>max</sub>, CBF and TPR. But 1 mg/kg caused no alternation of these parameters except HR, which decreased only slightly but significantly.

The arrhythmia elicited by aconitine

(30  $\mu$ g/kg, iv) in rats was suppressed by Den (25 mg/kg, iv). The antiarrhythmic potency of Den was equivalent to that of quinidine, but weaker than that of diphenylhydantoin (DPH). The aconitine-induced dysrhythmias in rats were completely prevented or inhibited by prior treatment with Den (25, 50 mg/kg iv or 50, 100 mg/kg ig). This action of Den was more marked than that of quinidine and DPH. Pre-treatment of rats with Den (25 mg/kg, iv) increased the survival rate of the rats given CaCl<sub>2</sub> (25 mg/kg, iv) from 14% up to 75%. As for those rats died eventually both the onset of arrhythmia and the subsequent death were delayed significantly.

**KEY WORDS** antiarrhythmic effect; denudatine; aconitine; quinidine; diphenylhydantoin; cardiohemodynamic effect