

## CaCl<sub>2</sub>-ACh 混合液诱发小鼠房颤(扑)

赵子彦 郭廷民\* (第三军医大学药理教研室, 重庆 630038)

**提要** 小鼠 iv CaCl<sub>2</sub>-ACh 混合液产生房颤(扑)的模型. 对照组(80只)房颤(扑)阳性率达91%. 实验用5种临床应用的抗心律失常药进行疗效观察, 结果以 Qu 的作用最强, Ver、Pro 和 DPH 在剂量接近其 LD<sub>50</sub> 的 1/2 时才有效, Lid 无效. 实验结果基本上与这些药物的临床应用相符合. 认为本实验方法似可作为筛选治疗房颤(扑)药物的初筛方法, 它的优点在于价格低廉、操作方法简单及观察指标明确.

**关键词** 氯化钙-乙酰胆碱; 小鼠房颤(扑); 奎尼丁; 心得安; 苯妥英钠; 利多卡因; 戊脉安

多年来, 治疗房颤和房扑的新药进展不

大, 仍选用毒付作用较多的洋地黄和奎尼丁<sup>(1)</sup>. 在抗心律失常药物的实验研究中, 房颤(扑)实验模型多用大动物, 操作及实验步骤繁琐, 如给犬开胸后在心房安放电极刺激或局部用乌头碱或氯化乙酰胆碱(ACh)等<sup>(1-3)</sup>; 或用药物使犬形成甲状腺机能亢进或低血钾状态, 然后给予大剂量 ACh 诱发房颤(扑)<sup>(4,5)</sup>. 这些方法

1981年3月16日收稿 1982年4月6日修回

\* 福州军区后勤部军事医学研究所

虽具有许多优点，但不适用于大量药物的筛选。

本文采用  $\text{CaCl}_2$ -ACh 混合液给小鼠 iv 形成房颤(扑)的简易模型，并用 5 种临床应用的抗心律失常药进行了实验观察。

### 材 料

硫酸奎尼丁(简写 Qu)、盐酸利多卡因(Lid)、苯妥英钠(DPH)、戊脉安(Ver)及心得安(Pro)分别由上海市医药公司、上海第十三制药厂、中国第八制药厂、芬兰 Orionyhtymä Oy Orion Pharmaceutica 及北京制药厂出品，均用生理盐水稀释。ACh(试剂)及  $\text{CaCl}_2$ (CP) 分别由上海公私合营新亚药厂及金山县兴塔化工厂出品，用蒸馏水配制。

### 方法与结果

**$\text{CaCl}_2$ -ACh 混合液诱发小鼠心房纤颤(或扑动)** 小鼠体重  $25.2 \pm (\text{SD}) 2.3 \text{ g}$ ，♀♂兼用，ip 戊巴比妥钠  $60 \text{ mg/kg}$  麻醉。随机分组，10-20 只/组，每药用 3-4 个剂量组(表 1)，尾 iv 给药，容量均为  $10 \text{ ml/kg}$ ，10 s 注完，对照组给等量的生理盐水。给药后 5 min 时 iv  $\text{CaCl}_2$ -ACh 混合液  $10 \text{ ml/kg}$  ( $\text{CaCl}_2 6 \text{ mg/ml}$ , ACh  $25 \mu\text{g/ml}$ ，临用时配制)，于 5 s 内注完。用 SJ-41 多道生理记录仪连续示波观察及记录心电图(II 导联)，标准电压  $20 \text{ mm/mV}$ ，纸速  $50 \text{ mm/s}$ 。典型心电图记录见图 1。以心电图出现 f 或 F 波作为房颤(扑)的阳性指标，用药后完全不出现为有效，与对照组比较进行  $\chi^2$  测验或直线回归法算出  $\text{ED}_{50}$  (以对照组房颤(扑)阳性率作为 100% 进行计算，有效率  $\geq 80\%$  的药物进行计算)，结果列入表 1。

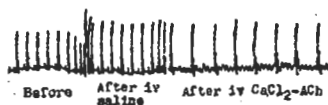


Fig 1. ECG of  $\text{CaCl}_2$ -ACh-induced atrial fibrillation in mice

Table 1. Effect of iv 5 antiarrhythmics on  $\text{CaCl}_2$ -ACh-induced atrial fibrillation (or flutter) of mice. \*LD<sub>1</sub>

Drug	Dose (mg/kg)	Number of mice Tested	Number of mice Arrhythmic	P value
Quinidine	0	10	9	
	14.7	10	7	>0.5
	21	10	6	>0.1
	30	10	2	<0.01
	43	10	1	<0.005
Lidocaine	0	10	9	
	9.6	10	8	>0.5
	12	10	8	>0.5
	15*	10	8	>0.5
Diphenylhydantoin	0	30	26	
	29	10	7	>0.5
	41	10	5	>0.25
	59	10	5	>0.25
	72	20	9	<0.01
	84*	10	4	>0.1
Verapamil	0	20	19	
	1.1	10	7	>0.5
	1.4	10	5	>0.1
	1.7*	20	11	<0.05
Propranolol	0	10	10	
	1.25	10	9	>0.5
	2.5	10	7	>0.1
	5	10	6	>0.05
	10	10	3	<0.005

$\text{CaCl}_2$ -ACh 混合液诱发小鼠房颤(扑)，对照组阳性率可达 80-100% (表 1)，出现典型房颤(扑)的 f 或 F 波(图 1)，多在 iv 后 1 min 内出现，并多见于室性早搏及阵发性室性心动过速(连续 6 个以上室性异位搏动)之后，多为阵发性，少数可持续数 min。对照组出现室性早搏的阳性率为 77%，阵发性室速为 56%，

Table 2. LD<sub>50</sub> and LD<sub>1</sub> (95% fiducial limits) of 5 antiarrhythmics in mice

Drug	Mice	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	LD <sub>1</sub> (mg/kg)
Quinidine	30	73(69-77)	58(49-67)
Lidocaine	30	26(23-30)	15( 8-22)
Diphenylhydantoin	40	124(115-132)	84(75-92)
Verapamil	30	3.7(3.0-4.3)	1.7(0.4-3.0)
Propranolol	40	27(26-28)	19(17-21)

多在 iv 后随即出现, 很快消失(20 s 内), 个别(1.5%)出现心室纤颤而导致心脏停搏。

给药组的结果表明, Qu 和 Pro 具有明显对抗 CaCl<sub>2</sub>-ACh 混合液诱发小鼠房颤(扑)的作用, 而且随着剂量增加而作用增强, 其中 Qu 的作用最强, ED<sub>50</sub> = 23 mg/kg, 治疗指数 = 3.16. Ver 和 DPH 也有一定对抗作用, 但有效率均低于 50%(Ver 为 43%, DPH 为 48%). Lid 则无效, 与对照组比较无显著差异 (P > 0.5).

**5 种抗心律失常药的急性 LD<sub>50</sub>** ♂ 性小鼠体重 20.3 ± (SD)2.5 g, 随机分组, 每组 10 只, 每药用 3—4 个剂量组, 尾 iv 10 ml/kg, 10 s 内注完. 观察给药后 72 h 内各组小鼠的死亡率, 用简化机率单位法算出 LD<sub>50</sub> 及 LD<sub>1</sub>, 结果列入表 2.

## 讨 论

心房组织在形态上及药理反应上均不同于心室组织<sup>(6)</sup>, 在抗心律失常药物的临床应用中也显示出药物对房性和室性心律失常有不同的选择性治疗作用<sup>(7)</sup>.

本实验采用 CaCl<sub>2</sub>-ACh 混合液给小鼠 iv, 对照组房颤(扑)阳性率达 91%(73/80), 具有较好的对照性. 本实验方法对已知抗房颤有效药 Qu 的作用也较敏感, 表明其对形成房颤有一定的特异性. Pro 大剂量时具有明显的对抗作用, 可能与其膜稳定作用有关. Ver 的对抗

作用与其慢通道阻滞作用有关. 据认为 DPH 也具有 Ca<sup>2+</sup> 拮抗作用<sup>(8)</sup>, 它也显示出一定的对抗作用. 临床主要用于治疗室性心律失常的药物 Lid 则无效. 实验结果基本符合这些药物在临床的选择性应用. 由于本实验方法具有价格低廉、操作方法简单及阳性指标明确等优点, 因而似可用作初筛治疗房颤(扑)药物的简易方法.

CaCl<sub>2</sub> 诱发心律失常的机理较复杂, 包括其对心脏的直接作用及通过神经系统对心脏的间接作用<sup>(9,10)</sup>. ACh 的作用在于可以缩短心房肌的不应期, 因而使心房易于产生纤颤或扑动<sup>(2)</sup>. 我们曾用同样的给药方法以单纯 Ca<sup>2+</sup> 剂诱发小鼠心律失常, 观察了 CaCl<sub>2</sub> 60, 100, 120 mg/kg 的作用, 出现房颤(扑)的阳性率分别为 10, 60, 36%. 随着 CaCl<sub>2</sub> 剂量增加, 小鼠的室颤率增加, 因而所观察到的房颤(扑)阳性率不能相应增加. 在本实验方法中通过加入 ACh 增强了心房对 CaCl<sub>2</sub> 诱发心律失常的敏感性, 使房颤(扑)的阳性率提高.

致谢 林兆供教授和李英衢副教授审阅.

## 参 考 文 献

- 1 Hageman WE, Pruss TP. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1979 Feb; 237 (2):298
- 2 Lomic TA, Krop S. *Circ Res* 1955 Jul; 3 (4):390
- 3 Byrne JE, Gomoll AW, McKinney GR. *J Pharmacol Exp Ther* 1977 Jan; 200 (1):147
- 4 Leveque PE. *Circ Res* 1956 Jan; 4 (1):108
- 5 Leveque PE. *Nature* 1965 Jul 10; 207 (4993):203
- 6 James TN, Sherf L. *Am J Cardiol* 1971 Oct; 28 (4):414
- 7 陈 修. 抗心律失常药的临床疗效比较. 叶雨文、卞如濂主编. 基础药理学. 第 1 版. 杭州: 浙江科技出版社, 1979 年:146
- 8 Pincus JH, Lee S. *Arch Neurol* 1973 Oct; 29 (4):239
- 9 Malinow MR, Battle FF, Malamud B. *Circ Res* 1953 Nov; 1 (6):554
- 10 Lynch JJ, Rahwan RG, Witiak DT. *J Cardiovasc Pharmacol* 1981 Jan/Feb; 3 (1):49

**CaCl<sub>2</sub>-ACh INDUCED ATRIAL FIBRILLATION (FLUTTER) IN MICE**

ZHAO Zi-yan, GUO Yan-min

*(Department of Pharmacology, Third Army Medical College, Chong-qing 630038)*

**ABSTRACT** Atrial fibrillation (flutter) was induced by iv CaCl<sub>2</sub>-ACh in 73 of 80 mice (91%). Quinidine showed a significant protection. Verapamil, propranolol and diphenylhydantoin gave some protection when they were iv at the doses of about 1/2 LD<sub>50</sub>. Lidocaine had negligible effects. This procedure may be used

for screening of drugs for the advantages of low cost, simple techniques and definite end points.

**KEY WORDS** CaCl<sub>2</sub>-ACh; atrial fibrillation (flutter) in mice; quinidine; lidocaine; propranolol; diphenylhydantoin; verapamil