

硫代脯氨酸对实验性心律失常的作用

赵惠萍 冯高闲 (江西医学院药理教研组, 南昌 330006)

提要 iv T 5-30 mg/kg 能缩短 Epi 诱发的家兔心律失常持续时间; 减少 CaCl_2 诱发的小鼠的死亡率; 增加诱发豚鼠室颤所需用的哇巴因剂量; 推迟乌头碱诱发大鼠心律失常的出现时间和降低 ACh 诱发犬房颤的发生率。T 还能对抗 ISO 引起的正性肌力和频率作用。小鼠 iv T LD_{50} 为 165 mg/kg。(95% 可信限为 151-180 mg/kg.)

关键词 硫代脯氨酸; 抗心律失常药; 肾上腺素; 异丙肾上腺素; 氯化钙; 哇巴因; 乌头碱; 乙酰胆碱

硫代脯氨酸(L-4-thiazolidine carboxylic acid, thioproline, T) 可抗肿瘤⁽¹⁾, 抗高血压⁽²⁾等, 未见其抗心律失常的报告。我们观察到 T 有抗心律失常作用, 报告如下。

方法与结果

药物: T 为白色针状结晶, mp 203°C, 由本院化学教研组合成。用蒸馏水配制, 稍加温即溶解, pH 为 6。

仪器: 用 HB-3 型生理记录仪监测心电图

对肾上腺素诱发的心律失常的作用 白色家兔 21 只, 体重 $1.6 \pm (\text{SD}) 0.2 \text{ kg}$, ♀ ♂ 兼有, 随机分成 3 组。清醒状态下经耳缘静脉给药。给药组和对照组分别给肾上腺素 (Epi) 前 3 min iv T 10 或 20 mg/kg 或等容积生理盐水, 分别比较各组心律失常持续时间。结果对照组: $4.2 \pm 1.6 \text{ min}$; 10 mg/kg 组: $2.2 \pm 0.8 \text{ min}$ ($p < 0.05$); 20 mg/kg 组: $0.9 \pm 1.0 \text{ min}$ ($p < 0.01$)。表明 T 能缩短心律失常的持续时间, 见图 1。

对哇巴因诱发豚鼠室颤的作用 豚鼠 20 只, 体重 $0.4 \pm 0.1 \text{ kg}$, ♀ ♂ 兼有。ip 乌拉坦 1.4 g/kg 麻醉。颈静脉插管给药。随机分成 2 组。对照组 iv 生理盐水, 给药组 iv T 5 mg/kg,

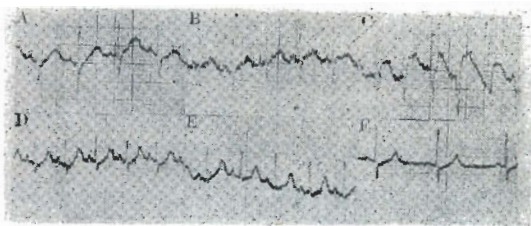


Fig 1. Effects of thioproline on epinephrine-induced arrhythmias in unanesthetized rabbits. A) Normal ECG, HR 272. B) After iv saline 1 ml/kg, HR 330. C) 3 min after iv epinephrine 50 $\mu\text{g/kg}$, ventricular tachycardia, HR 428. D) Normal ECG, HR 352. E) After iv thioproline 10 mg/kg, HR 310. F) 3 min after iv epinephrine 50 $\mu\text{g/kg}$, no ventricular arrhythmias, HR 176.

1 min 内注完, 3 min 后 iv 哇巴因 50 $\mu\text{g/kg}$, 30 s 内注完, 观察 1 min, 随后每隔 1 min 静注哇巴因 10 $\mu\text{g/kg}$, 直至出现室颤, 比较两组出现室颤时哇巴因的剂量。对照组: $198 \pm 24 \mu\text{g/kg}$; 给药组: $379 \pm 42 \mu\text{g/kg}$ ($p < 0.01$) 表明 T 能提高哇巴因的中毒剂量。

对 CaCl_2 诱发小鼠室颤的作用 小鼠 45 只, 体重 $22.4 \pm 2.0 \text{ g}$, ♀ ♂ 兼有, 随机分成 3 组。ip 乌拉坦 1.4 g/kg 麻醉。尾静脉给药。对照组 iv 等容积生理盐水, 给药组 iv T 10 mg/kg 或戊脉安 (V) 1 mg/kg, 3 min 后 iv CaCl_2 130 mg/kg, 5 s 内注完。分别比较两组死亡数。对照组: 15/15, T 组和 V 组都是 5/15 ($p < 0.05$), 表明 T 和 V 都能降低 CaCl_2 所致的小鼠的死亡率。

对乌头碱诱发大鼠心律失常的作用 大鼠 20 只, 体重 $0.2 \pm 0.1 \text{ kg}$, ♀ ♂ 兼有。ip 乌拉坦 1.4 g/kg 麻醉。颈静脉插管给药。随机分成 2 组。对照组 iv 生理盐水, 给药组 iv T 30 mg/kg, 3 min 后给予乌头碱 20 $\mu\text{g/kg}$, 10 s 内注完。比较两组第一个室性早搏出现的时间。对照组: $2.1 \pm 0.7 \text{ min}$; 给药组: $4.6 \pm 0.7 \text{ min}$

($p < 0.01$), 表明 T 能推迟乌头碱诱发的心律失常出现的时间。

对 ACh 诱发犬心房纤颤的作用 ♂ 犬 11 只, 体重 12.3 ± 1.4 kg, iv 戊巴比妥钠 30 mg/kg 麻醉。股静脉插管以备输液和给药。对照组 6 犬 iv 生理盐水 1 ml/kg, 1 min 内注完, 随后用生理盐水持续静脉滴注 (0.1 ml/kg/min)。给药组 5 犬 iv T 5 mg/kg, 1 min 内注完, 随后用 0.1% T 持续静脉滴注 (0.1 ml/kg/min), 5 min 后将 10% ACh 0.05 ml 滴在右心房表面, 然后用手术刀柄轻压一次。比较两组心房纤颤的发生率。对照组: 6/6, 给药组: 1/5 ($p < 0.05$), 表明 T 能降低 ACh 诱发犬心房纤颤的发生率。

对异丙肾上腺素正性肌力和频率作用的影响 豚鼠 16 只, 体重 0.3 ± 0.1 kg。♀♂ 兼有, 随机分成 2 组, 制备 Langendorff 氏离体灌流心脏, 用含 O_2 洛氏液灌流。异丙肾上腺素 (ISO) 25 ng/0.1 ml 引起正性肌力和频率效应。在给 ISO 前或后 30 s 给予 2% T 0.1 ml。结果表明, T 能对抗或预防 ISO 的正性肌力和频率作用, 见表 1。

毒性试验 按机率单位法计算小鼠的 LD_{50} 为 165 mg/kg (95% 可信限为 151-180 mg/kg)

讨 论

已知大剂量的 Epi⁽³⁾, 哇巴因⁽⁴⁾, $CaCl_2$ ⁽⁵⁾, 乌头碱⁽⁶⁾ 和 ACh⁽⁷⁾ 诱发的心律失常都涉及

交感肾上腺系统, 使交感神经冲动发放增加, 促进内源性儿茶酚胺的释放。Epi, 哇巴因和 $CaCl_2$ 引起的心律失常也涉及到激活钙通道, 增加慢钙内向电流, 引起复极化钾电流增强⁽⁸⁾, 加速复极化, 缩短动作电位时程和有效不应期, 有利于折返形成。T 能对抗这些实验性心律失常, 表明它可能作用于交感神经系统, 减少交感神经冲动发放。T 还能对抗和预防 ISO 的正性肌力和频率作用, 表明其抑制交感神经的作用可能与 β -受体有关。已有报道, T 能升高脑肿瘤细胞中 cAMP 的浓度⁽⁹⁾。

心率的改变会影响不应期, 这可用“间期-时间”关系来解释, 其机理可能与细胞膜钾通道的开放状况有关⁽⁸⁾。T 的抗心律失常作用可能和其抑制心肌收缩力, 减慢心率从而不应期延长有关。这种抑制作用可能与 T 改变细胞膜表面的离子通透性有关。已有报道, 作为螯合剂, T 对细胞膜表面的铁离子有高度亲和力⁽⁹⁾。

T 在对抗 Epi 诱发的心律失常时, 心率减慢尤为明显。T 的化学结构不同于其他已知的抗心律失常药, 值得深入研究。

致谢 郭莉莉和张春娜参加部分实验工作; 江西药厂提供药品。

参 考 文 献

- 1 Brugarolas A, Gosalvez M. *Lancet* 1980; 1: 68
- 2 Santen Pharmaceutical Co. GB 2018248A
- 3 Arnsdorf MF. *Prog Cardiovasc Dis* 1977; 19: 413
- 4 Helke CJ, Zavadii AP III, Gilis RA. *J Pharmacol Exp Ther* 1979; 208: 57
- 5 Malinow MR, Batlle F, Malamud B. *Circ Res* 1953; 1: 554
- 6 Bhargava KP, Kohli RP, Sinha JN, Tayal G. *Br J Pharmacol* 1969; 36: 240
- 7 Higgins CB, Vatner SF, Wald EB. *Pharmacol Rev* 1973; 25: 119
- 8 Katz AM. *Physiology of the heart*. 1st ed. NY: Raven Press, 1977: 250 & 360
- 9 Caciagli F, Ciccarelli R, Ciancetta S. *Lancet* 1980; 2: 751

Tab 1 Effect of thioproline (T) on isoproterenol (ISO)-evoked action in guinea pigs. $\bar{x} \pm SD$.

*** $p < 0.01$

Drugs	Contraction amplitude (mm)		Heart rate (beats/min)	
	Before	After	Before	After
ISO	11.4 ± 1.7	$22.8 \pm 1.5^{***}$	96 ± 6	$118 \pm 6^{***}$
T	13.4 ± 1.9	$1.3 \pm 0.5^{***}$	102 ± 5	$90 \pm 9^{***}$
T+ISO	13.6 ± 2.4	$1.3 \pm 0.5^{***}$	119 ± 7	$92 \pm 8^{***}$
ISO+T	12.5 ± 1.7	$1.3 \pm 0.6^{***}$	105 ± 3	$83 \pm 6^{***}$
ISO	11.8 ± 1.9	$21.6 \pm 1.4^{***}$	96 ± 6	$116 \pm 6^{***}$

EFFECTS OF THIOPROLINE ON EXPERIMENTAL ARRHYTHMIA

ZHAO Hui-ping, FENG Gao-hong

(Dept of Pharmacology, Jiangxi Medical College, Nanchang 330006)

ABSTRACT Intravenous injections of thioproline (T) 5-10 mg/kg shortened the duration of arrhythmia elicited by iv epinephrine 50 μ g/kg in unanesthetized rabbits, reduced the mortality of mice given iv CaCl_2 130 mg/kg, increased the dose of ouabain required for ventricular fibrillation in anesthetized guinea pigs, delayed the onset of arrhythmia evoked by iv aconitine 20 μ g/kg in anesthetized rats, reduced the morbidity of dogs given 10% ACh 0.05 ml

on the atrium, and antagonized or prevented the positive inotropic and chronotropic effects of isoproterenol. These results suggested that T exerted anti-arrhythmic actions via sympathetic nervous system.

The iv LD_{50} of T was 165 mg/kg in mice.

KEY WORDS thioproline; anti-arrhythmia agents; epinephrine; isoproterenol; CaCl_2 ; ouabain; aconitine; ACh