

常咯啉和烟酰胺合用的抗心律失常作用

顾崇刚* 陈维洲 董月丽 丁光生 (中国科学院上海药物研究所, 上海 200031)

提要 常咯啉(CRL)保护氯仿引起小鼠室颤的ip ED₅₀为9.7 mg/kg,与烟酰胺(Nic)600 mg/kg合用后的ED₅₀为3.6 mg/kg,疗效提高1.7倍. CRL有效地对抗BA诱发大鼠心律失常,和Nic合用后的效力

提高69%。iv Nic 400 mg/kg 提高兔电致颤阈 0.2 ± 0.2 mA, iv CRL (5 mg/kg)组提高 2.4 ± 0.8 mA, CRL+Nic 合用组提高 4.1 ± 0.7 mA 较 CRL 组提高71%。CRL 组及 CRL+Nic 组均较对照组增加哇巴因引起豚鼠室早所需用量,但二组间差异不显著。CRL 及 CRL+Nic 的小鼠 LD 50 均为 0.29 g/kg。结果表明, Nic 有可能增强 CRL 的抗心律失常作用。

关键词 常咯啉; 烟酰胺; 氯仿; 心室纤颤; 北草乌头碱; 合并用药

常咯啉(changrolin, CRL)是一有效的抗心律失常药,它具有负性肌力作用。新近发现烟酰胺(nicotinamide, Nic)有对抗实验性心律失常⁽¹⁾,改善病人房室传导阻滞⁽²⁾并有正性肌力作用⁽³⁾。将 Nic 和 CRL 合用后发现 Nic 有对抗 CRL 对猫心乳头肌的负性肌力和增强 CRL 降低乳头肌兴奋性的作用⁽⁴⁾。因此,推测 Nic 有可能增强 CRL 的抗心律失常效果。本文旨在观察 CRL 和 Nic 合用后抗实验性心律失常的效果,为临床两药合并应用提供依据。

方法和结果

小鼠急性 LD 50 ♂小鼠 120 只, $20 \pm$ (SD)2 g, 每药分为 4 个剂量组, 每组 10 只。相邻剂量之比为 0.85, ip 一次观察 3 d 内死亡数。用机率单位法⁽⁵⁾ 求出 LD 50 和 LD 5, 结果见表 1。Nic 和 CRL 单独测定的 LD 50 分别为 2.3 g/kg 和 0.29 g/kg。取 Nic 1/4 LD 50 的

Tab 1. Acute LD 50 and LD 5 (95% fiducial limits) of changrolin, nicotinamide, separately or combined, 40 mice/group

Group	LD 50 (g/kg)	LD 5 (g/kg)	Slope
Changrolin	0.29 (0.27-0.33)	0.20 (0.15-0.26)	9.6
Nicotinamide	2.3 (2.2-2.5)	1.9 (1.7-2.2)	14.7
Changrolin + Nicotinamide (600 mg/kg)	0.29 (0.27-0.32)	0.22 (0.18-0.26)	12.7

剂量 0.6 g/kg 和 CRL 合用求得的 LD 50 也为 0.29 g/kg 与单用 CRL 的 LD 50 相同, 表明 Nic 有增强 CRL 作用的剂量, 不加强 CRL 的毒性。

对氯仿引起小鼠室颤的保护作用 仿 Lawson 氏法⁽⁶⁾。取 1.5 g 棉花, 浸有 8 ml 氯仿, 放入倒置 600 ml 烧杯中, 以后每换一小鼠加入 1 ml 氯仿。小鼠吸入氯仿直到呼吸停止, 立即取出作 II 导联 ECG 和剖胸肉眼检查确定心室纤颤发生率。每批小鼠在使用前经预测定室颤发生率在 80% 以上方可使用。用 30 ± 2 g 的小鼠, 每组 10 只, ip 试药或生理盐水后 10 min, 将小鼠移入有氯仿的烧杯内, 以生理盐水对照组的室颤阳性率作为 100% 进行计算。用药后完全不出现室颤为有效, 用机率单位法⁽⁵⁾ 求出 ED 50 和 ED 95, 结果见表 2。单独给 CRL 或 Nic 所测得的 ED 50 分别为 9.7 mg/kg 和 1010 mg/kg。CRL 与 Nic 600 mg/kg 合用后的 ED 50 为 3.6 mg/kg。单用 CRL 和 Nic 与 CRL 合用的两组 ED 50 之间差异显著 ($p < 0.05$)。单用 CRL 组和 CRL 与 Nic 合用组的治疗指数 (LD 50/ED 50) 分别为 30 和 81, 而两组的安全界限 (LD 5/ED 95) 相同。

CRL 组和 CRL 与 Nic 合用组的 ED 50 之比即两组间的相对效力为 2.7 (95% 的可信限为 2.4-3.0), 表示 CRL 和 Nic 合用后较单用 CRL 的效力提高 1.7 倍。用概率和求 Q 值

Tab 2. ED 50 (95% fiducial limits), therapeutic index (LD 50/ED 50) and safety margin (LD 5/ED 95) of ip changrolin, nicotinamide and their combination against chloroform-induced ventricular fibrillation in mice.

Drug	Mice	ED 50 (mg/kg)	Slope	LD 50 / ED 50	LD 5 / ED 95
Changrolin	40	9.7 (6.1-15.5)	2.7	30	5.0
Nicotinamide	30	1010 (732-1395)	3.8	2.3	0.7
Changrolin + Nicotinamide (600 mg/kg)	30	3.6 (1.3-9.8)	1.5	81	5.0

的计算法⁽⁷⁾上述实验结果所算出实测合并效应与期望合并效应之比值 Q 50 为 1.7。比值 > 1 即为增强作用, 表明 Nic 有增强 CRL 的抗心律失常作用。

对北草乌头碱 (BA) 诱发大鼠心律失常的影响 大鼠体重 197 ± 23 g, ♀ ♂ 不拘。ip 戊巴比妥钠 50 mg/kg 麻醉。每组均为 5 鼠。iv 试药后, 用微量泵恒速从股静脉输注 BA 液 0.11 ml (1.1 μ g)/min, 监视心电图, 一俟出现室性早搏停止输注, 算出诱发室性早搏的 BA 用量。试药取 3 个剂量组, 测得每一剂量组与对照组 BA 用量提高的 %, 求出该药使 BA 用量增加 50% 时的剂量。

大鼠 iv Nic 400 和 800 mg/kg 5 min 后输注 BA 液, 出现室性早搏所需 BA 的用量与对照组均无明显差异。iv CRL 2.5, 5, 10 mg/kg 后 2 min 输注 BA 液, 所需 BA 用量较对照组分别提高 46 ± 13 , 62 ± 24 和 $125 \pm 3\%$ 。增加 BA 用量 50% 时 CRL 的剂量为 3.3 mg/kg, 若 Nic 800 mg/kg 和 CRL 1.25, 2.5 和 5 mg/kg 合用, 提高 BA 用量分别为 40 ± 17 , 68 ± 12 和 $100 \pm 13\%$ 。增加 BA 用量 50% 的剂量为 1.7 mg/kg, 使剂量-效应曲线左移 (见图 1)。据量反应平行线检定原理, 运用六点法⁽⁸⁾测定, Nic 和 CRL 合用较单用 CRL 的效力提高 69%。

对兔室颤阈的影响 家兔 2.4 ± 0.3 kg, ♀ ♂ 不拘, 戊巴比妥钠 30 mg/kg iv 麻醉。在

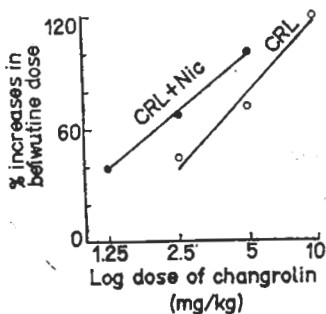


Fig 1. Antagonizing effects of iv changrolin (CRL) and changrolin in combination with nicotinamide (Nic) on beivutline-induced arrhythmia in rats

Tab 3. Effects of iv changrolin, nicotinamide and their combination on ventricular fibrillation threshold (VFT) induced electrically. 5 rabbits/group. $\bar{x} \pm SD$.

* $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$

CRL (mg/kg)	Nic	VFT (mA)		Elevation of VFT (mA)
		Before	After	
5	—	2.6 ± 0.6	$5.0 \pm 1.2^{***}$	2.4 ± 0.8
—	400	2.9 ± 0.9	$3.1 \pm 0.8^{\circ}$	0.2 ± 0.2
5	400	2.1 ± 0.5	$6.2 \pm 0.9^{***}$	$4.1 \pm 0.7^{***}$

人工呼吸下开胸, 用 Cushny 心动杠杆通过肌力换能器描记心动曲线于 XWT-200 型平衡自动记录仪。正极夹于心尖, 负极夹于房室交界处左侧, 两极相距 1 cm, 联至方波刺激器。刺激参数: 波宽 1 ms, 频率 20 Hz, 每次连续刺激 10 s, 每隔 3 min 刺激一次, 逐次增加刺激电流强度 (mA), 直到发生室颤。(室颤由肉眼观察和心动曲线确定)。然后间隔 10 min 再重复刺激一次, 以两次致颤的平均值为室颤阈值。iv Nic 400 mg/kg 15 min 测得室颤阈值与给药前无明显变化。iv CRL 5 mg/kg 5 min 后测得的室颤阈值较给药前显著提高。Nic 和 CRL 合用后提高室颤阈值为 4.1 ± 0.7 mA, 较单用 CRL 提高更为明显。经方差分析 $p < 0.01$, 差异显著。说明 Nic 有增强 CRL 提高电刺激兔心室的致颤阈, 见表 3。

对哇巴因诱发心律失常的作用 豚鼠 36 只, 356 ± 28 g, ♀ ♂ 兼用, ip 乌拉坦 1.5 g/kg 麻醉后, 用示波器连续观察, 并记录 II 导联 ECG。匀分 4 组。由颈外静脉 iv 生理盐水对照组和 iv Nic 800 mg/kg 后 15 min。恒速输注哇巴因 (3.3 μ g/min), 引起室性早搏所需哇巴因的用量分别为 138 ± 11 μ g/kg 和 146 ± 25 μ g/kg, 两组差异 $p > 0.05$ 。iv CRL 9 mg/kg 后 5 min 所测得哇巴因用量为 193 ± 38 μ g/kg, 较对照组显著提高 $p < 0.01$ 。Nic 800 mg/kg 和 CRL 9 mg/kg 合用后, 测得哇巴因用量为 196 ± 38 μ g/kg, 与对照组比较 $p < 0.01$, 但与单用 CRL 组比较 $p > 0.05$ 。

讨 论

药物增加心肌电的稳定性而提高电刺激致颤阈,是评价抗心律失常药效能的指标之一⁽⁹⁾。奎尼丁和心得安合用可显著提高狗的致颤阈,证明临床上两药合用是可增加疗效⁽¹⁰⁾。本文在兔观察 CRL 和 Nic 合用对电致颤阈的效果,发现所用 Nic 的剂量无明显提高阈值,而与 CRL 合用后能显著地增加 CRL 的作用。与电刺激产生室颤机制有关的,增加交感肾上腺素敏感性的小鼠氯仿室颤模型, Nic 同样有增强 CRL 的抗心律失常效果,治疗指数明显增加,但不增加或降低 CRL 的急性毒性。 Nic 是一个治疗癫痫的老药,它对房室传导阻滞和病态窦房综合症病人有显著的疗效⁽²⁾。虽然在兔试验中发现 Nic 可对抗 BaCl₂ 和肾上腺素引起的心律失常⁽¹⁾,但在临床上尚未能证实有治疗房、室性心律失常⁽²⁾。本实验的结果表明, Nic 有增强 CRL 的抗心律失常的作用,这为临床试验 Nic 和 CRL 合用而期望提高 CRL 的抗心律失常的疗效提供实验依据。

在兔电致颤实验中,也观察到 iv CRL 有明显降低心肌收缩幅度达 45%,当 iv Nic 后再注入 CRL,只降低 11%,较单用 CRL 为轻。与前文报道 Nic 有对抗 CRL 对离体猫心乳头肌的负性肌力作用的结果⁽⁴⁾相一致。这为临床上若两药合用,当可减轻 CRL 所产生负性肌力的不良反应。

Nic 是辅酶 I 的组成部分,它在线粒体内的生物氧化、能量产生过程中起着递氢的作用。

它是维生素 PP,在临床应用无明显毒副作用。病人静脉滴注剂量为 0.6-1 g/d × 30⁽²⁾,或口服 1-3 g/d × 26 wk⁽¹¹⁾ 都不出现明显的毒副作用,所以此药应用是安全的。鉴于 Nic 有增强 CRL 对抗实验性心律失常的效果,是否在病人也有同样的作用,有待证实。

致谢 上海第一医学院药理教研室徐端正老师提供宝贵意见。

参 考 文 献

- 1 张克锦、周承明、王晓雯、郑慧琴. 中华医学杂志 1977; 57:687
- 2 夏宏器、钟卫言. 中华心血管病杂志 1981; 9: 125
- 3 Calder RM. *Proc Soc Exp Biol Med* 1947; 65:76
- 4 李锐松、陈维洲、张月芳、丁光生. 中国药理学报 1984; 5:26
- 5 Finney DJ. *Probit analysis*. 2nd ed. London: Cambridge Univ Press, 1952
- 6 Lawson JW. *J Pharmacol Exp Ther* 1968; 160: 22
- 7 金正均. 中国药理学报 1980; 1: 70
- 8 Harpley FW, Stewart GA, Young PA. Principles of biological assay. In: Delaunois AL, ed. *Biostatistics in pharmacology*; vol 2. Oxford: Pergamon Press, 1973: 971-1057
- 9 Moore EN, Spear JF, Michelson EL. Non-canine animal models for evaluating anti-arrhythmic efficacy. In: Morganroth J, Moore EN, Dreifus LS, Michelson EL, eds. *The evaluation of new antiarrhythmic drugs*. 1st ed. The Hague: Martinus Nijhoff, 1981: 47-52
- 10 Lawson JW, Wojcicichowski NJ. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1974; 207: 231
- 11 Zackheim HS, Vasily DB, Westphal ML, Hastings CW. *J Am Acad Dermatol* 1981; 4: 736

Acta Pharmacologica Sinica 1984 Sep; 5 (3) : 173-177

ANTI-ARRHYTHMIC EFFECTS OF CHANGROLIN COMBINED WITH NICOTINAMIDE IN EXPERIMENTAL ARRHYTHMIAS

GU Chong-gang, CHEN Wei-zhou, DONG Yue-li, DING Guang-sheng

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

ABSTRACT Changrolin is a new anti-arrhythmic drug. The ED 50 of changrolin in com-

bination with nicotinamide against chloroform-induced ventricular fibrillation in mice was

3.6 mg/kg, as compared with 9.7 mg/kg for changrolin alone. The therapeutic potency of changrolin in combination with nicotinamide was elevated 1.7 times. In beiwutine-induced arrhythmias in rats the anti-arrhythmic efficacy of changrolin + nicotinamide was increased by 69% than changrolin alone. The effect of changrolin and nicotinamide administrated separately or combined on the ventricular fibrillation threshold by electrical stimulation was determined. An elevation of 0.2 ± 0.2 mA was produced by nicotinamide 400 mg/kg iv, 2.4 ± 0.8 mA by changrolin 5 mg/kg iv, and $4.1 \pm$

0.7 mA by a combination of these 2 drugs. The changrolin and changrolin + nicotinamide groups required much more ouabain to cause ventricular premature beats, but there was no significant difference between the two groups. The acute ip LD 50 of changrolin and changrolin + nicotinamide in mice were 0.29 g/kg (0.27-0.32) and 0.29 g/kg (0.27-0.33), respectively.

KEY WORDS changrolin; nicotinamide; chloroform; ventricular fibrillation; beiwutine; drug combinations