

中枢及心脏组胺受体与西米替丁抗心律失常作用

李蕴山 傅绍莹 (河北医学院药理教研组, 石家庄 050017)

提要 大鼠脑室内注射(icv)西米替丁(CMT)可显著延长 icv 乌头碱致 VE、VT 的潜伏时间, 而 icv 组胺(H)可显著缩短之, 但苯海拉明则无影响。在脊髓大鼠, CMT 可显著提高 iv 乌头碱引起心律失常所需剂量, 而组胺则无影响。提示 CMT 可能通过中枢及外周双重机制对抗乌头碱型心律失常, 其中枢机制是通过 H₂ 受体, 外周机制则与心脏 H₂ 受体无关。

关键词 西米替丁; 组胺; 苯海拉明; 脑室注射; 乌头碱; 心律失常; 脊髓大鼠

CMT 对多种动物心律失常有对抗作用⁽¹⁾, 在临床上也有抗心律失常的作用⁽²⁾。据认为 CMT 抗哇巴因型心律失常与中枢组胺受体有关^(3,4), 但 CMT 对抗其它类型心律失常的作用, 是否也有组胺受体参与, 尚未见有报道。本文利用大鼠 icv 乌头碱和脊髓大鼠 iv 滴注乌头碱, 作为心律失常模型, 以探讨 CMT 抗心律失常作用与组胺受体的关系。

材 料

Wistar 大鼠, ♂♀不拘。CMT 粉剂为西南制药一厂出品, 批号 820330, 用少量稀 HCl 溶解后, 再以生理盐水配成母液, 室温中存放, 于 1 周内使用。苯海拉明注射液, 20 mg/ml, 天津和平制药厂出品, 批号 811005。磷酸组胺为北京药品生物制品检定所对照品, 批号 790108, 临用前以生理盐水配成 0.1% 母液, 置冰箱。乌头碱为德国 E. Merck 厂出品, 以生理盐水配成 0.02% 母液, 置冰箱, 于 3 d 以内使用。硫酸阿托品粉剂, 为北京市医药公司五七药厂分装, 分装批号 730602。硫酸异丙肾上腺素注射液, 1 mg/2 ml, 北京制药厂出品, 批号 7709202。以上药物母液, 临用前以生理盐水稀释至所需浓度, 并调整 pH 至 7.0 左右。

方 法 及 结 果

CMT、组胺及苯海拉明对 icv 乌头碱型心

Tab 1. Effects of cimetidine 37.5 μg on icv aconitine-induced arrhythmia. $\bar{x} \pm \text{SD}$. * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$. †VF% = 4/15, ††VF% = 5/17.

Route	Drug	Rats	Onset of arrhythmia (s)		
			VE	VT	VF
icv	Saline	15	98 \pm 20	123 \pm 24	225 \pm 48*
	Cimetidine	17	146 \pm 64***	205 \pm 141**	267 \pm 93††*
iv	Saline	6	84 \pm 33	100 \pm 33	249 \pm 130
	Cimetidine	7	85 \pm 50*	101 \pm 52*	311 \pm 137*

律失常的影响 以乌拉坦 1 g/kg, ip 麻醉大鼠, 俯卧, 按文献⁽⁵⁾法 icv 乌头碱 15 μg /15 μl ⁽⁶⁾, 记录 II 导程心电图, 观察产生室性早搏(VE)、室性心动过速(VT)、室性纤颤(VF)时间。所试药物均于 icv 乌头碱前 5 或 10 min 时 icv, 容量均为 15 μl , 对照组 icv 等量生理盐水。

大鼠 45 只, 体重 205 \pm (SD) 18 g, icv CMT 37.5 μg 后 5 min, icv 乌头碱。VE 和 VT 发生时间均较 icv 盐水对照组显著延长; 将上述剂量 CMT iv, 5 min 后, icv 乌头碱, VE、VT 和 VF 发生时间与 iv 盐水对照组比较, 均无显著差别(表 1)。

大鼠 24 只, 体重 268 \pm 34 g, icv 组胺 20 μg , 10 min 后, icv 乌头碱, VE、VT 和 VF 发生时间均较 icv 盐水对照组显著缩短; 而 icv 苯海拉明 37.5 μg 后 10 min, icv 乌头碱, 心律失常发生时间与 icv 盐水对照组比较, 无明显差别(表 2)。

CMT 和组胺对脊髓大鼠 iv 恒速滴注乌头碱型心律失常的影响 大鼠 30 只, 体重 192 \pm 52 g, 乌拉坦 1 g/kg, ip 麻醉, 于 C₁ 及 C₂ 间横截脊髓, 并切断双侧迷走神经, 人工呼吸(人工呼吸器由上海第二军医大学制造), 将颈总动脉插管与 MUP-0.5 型压力换能器相连, 以心电放大器记录 II 导程 ECG, 并以心电触发心率计数器, 记录心电、心率及动脉血压于四导生理记录仪上(RM-6200 型, 日本光电)。保持大鼠肛温于 36.5-37.5 $^{\circ}\text{C}$ 。待血压稳定在约 60

Tab 2. Effects of icv histamine 20 μg and diphenhydramine 37.5 μg on icv aconitine-induced arrhythmia. 8 rats/group. $\bar{x} \pm \text{SD}$. * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$

Drug	Onset of arrhythmia (s)		
	VE	VT	VF
Saline	193 \pm 74	261 \pm 121	552 \pm 172
Histamine	129 \pm 41**	153 \pm 52**	304 \pm 61***
Diphenhydramine	153 \pm 34*	178 \pm 48*	471 \pm 205*

mm Hg 后开始实验。自颈静脉恒速滴注乌头碱(2 μg /0.2 ml/min), 观察 VE、VT 和 VF 所需乌头碱剂量(μg /kg)。组胺组予先自尾静脉滴注磷酸组胺 20 mg/kg/h; CMT 组及对照组则等速 iv 滴注生理盐水; 5 min 后, 开始 iv 滴注乌头碱, 同时仍持续 iv 滴注组胺或生理盐水直至心搏停止。CMT 组于 iv 滴注乌头碱前 3 min, 自颈静脉缓慢注射; 组胺组及对照组则在相同时间自颈静脉 iv 等容量生理盐水。

iv CMT 120 mg/kg 对脊髓大鼠 iv 恒速滴注乌头碱引起 VE、VT 和 VF 所需剂量较盐水对照组明显提高, 而 iv 恒速滴注组胺对乌头碱型心律失常无明显影响(表 3)。

CMT 和组胺对脊髓大鼠心率和血压的影响 iv CMT 60 mg/kg 3 min 内与给药前 iv 等容量盐水相比, 心率明显减慢, 并有轻微的升压作用; iv CMT 120 mg/kg, 非常显著地减慢心率和升高血压。组胺 20 mg/kg/h iv 滴注前及滴注后 3 min 内, 心率无明显增快, 但血压明显降低(表 4)。

iv CMT 60 mg/kg 后 1 min 内心率减慢最明显, 平均减慢 5 \pm 1%, iv 阿托品 1 mg/kg 后再 iv 上述剂量 CMT, 1 min 内平均心率减慢 6 \pm 2%, 两者无显著差别。

iv 异丙肾上腺素 (n = 6) 0.05 μg 及 0.15 μg /kg, 心率分别增加 12 \pm 10% 及 27 \pm 5%; iv CMT 120 mg/kg 后, 再 iv 上述两种剂量异丙肾上腺素, 心率分别增加 9 \pm 5% 和 27 \pm 8%, 均无显著差别。

Tab 3. Effects of iv cimetidine 120 mg/kg and histamine 20 mg/kg/h on iv aconitine-induced arrhythmia. 10 spinal rats/group. $\bar{x} \pm SD$. * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$

Drug	Doses of aconitine ($\mu\text{g}/\text{kg}$)		
	VE	VT	VF
Saline	26 \pm 8	28 \pm 8	90 \pm 29
Histamine	22 \pm 3*	24 \pm 5*	77 \pm 34*
Cimetidine	44 \pm 5***	45 \pm 4***	260 \pm 117***

Tab 4. Effects of iv cimetidine and histamine on heart rate and blood pressure in spinal rats. $\bar{x} \pm SD$. * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$

Dose	n		HR	BP
			(beats/min)	(mm Hg)
Saline	10	Before	420 \pm 48	69 \pm 15
		After	413 \pm 40*	64 \pm 8*
Histamine 20 mg/kg/h	10	Before	410 \pm 39	63 \pm 14
		After	420 \pm 42*	50 \pm 9***
Cimetidine 60 mg/kg	7	Before	397 \pm 30	50 \pm 5
		After	377 \pm 29***	54 \pm 9*
Cimetidine 120 mg/kg	10	Before	388 \pm 43	58 \pm 7
		After	322 \pm 32***	69 \pm 8***

讨 论

本文结果表明, icv CMT 可显著延缓大鼠 icv 乌头碱所致 VE、VT 的发生, 将 icv CMT 剂量 iv 则无效(表 1); icv 组胺可明显加速 icv 乌头碱致 VE、VT 和 VF 的出现, 而 icv 苯海拉明则无影响(表 2)。提示 icv CMT 的抗心律失常作用与中枢 H_2 受体有关; 且大鼠 icv 乌头碱所致心律失常可能有中枢 H_2 受体参与。表 1 中两个对照组 VE、VT 和 VF 出现时间均较表 2 对照组为短, 这可能是由于表 2 所用大鼠体重较大, 脑室容积大, 脑脊液中乌头碱浓度较低所致。

iv CMT 对脊髓大鼠 iv 乌头碱性心律失常有显著对抗作用, 提示 CMT 抗心律失常作用

有外周机制。已知大鼠心脏 H 受体稀少⁽⁷⁾; 本实验中 iv 高剂量组胺对脊髓大鼠虽可明显降低血压, 但不显著增快心率, 也支持这一观点; 且该剂量组胺对 iv 乌头碱所致心律失常并无影响, 表明这种外周机制似不依赖于心脏 H 受体。但在心脏富有 H 受体的动物(如豚鼠), CMT 抗心律失常作用是否与此有关, 尚待研究。

CMT 可减慢麻醉动物心率⁽⁸⁾, 人口服 CMT 亦可致心动过缓⁽⁹⁾。前文⁽¹⁾曾报道 CMT 可明显减慢 BaCl_2 型及缺血型心律失常大鼠的心率。本文观察到在切断两侧迷走神经的脊髓大鼠, CMT 仍可明显减慢心率, 且不被阿托品所对抗, 同时 CMT 也不影响异丙肾上腺素的正变时效应, 提示其减慢心率作用似与迷走神经、心脏 H 受体、M 受体以及 β 受体无关。CMT 减慢心率作用的机制及其与抗心律失常的关系有待进一步探讨。CMT 在麻醉动物有降压作用⁽⁸⁾, 但本文观察到 CMT 120 mg/kg 对脊髓大鼠则有升压作用, 其原因未明。

参 考 文 献

- 1 付绍萱、李蕴山. 中国药理学报 1983; 4: 106
- 2 Ligumski M, Shochina M, Rachmilewitz D. *Ann Intern Med* 1978; 89: 1008
- 3 Somberg JC, Bounons H, Cagin N, Levitt B. *J Pharmacol Exp Ther* 1980; 214: 375
- 4 Tackett PL, Holl JE. *ibid* 1980; 215: 552
- 5 Noble EP, Wurtman RJ, Axelrod J. *Life Sci* 1976; 6: 281
- 6 张宝恒. 抗心律失常药的筛选方法及其评价. 中国药学会主编. 1980 年药理学进展, 心血管药理分册, 第 1 版. 北京: 人民卫生出版社, 1981: 136-57
- 7 Laher I, McNeill JH. *Can J Physiol Pharmacol* 1980; 58: 1114
- 8 Kato H, Kurihara J, Kasuya Y. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1981; 249: 274
- 9 Barbat J, Warrington SJ. *Br J Pharmacol* 1981; 72: 131

CENTRAL AND CARDIAC HISTAMINE RECEPTORS INVOLVEMENT IN THE ANTI-ARRHYTHMIC EFFECT OF CIMETIDINE

LI Yun-shan, FU Shao-xuan

(Dept Pharmacology, Hebei Medial College, Shijiazhuang 050017)

ABSTRACT Intracerebroventricular injection (icv) of cimetidine 37.5 μg delayed and icv histamine diphosphate 20 μg shortened the onset of ventricular extrasystole (VE) and ventricular tachycardia (VT) produced by icv aconitine 15 $\mu\text{g}/15 \mu\text{l}$ in the anesthetized rats, whereas icv diphenhydramine 37.5 μg exerted no influence on these arrhythmias.

In the spinal rats, cimetidine 120 mg/kg iv significantly elevated the dose of aconitine (2 $\mu\text{g}/\text{min}$ iv) required to induce VE, VT and

ventricular fibrillation (VF), but iv infusion of histamine diphosphate (20 mg/kg/h) did not. Therefore these results suggested that cimetidine antagonized aconitine-arrhythmia through the central H_2 -receptors and peripheral mechanism was independent of the cardiac histamine receptor.

KEY WORDS cimetidine; histamine; diphenhydramine; intracerebroventricular injection; aconitine; arrhythmia; spinal rats