

广枣总黄酮抗心律失常作用

李增晔 田凤居 吴秀英 张玉平 田力 石山

(包头医学院心血管研究室, 包头 014005)

提要 Iv TF 5.6 mg/kg 使 CaCl_2 -ACh 诱发小鼠房颤(扑)发生率由 81% 降至 38%。TF 11.2 mg/kg iv 使大鼠 Ac 发生 VP, VT, VF 和 HS 时间分别延长 253, 104, 126 和 71%; 使豚鼠 Oua 产生 VP, VT, VF 和 HS 时中毒剂量分别增加 30, 41, 20 和 35%; 使家兔 Adr 性心律失常发生时间由 0.2 ± 0.1 min 延长至 0.5 ± 0.2 min, 持续时间由 7 ± 5 min 缩短为 2.3 ± 1.5 min, 使大鼠 BaCl_2 所致心律失常迅速恢复至窦性心律。

关键词 南酸枣; 总黄酮; 氯化钙; 乙酰胆碱; 抗心律失常药; 室性纤颤

漆树科南酸枣属植物南酸枣 *Choerospondias axillaris* (Roxb.) Burtt et Hill 的干燥成熟

果实广枣中分离出的广枣总黄酮 (total flavones, TF)⁽¹⁾, 能显著提高小鼠耐缺氧的能力, 对大鼠急性心肌缺血和心律失常亦有显著的保护作用⁽²⁾。本文报告 TF 抗实验性心律失常作用。

材 料

TF 由内蒙古中蒙医研究所植化室提供的注射液, 批号 820329。乌头碱(简写 Ac)是 E. Merck 厂出品 USPX 的粉剂, 加 HCl 溶解, 将 pH 调至 7 以后用生理盐水配成 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。哇巴因(Oua)《卫生部》标准品 18(4), 溶于生理盐水配成 0.01% 溶液, 苯妥英钠 (DPH, 批号

Tab 1. Time of onset of arrhythmias induced by iv aconitine 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ after iv total flavones of *Choerospondias axillaris fructus* (TF), diphenylhydantoin (DPH) and lidocaine (Lid) in rats. ($\bar{x} \pm \text{SD}$)

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

	Dose (mg/kg)	Rats	Body wt (g)	Time of onset (min)			
				VP	VT	VF	HS
NS	1 ml/kg	15	200 \pm 23	0.7 \pm 0.6	2.3 \pm 2.0	3.4 \pm 3.1	10 \pm 5
TF	11.2	15	200 \pm 27	2.6 \pm 1.6***	5 \pm 3**	7 \pm 6**	17 \pm 7**
NS	1 ml/kg	6	289 \pm 68	0.3 \pm 0.2	1.0 \pm 0.6	3.7 \pm 1.7	8.3 \pm 2.8
DPH	3.9	6	276 \pm 80	0.6 \pm 0.2**	1.9 \pm 0.3**	6.5 \pm 1.2**	10.1 \pm 1.6**
Lid	11.7	6	252 \pm 70	1.7 \pm 1.6*	2.2 \pm 2.1*	8 \pm 6*	13 \pm 8*

690622), 心得安(Pro, 批号 750410), 盐酸利多卡因(Lid, 批号 7905252), 盐酸肾上腺素(Adr, 批号 810371)分别由杭州制药厂、上海第十三制药厂和天津市和平制药厂出品, 均用生理盐水稀释。CaCl₂(批号 810925), 氯化乙酰胆碱(ACh, 批号 710216)和 BaCl₂(CP) 分别由北京第三制药厂、上海第八制药厂和天津红旗化工厂出品, 用蒸馏水配制。

方法与结果

急性 LD₅₀ 体重 18-21 g 小鼠, ♀♂兼用, 按序贯法求得 iv TF, DPH, Pro 和 Lid 的 LD₅₀ 分别为 112 \pm 12, 39 \pm 3, 1.9 \pm 0.2 和 117 \pm 10 mg/kg. 各试药的剂量均按 LD₅₀ 的 1/10 等毒性剂量比较。

对 CaCl₂-ACh 诱发小鼠心房纤颤(或扑动)的影响⁽³⁾ 小鼠 24 只, 体重 28 \pm 4 g, ♀♂不拘, ip 戊巴比妥钠 60 mg/kg, 连续记录 II 导联的 ECG. 给药组先 iv TF 5.6 mg/kg, 对照组 iv 等容量生理盐水, 3 min 后再 iv CaCl₂-ACh 混合液 20 ml/kg (CaCl₂ 6 mg/ml, ACh 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$).

对照组 iv CaCl₂-ACh 混合液后迅速出现室性早搏, 室性心动过速及其它室性节律, 之后 9/11 鼠(81%)出现房颤(扑). 给药组 iv TF 后 CaCl₂-ACh 诱发 5/13(38%)鼠房颤(扑)发生率显著减少($p < 0.05$).

对大鼠 Ac 性心律失常的影响 大鼠 48 只, ♀♂兼用, ip 戊巴比妥钠 30 mg/kg, 股静脉 iv 生理盐水或 TF, 3 min 后 iv Ac 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 记录室性早搏(VP), 室性心动过速(VT), 室性纤颤(VF)和心脏停搏(HS)的时间。

结果盐水组 14 只大鼠在 iv Ac 后均出现 VP, VT, VF 和 HS, 仅 1 鼠出现 VP 和 VT. 给药组 iv TF 11.2 mg/kg, VP, VT, VF 和 HS 出现时间较盐水组分别延长 253, 104, 126 和 71% (表 1). 3 鼠出现 VP 及短暂 VT, 1 鼠虽发生 VP, VT 和 VF 但未出现 HS. 另 3 鼠未出现心律失常。

比较了 TF 与 DPH 和 Lid 抗心律失常作用的强度, DPH 和 Lid 组均出现 VP, VT, VF 和 HS, 表明 TF 对抗 Ac 诱发心律失常的作用较 DPH 明显, Lid 无效(表 1)。

Tab 2. Dose of iv ouabain 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ inducing arrhythmias after iv TF, DPH, and Lid in guinea pigs. ($\bar{x} \pm \text{SD}$) * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$

	Dose (mg/kg)	Guinea pigs	Body wt (g)	Dose of ouabain ($\mu\text{g}/\text{kg}$)			
				VP	VT	VF	HS
NS	1 ml/kg	8	493 \pm 116	124 \pm 36	148 \pm 43	237 \pm 70	269 \pm 93
TF	11.2	9	485 \pm 108	161 \pm 35**	208 \pm 42***	285 \pm 46**	363 \pm 74***
NS	1 ml/kg	6	559 \pm 126	159 \pm 30	187 \pm 36	294 \pm 47	348 \pm 69
DPH	3.9	6	638 \pm 115	224 \pm 33***	250 \pm 43**	341 \pm 47**	454 \pm 81***
Lid	11.7	7	628 \pm 110	186 \pm 36*	224 \pm 34*	320 \pm 58*	358 \pm 65*

Tab 3. Time of onset and duration of arrhythmias induced by iv adrenaline 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ after iv TF, propranolol (Pro) and lidocaine (Lid) in rabbits ($\bar{x} \pm \text{SD}$) * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$

	Dose (mg/kg)	Rabbits	Body wt (g)	Onset (min)		Duration (min)	
				before	after	before	after
NS	0.4 ml/kg	5	2.5 \pm 0.3	0.1 \pm 0.08	0.1 \pm 0.06*	5.2 \pm 1.3	5.1 \pm 1.7*
TF	11.2	6	2.5 \pm 0.3	0.2 \pm 0.1	0.5 \pm 0.2***	7.5 \pm 5.2	2.3 \pm 1.5***
Pro	0.2	5	2.3 \pm 0.1	0.1 \pm 0.06	0.6 \pm 0.1***	5.8 \pm 1.1	3.3 \pm 1.2***
Lid	11.7	5	2.3 \pm 0.3	0.1 \pm 0.09	0.3 \pm 0.1**	3.6 \pm 1.2	2.1 \pm 1.2**

对豚鼠 Oua 性心律失常的影响 豚鼠 36 只, ♀ ♂ 兼用, ip 乌拉坦 1.5 g/kg. 股静脉 iv 生理盐水 1 ml/kg, 或 TF 11.2 mg/kg, 3 min 后 iv Oua 10 $\mu\text{g}/\text{min}$ 恒速。

结果 TF 显著提高 Oua 产生 VP, VT, VF 和 HS 时的中毒剂量, 9 只豚鼠较对照组分别增加 30, 41, 20 和 35% (表 2)。iv TF 后 Oua 中毒出现的时间亦较对照组明显延长。TF 对抗 Oua 诱发心律失常作用的强度与 DPH 相似, Lid 无效 (表 2)。

对家兔 Adr 性心律失常的影响 兔 21 只, 记录 II 导联 ECG, 采用前后自身对照法, 第一次由耳缘静脉 iv Adr 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 待恢复正常窦性心律后, 间隔 15 min, 第二次先 iv 等容量生理盐水或 TF 11.2 mg/kg, 3 min 后 iv Adr。

表 3 结果表明, iv 生理盐水后, iv Adr 所致心律失常的出现时间和持续时间均无变化。TF 组单纯 iv Adr 后 6 兔全部出现 VP 和 VT。1 兔出现短暂 VF。iv TF 后 iv Adr 心律失常出现时间和持续时间明显推迟和缩短 ($p < 0.01$)。2 兔未发生心律失常, 4 兔仅出现 VP。iv Pro 和 Lid 后, iv Adr 心律失常的出现和持续时间亦明显推迟和缩短, Pro 组 2 兔未发生心律失常, 3 兔与 Lid 组兔均出现 VP 和 VT。

对大鼠 BaCl₂ 所致心律失常的影响 大鼠 20 只, 体重 226 \pm 39 g, ♀ ♂ 兼用, ip 戊巴比妥钠 30 mg/kg. 股静脉 iv BaCl₂ 13 mg/kg, 待出现心律失常后, iv 等容量生理盐水或 TF 11.2 mg/kg。

盐水组 10 只大鼠, iv BaCl₂ 后迅速出现严重的多源性室性节律, 持续 10 min 以上, 3 鼠在 2 min 时因严重 VF 而死。给药组 10 鼠 iv TF 后迅速恢复正常窦性心律, 心律失常持续时间为 2.2 \pm 1.1 min ($p < 0.01$)。

讨 论

TF 对大鼠因急性心肌缺血损伤所致心律失常有明显对抗作用⁽²⁾。临床资料表明, 复方广枣注射液对心律不齐和心绞痛有较好疗效⁽⁴⁾, 本文证实 TF 对 CaCl₂-ACh, Ac, Oua, Adr 和 BaCl₂ 所引起的多种房性和室性心律失常模型有显著拮抗作用。

TF 的 LD₅₀ 明显低于 DPH 和 Pro, 与 Lid 相近。TF 与等毒性 DPH, Pro 和 Lid 抗心律失常作用强度相比, TF 对抗 Ac 诱发心律失常作用较 DPH 明显, 抗 Oua 性心律失常作用与 DPH 相似, Lid 对两种模型无效。对抗 Adr 性心律失常作用 TF 与 Pro 相似, 远比 Lid 明显。TF 既能降低耗氧量和保护心肌缺血, 对多种实验性心律失常模型又有明显对抗作用, 因此对其抗心律失常的作用机理值得研究。

致谢 顾维彰主任药师大力支持并提供药物。

参 考 文 献

- 1 顾维彰、邓丽嘉. 内蒙古药学 1983; 1: 25
- 2 李增晞、田凤居、吴秀英、张玉平、田力、石山. 中草药 1984; 15: 265
- 3 赵子彦、郭延民. 中国药理学报 1982; 3: 185
- 4 顾维彰、邓丽嘉. 内蒙古药学 1983; 2: 25

ANTI-ARRHYTHMIC ACTION OF TOTAL FLAVONES OF *CHOEROSPONDIAS AXILLARIS* FRUCTUS

LI Zeng-xi, TIAN Feng-ju, WU Xiu-ying, ZHANG Yu-ping, TIAN Li, SHI Shan

(*Lab Cardiovascular Research, Baotou Medical College, Baotou 014005*)

ABSTRACT Total flavones (TF) were isolated from the fructus of *Choerospondias axillaris* (Roxb.) Burtt et Hill. TF 5.6 mg/kg iv counteracted the atrial fibrillation (flutter) induced by iv CaCl_2 -ACh in mice. The atrial fibrillation (flutter) occurred in 9/11 mice in control group, while only 5/13 mice in TF group.

The onset of arrhythmia induced by iv Ac 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ in anesthetized rats was markedly retarded by iv TF 11.2 mg/kg. The onset of VP, VT, VF and HS was delayed 253, 104, 126 and 71% respectively in comparison with the control group.

TF 11.2 mg/kg iv elevated the doses of iv OuA 10 $\mu\text{g}/\text{min}$ to induce VP, VT, VF and HS in anesthetized guinea pigs for 30, 41, 20 and 35% respectively.

The adrenalin-induced arrhythmia in conscious rabbits was reduced by iv TF 11.2 mg/kg, the onset of the arrhythmia was markedly delayed from 0.2 ± 0.1 to 0.5 ± 0.2 min and

the duration of the arrhythmia was markedly shortened from 7 ± 5 to 2.3 ± 1.5 min. The arrhythmia induced by iv BaCl_2 13 mg/kg in rats was immediately recovered to a normal sinus rhythm by iv TF 11.2 mg/kg.

LD_{50} : iv TF 112 ± 12 mg/kg, iv diphenylhydantoin 39 ± 3 mg/kg, iv propranolol 1.9 ± 0.2 mg/kg, iv lidocaine 117 ± 10 mg/kg.

The action of iv TF 11.2 mg/kg against the arrhythmia induced by iv Ac was more remarkable than that of iv DPH 3.9 mg/kg, and that against the arrhythmia induced by iv OuA was similar to that of iv DPH 3.9 mg/kg. However, iv Lid was ineffective. The effect of iv TF 11.2 mg/kg on arrhythmia induced by Adr was similar to that of iv Pro 0.2 mg/kg but better than that of Lid.

KEY WORDS *Choerospondias axillaris*; total flavones; CaCl_2 -ACh; anti-arrhythmia agents; ventricular fibrillation