

西咪替丁抗豚鼠乌头碱性心律失常的作用分析

傅绍莹、李益山 (河北医学院药理教研室, 石家庄 050017)

提要 麻醉豚鼠 iv CMT 1.12, 2.25, 4.5 mg/kg/min 明显提高乌头碱致 VF 的剂量, 4.5 mg/kg/min 还可显著提高乌头碱致 HS 的剂量. iv 组胺 20 μ g/kg/min 促进乌头碱致 VF 并取消 CMT 1.12 mg/kg/min 抗乌头碱性心律失常的作用, 但不影响 iv DPH 170 μ g/kg/min 提高乌头碱致 VF 及 HS 的剂量. 以上结果提示 CMT 抗麻醉豚鼠乌头碱性 VF 可能与心脏 H₂ 受体有关.

关键词 西咪替丁; 苯海拉明; 组胺; 乌头碱; 心律失常; 心脏 H 受体

H₂ 受体阻滞剂 cimetidine (CMT) 能对抗多种实验性心律失常⁽¹⁾, 临床报道 CMT 亦有抗心律失常作用⁽²⁾. 已知心脏对组胺(H)的反应有种属差异, 大鼠心脏 H 受体稀少⁽³⁾; CMT 抗大鼠乌头碱性心律失常似与心脏 H 受体无关⁽⁴⁾. 但豚鼠与人类心脏对 H 敏感, 反应相似⁽³⁾, 因此本文利用豚鼠分析 CMT 抗乌头碱性心律失常与心脏 H 受体的关系.

药 物

1984年5月28日收稿 1984年12月17日修回

CMT 为重庆西南制药一厂生产的粉剂, 批

号 820330, 临用前加稀 HCl 数滴及适量生理盐水溶解成 10 mg/ml 母液。苯海拉明(DPH)注射液为天津和平制药厂生产, 20 mg/ml, 批号 820303, 临用前以生理盐水稀释成 0.4 mg/ml 母液。磷酸组胺为中国科学院上海生物化学研究所生产粉剂, 批号 821215, 临用前以生理盐水溶解成 200 μ g/ml 母液, 置冰箱备用。乌头碱系 E. Merck 厂出品粉剂, 临用前配成 200 μ g/ml 生理盐水母液。以上药物母液均于实验前以生理盐水稀释成所需浓度应用。

方法和结果

CMT 对豚鼠乌头碱性心律失常的影响

豚鼠 24 只, 体重 $384 \pm \text{SD } 45 \text{ g}$, $\text{♀} \text{♂}$ 不拘, 随机分为 5 组。ip 乌拉坦麻醉。分离一侧颈总动脉, 将动脉插管与 MPU-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, 心电、心率及平均动脉血压记录于四导生理记录仪 (RM-6200 型, 日本光电)。CMT 剂量分别为 4.5, 2.25, 1.12 及 0.56 mg/kg/min, 以微量输液泵自右颈 V 输注, 速度为 0.2 ml/min, 5 min 后再自左颈 V 同时输注乌头碱, 剂量按文献⁽⁵⁾略加修改 (10 μ g/kg/min, 速度为 0.3 ml/min)。对照组则预先输注生理盐水 5 min 后, 再同时 iv 输注乌头碱。分别计算出室性早搏 (VE)、室性心动过速 (VT)、室颤 (VF) 及心停 (HS) 时的乌头碱剂量, 结果见表 1。CMT 1.12 及 2.25 mg/

Tab 1. Effects of iv cimetidine on iv aconitine (10 μ g/kg/min)-induced arrhythmias in guinea pigs. $\bar{x} \pm \text{SD}$. * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$

| Cimetidine (mg/kg/min) | n | Dose of aconitine (μ g/kg) to induce | | | |
|------------------------|---|---|--------------|-----------------|-----------------|
| | | VE | VT | VF | HS |
| 0 | 7 | 33 \pm 5 | 34 \pm 6 | 71 \pm 6 | 153 \pm 38 |
| 0.56 | 4 | 24 \pm 2* | 25 \pm 1* | 65 \pm 15* | 142 \pm 30* |
| 1.12 | 4 | 38 \pm 13* | 39 \pm 13* | 90 \pm 9*** | 169 \pm 63* |
| 2.25 | 4 | 30 \pm 7* | 34 \pm 8* | 97 \pm 18*** | 150 \pm 18* |
| 4.50 | 5 | 34 \pm 10* | 37 \pm 12* | 150 \pm 26*** | 227 \pm 34*** |

kg/min 可提高乌头碱致 VF 的剂量 ($p < 0.01$); CMT 4.5 mg/kg/min 则对乌头碱致 VF 及 HS 的剂量均可提高 ($p < 0.01$), 而 CMT 0.56 mg/kg/min 无效。CMT 抗乌头碱致 VF 的效应与剂量显著相关 (图 1, $r = 0.785$, $p < 0.01$)。

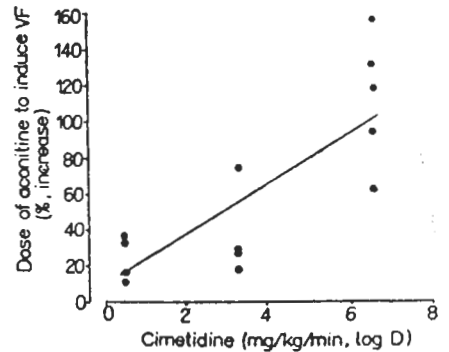


Fig 1. Effect of iv cimetidine antagonizing iv aconitine-induced ventricular fibrillation in 13 guinea pigs.

组胺对 CMT 抗心律失常作用的影响

豚鼠 29 只, 体重 $325 \pm 48 \text{ g}$, $\text{♀} \text{♂}$ 不拘, 随机分为 4 组, 麻醉同上。对照组及组胺组先自右颈 V 输注生理盐水 5 min; CMT 组及 CMT 加组胺组则先自同上述途径输注 CMT 5 min; 然后对照组及组胺组自左颈 V 及左前肢外侧浅 V 同

Tab 2. Effects of iv cimetidine (1.12 mg/kg/min) and histamine (20 μ g/kg/min) on iv aconitine (10 μ g/kg/min)-induced arrhythmias in guinea pigs. $\bar{x} \pm \text{SD}$. * $p > 0.05$, *** $p < 0.01$

| Drugs | n | Dose of aconitine (μ g/kg) to induce | | | |
|------------------------|----|---|--------------|----------------|---------------|
| | | VE | VT | VF | HS |
| Saline | 10 | 32 \pm 5 | 34 \pm 6 | 72 \pm 5 | 147 \pm 33 |
| Cimetidine | 9 | 36 \pm 10* | 37 \pm 10* | 88 \pm 16*** | 174 \pm 46* |
| Histamine | 5 | 29 \pm 6* | 30 \pm 6* | 58 \pm 11*** | 127 \pm 16* |
| Cimetidine + histamine | 5 | 30 \pm 7* | 32 \pm 8* | 63 \pm 17* | 138 \pm 17* |

Tab 3. Effects of iv diphenhydramine and histamine on iv aconitine (7 µg/kg/min)-induced arrhythmias in guinea pigs. $\bar{x} \pm SD$. * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$

| Drugs (µg/kg/min) | n | Dose of aconitine (µg/kg) to induce | | | |
|---------------------------------------|----|-------------------------------------|---------|-------------|-------------|
| | | VE | VT | VF | HS |
| Saline | 12 | 28 ± 6 | 29 ± 6 | 64 ± 18 | 155 ± 23 |
| Diphenhydramine | | | | | |
| 85 | 5 | 26 ± 8* | 27 ± 7* | 60 ± 30* | 158 ± 19* |
| 170 | 5 | 20 ± 2* | 22 ± 3* | 109 ± 22*** | 207 ± 78** |
| Histamine 20 | 5 | 20 ± 6* | 21 ± 5* | 38 ± 14*** | 103 ± 13*** |
| Diphenhydramine 170 + histamine 20 | 5 | 27 ± 7* | 29 ± 8* | 124 ± 29*** | 194 ± 37*** |

时分别输注乌头碱和生理盐水或乌头碱和组胺；CMT组及CMT加组胺组则自相同途径同时分别输注乌头碱和生理盐水或乌头碱和组胺。三药同时iv输注，直至心搏停止。乌头碱剂量及输速同上；CMT剂量为1.12 mg/kg/min；组胺剂量为20 µg/kg/min；输速均为0.2 ml/min。结果见表2。CMT 1.12 mg/kg/min显著提高乌头碱致VF的剂量($p < 0.01$)；组胺20 µg/kg/min则显著降低之($p < 0.01$)；预先iv输注CMT 5 min后，再同时iv输注组胺和乌头碱，则CMT提高乌头碱致VF剂量的作用被取消。

组胺对苯海拉明抗心律失常作用的影响

豚鼠32只，体重444 ± 112 g，♀♂不拘，随机分为5组。麻醉、给药途径同上。因此批豚鼠来源与上两批不同，且体重较大，经预试，将乌头碱剂量减为7 µg/kg/min；苯海拉明剂量分别为85以及170 µg/kg/min⁽⁶⁾。结果见表3。苯海拉明170 µg/kg/min可提高乌头碱致VF及HS的剂量($p < 0.01$ 及 $p < 0.05$)；组胺20 µg/kg/min则降低之($p < 0.01$)；而预先iv输注苯海拉明5 min后，再同时iv输注乌头碱及组胺，苯海拉明仍可提高乌头碱致VF及HS的剂量($p < 0.01$)。

CMT、苯海拉明及组胺对心率和血压的影响 实验所用四种剂量CMT iv输注5 min后，心率均明显减慢(表4)，而血压无明显变

Tab 4. Heart rates 5 min after iv cimetidine in anesthetized guinea pigs. * $p > 0.05$, *** $p < 0.01$

| Cimetidine (mg/kg/min) | n | HR (beats/min, $\bar{x} \pm SD$) | |
|---------------------------|----|-----------------------------------|-------------|
| | | Before | After 5 min |
| 0 | 21 | 273 ± 39 | 270 ± 41* |
| 0.56 | 8 | 228 ± 43 | 212 ± 43*** |
| 1.12 | 16 | 280 ± 22 | 269 ± 29*** |
| 2.25 | 6 | 285 ± 30 | 268 ± 29*** |
| 4.50 | 14 | 267 ± 33 | 252 ± 30*** |

化；苯海拉明170 µg/kg/min输注后5 min，心率较给药前增加26 ± 14 b/min，血压较给药前升高22 ± 16 mm Hg ($n = 8$, $p < 0.01$)；组胺20 µg/kg/min输注后1 min内，心率增加38 ± 35 b/min；血压降低3.5 ± 4.6 mm Hg ($n = 13$, $p < 0.01$ 及 $p < 0.05$)。

讨 论

前文报道CMT可对抗麻醉大鼠乌头碱性心律失常⁽¹⁾，本文证明CMT也可对抗麻醉豚鼠乌头碱性心律失常；且其效应与剂量显著相关；本文所用CMT剂量所能达到的血药浓度可能不具有膜稳定作用，而CMT提高乌头碱致VF剂量可被组胺所取消，苯海拉明提高乌头碱致VF及HS的剂量则不受组胺影响，提示CMT抗麻醉豚鼠乌头碱致VF可能与心脏

H₂受体有关；而苯海拉明则通过其膜稳定作用而抗心律失常⁽⁶⁾。

本文中抗心律失常剂量的 CMT 明显减慢心率，但在不能对抗乌头碱致 VF 的剂量 (0.56 mg/kg/min) 仍能显著减慢心率；苯海拉明增快心率与文献⁽⁷⁾报道一致，但仍有抗心律失常作用。看来，两类 H 受体拮抗剂对心率的影响似与其抗心律失常作用无关。

组胺可降低哇巴因致猫心停搏的剂量⁽⁸⁾，本文证明组胺可明显降低乌头碱致麻醉豚鼠 VF 的剂量(表 2 及表 4)。这可能是由于组胺激动心脏 H 受体而致心律失常⁽⁸⁾，并非继发于组胺对呼吸的影响⁽⁹⁾。

免疫及多种非免疫因素均能释放内源性组胺，这可能是导致某些致命性心律失常的原因之一⁽⁸⁾，因而 CMT 可望成为有效的防治药物。

参 考 文 献

- 1 傅绍萱、李蕴山。中国药理学报 1983; 4:106
- 2 Ligumsky M, Schochina M, Rachmilewitz D. *Ann Intern Med* 1978; 89:1008
- 3 Levi R, Owen DAA, Trzeciakowski J. Actions of histamine on the heart and vasculature. In: Ganellin CR, Parsons ME, eds. *Pharmacology of histamine receptors*. 1st ed. Bristol: Wright, 1982:236-97
- 4 李蕴山、傅绍萱。中国药理学报 1984; 5:247
- 5 福田英臣、俊藤正義、近井藤满、内ヶ崎哲、関野裕子。日本薬理学杂志 1983; 81:115
- 6 Somberg JC, Pounous H, Cagain N, Levitt B. *J Pharmacol Exp Ther* 1980; 214:375
- 7 Харкевич ДА, Сколдинов АП, Самойлов ДН, Шорр ВА. *Фармакол и Токсикол* 1980; 43: 645
- 8 Levi R, Chenouda AA, Trzeciakowski J, et al. *Klin Wochehschr* 1982; 60:965
- 9 Zavec JH, Levi R. *Circ Res* 1977; 40:15

Acta Pharmacologica Sinica 1986 Jan, 7 (1) : 50-53

ANALYSIS OF ANTI-ARRHYTHMIC ACTIVITY OF CIMETIDINE IN ANESTHETIZED GUINEA PIGS

FU Shao-xuan, LI Yun-shan

(Dept Pharmacology, Hebei Medical College, Shijiazhuang 050017)

ABSTRACT In anesthetized guinea pigs, iv cimetidine (CMT) 1.12, 2.25, 4.5 mg/kg/min and iv diphenhydramine (DPH) 170 μg/kg/min increased the dose of aconitine required to induce arrhythmia and death; iv histamine 20 μg/kg/min enhanced the arrhythmic action of aconitine and abolished the anti-arrhythmic effect of CMT, but failed to influence that of DPH. The results indicate

that the action of CMT on aconitine-induced arrhythmia in guinea pigs may be mediated via cardiac H₂ receptors, whereas that of DPH may be resulted from its membrane-stabilizing effects.

KEY WORDS cimetidine; diphenhydramine; aconitine; arrhythmia; histamine; cardiac histamine receptors