

粉防己碱和维拉帕米对哇巴因在豚鼠的血流动力学作用的影响

姚伟星、夏国瑾、韩虹、方达超、江明性

(同济医科大学药理教研室, 汉口 430033)

提要 粉防己碱(Tet)或维拉帕米(Ver)提高哇巴因(Oua)引起正性肌力作用所需的剂量, 最大作用峰值不变, 也不增加治疗宽度。预先iv Tet或Ver, 推迟Oua引起室性早搏(PVC)的时间, 并提高Oua用量。Oua诱发PVC后再iv Tet或Ver, 缩短恢复窦性节律的时间。它们可能通过阻抑Ca⁺⁺内流而发挥抗心律失常作用。

关键词 粉防己碱; 维拉帕米; 哇巴因; 血流动力学; 心肌收缩力

Tet为Ca⁺⁺拮抗剂⁽¹⁾, 有抗心律失常作用; 能延迟强心甙对左心房正性肌力和毒性作用的出现时间; 在整体豚鼠实验中亦有增大强心甙的中毒量及致死量^(2,3)。但Tet能否增加强心甙的治疗宽度则未见报道。为此, 采用血流动力学的方法, 观察在整体豚鼠实验中Tet或Ver对Oua正性肌力作用和毒性作用的影响, 并研究Tet及Ver对哇巴因所致心律失常的防、治作用。

方 法

豚鼠、体重463±SD 22 g, ip乌拉坦1.2 g/kg麻醉, 由颈静脉注入肝素1000 U/kg抗凝, 从颈总动脉插入塑料导管至左心室腔, 与YH-1 B型换能器相联, 用HBS-1多踪显示器监视左室压波形, 左室压(LVP)信号经放大后输入压力信号处理器, 记录左心室压力变化速率(±dP/dt, 时间常数为0.5 ms)。再经直流放大器放大后, 描记左室舒张末压(LVEDP)。

气管插管, 记录II导程ECG。另一侧颈总动脉插管, 与YH-1 B型换能器相联以记录血压。以上全部信号同步输入生理多导仪, 记录LVP, LVEDP, ±dP/dt, BP和ECG, 并计

算出心率及平均动脉压(MAP), 待稳定后, 分别iv Tet 5 mg/kg或Ver 0.2 mg/kg(1 min内注毕)。对照组给予同容量的生理盐水1 ml/kg, 接着输注Oua 9 μg/0.15 ml/min, 连续记录各项指标。

另一实验组用Oua 9 μg/min经颈外v输注至出现室性早搏, 此时立即减半速继续输注Oua 3 min。与此同时iv Tet 5 mg/kg或Ver 0.2 mg/kg或NS 1 ml/kg, 在停输Oua时再按上量重复给Tet, Ver, NS一次, 然后观察输注Oua后各项指标的变化, 并记录恢复窦律时间。

结 果

Tet或Ver对Oua正性肌力作用的影响

预先iv Tet 5 mg/kg或Ver 0.2 mg/kg, 由于两药所用剂量较小, 故对心功能各项指标无明显影响, 与单独输注Oua基本相同, 输注后数分钟内即出现正性肌力作用, 表现为LVP升高, ±dP/dt上升, BP上升, 在上述指标发生显著变化的同时, LVEDP却变化不显, 与此同时, 却能延迟Oua的正性肌力作用(p<0.01)及毒性出现的时间(p<0.05)。Oua的用量为206 μg/kg, 比对照组136 μg/kg显著增加, 但不影响Oua正性肌力作用的峰值和血压峰值(表1, 图1)。但iv Ver 0.2 mg/kg后, 可使豚鼠心

Tab 1. Effects of tetrandrine and verapamil on the amount ouabain (μg/kg) required to induce the inotropic action and arrhythmia in guinea pig ($\bar{x} \pm SD$). **p<0.05, ***p<0.01

	Inotropic action		Beginning of extrasystoles
	Onset	Peak action	
Control	29±13	113±43	136±58
Verapamil	74±20***	179±26***	203±27**
Tetrandrine	69±16***	175±29**	206±48**

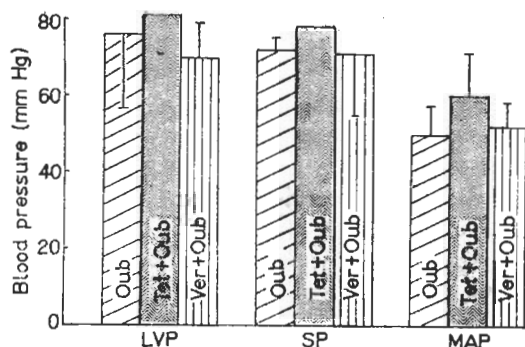


Fig 1. Effects of ouabain infusion $9 \mu\text{g}/\text{min}$ on peak value of left ventricular pressure, systolic pressure, mean arterial pressure after iv tetrandrine $5 \text{ mg}/\text{kg}$ or verapamil $0.2 \text{ mg}/\text{kg}$. $\bar{x} \pm \text{SD}$. All $p > 0.05$.

率减慢 ($p < 0.05$) 而 Tet $5 \text{ mg}/\text{kg}$ 使心率减慢不显著。

Tet, Ver 对 Oua 所致心律失常的影响

Oua 可引起各种类型的心律失常, 但以室早为多见, 俟室早一出现, 对照组立即 iv NS $1 \text{ ml}/\text{kg}$, 约有 20% 的豚鼠在 10 min 时恢复窦律, 有 70% 豚鼠在 20 min 内不能恢复窦律, 超过 30 min 仍未恢复者按 30 min 计。结果, 对照组平均 20 min 恢复窦律, 而治疗组经两次给药后(间隔 3 min), 在 9 min 左右恢复窦律, 其中 iv Ver 组 ($0.2 \text{ mg}/\text{kg} \times 2$) 为 $9 \pm 5 \text{ min}$ ($p < 0.05$), 而 iv Tet 组 ($5 \text{ mg}/\text{kg} \times 2$) 为 $7 \pm 4 \text{ min}$ ($p < 0.05$), 约 20% 豚鼠在继续输注 Oua 的同时就恢复窦性节律, 恢复后的窦性节律较正常

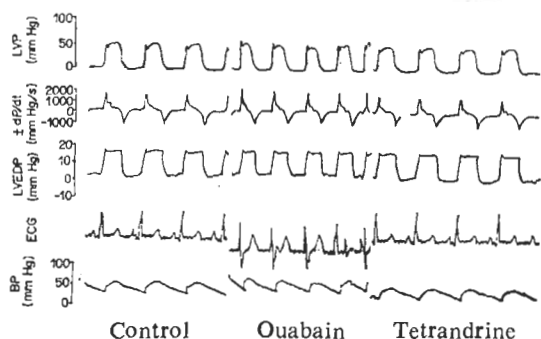


Fig 2. Therapeutic effects of tetrandrine ($5 \text{ mg}/\text{kg} \times 2$) on ouabain-induced arrhythmia in guinea pig.

对照稍慢(图 2)。对照组在输注 Oua 1-2 min 后, 即出现正性肌力作用, 还见血压升高, 对 ECG 和心率与给药前无明显改变。但随着输注量的继续增加, ECG 表现为传导阻滞, 室性早搏、室性心动过速等。而此时 LVP, $\pm dP/dt$ 的波形及血压波形极不整齐, 高低和快慢不匀。但当 ECG 恢复为窦性波形时, 上述指标也相应恢复正常, 收缩节律和波形也变得整齐(图 2), LVP 和 BP 的变化是一致的, 或同时上升, 或同时下降。

讨 论

本文采用豚鼠血流动力学的方法。连续观察和记录 2 h, 未见各项指标发生变化, 说明方法是稳定的, 该方法也能在正常及心律失常情况下, 观察左心室功能和 ECG 的变化, 便于同时了解药物对心脏等容收缩和电活动变化的影响。

本实验用豚鼠恒速输注 Oua 后, 出现正性肌力作用及血压升高, 这一血流动力学的变化与强心甙对猫的效应⁽⁴⁾相似, 后者主要是 Oua 直接收缩血管的结果⁽⁴⁾, 部分地也与 Oua 的正性肌力作用有关。

预先 iv Tet $5 \text{ mg}/\text{kg}$ 或 Ver $0.2 \text{ mg}/\text{kg}$ 能使 Oua ($9 \mu\text{g}/\text{kg}$) 产生正性肌力作用、峰值及中毒的剂量均较单用时明显增加, 但正性肌力作用峰值不变, 提示这种剂量的 Tet 及 Ver 可能减慢 Ca^{++} 的内流速率^(5,8), 从而推迟上述作用的出现, 另见先给 Tet 及 Ver 后, Oua 的正性肌力作用峰值量和中毒量都增加 50% 左右, 说明 Tet 虽能提高中毒量, 却不能提高治疗宽度。

本实验所用 Tet 的量能防止或治疗强心甙所致的心律失常, Ver 也有同样作用, 结合文献的结果, 提示 Tet 也能通过阻 Ca^{++} 内流而发挥抗心律失常作用^(5,8)。抗 Ca^{++} 作用还有另一意义, 即据报道⁽⁷⁾Ver 与狄高辛合用治疗房颤的效果优于单用狄高辛者, 特别当运动、应激引起交感神经张力增高、迷走张力下降而致心室率过度增加时, 疗效更好。因为, 这些

植物神经的变化抵销了狄高辛对房室结的迷走作用, Ca^{++} 拮抗剂则因直接抑制房室结细胞内的慢通道离子流而降低心室率, 弥补单用狄高辛的不足。此外, Ver 通过阻 Ca^{++} 内流, 取消振荡后电位, 能在强心甙中毒时发挥抗心律失常作用, 推测 Tet 也有相似的作用。

参 考 文 献

- 1 方达超、江明性。中华医学杂志 1983; 63:772
- 2 陈一岳、方达超、吕富华。中国药理学报 1982; 3: 175
- 3 陈一岳、吕富华。药学报 1982; 17: 7
- 4 Bahrman H, Greeff K. Evaluation of cardiac glycosides in the intact animal. In: Greeff K, ed. *Cardiac glycosides. Part 1. Experimental pharmacology*. 1st ed. Berlin: Springer, 1981: 117-52
- 5 Nayler WG, Poole-Wilson P. *Basic Res Cardiol* 1981; 76: 1
- 6 Antmann EM, Stone PH, Muller JE, Braunwald E. *Ann Intern Med* 1982; 3: 175
- 7 Klein HO, Kaplinsky E. *Am J Cardiol* 1982; 50: 894
- 8 宗贤刚、金满文、夏国瑾、方达超、江明性。中国药理学报 1983; 4: 258

Acta Pharmacologica Sinica 1986 Mar; 7 (2): 128-130

Influence of tetrandrine and verapamil on hemodynamic action of ouabain in guinea pigs

YAO Wei-xing, XIA Guo-jin, HAN Hong, FANG Da-chao, JIANG Ming-xing
(Dept Pharmacology, Tongji Medical University, Hankou 430033)

ABSTRACT After being pretreated with verapamil and tetrandrine, the amount of ouabain required to induce and reach the peak of inotropic effect as well as toxic reaction were increased, while its peak value of positive inotropic effect was unaltered. Neither the toxicity of ouabain nor its margin of safety was changed. But prevention and therapeutic action of

tetrandrine and verapamil on ouabain-induced arrhythmia were demonstrated. These antiarrhythmic effects of tetrandrine and verapamil may be relevant to calcium-antagonistic action.

KEY WORDS tetrandrine; verapamil; ouabain; hemodynamics; myocardial contraction