

# 右旋盐酸异紫堇定的抗心律失常作用

赵德化、杨晓敏、盛宝恒 (第四军医大学药理教研室, 西安 710015)

**摘要** IV ISOC 可显著对抗  $\text{CaCl}_2$ ,  $\text{BaCl}_2$  和 AC 诱发大鼠及氯仿-肾上腺素引起兔的心律失常, 提高豚鼠对哇巴因心脏中毒的耐量。ISOC 可明显减慢大鼠心率, 且不拮抗 ISO 的增率作用, 延长在位兔心单相 APD、2 相复极时间及 FRP。并可抑制豚鼠心乳头状肌的自律性和收缩性, 降低其兴奋性, 延长其 FRP; 亦可使  $\text{CaCl}_2$  量-效曲线非平行右移。

**关键词** 异紫堇定, 抗心律失常药, 乌头碱, 氧化钙, 豚鼠, 乳头状肌, 心肌收缩, 功能不应期, 动作电位

异紫堇定(*d*-isocorydine, ISOC)碱是含于多种植物的一种生物碱, 具有镇静、镇痛及缓解平滑肌痉挛的作用<sup>(1,2)</sup>, 对心脏功能和血流动力学亦有一定影响<sup>(3)</sup>。本文在 5 种动物模型观察了 ISOC 的抗心律失常效应, 并以豚鼠心乳头状肌为标本, 观察 ISOC 对其自律性、不应性、收缩性和兴奋性及  $\text{CaCl}_2$  量-效曲线的影响。

## 药 品

ISOC 是云南省药检所王方材老师从紫金龙(*Dactylicapnos scandens* Hutch.)中提取和纯制的盐酸盐结晶; 乌头碱(aconitine, AC)系 E. Merck 厂产品, 哇巴因(ouabain)系卫生部药检所分装的标准品。

## 方法和结果

**抗 AC 引起的大鼠心律失常** 大鼠 22 只, 体重  $229 \pm 8$  g, ♀♂兼用; 乌拉坦麻醉, 记录 II 导 ECG, 并以示波器监视。随机分 3 组: 1) 等容量生理盐水(NS)组: 7 鼠, iv AC  $20 \mu\text{g}/\text{kg}$  后  $6.0 \pm 1.9$  min, 出现心律失常, 持续 20 min 以上; 2) 预防组: 7 鼠, iv ISOC

$20 \text{ mg}/\text{kg}$  3 min 后, 再 iv AC  $20 \mu\text{g}/\text{kg}$ (10 s 注完), 出现心律失常的时间为  $7.4 \pm 1.5$  min, 除 2 鼠分别在 12 和 15 min 时出现短时间窦性心律外, 其余 5 鼠在 20 min 内均未见窦性心律; 3) 治疗组: 8 鼠, iv AC 后经  $5.8 \pm 1.8$  min 出现心律失常, 3 min 后 iv ISOC  $20 \text{ mg}/\text{kg}$ , 在 30-50 s 内均可转为窦性节律, 维持  $6.5 \pm 1.5$  min。结果表明, ISOC 可治疗 AC 所致的心律失常( $p < 0.01$ ), 但维持时间较短; 预防性给药时, 其作用不明显( $p > 0.05$ )。

**抗  $\text{BaCl}_2$  引起的大鼠心律失常** 大鼠 32 只, 体重  $248 \pm 24$  g, 水合氯醛麻醉, iv  $\text{BaCl}_2$   $3 \text{ mg}/\text{kg}$ , 待出现心律失常后 3 min, 随机分 4 组, 每组 8 鼠, 分别 iv ISOC 2, 5, 10  $\text{mg}/\text{kg}$  及 NS, 记录 10 min 内各组转窦性节律, 而且能持续 10 min 以上的鼠数, 分别为 3, 6, 8 及 0 只。与 NS 组比较, ISOC 5 和 10  $\text{mg}/\text{kg}$ , 均可明显对抗  $\text{BaCl}_2$  诱发的心律失常。

### 对 $\text{CaCl}_2$ 引起大鼠室颤及死亡率的影响

大鼠 32 只, 体重  $246 \pm 20$  g, 水合氯醛麻醉, 随机分 4 组, 每组 8 鼠, 分别 iv ISOC 5, 10, 20  $\text{mg}/\text{kg}$  及 NS。3 min 后 iv  $\text{CaCl}_2$   $120 \text{ mg}/\text{kg}$ , 记录各组发生室颤鼠数, 分别为 4, 2, 1, 7 只和死亡鼠数 4, 3, 1, 8 只。与 NS 组相比, ISOC 10 和 20  $\text{mg}/\text{kg}$ , 均可明显降低  $\text{CaCl}_2$  所致的室颤发生率和死亡率。

**抗哇巴因引起的豚鼠心律失常** 豚鼠 16 只, 体重  $474 \pm 26$  g, ♀♂兼用, 乌拉坦麻醉, 随机分 2 组, 分别 iv ISOC  $10 \text{ mg}/\text{kg}$  和 NS, 5 min 后于 1 min 内注入哇巴因  $50 \mu\text{g}/\text{kg}$ , 随后每隔 1 min iv  $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ , 直至死亡。记录出现室性早搏、室颤及死亡时哇巴因的用量。NS 对照组分别为  $84 \pm 10$ ,  $142 \pm 12$  及  $171 \pm 21 \mu\text{g}/\text{kg}$ ; 给药组分别为  $123 \pm 10$ ,  $178 \pm 12$  及  $202 \pm$

12 μg/kg. ISOC 与 NS 比较, 差别非常显著。

**抗氯仿-肾上腺素引起的兔心律失常** 兔 12 只, 体重  $1.9 \pm 0.2$  kg, 清醒仰位固定, 待平静后, 记录 II 导 ECG. iv NS 1 ml/kg, 5 min 后使之吸入氯仿, 至角膜反射刚刚消失为止, 立即快速 iv 0.01% 肾上腺素 0.5 ml/kg. 12 兔均出现室性早博及心动过速, 其中 3 兔还出现短暂的室颤。将 12 兔随机分 2 组, 分别 iv ISOC 10 mg/kg 和 NS, 5min 后重复上述实验, 比较两组心律失常的发生率。NS 组 5 兔全部出现心律失常; ISOC 组 7 兔中, 仅 1 兔出现一次室性早搏。两组结果差别显著 ( $p < 0.05$ )。

**ISOC 对大鼠心率的影响** 大鼠 10 只, 体重  $228 \pm 18$  g, 乌拉坦麻醉, 以 II 导 ECG 计算心率。正常值为  $394 \pm 24$  bpm, iv ISOC 10 mg/kg 后 3 min, 其心率为  $273 \pm 32$  bpm (可维持 7-10 min), 有明显减慢。随即 iv 异丙肾上腺素 (ISO) 2.5 μg/kg, 3 min 后心率为  $496 \pm 28$  bpm, 可见明显增快。

**ISOC 对兔在位心脏单相动作电位 (APD) 的影响** 兔 6 只, 体重  $2.2 \pm 0.3$  kg, 戊巴比妥钠麻醉。仿文献<sup>(4)</sup>方法, 记录并测量在位兔心单相 APD 复极达 50% ( $APD_{50}$ ) 和 90% ( $APD_{90}$ ) 时的时程及功能不应期 (FRP)。每兔均连续测两次  $APD_{50}$ ,  $APD_{90}$  及 FRP, 作为对照值。6 兔的正常值分别为  $79 \pm 7$  ms,  $122 \pm 5$  ms 及  $86 \pm 12$  ms。由兔耳缘静脉缓慢注入 ISOC 10 mg/kg, 5 min 后分别为  $98 \pm 12$  ms,  $156 \pm 18$  ms,  $99 \pm 7$  ms。与相应正常值比较, ISOC 可明显延长单相 APD ( $p < 0.01$ ), 2 相复极时间 ( $p < 0.01$ ) 及 FRP ( $p < 0.05$ )。

**对豚鼠心脏乳头状肌自律性的影响** 豚鼠体重  $380 \pm 40$  g, ♀♂兼用。击昏后迅速取右室乳头状肌, 将其室壁端固定在电极上, 置  $37^\circ\text{C}$  20 ml 用 5 mM 三羟甲基氨基甲烷 (Tris) 液配制的 Tyrode 溶液中 ( $\text{pH } 7.35\text{-}7.45$ ) 通  $\text{O}_2$ <sup>(6)</sup>; 其腱索端连接肌力换能器, 输入 XWT-204 型台式自动平衡记录仪, 稳定 1 h 后开始实验。在乳头状肌静止状态下, 加入盐酸肾上腺素

(E) 观察 3 min, 如无自动节律则施以阈上刺激 (1 Hz, 5 ms, 10 V) 30 s 诱发之。无论静止状态或在电刺激下, 由 E 诱发的自动收缩若能持续 10 s 以上, 即作为阳性反应, 经 2 次测定, 其结果一致, 则定为 E 的阈浓度。如无自动节律, 则换液冲洗, 平衡 30 min 后, 按等比级数增加 E 的浓度, 重新测定。本实验测得 E 的阈浓度为  $14 \pm 2 \mu\text{M}$  ( $n = 5$ )。加 ISOC 92 μM 10 min 后, E 阈浓度为  $45 \pm 14 \mu\text{M}$  ( $p < 0.01$ )。表明 ISOC 可明显降低豚鼠心乳头状肌的自律性。

**对乳头状肌功能不应期 (FRP) 的影响** 标本制备方法同上, 溶液温度维持在  $30 \pm 0.5^\circ\text{C}$  (下同) 以配对双脉冲技术 (30 ms, 0.5 Hz, 10 倍阈电压) 测得乳头状肌的 FRP 为  $263 \pm 12$  ms ( $n = 6$ )。在 ISOC 溶液浓度为 92 μM 时, 其 FRP 为  $289 \pm 12$  ms, 可见明显延长 ( $p < 0.01$ )。

**对乳头状肌收缩性的影响** 先以电刺激 (1 Hz, 5 ms) 测定引起乳头肌收缩的阈电压。以 120% 阈电压作为基本驱动刺激, 11 条乳头肌的正常收缩幅度为  $15 \pm 2$  mm。随机分为 ISOC 组和 Tyrode 液对照组, 以等倍递增累积法加入 ISOC 和等容量 Tyrode 液, 当 ISOC 溶液浓度为 92, 183 和 366 μM 时, 其收缩幅度分别降低  $11 \pm 9\%$  ( $n = 6$ ,  $p > 0.05$ ),  $26 \pm 14\%$  ( $n = 6$ ,  $p < 0.05$ ) 和  $49 \pm 17\%$  ( $n = 6$ ,  $p < 0.01$ ); 各 Tyrode 液对照组分别降低  $9 \pm 5\%$  ( $n = 5$ ,  $p > 0.05$ ),  $8 \pm 7\%$  ( $n = 5$ ,  $p > 0.05$ ) 和  $6 \pm 6\%$  ( $n = 5$ ,  $p > 0.05$ )。用药 10 min, 其收缩幅度下降至最低值。实验结束后, 以 Tyrode 液冲洗标本, 其收缩幅度仍可恢复至用药的水平。

**对兴奋性的影响** 用不同波宽 (ms) 的电刺激, 测得引起收缩的最小电压 (V) 后, 以 ms 为横坐标, V 为纵坐标, 求得时间-强度曲线。用药后如曲线右下移, 则示兴奋性降低; 左下移则示升高。当 ISOC 溶液浓度为 92, 183 和 366 μM 时, 其曲线均呈右下移, 表明乳头状肌的兴奋性降低。

**对  $\text{CaCl}_2$  量-效曲线的影响** 待标本稳定

后，测其收缩幅度作为对照值。仿文献<sup>(6)</sup>依次累积加入  $\text{CaCl}_2$  1, 2, 4, 8, 12 和 16  $\mu\text{M}$ ，给药间隔 10 min，以最大反应与对照值之差值为 100%，计算不同浓度  $\text{CaCl}_2$  的收缩幅度与对照值之差在其中所占的%，求得对照曲线。以 Tyrode 液冲洗，待恢复后，分别加入 ISOC 和维拉帕米(Ver)，30 min 后，重复上述实验，得其量-效曲线。每条乳头状肌制备只加一种药物。ISOC 1.83, 18.3, 183  $\mu\text{M}$  及 Ver 0.0127, 0.127, 1.27  $\mu\text{M}$ ，均可使  $\text{CaCl}_2$  量-效曲线非平行右移，并伴有最大反应的降低(表 1)。计算其  $\text{pD}_2'$  值，分别为 1.92 和 5.67。表明 ISOC 虽有一定  $\text{Ca}^{++}$  拮抗作用，但远弱于 Ver。

Tab 1. Effects of verapamil (Ver) and isocorydine (ISOC) on developed tension (DT) and maximal  $\text{Ca}^{++}$  response (MCR),  $\bar{x} \pm \text{SD}$ . \* $p > 0.05$ ; \*\* $p < 0.05$ ; \*\*\* $p < 0.01$

Drug	$\mu\text{M}$	DT(%)	MCR(%)
ISOC	1.83	-11±11*	-10±6*
	18.30	-16±11*	-16±14*
	183.00	-34±20**	-25±18**
Ver	0.0127	-13±12*	-19±14*
	0.1270	-26±15**	-29±18**
	1.2700	-42±10***	-43±16***

## 讨 论

ISOC 可使麻醉犬 心率明显减慢<sup>(3)</sup>。我们

在大鼠实验也观察到同样结果，且发现 ISOC 并不能拮抗 ISO 的增率作用。这表明，ISOC 延长不应期与其减慢心率有关，但似非通过  $\beta$  受体阻断发挥作用；减慢心率可能是降低心肌自律性和兴奋性的结果，是其产生抗心律失常效应的药理基础。ISOC 可能是一种非特异性血管扩张剂，在心外浅表部位的冠脉传输血管条标本上，可对抗哇巴因引起的冠脉收缩<sup>(2)</sup>。此作用也可能与其抗心律失常效应有关。

降低自律性，延长或相对延长不应期，是许多抗心律失常药所具备的药理作用，而阻滞心肌细胞  $\text{Na}^+$  或/和  $\text{Ca}^{++}$  内流，则是产生上述作用的共同机理。在离体实验中，ISOC 表现较弱的  $\text{Ca}^{++}$  拮抗作用，可能是其抗心律失常及负性肌力(negative inotropic)作用的因素之一。

## 参 考 文 献

- 1 赵子厚、陈丽华、王永江、梁代英。中草药 1981; 12: 18
- 2 陈植和、张正仙、王懋德、张子昭。中国药理学报 1982; 3: 240
- 3 张作华、苗爱蓉、谢人明，等。中草药 1984; 15: 20
- 4 赵荣瑞、吴博威、赵志清。生理学报 1983; 35: 116
- 5 Aronson RS, Cranefield PF. J Gen Physiol 1973; 61: 786
- 6 金满文、方达超、江明性。中国药理学报 1982; 3: 97

Acta Pharmacologica Sinica 1986 Mar; 7 (2) : 131-134

## Anti-arrhythmic action of *d*-isocorydine hydrochloride

ZHAO De-hua, YANG Xiao-min, SHENG Bao-heng  
(Dept Pharmacology, Fourth Military Medical College, Xi-an 710015)

**ABSTRACT** In anesthetized rats, *d*-isocorydine hydrochloride (ISOC) 5-20 mg/kg iv significantly counteracted the arrhyth-

mias caused by  $\text{BaCl}_2$  3 mg/kg or aconitine 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  iv, and decreased the incidence of ventricular fibrillation and mortality rate

caused by  $\text{CaCl}_2$  120 mg/kg iv. In rabbits, ISOC 10 mg/kg iv abolished the arrhythmias induced by inhalation of chloroform and adrenaline iv. The doses of ouabain necessary to induce ventricular extrasystole, ventricular fibrillation and death were elevated by ISOC 10 mg/kg iv in anesthetized guinea pigs. The functional refractory period (FRP) of myocardial monophasic action potentials in rabbits was prolonged and the heart rate of rats decreased after ISOC 10 mg/kg iv. *In vitro*, ISOC decreased

the contractility, excitability, and automaticity induced by adrenaline and FRP of guinea pig papillary muscle was prolonged, with weaker  $\text{Ca}^{++}$  antagonistic effect.

**KEY WORDS** *d*-isocorydine; anti-arrhythmia agent; aconitine;  $\text{CaCl}_2$ ; guinea pig; papillary muscles; myocardial contraction; functional refractory period; action potentials