

组胺协同哇巴因致豚鼠心室纤颤的作用

李春光、傅绍莹、李蕴山 (河北医学院药理教研组, 石家庄 050017)

提要 组胺(H)0.5-10 μ M 剂量依赖性 地 缩短哇巴因致离体豚鼠心室纤颤(VF)时间,西米替丁(CMT)3 μ M 可竞争性拮抗H的作用,而苯海拉明(DPH)4 μ M 无效。H此作用并非完全继发于其正变时效应。麻醉豚鼠 iv H 1.2 mg/kg/h 显著降低哇巴因致 VF 剂量, iv CMT 15 mg/kg/h 可取消H的此种作用, iv DPH 5 mg/kg/h 无效。提示H协同哇巴因致 VF 主要通过心脏 H₂ 受体。

关键词 组胺; 哇巴因; 西米替丁; 苯海拉明; 心室纤颤; 心脏组胺受体

组胺(H)可通过 H₂ 受体提高心肌自律性⁽¹⁾,通过 H₁ 和 H₂ 受体降低电刺激致 VFT⁽²⁾; 已有报告H与哇巴因在致心律失常方面存在相互作用⁽³⁾,但研究H协同哇巴因致 VF 的中介受体尚未见报道。人心肌对H的反应与豚鼠相似⁽⁴⁾,本文利用豚鼠对H协同哇巴因致 VF 作用进行了分析。

材 料 和 方 法

灌流心脏 豚鼠 144 只, ♂ ♀ 兼用, 体重 334 \pm SD 32 g, 制备 Langendorff 心脏, 以充 95%O₂ + 5%CO₂ 的 Krebs-Henseleit(K-H) 液灌流, 37 \pm 0.5 $^{\circ}$ C, pH 7.4-7.5。将铂电极分别置于主动脉根部及心尖部心外膜下, 记录心表面电图⁽⁵⁾。标本稳定 30-45 min 后开始实验。对照组以含哇巴因 1 μ M 的 K-H 液灌流, H 组以不同浓度的 H 加哇巴因灌流。观察 H 受体拮抗剂的作用时, 先以含一定浓度拮抗剂的 K-H 液灌流 30 min, 再将哇巴因或哇巴因和 H 加入 K-H 液中灌流。记录哇巴因或哇巴因加 H 的致 VF 时间。以哇巴因组 VF 出现时间为 100%, 将不同浓度 H 缩短哇巴因致 VF 时

间换算成降低%, 绘制 H 协同哇巴因致 VF 的量-效曲线; 以拮抗剂加哇巴因组 VF 出现时间为 100%, 将加拮抗剂后, 不同浓度 H 缩短哇巴因致 VF 时间换算成降低%, 绘制拮抗剂影响 H 协同哇巴因致 VF 的量-效曲线。为观察心率增快对哇巴因致 VF 的影响, 将一对铂电极置于右心房作为起搏电极, 由电子刺激器 (SEN-3201 日本光电) 经隔离器输出方波连续脉冲, 波宽 3 ms, 电压强度为阈电压的 2 倍, 调节刺激频率, 使心率较平衡期末增加的数值与一定浓度 H 灌流所产生的正变时效应相等, 在以哇巴因开始灌流时, 给予电刺激, 记录哇巴因致 VF 时间。

豚鼠 42 只, ♂ ♀ 不拘, 体重 244 \pm 23 g, 随机分组。ip 乌拉坦麻醉。气管插管, 自然通气。在部分豚鼠上以 TR 612 T 型呼吸头接于 Y 形气管插管侧支, 连接 AA-660 H 型偶合放大器, 记录呼吸幅度与频率。分离一侧颈总动脉, 将插管与 MPU-0.5 型压力换能器相连; 以心电放大器记录 II 导程 ECG; 以心电触发心率计数器, 记录心电、心率、平均动脉压及呼吸于 4 导生理记录仪 (RM-6200 日本光电)。实验时从一侧颈静脉恒速滴注 H 1.2 mg/kg/h (0.2 ml/min) 或生理盐水; 5 min 后从另侧颈静脉滴注哇巴因 (2.8 μ g/0.3 ml/min), 计算哇巴因致 VF 的剂量 (μ g/kg)。观察 H 受体拮抗剂的效应时, 将拮抗剂加入哇巴因溶液中, 同时静脉滴注。部分豚鼠于静脉滴注 H 以前及滴注后 5 min, 取颈动脉血测定 Po₂、PCO₂ 及 pH (BME-32 型血气分析仪, 丹麦)。

哇巴因为 E. Merck 厂出品粉剂; CMT 为重庆西南制药一厂出品粉剂, 批号 820330; DPH 注射液, 20 mg/ml, 天津和平制药厂出

品, 批号 820303; 磷酸组胺为中国科学院生化研究所出品粉剂, 批号 821515。以上药物均于临用前溶于生理盐水。

结果与讨论

灌流心脏

1. CMT对哇巴因致VF的影响 结果见表1。CMT $3\mu\text{M}$ 及 $10\mu\text{M}$ 不影响哇巴因致VF; DPH $4\mu\text{M}$ 及 $10\mu\text{M}$, DPH $4\mu\text{M}$ 加CMT $3\mu\text{M}$ 均可显著延长哇巴因致VF时间($p < 0.01$)。

2. H对哇巴因致VF的影响及CMT的作用 结果见图1。H缩短哇巴因致VF的时间与剂量显著相关($r = 0.87$, $p < 0.05$); 经计算最大反应⁽⁹⁾, H使哇巴因致VF时间缩短75.2%, H的 ED_{50} 为 $0.53\mu\text{M}$; CMT $3\mu\text{M}$ 使H的量-效曲线平行右移, 而最大反应不降低。DPH $4\mu\text{M}$ 本身虽可延迟哇巴因致VF的时间(表1), 但不影响H的量-效曲线; DPH $4\mu\text{M}$ 与CMT $3\mu\text{M}$ 合用也未能使H量-效曲线进一步右移, 表明即使在CMT阻断心脏 H_2 受体后, 仍不能显示DPH对H协同哇巴因致VF的拮抗。因此H对哇巴因致VF的协同效应与H的扩血管效应不同, 不存在一种H受体对另一种H受体的掩盖⁽⁷⁾。经直线回归分析⁽⁸⁾, 各组量-效曲线的斜率无明显差异, 而相关系数均

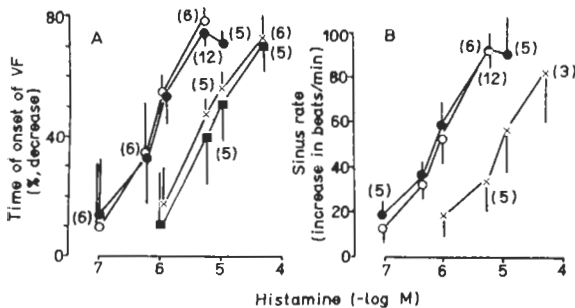


Fig 1. Effects of histamine (H) receptor antagonists on synergic action of H on ouabain $1\mu\text{M}$ -induced ventricular fibrillation (VF) and positive chronotropic effect of H. H(●), H+DPH $4\mu\text{M}$ (○), H+CMT $3\mu\text{M}$ (×), H+CMT $3\mu\text{M}$ + DPH $4\mu\text{M}$ (■), $n = 4$ except the numbers shown in parentheses.

有差异($p < 0.01$); 经双倒数作图后⁽⁸⁾, CMT使H量-效曲线斜率增加, 但Y轴上截距及DPH对H量-效曲线的斜率和截距均无明显影响。表明CMT竞争性地拮抗H的效应, 即H协同哇巴因致VF与 H_2 受体有关, 而 H_1 受体可能不参与。图1所示H量-效曲线与文献报道⁽²⁾H降低离体豚鼠心脏电刺激致VFT量-效曲线中 H_2 受体所中介的那部分量-效曲线基本重合, E_{max} 及 ED_{50} 值均近似。已知 H_1 受体参与H降低电VFT, 但本实验未能证明它参与H协同哇巴因致VF。DPH本身延迟哇巴因致VF的时间可归因于其膜稳定性质⁽⁹⁾, 这提示在H协同哇巴因致VF效应中, 膜稳定程度的变化可能不是重要因素。CMT在本文所用浓度时无膜稳定作用⁽¹⁰⁾。

3. H的变时效应及CMT的影响 结果见图1。H呈剂量依赖性地增加心率($r = 0.90$, $p < 0.01$)。CMT $3\mu\text{M}$ 不影响心率, 但可使H的量-效曲线平行右移; DPH $4\mu\text{M}$ 可使心率减慢14%, 但不影响H的正变时效应。表明H的正变时效应由 H_2 受体中介⁽⁴⁾。

4. 哇巴因对电刺激驱动离体豚鼠心脏的致VF效应 调节电刺激频率, 使心率增加数值与H $5\mu\text{M}$ 的正变时效应相等(均数), 此时哇巴因致VF时间为 17 ± 4 min ($n = 6$); 与哇巴因对自发搏动心脏的致VF时间(24 ± 6 min, $n = 17$ 表1)相比, 前者短($p < 0.05$); 但与H

Tab 1. Effects of histamine receptor antagonists on ouabain $1\mu\text{M}$ -induced ventricular fibrillation (VF) in Langendorff hearts of guinea pigs. * $p > 0.05$, *** $p < 0.01$

	Concn (μM)	n	Onset of VF (min) $\bar{x} \pm \text{SD}$
Control		17	24 ± 6
Cimetidine	3	6	$19.4 \pm 2.5^*$
	10	5	$24 \pm 12^*$
Diphenhydramine	4	6	$36 \pm 11^{***}$
	10	5	$75 \pm 30^{***}$
Cimetidine + Diphenhydramine	3	6	$39 \pm 6^{***}$
	4	6	$39 \pm 6^{***}$

5 μM 组(6.5 ± 1.4 min, $n=12$)相比, VF 发生时间却长($p < 0.01$)。心率增快虽可降低室颤阈⁽²⁾, 但以上结果提示 H 协同哇巴因致 VF 并非完全由于 H 增快心率所致。图 2 示不同浓度 CMT 对 H 上述两种效应的拮抗程度比较。CMT 10 μM 几乎可取消 H 5 μM 的正变时效应, 而对 H 协同哇巴因致 VF 的拮抗程度不如拮抗 H 的正变时效应显著。H 加 CMT 3 μM 组与 H 加 CMT 10 μM 组相比, 心率的改变有明显差异($p < 0.01$), 而 H 协同哇巴因致 VF 效应的变化没有显著差异, 这提示 CMT 对 H 上述两种效应的拮抗程度可能不完全相同。

麻醉豚鼠

1. H 及其拮抗剂对哇巴因致 VF 的影响

结果见表 2。iv H 1.2 mg/kg/h 降低哇巴因致 VF 的剂量($p < 0.01$); iv CMT 15 mg/kg/h 对此无影响; CMT 与 H 合用后, 哇巴因致 VF 剂量与对照组无显著差别, 但较 H 组为长($p < 0.01$), 表明 H 协同哇巴因致 VF 的效应被 CMT 取消; iv DPH 5 mg/kg/h 不影响哇巴因致 VF; DPH 与 H 合用后, 哇巴因致 VF 剂量低于对照组($p < 0.01$), 而与 H 组无明显差别, 表明在麻醉豚鼠, H 协同哇巴因致 VF 也与 H_2 受体有

关, 而 H_1 受体似不参与。结果与离体实验一致。

2. H 对呼吸及血气的影响 iv H 前后, 记录部分豚鼠呼吸幅度及频率, 均无明显变化; 8 只麻醉豚鼠 iv H 前及 iv H 后 5 min, 测得颈动脉血 P_{O_2} 、 P_{CO_2} 及 pH 均无明显差异。表明 H 1.2 mg/kg/h 对豚鼠呼吸无明显影响, H 协同哇巴因致 VF 并非继发于 H 对呼吸的影响。

Tab 2. Effects of histamine (H) 1.2 mg/kg/h iv, cimetidine (CMT) 15 mg/kg/h iv and diphenhydramine (DPH) 5 mg/kg/h iv on ouabain-induced VF in anesthetized guinea pig

	n	Dose of ouabain inducing VF ($\mu\text{g}/\text{kg}$) $\bar{x} \pm \text{SD}$	p value compared with control	H
Control	9	222 \pm 45		
H	9	167 \pm 26	<0.01	
CMT	6	231 \pm 82	>0.05	
H + CMT	7	252 \pm 66	>0.05	<0.01
DPH	6	135 \pm 54	>0.05	
H + DPH	5	145 \pm 23	<0.01	>0.05

参 考 文 献

- 1 Levi R, Zavecy JH. *Circ Res* 1979; 44: 847
- 2 Trzeciakowski JP, Levi R. *J Pharmacol Exp Ther* 1982; 223: 774
- 3 Levi R, Capurro N. *ibid* 1975; 192: 113
- 4 Levi R, Owen DAA, Trzeciakowski JP. Action of histamine on the heart and vasculature. In: Ganellin CR, Parsons ME, eds. *Pharmacology of histamine receptors*. 1st ed. London: Wright PSG, 1982: 236-97
- 5 Johansson B, Vendsalu A. *Acta Physiol Scand* 1957; 39: 356
- 6 Parker RB, Waud DR. *J Pharmacol Exp Ther* 1971; 177: 1
- 7 Flynn SB, Owen DAA. *Br J Pharmacol* 1975; 55: 181
- 8 Tallarida RJ, Murray RB. *Manual of pharmacologic calculations with computer programs*. 1st ed. NY: Springer, 1981: 9-37
- 9 Somberg JC, Bounous H, Cagain N, Levitt B. *J Pharmacol Exp Ther* 1980; 214: 375
- 10 Borchard U, Hafner D. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1984; 325 (suppl): 186

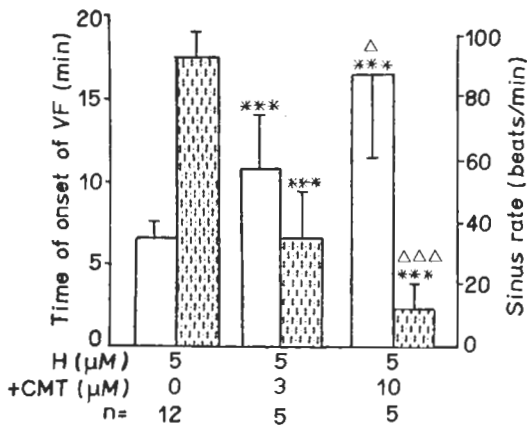


Fig 2. Effects of CMT on the synergistic action of H 5 μM on ouabain 1 μM -induced ventricular fibrillation (VF) (\square) and on the positive chronotropic effect of H 5 μM (\blacksquare). $\bar{x} \pm \text{SD}$. When H + CMT is compared with H; *** $p < 0.01$. When H + CMT (10 μM) is compared with H + CMT (3 μM): $\Delta p > 0.05$, $\Delta\Delta p < 0.01$.

Effects of histamine on ouabain-induced ventricular fibrillation in guinea pigs

LI Chun-guang, FU Shao-xuan, LI Yun-shan

(Dept Pharmacology, Hebei Medical College, Shijiazhuang 050017)

ABSTRACT The effects of histamine on ouabain ($1\ \mu\text{M}$)-induced ventricular fibrillation (VF) were studied in Langendorff hearts of guinea pigs. Histamine $0.5\text{--}10\ \mu\text{M}$ induced a concentration-dependent shortening of incubation period of VF induced by ouabain. In the presence of cimetidine (CMT) $3\ \mu\text{M}$, the concentration-response curve (CRC) of histamine shifted to the right in a parallel fashion, whereas diphenhydramine (DPH) $4\ \mu\text{M}$ failed to antagonize the effects of histamine. CMT shifted the CRC to right in the same extent no matter DPH was present or not. The synergic effects of histamine on the ouabain-

induced VF were not secondary to its positive chronotropic effect. In anesthetized guinea pigs, iv histamine $1.2\ \text{mg/kg/h}$ decreased the dose of iv ouabain ($2.8\ \mu\text{g/min}$) required to induce VF. The effect of histamine was antagonized by iv CMT $15\ \text{mg/kg/h}$ but not by iv DPH $5\ \text{mg/kg/h}$. These results suggest that only H_2 -receptors are involved in mediating the synergic effects of histamine on ouabain-induced VF *in vitro* and *in vivo*.

KEY WORDS histamine; ouabain; cimetidine; diphenhydramine; ventricular fibrillation; cardiac histamine receptors