

## 左旋四氢巴马汀的抗心律失常作用

王瑜、李德兴 (南京医学院药理教研室, 南京 210005)

**提要** iv左旋四氢巴马汀(THP) 6及12 mg/kg逆转兔iv哇巴因性室速,较大剂量能对抗兔icv印防己毒素性室速,对大鼠iv乌头碱性心律失常有保护作用,减少小鼠CaCl<sub>2</sub>-ACh性房颤的发生。icv或椎动脉给THP 6 mg/兔抑制哇巴因和电刺激下丘脑诱发的心律失常。利血平和六甲溴铵预处理仅稍减弱而不消除THP对哇巴因性室速的对抗作用。

**关键词** 左旋四氢巴马汀, 哇巴因, 印防己毒素, 抗心律失常药

左旋四氢巴马汀(*l*-tetrahydropalmatine, THP)具有镇静、催眠、止痛作用<sup>(1)</sup>,可降低动脉血压<sup>(2)</sup>,有资料表明延胡索和延胡索全碱有抗心律失常作用<sup>(3,4)</sup>。本工作观察THP对实验性心律失常的影响,并作初步机理分析。

## 材 料

THP为游离碱,系湛江制药厂生产,临时溶于10% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>,过滤,用蒸馏水稀释成30 mg/ml的溶液(pH 4)。哇巴因为E Merck产品,以生理盐水(NS)配成75 μg/ml的溶液。乌头碱为E Merck产品,以适量稀HCl溶解后加NS使成10 μg/ml的溶液。印防己毒素(picrotoxin)是Fluka Ag.产品,先溶于10%乙醇中,然后用NS稀释至3 mg/ml,避光保存。美哌隆(melperone)由南京大学化学系合成,NS配制。利血平(reserpine)和六甲溴铵(hexamethonium bromide)分别是天津人民制药厂和上海信谊制药厂产品。对照用NS,加H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>,使pH 4。

DCQ-2型电子刺激器为蚌埠无线电三厂产品,刺激方波经高频隔离器输出。

## 方法与结果

**对哇巴因诱发兔心律失常的影响** 灰色兔26只,体重2.5±SD 0.2 kg, ♀♂兼用,分为3组,清醒状态下以15 μg/min速度iv哇巴因,连续观察并记录I导联心电图,26只兔发生室速时哇巴因的平均剂量为95±26 μg/kg,参照文献(5)作自身对照,观察iv NS和三种剂量THP对室速的逆转作用,以3 min内窦律恢复并维持2 min以上者为有效,若20 min后心律失常不复出现,为排除室速自发消失的可能,重复上述过程,直至得出肯定的结论,结果见表1。

**Tab 1. Effects of *l*-tetrahydropalmatine (THP iv), reserpine (Res ip) and hexamethonium (C<sub>6</sub> iv) on converting ventricular tachycardia (VT) induced by iv ouabain 95±27 μg/kg into sinus rhythm (SR). \*p>0.05, \*\*p<0.05, \*\*\*p<0.01**

Drugs	Dose (mg/kg)	Rabbits	Number of VT into SR
Saline	—	8	0
THP	3	8	3*
Saline	—	7	0
THP	6	9	6**
Res + THP	1+6	7	2*
C <sub>6</sub> + THP	9~27+6	7	2*
Saline	—	8	0
THP	12	9	8***
Res + THP	1+12	7	4**
C <sub>6</sub> + THP	9~27+12	7	6***

从表1可见,与NS相比,iv THP 6及12 mg/kg能显著对抗哇巴因诱发的室速,一般给药后室速即停,代之以匀齐的结性心律,随后窦性P波出现。

**椎动脉注射(ia)利血平和六甲溴铵预处理**

Tab 2. Effect of ip *l*-tetrahydropalmatine (THP) pretreatment on arrhythmias induced by iv aconitine in anesthetized rats. VE: ventricular extrasystole, VT: ventricular tachycardia, VF: ventricular fibrillation. \* $p > 0.05$ , \*\* $p < 0.05$ , \*\*\* $p < 0.01$

Drug	THP mg/kg	Rats	VE	Aconitine ( $\mu\text{g/kg}$ ) VT	VF	Survival time (min)
Saline	0	10	12 $\pm$ 3	21 $\pm$ 4	34 $\pm$ 6	69 $\pm$ 22
THP	30	9	16 $\pm$ 5*	31 $\pm$ 7**	67 $\pm$ 17***	126 $\pm$ 53***
THP	60	10	15 $\pm$ 5*	25 $\pm$ 6*	56 $\pm$ 15***	95 $\pm$ 22*
Saline	0	9	16 $\pm$ 4	26 $\pm$ 7	65 $\pm$ 19	56 $\pm$ 40
THP	45	9	19 $\pm$ 6*	31 $\pm$ 8*	92 $\pm$ 35*	106 $\pm$ 59**

后, THP 的作用 灰色兔 27 只, 体重  $2.4 \pm 0.4$  kg,  $\text{♀}$   $\text{♂}$  兼用, 分 4 组。一组兔实验前 24 h ip 利血平 1 mg/kg, 另一组在 iv 哇巴因时缓慢 iv 六甲溴铵 3 mg/kg, 室速出现后每 8 min iv 六甲溴铵一次, 同时监测股动脉血压, 如血压降至给药前 70%, 则停给六甲溴铵, 每兔总共给予六甲溴铵 9-27 mg/kg。其余兔在局麻下分离左锁骨下动脉, 并结扎除椎动脉外的所有分枝。哇巴因诱发室速的方法和 THP 疗效判断同前述。结果如表 1 所示, 利血平和六甲溴铵预处理使 iv THP 6 mg/kg 的抗心律失常效果减弱, 但对 THP 12 mg/kg 的作用无显著影响。ia NS ( $n=8$ ) 和 THP 1.2 mg/kg ( $n=6$ ) 不能逆转哇巴因性室速, 但 ia THP 6 mg 的 7 只兔有 6 只短时恢复窦律, 与 ia NS 组比较, 有显著差异 ( $p < 0.05$ )。

对乌头碱诱发大鼠心律失常的影响 大鼠 29 只, 体重  $247 \pm 25$  g, 分 3 组, ip 乌拉坦 1.2 g/kg 麻醉后, 分别 ip NS 1 ml 和 THP 30 和 60 mg/kg, 30 min 后经股静脉恒速灌注乌头碱溶液 1-1.2  $\mu\text{g}/\text{min}$ , 用心电示波器连续观察并记录 II 导联心电图, 记录三组大鼠发生室早 (VE)、室速 (VT)、室颤 (VF) 时乌头碱的剂量和开始灌注至大鼠死亡的时间 (survival time)。结果 (见表 2) 发现, 预防性 ip THP 30 mg/kg 后, 可提高乌头碱诱发大鼠 VT 和 VF 的剂量, 延长大鼠存活时间, 60 mg/kg 时只提高乌头碱诱发 VF 的剂量, 两种剂量均不提高乌头碱诱发 VE 的用量, 但有剂量依赖性心率减慢

作用。对照、30、60 mg/kg 三组大鼠心率分别为  $232 \pm 22$ ,  $181 \pm 43$ ,  $148 \pm 33$  次/分, 与对照组相比,  $P$  值均小于 0.01。

从表 2 可见, ip THP 60 mg/kg 组对乌头碱性心律失常的保护作用比 30 mg/kg 组差, 经补充部分实验, ip THP 45 mg/kg 延长动物存活时间介于上两个给药组之间, 但乌头碱用量仍无显著增加。

对  $\text{CaCl}_2$ -ACh 诱发小鼠房颤 (AF) 的影响<sup>(8)</sup> 小鼠 65 只, 体重  $26 \pm 5$  g,  $\text{♀}$   $\text{♂}$  各半, 分 6 组, 各组小鼠 ip 戊巴比妥钠 60 mg/kg 麻醉, 对照组 iv NS 10 ml/kg, 其余各组分别 iv THP 24、36、48、60 mg/kg 和普萘洛尔 (propranolol) 10 mg/kg, 5 min 后各组小鼠 iv  $\text{CaCl}_2$ -ACh 溶液 (含  $\text{CaCl}_2$  6 mg/ml 和 ACh 25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) 10 ml/kg, 5 s 注完, 立即记录心电图, 以连续出现特征性锯齿状 F 或 f 波达 2 s 为房颤标致 (表 3)。从表 3 可见, iv THP 48 及 60 mg/kg

Tab 3. Effect of iv *l*-tetrahydropalmatine (THP) and propranolol (Pro) on atrial fibrillation (AF) induced by iv  $\text{CaCl}_2$ -ACh solution in mice. \* $p > 0.05$ , \*\* $p < 0.05$ , \*\*\* $p < 0.01$

Drug	Dose (mg/kg)	Number of mice Tested Arrhythmia	
Saline	10 (ml)	13	12
THP	24	11	8*
THP	36	11	7*
THP	48	12	5**
THP	60	11	5**
Pro	10	7	2***

Tab 4. Effect of iv and icv THP or melperone (Mel) on ventricular tachycardia induced by icv picroxin. † total dose for each rabbit, \* $p > 0.05$ , \*\*\* $p < 0.01$

Drug	Dose (mg/kg)	Route	Number of rabbits Tested	Returning to SR
Saline	1 ml	iv	8	0
THP	15	iv	5	4***
THP	30	iv	7	5***
Mel	1	iv	9	7***
Saline	0.1 ml†	icv	7	0
THP	3†	icv	5	1*
Mel	0.4†	icv	7	2*

对  $\text{CaCl}_2\text{-ACh}$  引起的房颤有一定预防作用, 但不如普萘洛尔 10 mg/kg 作用明显。

**对兔侧脑室注射(icv)印防己毒素诱发室速的影响** 兔 12 只, 体重  $2.5 \pm 0.4$  kg, ♀♂ 兼用, iv 硫喷妥钠麻醉, 人工呼吸, iv 三碘季铵酚使肌松, 兔头固定于立体定位仪, icv 印防己毒素  $41.2 \pm 17.2$   $\mu\text{g/kg}$ , 室速可持续 2 h, 便于作自身对照, 以 iv 给药后 2 min 内恢复窦性心律(SR)并保持 2 min 以上为有效, 见表 4。

与 NS 相比, iv 美哌隆 1 mg/kg 及 iv THP 15 和 30 mg/kg 均可显著对抗 icv 印防己毒素性心律失常, 但不能避免兔死亡。icv 美哌隆 0.4 mg 和 THP 3 mg 对这种心律失常无即时对抗作用。

**对电刺激兔丘脑下部诱发心律失常的影响** 兔 18 只, 体重  $2.3 \pm 0.4$  kg, ♀♂ 兼用, 麻醉, 人工呼吸及肌松剂制动同上, 头部固定方法均参照文献(7)按照 Sawyer 氏兔脑立体定位图谱, 将不锈钢双极电极插入下丘脑( $A_1$ ,  $R_{2.5}$ ,  $H_{-5}$ ), 刺激频率 48 Hz, 波宽 0.3-0.5 ms, 电压 40-50 V, 串长 10-15 s, 刺激间隔 10-15 min, 实验观察前至少稳定 30 min。记录 iv THP 6 mg 及 icv NS (pH 4) 和 icv THP 3 及 6 mg 前及给药后 15 及 30 min 电刺激引起 VE 的个数, 结果经方差分析(表 5)。

由表 5 可见, icv NS 和 THP 3 mg 以及 iv THP 6 mg 不能抑制电刺激丘脑下部诱发的室

Tab 5. \* Effect of icv and iv l-tetrahydropalmitate (THP mg/rabbit) on arrhythmias induced by hypothalamic electric stimulation. VE: ventricular extrasystole.  $\bar{x} \pm \text{SD}$ . \* $p > 0.05$ , \*\* $p < 0.05$

Drug	Dose (mg/kg)	Route	Number of VE after stimulating		
			Before	15 min	30 min
Saline	0.2 ml	icv	40 ± 21	81 ± 70	84 ± 64
THP	3	icv	49 ± 31	48 ± 37*	79 ± 64*
THP	6	icv	81 ± 67	30 ± 41*	10 ± 17**
THP	6	iv	34 ± 19	33 ± 18*	36 ± 18*

性心律失常, 但 icv THP 6 mg 表现出一定的预防作用, 给药后 30 min 电刺激引起的 VE 数目较给药前明显减少( $p < 0.05$ )。

## 讨 论

本实验证明 THP 能对抗多种实验性心律失常, 说明它是延胡索总碱抗心律失常的有效成分。iv THP 20 mg/kg 有降低血压作用, 但在 6 mg/kg 及以下剂量时并不降压, 却已能对抗哇巴因性室速。此外, 哇巴因性室速在应用六甲溴铵后, 血压虽明显下降, 但心律失常并不消失。因此, THP 抗心律失常作用与降压关系不大。

THP 对抗有中枢机理参与的哇巴因性和 icv 印防己毒素性心律失常, 作用确实而显著, 而对乌头碱性心律失常只能延迟大鼠室颤和死亡的发生; 本实验证明 icv THP 6 mg 对电刺激兔丘脑下部诱发的心律失常有对抗作用, 而同样剂量 iv 则无效; 应用利水平耗竭心脏交感神经递质和在神经节阻断药六甲溴铵的作用下, 虽不能完全消除 THP 对哇巴因室速的疗效, 却可使其作用明显减弱。综上所述, 提示神经系统在 THP 抗心律失常机制中起部分作用。已知一些中枢抑制药的抗心律失常作用存在中枢作用机理<sup>(8)</sup>。但 icv THP 的抗心律失常有效剂量太大, 看来中枢因素并非主要。此外, 我们在实验中曾发现, 对 icv THP 无效的印防己毒素性室速和 部分哇巴因室速, iv THP 常

能奏效,表明 THP 对心血管的直接作用可能在其抗心律失常中起重要作用。至于其确切机制尚有待进一步探讨。

临床应用 THP 止痛时皮下注射 60 mg, iv 60-120 mg 无不良反应, iv 180 mg 则有呼吸兴奋现象(卞春甫,个人通讯)。约相当于本文所用抗兔哇巴因性室速所需剂量的一半。此外,THP 抗实验性心律失常的剂量依赖性也不明显,这可能与某些抗心律失常药本身又可引起心律失常有关<sup>(8)</sup>。

致谢 左旋四氢巴马汀由卞春甫副教授赠送。

### 参 考 文 献

1 金国章、郑秀凤、胥彬。延胡索的药理研究 XII 延胡索乙素旋光异构体的中枢作用。生理学报

1984; 27 : 47

2 金国章、陈瑞婷、王道苑、胥彬。延胡索的药理研究 IV 延胡索乙素和 II 对循环和呼吸的影响。药学学报 1958; 6 : 26

3 马胜兴、陈可冀、王荣金。延胡索碱治疗过早搏动的临床研究。中华心血管病杂志 1983; 11 : 6

4 马胜兴。延胡索转复慢性心房颤动二例。中西医结合杂志 1984; 4 : 361

5 Petersen EN. Experimental anti-arrhythmic properties of melperone, a neuroleptic butyrophenone. *Acta Pharmacol Toxicol* 1978; 42 : 388

6 赵子彦、郭延民。CaCl<sub>2</sub>-ACh 混合液诱发小鼠房颤(扑)。中国药理学报 1982; 3 : 185

7 夏莹、郭学勤、李鹏。刺激兔下丘脑诱发的防御反应和室性期前收缩。生理学报 1984; 36 : 133

8 Arora RB. Anti-arrhythmic action of minor and major tranquilizers. *Pharmacol Ther* 1979; 4 : 633

*Acta Pharmacologica Sinica* 1987 Jul; 8 (4) : 337-340

## Anti-arrhythmic action of *l*-tetrahydropalmatine

WANG Yu, LI De-Xin (Dept Pharmacology, Nanjing Medical College, Nanjing 210005)

**ABSTRACT** *l*-Tetrahydropalmatine (THP) 6 and 12 mg/kg iv converted ouabain-induced ventricular tachycardia into sinus rhythm in rabbits: while 15 and 30 mg/kg antagonized the arrhythmias induced by picrotoxin (icv). At the dose of 30 mg/kg (ip), some protective effects against aconitine arrhythmias appeared in anesthetized rats. THP 45 and 60 mg/kg iv decreased the onset of CaCl<sub>2</sub>-ACh-induced atrial fibrillation in mice. Intravertebral or icv injection of 6 mg THP per rabbit also

antagonized arrhythmias induced by ouabain and hypothalamic electric stimulation. Pre-treatment with reserpine and hexamethonium only reduced but not abolished the anti-arrhythmic effect of THP on ouabain-induced arrhythmias. It is suggested that the anti-arrhythmic action of THP is mainly mediated through the peripheral mechanism but partially through central action.

**KEY WORDS** *l*-tetrahydropalmatine; ouabain; picrotoxin; anti-arrhythmia agents