

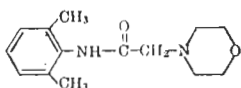
吗啉卡因的抗心律失常作用

张艳丽¹、芮耀诚、屠世忠² (第二军医大学药理学系药理教研室, ¹药师进修班, ²中西药研究室, 上海 200433)

提要 ip Mor对抗氯仿诱发小鼠VT或VF的ED₅₀为129 mg/kg; iv 80 mg/kg使豚鼠Oua产生VP, VT, VF和CA时剂量分别增加52, 55, 43和44%; ip Mor对抗Aco致小鼠心跳停止的ED₅₀为115 mg/kg; iv Mor 100 mg/kg随后静滴50 mg/(kg·h)减少冠状动脉结扎大鼠VP数及VT时间, 对BaCl₂模型无效。有局麻作用。142 mg/kg引起麻醉猫MBP, CO下降; 小鼠急性LD₅₀为748 mg/kg。

关键词 吗啉卡因(2-吗啉基2',6'-二甲乙酰苯胺); 心律失常; 抗心律失常药; 利多卡因

利多卡因(lidocaine, Lid)仍为治疗多种室性心律失常的首选药, 但大剂量, 特别是心衰存在时, 易引起心脏毒性。为寻找更为安全有效的抗心律失常药, 本系中西药研究室对Lid侧链部分进行了结构改造, 我们对其中一个侧链为吗啉环取代的新类似物——2-吗啉基2',6'-二甲乙酰苯胺盐酸盐(2-morpholino-2',6'-dimethyl acetanilide)暂名吗啉卡因(morlin-cain, Mor), 进行了研究。



Morlincain

(2-morpholino-2',6'-dimethyl acetanilide)

方法与结果

Mor由本系中西药研究室合成, 乌头碱(Aco)和哇巴因(Oua)为Merck药厂出品。

小鼠急性LD₅₀ 小鼠40只, ♀♂各半, 体重20.8±SD 0.7 g, 分为4组, ip Mor, 观察3 d, 用机率单位法⁽¹⁾计算。LD₅₀为748 mg/kg, 其95%置信限为662-844 mg/kg。按同样方法Lid ip LD₅₀为145 mg/kg, 其95%置信

限为136-162 mg/kg。

对氯仿诱发小鼠室性心律失常^(2,3)的影响 ♂小鼠50只, 体重19.9±1.6 g, 分成3组, 给药组分别ip Lid或Mor, 对照组ip等量生理盐水(NS)。用药10 min后, 将小鼠放入密闭含有氯仿浸渍棉球的玻璃缸内, 小鼠呼吸停止5 s后取出, 以用药后ECG不出现室速(VT)或室颤(VF), 心率降至<600 beats/min为保护标准, 按阶梯法⁽⁴⁾(序贯法)计算, 得到Mor的ED₅₀为129 mg/kg, 95%置信限为100-159 mg/kg, Lid为29 mg/kg及24-34 mg/kg。它们的治疗指数(LD₅₀/ED₅₀)分别为5.8和5.0。

对BaCl₂所致大鼠室性心律失常⁽⁵⁾的影响 ♂大鼠36只, 体重200±14 g, ip 10%水合氯醛0.3 g/kg麻醉后, 记录ECG lead II, 颈外iv BaCl₂ 2 mg/kg。待出现心律失常后立即iv等容量NS或Mor或Lid, 以恢复窦性心律维持时间为标准, 比较3组作用。NS组iv BaCl₂后均迅速出现严重的多源性室性心律失常, 持续5 min以上; Lid组iv 5 mg/kg后迅即恢复窦性心律, 持续2.7±1.9 min, Mor组13, 26, 39, 52 mg/kg均无保护作用(其中39 mg/kg组3/8大鼠出现短暂窦性心律, 但维持时间仅11 s左右)。

对Oua诱发豚鼠心律失常⁽⁶⁾的影响 ♂豚鼠24只, 体重283±12 g, 分3组ip乌拉坦1.2 g/kg麻醉, 颈外静脉给药或NS后5 min, 以3.3 μg/min速度iv Oua, 记录ECG lead II, 分别测出VP, VT, VF和心脏停搏(CA)时所需的Oua用量并与对照组比较进行t检验(表1)。

结果表明Mor 80 mg/kg可明显提高Oua致豚鼠室性心律失常的用量, 也能延长CA时间, 但作用比Lid弱。

Tab 1. Effects of iv morlinein (Mor) and lidocaine (Lid) on ouabain-induced ventricular premature beats (VP), ventricular tachycardia (VT), ventricular fibrillation (VF), cardiac arrest (CA) in guinea pigs. n = 8, $\bar{x} \pm SD$. *p > 0.05, **p < 0.05, *p < 0.01**

Drug (mg/kg)	Dose of ouabain ($\mu\text{g}/\text{kg}$) to produce			
	VP	VT	VF	CA
Control	171 \pm 41	183 \pm 40	227 \pm 33	246 \pm 41
Mor(80)	259 \pm 28 ^{***}	284 \pm 35 ^{***}	324 \pm 49 ^{***}	353 \pm 55 ^{***}
Lid(10)	227 \pm 53 ^{**}	252 \pm 60 ^{**}	288 \pm 55 ^{**}	312 \pm 63 ^{**}

对 Aco 诱发小鼠室性心律失常^(6,7)的影响 σ 小鼠 40 只, 体重 $20.9 \pm 1.6 \text{ g}$, 分别 ip Mor, Lid 和 NS, 30 min 后经尾静脉恒速输入 Aco $5 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$, 当小鼠呼吸停止后, 立即打开胸腔以心跳停止为终点。对照组心跳停止时间为 260-390 s, 以心跳停止时间延长到 420 s 以上为保护指标。计算 Mor 和 Lid 的 ED_{50} (95% 置信限)⁽⁸⁾ 分别为 115 (98-135) 和 31 (23-42) mg/kg, 治疗指数分别为 6.5, 4.7, Mor 治疗指数提高。

对大鼠冠状动脉结扎诱发室性心律失常^(9,10)的影响 Sprague-Dawley σ 大鼠 29 只, 体重 $350 \pm 40 \text{ g}$, 分为 3 组, ip 戊巴比妥钠 60 mg/kg 麻醉, 颈外静脉给药, 颈动脉记录血压, 开胸, 人工呼吸, 于肺动脉圆锥与左心耳左缘之间穿线, 记录 ECG lead II, 15 min 后对照组 iv NS; Mor 组 iv 100 mg/kg, 随后静滴 50 mg/(kg·h); Lid 组 iv 15 mg/kg 静滴 5 mg/(kg·h), 5 min 后结扎, 结扎后于 2, 5, 10 直至 30 min 分别记录血压和 ECG 变化, 包括 VP, VT 持续时间(表 2)。

对照组 9 只大鼠中有 4 只发生 VF, 而给药组均无 VF 发生。血压的变化: 二个给药组冠状动脉结扎后血压下降幅度小, 持续时间短, 一般 15 min 后回升至原水平; 而对照组大鼠结扎后血压持续下降, 不能回升或恢复至原水平。

Tab 2. Effects of iv morlinein (Mor) and lidocaine (Lid) on arrhythmia induced by coronary artery ligation in rats. $\bar{x} \pm SD$. *p > 0.05, **p < 0.05, *p < 0.01**

Drug (mg/kg)	Infusion mg/(kg·h)	n	VP beats (20 min)	VT (s)
Saline	—	9	41 \pm 41	91 \pm 78
Lid(15)	5	8	6 \pm 10 ^{**}	0 ^{***}
Mor(100)	50	12	9 \pm 8 ^{**}	27 \pm 47 ^{**}

Mor 的局麻作用

1. 家兔角膜反射 兔 9 只, 体重 $2.4 \pm 0.4 \text{ kg}$, σ 兼用, 分别用 NS, 5, 10, 15, 20% Mor 及 3% Lid 0.25 ml 滴入结膜囊内, 每个剂量各试验 3 个角膜, 滴药后分别于 2, 5-30 min, 间隔 5 min 用圆头小玻棒测角膜反射, 每次轻触 6 下, 记录无反应次数, 求出无反应%。结果 5, 10, 15% Mor 均无表面麻醉作用, 20% Mor 的局麻作用较 3% Lid 弱且短, 前者持续 25 min, 后者 30 min 以上。

2. 豚鼠皮肤反射⁽¹¹⁾ 豚鼠 8 只, 体重 $267 \pm 12 \text{ g}$, 以 5, 10, 15% Mor 和 1, 2, 4, 6% Lid 均用 0.2 ml 给豚鼠皮内注射, 给药后每隔 5 min 测试一次。每次针刺 6 下, 记录无反应次数, 共测 30 min, 记录无反应总次数。结果表明 Mor 的局麻作用随浓度增大而增强, 但较 Lid 为弱, 4% Lid 无反应次数达 6 而 10% Mor 为 5.8。

大剂量 Mor 对猫血液动力学的影响 猫 8 只, 体重 $2.8 \pm 0.6 \text{ kg}$, σ 兼有, ip 戊巴比妥钠 30 mg/kg 麻醉, 右侧股动脉插管测平均动脉压(MBP)左侧股静脉给药, 人工呼吸下开胸, 在升主动脉根部装上直径适宜的电磁流量计探头(直径 6-8 mm), 连接于 MFV-1200 型电磁流量计上, 测量心输出量(CO)记录 ECG lead II, 首先观察 Mor 和 Lid 使血压下降 30% 左右时血流动力学各项指标变化, 二药剂量分别为: Mor 142 mg/kg 以 75 mg/min 速度输入, Lid 10 mg/kg 以 10 mg/min 速度输入, 每组各试验 4 只猫, 结果表明 2 min 时 Mor 使 MBP 下降 30% (p < 0.05), 15 min 接近正常,

为 13.1 ± 1.5 kPa (98 ± 11 mm Hg), 给药前 MBP 为 14.1 ± 2.0 kPa (106 ± 15 mm Hg), Lid 使 MBP 下降 33% ($p < 0.05$), 15 min 时 MBP 较给药前仍低 19%; 给药后二药均使 CO 下降, Mor 使 CO 下降 12.5%, 10 min 恢复正常, 为 190 ± 95 ml/min (给药前为 183 ± 73 ml/min), Lid 使 CO 下降 20%, 15 min 时仍低 20%; 对心脏指数(CI), Mor 使之下降 12%, 15 min 恢复, 而 Lid 下降 18% ($p < 0.05$), 15 min 仍未恢复; 对总外周阻力(TPR), Mor 下降 24%, 15 min 仍较正常低 17% 而 Lid 下降 19%, 15 min 只低 2%, 在明显降压的剂量, Lid 对心脏抑制作用明显比 Mor 强。Mor 对 CO, HR, TPR, CI 的影响均不显著。从 TPR 下降的幅度及持续时间看, Mor 比 Lid 强。

15 min 后继续恒速给药。观察二药的致死剂量及 ECG 变化, 结果 Mor 致死量为 1241 ± 94 mg/kg, Lid 为 60 ± 10 mg/kg, 二者相差 20 倍。在输注过程中, Mor 对 ECG 无明显影响, 直至 962 ± 29 mg/kg 时才表现严重心动过缓, 而 Lid 35 ± 4 mg/kg 出现 QRS 波加宽, 传导阻滞等变化。

讨 论

实验表明 Mor 对氯仿, Oua, Aco 及冠脉结扎引起的心律失常有显著对抗作用, 而对 BaCl₂ 模型无效。与 Lid 相比, Mor 对抗小鼠氯仿, Aco 性心律失常作用比 Lid 稍强, 但对豚鼠 Oua 及大鼠冠脉结扎模型作用较弱, 其局麻作用也比 Lid 弱, 看来二药作用机理相似, 但对不同模型敏感性不同。

Mor 的 LD₅₀ 较 Lid 高 5.2 倍, 中毒量 Mor 除使猫窦性心率减慢外, 不引起心律失常, 在引起血压显著下降的剂量对心抑制作用弱而短

暂, 与 Lid 相比对心血管毒性小是其突出优点。

致谢 王少伟、金云海参加部分实验工作。

参 考 文 献

- 1 Finney DJ. Statistical method in biological assay. 2nd ed. London: Charles Griffin, 1964 : 58-98
- 2 Block AJ. Prevention of chloroform-induced ventricular tachycardia in mice as an index of antiarrhythmic activity. *Life Sci* 1981; 28 : 2623
- 3 Winslow E. Methods for the detection and assessment of antiarrhythmic activity. *Pharmacol Ther* 1984; 24 : 401
- 4 周海钧. 用阶梯法测定 ED₅₀. *药学报* 1963; 9 : 142
- 5 Eichbaum FW, Yasaka WJ. Anti-arrhythmic effect of oxyfedrin. *Eur J Pharmacol* 1974; 26 : 82
- 6 陈维洲、董月丽、张月芳、丁光生. 关附甲素的抗心律失常作用. *中国药理学报* 1983; 4 : 247
- 7 Dadkar NK, Bhattacharya BK. A rapid screening procedure for antiarrhythmic activity in the mouse. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1974; 212 : 297
- 8 Litchfield JT Jr, Wilcoxon F. A simplified method of evaluating dose-effect experiments. *J Pharmacol Exp Ther* 1949; 96 : 99
- 9 Clark C, Foreman MI, Kane KA, McDonald FM, Parratt JR. Coronary artery ligation in anesthetized rats as a method for the production of experimental dysrhythmias and for the determination of infarct size. *J Pharmacol Method* 1980; 3 : 357
- 10 Selye H, Bajusz E, Grasso S, Mendell P. Simple techniques for the surgical occlusion of coronary vessels in the rat. *Angiology* 1960; 11 : 398
- 11 University of Edinburgh Department of Pharmacology, McLeod LJ. *Pharmacological experiments on intact preparations*. 1st ed. Edinburgh: Livingstone, 1970 : 33-5

Anti-arrhythmic effects of morlincaïn

ZHANG Yan-Li, RUI Yao-Cheng, TU Shi-Zhong

(Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Second Military Medical College, Shanghai 200433)

ABSTRACT The anti-arrhythmic effects of morlincaïn (Mor, 2-morpholino-2', 6'-dimethyl acetanilide), a lidocaine analog synthesized firstly in 1984 in China, were studied. The values of ED₅₀ of ip Mor against ventricular tachycardia (VT) or ventricular fibrillation (VF) induced by chloroform, and the cardiac arrest induced by iv aconitin in mice were 129 (95% fiducial limits 100-159) and 115 (98-135) mg/kg, respectively. Pretreatment of guinea pigs with iv Mor (80 mg/kg) increased the doses of ouabain causing ventricular premature beats (VP), VT, VF and cardiac arrest by 50, 55, 43 and 44%, respectively. VP numbers and VT duration induced by coronary artery ligation

in rats were reduced by iv Mor 100 mg/kg followed by infusion of 50 mg/(kg·h). Mor was ineffective against BaCl₂-induced arrhythmia in rats. Mor was found to have a weak local anesthetic activity. 20% and 10% Mor inhibited rabbit corneal reflex and skin reflex of guinea pigs, respectively. Mor 142 mg decreased MBP and cardiac output in anesthetized open-chest cats and the minimal lethal dose was 1241±94 mg/kg. Its LD₅₀ was 748 (667-844) mg/kg in mice by ip.

KEY WORDS morlincaïn (2-morpholino-2', 6'-dimethyl acetanilide); arrhythmia; anti-arrhythmia agents; lidocaine