中国药理学报　1989年3月；10（2）：147-150

脑室注射γ-氨基丁酸及地西泮抑制电刺激兔下丘脑诱发的心律失常[1]

王　瑜、李德兴、沈国胜　（南京医学院药理教研室，南京 210005）

Acta Pharmacologica Sinica　1989 Mar; 10（2）：147-150

Inhibitory effects of γ-aminobutyric acid and diazepam on ventricular arrhythmias induced by hypothalamic electric stimulation[1]

WANG Yu, LI De-Xing, SHEN Guo-Sheng

(Department of Pharmacology, Nanjing Medical College, Nanjing 210005)

Abstract　The experiments were carried out on rabbits with ventricular arrhythmias (VA) induced by hypothalamic electric stimulation. The effects of GABA or diazepam (Dz) and picrotoxin on VA were observed. After GABA 0.25, 0.5, 1 mg/rabbit were injected into cerebral ventricle (icv) or cisterna magna (icm), the VA was dose-dependently reduced, the similar effect was seen after Dz 0.1 mg was injected into subarachnoid cavity (sac) or icm. The effect was not induced by GABA sac or Dz icv. Picrotoxin 20 μg icv or 30 μg icm obviously increased VA, and this effect was partly antagonized by pretreatment with GABA 0.5 mg icv or icm and Dz 0.1 mg icm. The results suggest that central GABAergic system plays an important role in development of arrhythmias, and that increasing activity in this system may inhibit VA.

Key words　GABA; diazepam; picrotoxin; hypothalamus; arrhythmia; intraventricular injections; electric stimulation

[1] Project supported by National Natural Science Foundation of China, № Bio-85-394

提要　γ-氨基丁酸(GABA)icv和icm显剂量依赖性抑制电刺激兔丘脑下部诱发的心律失常(VA)，icm和sac地西泮(Dz)作用类似，icm Dz和GABA作用相加。icv或icm印防己毒素(PTX)显著增加VA，且为GABA和Dz所部分抑制，但sac GABA及PTX，icv Dz对VA无显著影响。提示中枢GABA系统的活动在心律失常发生中起重要作用。

关键词　γ-氨基丁酸；　地西泮；　印防己毒素；　下丘脑；　心律失常；　脑室内注射；　电刺激

1988年2月6日收稿　1988年8月29日接受

[1] 国家自然科学基金资助课题　№ 生字 85-394

在研究GABA和苯二氮䓬类药物的运动和行为药理效应时，发现它们还有中枢性降

压[1]、减少交感神经放电以及抗心律失常等心血管效应[2,3]。已知多种中枢神经递质影响着心律失常的发生发展[4]。因此，探讨中枢重要的抑制性递质GABA对心脏节律性活动的调控作用有一定意义。本文观察兔侧脑室(icv)，小脑延髓池(icm)和脊髓蛛网膜下腔(sac)注射GABA，地西泮(diazepam，Dz，安定)，印防己毒素(picrotoxin，PTX)对电刺激下丘脑诱发室性心律失常(ventricular arrhythmias，VA)的影响并作初步分析。

Materials and methods

兔83只，体重2.2±SD 0.3 kg，♀♂不拘，iv乌拉坦0.3 g/kg和氯醛糖0.03 g/kg混合麻醉，iv加拉碘铵(gallamine triethiodide) 4 mg/kg制动。气管插管作人工呼吸。兔头固定于立体定位仪，参照Sawyer氏图谱将外径0.8 mm不锈钢同心电极插入下丘脑外侧区(A 1-0，R 2.3-2.5，H -3- -4.5)。用DCQ-2型电子刺激器(蚌埠无线电二厂)，通过高频隔离器进行刺激，输出强度为0.2-0.5 mA，波宽0.5 ms，频率50 Hz，串长5-10 s，两次刺激间隔为10 min。实验时根据兔对电刺激的反应选取合适的刺激电流和串长，但同一兔给药前后的刺激参数相同。连续记录刺激期中及期后的Ⅱ导联ECG变化，部分兔同时描记股动脉血压，实验毕用高频电流损毁刺激部位，用生理盐水(NS)经颈总动脉灌流兔脑，再用含1%亚铁氰化钾的10%福尔马林固定。10 d后取出作冰冻切片检查刺激部位。

将另一外径为1 mm的双层不锈钢套管插入左侧脑室(AP 0，L 4，H 3-4)。用磷酸锌粘固粉固定以备侧脑室给药。实验毕经插管注入1% Evans蓝0.05 ml以便检查给药部位。

在枕骨粗隆下方作纵切口，分离枕骨大孔周围组织，暴露小脑延髓池外壁以便给药。

在小脑延髓池外壁穿一小孔，将PE 10塑料管经小孔送入，下插约6-7 cm，回抽有脑脊液流出，缝扎固定以备脊髓蛛网膜下腔给药。

GABA为白色结晶(上海试剂三厂)，临用时以生理盐水溶解并稀释(pH 6.4-6.8)，Dz注射剂(常州制药厂)，印防己毒素为白色粉末(Fluka AG化学药厂)，先溶于适量10%乙醇，再用生理盐水稀释成0.1%溶液。

实验数据用t检验统计处理。

Results

脑室不同部位注射GABA或Dz对电刺激兔丘脑下部诱发室性心律失常(VA)的影响

用上述刺激参数刺激兔丘脑下部，90%以上兔发生VA，ECG可见室性早搏、室性逸搏、短阵室速等。VA均发生在血压明显增高和心律显著减慢的同时。除刺激的强度和持续时间之外，不同的个体对电刺激的敏感性存在个体差异，但同一兔在刺激条件相同时VA变化不大。给药前先作2-3次对照刺激，VA比较稳定后开始给药。

结果表明：icv GABA 1 mg(50 μl) 10 min时VA近于消失(Tab 1)，icv GABA 0.5 mg 20 min时VA显著减少(Tab 2)，但icv GABA 250 μg后20 min的减少无显著意义(Tab 1)。icm GABA 0.5 mg也能显著减少VA，而且0.25 mg作用就很明显，但经插管在小脑延髓池以下6 cm处sac 0.5 mg GABA对VA无明显影响(Tab 1)。以上结果与溶剂及手术插管无关，因为icv或icm NS (pH 6.4)对VA无明显影响。

Dz 0.1 mg icm或sac也能有效地减少或预防VA，但icv同剂量Dz效果并不显著。

Dz 60 μg icm不能显著减少VA，但能增强icm GABA的作用(Tab 1)。

将Dz的溶媒丙二醇、乙醇、生理盐水按药剂配方制成对照液(4:1:5)，分别注入3组兔的不同脑室。结果icm组VA短时增加，icv和sac二组无显著改变(Tab 1)，表明一定量的丙二醇对延髓略有短时的刺激作用，但还不足以掩盖Dz抑制VA的作用。

Tab 1. Effect of GABA and/or diazepam (Dz) injected into cerebroventricle (icv) or cisterna magna (icm) or subarachnoid cavity (sac) on ventricular arrhythmias induced by hypothalamic electric stimulation. Vehicle: solvent of Dz. $^{*}P>0.05$, $^{**}P<0.05$, $^{***}P<0.01$

Drug (μg/rabbit)		n	Route	Number of ventricular arrhythmias 0	10	20	30 (min)
NS	50 μl	8	icv	41±25	45±30*	36±21*	—
GABA	1000	5	icv	51±28	1±1***	17±19**	36±36*
GABA	250	4	icv	37±36	41±31*	21±15*	21±13*
Vehicle	30 μl	5	icv	38±22	46±28*	45±20*	66±20*
Dz	100	7	icv	47±37	56±42*	73±36*	—
NS	25 μl	5	icm	42±21	42±27*	48±15*	61±27*
GABA	500	5	icm	32±23	14±14*	12±12**	4±4***
GABA	250	6	icm	35±27	9±12**	9±9**	15±22*
Vehicle	25 μl	6	icm	53±37	89±38**	74±29*	48±40*
Dz	60	5	icm	59±29	55±16*	48±15*	34±19*
Dz	100	5	icm	49±9	8±14***	6±10***	12±22**
Dz+GABA	60+500	5	icm	41±27	1±2***	1±1***	1±1***
Vehicle	30 μl	4	sac	34±16	29±18*	37±9*	29±16*
Dz	100	8	sac	57±8	25±24**	15±23***	9±19***
GABA	500	7	sac	49±25	47±29*	38±30*	47±25*
Dz	100	5	iv	49±32	58±40*	51±47*	—
GABA	1000	5	iv	40±34	50±29*	41±20*	—

脑室注射GABA或Dz在抑制VA的同时，对电刺激期间的窦性心律减慢和血压升高均无显著影响。GABA 1 mg icv、0.5 mg icm或0.5 mg sac对正常血压也无明显影响。此外，GABA 1 mg iv或Dz 0.1 mg不抑制VA，表明上述作用不是其外周作用所致。

印防己毒素易化VA和拮抗GABA或Dz对VA的抑制 兔icv PTX 40±18 μg/kg，心率明显减慢，血压急剧升高，并产生持续数小时的室性心律失常[5]。本次实验减小PTX用量使给药后10 min不发生心律失常，但显著增加VA数，icv PTX 20 μg或icm PTX 30 μg后10 min，VA均达100以上，以室性心动过速多见，一般在给药后10 min作用明显，但sac PTX的易化VA作用甚弱(Tab 2)。中枢给予GABA和/或Dz及相应的溶剂后20 min，相同途径给入PTX，icv 20 μg而icm或sac为30 μg，结果表明：icv或icm生理盐水组

Tab 2. Antagonistic effect between central administrated picrotoxin and GABA or Dz on ventricular arrhythmias. $^{*}P>0.05$, $^{**}P<0.05$, $^{***}P<0.01$ *vs* control; $^{\dagger}P>0.05$, $^{\dagger\dagger}P<0.05$, $^{\dagger\dagger\dagger}P<0.01$ *vs* 20 min after drug. Veh: vehicle (μl)

Drug (μg/rabbit) Veh	GABA	Dz	n	Route	Number of ventricular arrhythmias Control	After drug 20 min	After picrotoxin (min) 10	20
50	—	—	5	icv	35±19	41±26*	128±49***†††	85±69*†
—	500	—	5	icv	32±17	13±15**	39±26*†	16±22*†
25	—	—	5	icm	38±18	42±14*	>200***†††	128±98*†
—	500	—	5	icm	32±23	4±4***	47±26*†††	63±19*†††
—	—	100	5	icm	49±9	6±10***	23±25*†	24±33*†
—	500	60	6	icm	45±14	1±1***	20±18*†††	39±31*†††
30	—	—	5	sac	43±25	46±21*	77±18*†	56±44*†
—	—	100	8	sac	57±8	15±23**	31±37*†	46±42*†

PTX 给入后 VA 大大增加并超过对照组数倍，而 icv GABA 和 icm GABA 或 Dz 组给入 PTX 后 VA 数与给药前相比无显著区别，但与给药后 20 min 相比，VA 有所回升(Tab 2)。

Discussion

GABA icv 或 icm，Dz icm 或 sac 均显著抑制 VA，而 PTX icv 或 icm 则显著增加 VA. GABA 和 PTX 对 VA 的影响呈相互拮抗作用，提示 GABA 是重要的调控心脏节律的中枢递质，起着抑制心律失常发生的作用。由于脊髓内 GABA 含量较低[6]，似可解释 sac GABA 或 PTX 对 VA 无显著影响的结果。

比较 3 个脑室注射 GABA 和 Dz 的效果，两药并不完全一致。已知大脑皮层、下丘脑是 Dz 受体密集的区域[7]，但 icv Dz 却不抑制 VA，相反，sac Dz 效果很明显，而 sac GABA 却无效，这难以单用增强中枢 GABA 活动来解释，表明两种药物抑制 VA 机理有所不同。许多影响中枢 GABA 功能的药物具有抗心律失常作用，如氯氮䓬(利眠宁)[3]、苯妥英钠、普萘洛尔[8]、丙戊酸钠[9]等。第四脑室周围区域是中枢 GABA 调控心血管机能的重要部位[10]，而低位脑干又正是多种神经递质产生错综复杂的联系的部位所在。因此，进一步研究 GABA 和其它中枢递质在心律失常发生中的关系将是很有意义的。

致谢 王志明、宣波同志在实验中给予帮助。

References

1 Dhumal VR, Gulati OD, Bhavsar VH. Central hypotensive effect of γ-aminobutyric acid in anaesthetized dogs. *J Pharm Pharmacol* 1980; 32 : 724

2 Antonaccio MJ, Snyder DW. Reductions in blood pressure, heart rate and renal sympathetic nervous discharge after imidazole-4-acetic acid: mediation through central γ-aminobutyric acid (GABA) receptor stimulation. *J Pharmacol Exp Ther* 1981; 218 : 200

3 Gillis RA, Thibodeaux H, Barr L. Antiarrhythmic properties of chlordiazepoxide. *Circulation* 1974; 49 : 272

4 郭学勤. 神经系统与心律失常. 生理科学进展 1983; 14 : 318

5 Wang Y, Li DX. Anti-arrhythmic action of *l*-tetrahydropalmatine. *Acta Pharmacol Sin* 1987; 8 : 337

6 翟 森，编. 神经生物化学. 第 1 版. 北京：人民卫生出版社，1981 : 74-81

7 Haefely W, Polc P, Pieri L, Schaffner R, Laurent J-P. Neuropharmacology of benzodiazapines: synaptic mechanisms and neural basis of action. In: Costa E, ed. *The benzodiazepines: from molecular biology to clinical practice*. lst ed. NY: Raven Press, 1983 : 32-40

8 Zhang SS, Jin Y. Central hypotensive effect of propranolol in relation to brain GABA receptors. *Acta Pharm Sin* 1982; 17 : 73

9 Jia HJ, Liu X, Yan YF, Ye YW. Comparison of antiarrhythmic activities of valproic acid derivatives in animals. *Acta Pharmacol Sin* 1988; 9 : 37

10 Gillis RA, Yamada KA, Dimicco JA, *et al*. Central γ-aminobutyric acid involvement in blood pressure control. *Fed Proc* 1984; 43 : 32