

间尼索地平 and 尼索地平对自由基产生系统加重 Langendorff 大鼠心脏再灌注心律失常的预防作用

李玉龙、傅绍萱、李蕴山 (河北医学院药理教研室, 石家庄 050017, 中国)

摘要 缺血前 10 min 灌注黄嘌呤-黄嘌呤氧化酶 (500 $\mu\text{mol/L}$ + 100 nmol/L) 自由基产生系统加重 Langendorff 大鼠心脏再灌注室颤, 同时使心肌再灌注区和正常区超氧化物歧化酶和过氧化氢酶活性降低, 丙二醛含量升高, 缺血前 10 min 给予间尼索地平或尼索地平预防黄嘌呤-黄嘌呤氧化酶自由基产生

系统加重再灌注心律失常, 并使此系统产生的自由基减少。

关键词 *m*-尼索地平; 尼索地平; 硝苯啶; 再灌注; 心律失常; 黄嘌呤类; 黄嘌呤氧化酶; 自由基

* * * * *

中国药理学报 *Acta Pharmacologica Sinica* 1989 Jul, 10 (4) : 315-319

槐胺抗心律失常作用机理

姚建安、张宝恒 (北京医科大学基础医学院药理教研室, 北京 100083, 中国)

Anti-arrhythmic mechanisms of sophoramine

YAO Jian-An, ZHANG Bao-Heng (Department of Pharmacology, College of Basic Medicine, Beijing Medical University, Beijing 100083, China)

ABSTRACT Sophoramine (SA) exerted an inhibitory effect on arrhythmias in rats induced by aconitine and coronary artery ligation, and elevated the ventricular fibrillation threshold to electrical stimulation in rabbits. SA 98 $\mu\text{mol/L}$ decreased the speed-up effect of isoprenaline on spontaneous beating in rabbit isolated atria, with the dose-effect curve being shifted to the right and the maximal effect being inhibited. SA 250 $\mu\text{mol/L}$ enhanced the contractile force of the isolated rabbit atria, but had no effect on the contractions of rabbit aorta strips induced by high K^+ and nor-epinephrine. In isolated guinea pig ventricular papillary muscle, SA 25-100 $\mu\text{mol/L}$

greatly prolonged the action potential duration (APD) and effective refractory period (ERP). SA 75 $\mu\text{mol/L}$ prolonged the APD of rabbit sinoatrial node cells and reduced the spontaneous excitatory frequency (SEF).

KEY WORDS sophoramine; arrhythmia; action potentials; heart atrium; aorta; sinoatrial node; ventricular fibrillation

摘要 槐胺(SA)明显对抗由乌头碱、冠脉结扎诱发的大鼠心律失常, 提高兔左心室致颤阈, 降低 Iso 加速离体兔心房自发频率的作用, 对离体兔心房收缩有加强作用, 对高 K^+ 及 NE 诱发的离体兔主动脉条收缩无明显影响。SA 使离体豚鼠右心室乳头状肌细胞动作电位的 APD 和 ERP 显著延长, 并使兔窦房结起搏细胞 APD 延长、SEF 减慢。

Received 1987 Nov 6 Accepted 1988 Dec 14

关键词 槐胺; 心律失常; 动作电位; 心房; 主动脉; 窦房结; 心室纤颤

槐胺(sophoramine, SA)是从苦豆子(*Sophora alopecuroides* L)中提取的一种生物碱。苦豆子生物碱如槐果碱、槐定碱等都有抗心律失常作用^(1,2), 本文对SA抗心律失常作用及其作用机理进行了研究。

MATERIALS

小鼠、大鼠、豚鼠、兔为我校实验动物部提供, ♀♂兼用。

SA(宁夏盐池药厂), 奎尼丁(quinidine, Qui, 意大利米兰药厂), 乌头碱(德国E Merck公司), 硫酸异丙肾上腺素(isoprenaline, Iso)、普萘洛尔(propranolol, Pro, 北京制药厂), 重酒石酸去甲肾上腺素(NE, 天津和平制药厂), 盐酸胺碘酮(amiodarone, Ami, 法国Labaz厂)。

METHODS AND RESULTS

急性毒性 小鼠50只, 体重 $20.5 \pm SD$ 1.4 g, 按概率分析法求得iv SA的LD₅₀为74.7 mg/kg, LD₅₀的95%平均可信限为 75 ± 7 mg/kg。

对实验性心律失常的作用

1 对乌头碱诱发心律失常的影响 大鼠40只, 体重 250 ± 12 g, 匀分为4组, 乌拉坦1 g/kg ip麻醉, 分别iv SA 10和15 mg/kg, Ami 7.5 mg/kg及等容量NS, 5 min后恒速iv 0.001%乌头碱0.8 μg/min, 结果显示, SA组和Ami组引起大鼠各类心律失常所需乌头碱量大都较NS对照组明显提高(Tab 1)。

大鼠20只, 体重 251 ± 13 g, 匀分为2组, 一组以SA 75 mg/kg ig, 12 h一次, 共3次, 另一组以等容量NS ig, 第3次ig后1 h进行前述实验。结果SA ig组出现室性早搏(VP)、室性心动过速(VT)和心室纤颤(VF)所需乌头碱量均较对照组提高(Tab 1)。

2 对大鼠心肌缺血所致早期心律失常的

Tab 1. Effects of sophoramine (SA) and amiodarone (Ami) on aconitine (0.8 μg/min) -induced ventricular premature beats (VP), ventricular tachycardia (VT), ventricular fibrillation (VF) and cardiac arrest (CA) in rats. n=10, $\bar{x} \pm SD$. *P>0.05, **P<0.05, ***P<0.01 vs normal saline (NS).

Drug (mg/kg)	Aconitine-induced arrhythmias (μg/kg)			
	VP	VT	VF	CA
	iv			
NS	25±2	29±3	36±5	45±7
SA 10	29±3***	33±3***	39±4*	53±6**
SA 15	29±4***	37±6***	61±10***	73±16***
Ami 7.5	30±4***	36±5***	52±12***	86±30***
	ig			
NS	28±3	34±4	44±7	58±12
SA 75×3	33±2***	40±4*	52±9**	67±18*

影响 大鼠50只, 体重 336 ± 34 g, 匀分5组, 戊巴比妥钠60 mg/kg ip麻醉, 分别iv SA 7.5和10 mg/kg, Ami 7.5 mg/kg, Qui 5 mg/kg及等容量NS。给药5 min后, 在人工呼吸条件下开胸, 于左心房下缘约1 mm处结扎左冠脉前降支, 连续记录30 min内出现的异常心电图, 对结果进行处理⁽³⁾。SA组冠脉结扎后, 室性异位节律总数、VT持续时间和心律失常持续时间均较对照组减少(P<0.05或0.01), 但对VT持续时间无明显影响, 与Ami和Qui组结果相似(Tab 2)。

注射Qui的大鼠在结扎冠脉后易产生完全性房室传导阻滞, 有的手术后1-3 min内即死亡。

3 对兔左心室致颤阈(VFT)⁽⁴⁾的影响 兔, 体重 2.5 ± 0.5 kg, 乌拉坦1 g/kg iv麻醉后背位固定, 颈动脉插管以记录血压并记录正常心电图。在人工呼吸条件下暴露心脏, 将铂丝电极正极置于靠心尖处, 负极避开血管置于左室表面(正负极相距1 cm), 给予波宽0.35 ms、频率30 Hz的恒压方波电刺激, 刺激持续时间为5 s, 间隔为5-10 min, 强度每次提高0.5 V。测出给药前VFT, 再给兔分别iv SA 5或7.5 mg/kg, Ami 5 mg/kg和等

Tab 2. Effects of iv sophoramine, amiodarone and quinidine on arrhythmias after acute coronary artery ligation in anaesthetized rats, $n=10$, $\bar{x}\pm SD$, * $P>0.05$, ** $P<0.05$, *** $P<0.01$.

Drug	Dose (mg/kg)	Total number of ectopic beats (0-30 min)	Duration		Duration of arrhythmias within 30 min
			VT (s)	VF (s)	
Saline	—	1193±402	86±53	28±45	759±198
Sophoramine	7.5	540±246***	38±30**	12±20*	370±220***
Sophoramine	10	307±266***	19±18***	6±13*	435±241***
Amiodarone	7.5	347±154***	19±34***	3±8*	248±67***
Quinidine	5	412±499***	28±44**	5±11*	328±192***

Tab 3. Effects of sophoramine and amiodarone pretreatment on the left ventricular fibrillation threshold (VFT) to electrical stimulation in rabbits, $n=6$, $\bar{x}\pm SD$, *** $P<0.01$.

Drug	(mg/kg)	Elevation of VFT(V)
Saline	—	0.1±0.4
Sophoramine	5	2.9±1.1***
Sophoramine	7.5	3.3±1.4***
Amiodarone	5	4.2±2.0***

容量 NS, 10 min 后重复测定 VFT, 直到给予连续两次电刺激而 VFT 不再提高为止。结果表明, 给予 SA 和 Ami 后, VFT 均较对照组明显提高(Tab 3)。

对离体兔心房自发搏动频率及收缩力的影响

1 对 Iso 加速离体兔右心房自发搏动频率的影响 兔, 体重 2.4 ± 0.4 kg, 击头处死, 取心, 制备右心房标本, 挂在含有 20 ml 充以 95% O_2 +5% CO_2 R-L 液的浴管中, $32\pm 1^\circ C$ 平衡 1 h 后测定 Iso 对右心房自发搏动频率的累积量-效关系曲线。另取标本, 分别加入 SA 98 $\mu mol/L$ 或 Pro 0.34 $\mu mol/L$, 10 min 后重复测定 Iso 量-效关系曲线(Fig 1)。

从 Fig 1 可见, SA 使 Iso 加速离体右心房自发搏动频率作用减弱, 量-效关系曲线右移, 并抑制 Iso 的最大效应, Pro 也使 Iso 加速离体右心房自发搏动频率的作用减弱, 但量-效曲线呈平行右移。

2 对离体左心房收缩力的影响 按前法

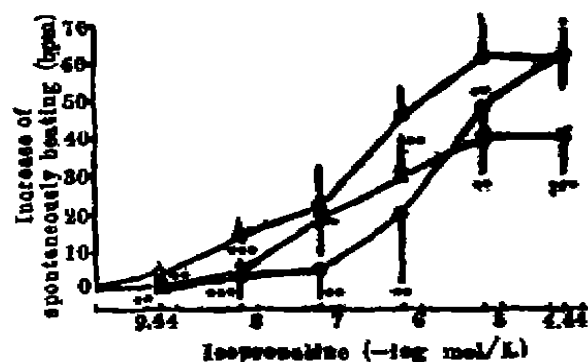


Fig 1. Effects of sophoramine (SA) and propranolol on the dose-effect curves of isoprenaline in spontaneously beating rabbit atria. (○) NS, (●) propranolol 0.34 $\mu mol/L$, (×) SA 98 $\mu mol/L$, $n=5$, $\bar{x}\pm SD$, ** $P<0.05$, *** $P<0.01$.

装置兔左心房标本, 给予波宽 1 ms, 频率 1.4 Hz、2 倍阈强度的恒压方波电刺激, 心房收缩力经换能器由平衡记录仪描记。待收缩振幅稳定后加入 SA 250 $\mu mol/L$, 观察收缩变化。另取标本加入等容量 NS 作为对照 (Fig 2)。结果表明, SA 组左心房收缩力的增加较对照组有明显差异。

对离体兔胸主动脉条由高 K^+ 及 NE 诱发收缩的影响 兔, 体重 2.3 ± 0.4 kg, 击头处死, 取胸主动脉, 剪成 3×40 mm 的螺旋长条, 置于 $32\pm 1^\circ C$ 浴管中, 条件及记录装置与心房同。平衡 2 h 后, 分别加入 KCl 33 mmol/L 或 NE 5 mmol/L, 记录收缩张力变化。冲洗恢复后, 再分别加入 SA 98 $\mu mol/L$ 或等容量 NS, 10 min 后再给同样浓度的 KCl 或 NE, 记录收缩张力变化。给 SA 后主动脉条对 KCl

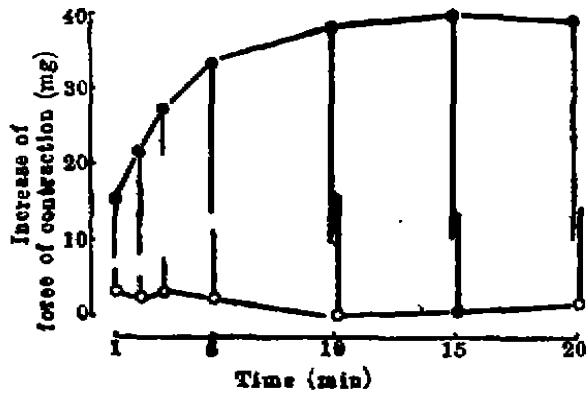


Fig 2. Effect of SA on contraction of the isolated rabbit left atria. (○) NS, (●) SA 250 $\mu\text{mol/L}$. $n=7$, $\bar{x}\pm\text{SD}$. All $P<0.01$.

和 NE 引起收缩变化与对照组并无明显差异。

对心室乳头状肌及窦房结细胞动作电位的影响

1 对离体豚鼠右心室乳头状肌动作电位^(5,6)的影响 豚鼠体重 $257\pm 34\text{ g}$, 击头处死、取心, 制备右室乳头状肌标本。将其固定在充以 $95\%\text{O}_2 + 5\%\text{CO}_2$ 的改良台氏液灌流槽中, 采用常规心肌细胞微电极方法进行实验。待标本稳定 1 h 后, 在同一细胞分别记录给药

前后和冲洗后的动作电位变化。结果 SA $25\mu\text{mol/L}$ 即可延长有效不应期 (ERP) ($P<0.05$); $50\mu\text{mol/L}$ 使动作电位时程 (APD_{50} , APD_{90})、ERP 及平台期长度 (PL) 延长 ($\Delta\text{ERP}/\Delta\text{APD}>1$), 3 相复极斜率 (SP_3) 降低; $100\mu\text{mol/L}$ 时上述变化更为明显, APD_{50} 也有延长 (Tab 4), 但 SA 对静息电位 (RP)、动作电位幅度 (APA) 和 0 相最大上升速率 (\dot{V}_{max}) 则无明显影响。

2 对离体兔窦房结起搏细胞动作电位的影响 兔 10 只, 体重 $2.7\pm 0.3\text{ kg}$, 制备窦房结标本⁽⁷⁾, 放入充以 $95\%\text{O}_2 + 5\%\text{CO}_2$ 的 R-L 液灌流槽中, 稳定 1-2 h 后对窦房组织进行探查, 找出窦房结优势起搏细胞, 待其动作电位稳定后分别记录给予 SA 前后和冲洗后的动作电位变化。结果 SA $75\mu\text{mol/L}$ 可使窦房结起搏细胞 APA 增加、APD 延长, 自发兴奋频率 (SEF) 减低, 冲洗 10 min 后上述参数基本恢复到给药前水平 (Tab 5)。

DISCUSSION

SA 抗心律失常的一般用量为其 LD_{50} 的

Tab 4. Effects of sophoramine on action potential of the isolated guinea pig right-ventricular papillary muscles. Number of samples in parentheses, $\bar{x}\pm\text{SD}$. * $P>0.05$, ** $P<0.05$, *** $P<0.01$.

Parameter	25 $\mu\text{mol/L}$ (10)		50 $\mu\text{mol/L}$ (12)		100 $\mu\text{mol/L}$ (10)	
	Before	After	Before	After	Before	After
APA (mV)	129 \pm 4	130 \pm 3*	130 \pm 6	130 \pm 6*	130 \pm 6	130 \pm 6*
APD ₅₀ (ms)	221 \pm 38	232 \pm 38*	236 \pm 24	254 \pm 27*	236 \pm 17	268 \pm 30***
APD ₉₀ (ms)	264 \pm 39	288 \pm 43*	279 \pm 23	304 \pm 26**	287 \pm 23	332 \pm 28***
APD ₁₀₀ (ms)	287 \pm 44	311 \pm 45*	296 \pm 25	324 \pm 28**	307 \pm 21	356 \pm 34***
ERP (ms)	252 \pm 33	284 \pm 32**	256 \pm 26	292 \pm 29***	275 \pm 20	328 \pm 23***
PL (ms)	139 \pm 31	150 \pm 30*	136 \pm 22	159 \pm 27**	142 \pm 17	166 \pm 21**
SP ₂ (mV/s)	193 \pm 36	288 \pm 68*	179 \pm 39	185 \pm 44*	184 \pm 85	210 \pm 48*
SP ₃ (mV/s)	1305 \pm 330	1096 \pm 267*	1668 \pm 334	1385 \pm 250**	1348 \pm 339	1043 \pm 238**
\dot{V}_{max} (V/s)	270 \pm 31	271 \pm 30*	238 \pm 40	230 \pm 37*	258 \pm 45	254 \pm 41*
RP (mV)	-92 \pm 3	-92 \pm 3*	-89 \pm 4	-90 \pm 3*	-92 \pm 3	-92 \pm 3*

APA, action potential amplitude, APD_{50, 90, 100}: action potential duration of 50%, 90%, 100% repolarization, ERP: effective refractory period, PL, plateau length, SP₂: slope of phase 2, SP₃: slope of phase 3, \dot{V}_{max} : maximal depolarization rate of phase 0, RP: resting potential.

Tab 5. Effect of SA 75 $\mu\text{mol/L}$ on the action potential of the isolated rabbit sino-atrial node cells. $n=10$, $\bar{x}\pm\text{SD}$. * $P>0.05$, ** $P<0.05$, *** $P<0.01$.

Parameter	Before drug	15 min after SA	10 min after washing
MRP (mV)	53 \pm 7	54 \pm 7*	52 \pm 6*
APA (mV)	56 \pm 5	62 \pm 6**	57 \pm 6*
APD (ms)	166 \pm 13	183 \pm 16**	170 \pm 11*
SRRP ₄ (V/s)	0.114 \pm 0.022	0.107 \pm 0.022*	0.112 \pm 0.022*
\dot{V}_{max} (V/s)	4.1 \pm 0.8	4.7 \pm 0.7*	4.3 \pm 0.8*
SEF (bpm)	150 \pm 10	137 \pm 8***	143 \pm 8*

MRP, maximal repolarization potential, SRRP₄, spontaneous depolarization rate of phase 4, SEF, spontaneous excitatory frequency.

1/15-1/7.5。常用的抗心律失常药如 Qui, Ami, 维拉帕米等对心肌收缩力有明显的抑制作用, 而 SA 加强兔心房收缩力, 使窦房结起搏细胞 APA 增高, 提示有钙内流促进作用。

SA 可对抗由化学物质、心肌缺血、电刺激等多种因素诱发的心律失常, 在这些心律失常形成机理中, 均有异位节律兴奋性增高因素存在⁽⁸⁾, 说明 SA 有负性自律性作用, 可能通过对异位节律的抑制而阻止心律失常发生。SA 的抗心律失常作用与已知对照药 Ami 相似。

SA 使 Iso 加速离体兔右心房自发搏动频率作用减弱, 并抑制其最大效应, Iso 量-效关系曲线呈非平行右移, 说明 SA 不是通过特异地阻断 β 受体而起作用的, 可能对机体肾上腺素系统有非特异对抗作用。

高 K^+ 或 NE 引起的主动脉条收缩分别是通过电位依赖性钙通道(PDC)或受体依赖性钙通道(ROC)开放, 使 Ca^{2+} 内流所致⁽⁹⁾。实验中 SA 对高 K^+ 和 NE 引起的主动脉条收缩无明显影响, 表明 SA 无钙拮抗作用。

SA 对豚鼠右室乳头状肌和兔窦房结起搏细胞动作电位的影响与 Ami 相似, 主要为延长 APD 和 ERP, 减慢 SEF。按 Vaughan Williams 分类法, SA 属于第 3 类抗心律失常药。但 Ami 使 SP_3 增加, SA 使 SP_3 降低, 两者不

完全相同。SA 可能还通过延长 ERP, 使 $\Delta\text{ERP}/\Delta\text{APD}>1$, 从而打断折返通路, 消除心律失常^(10,11)。

REFERENCES

- 1 Zhao ZY, Li YQ, Lin ZY. Anti-arrhythmic effect of sophocarpine hydrobromide. *Acta Pharmacol Sin* 1983; 4 : 173
- 2 Cui LH, Zhang BH. The antiarrhythmic effects and mechanisms of sophoridine. *Chin J Pharmacol Toxicol* 1986; 1 : 3
- 3 Fagbemi O, Parratt JR. Suppression by orally-administered nifedipine, nisoldipine and niludipine of early, life-threatening ventricular arrhythmias resulting from acute myocardial ischaemia. *Br J Pharmacol* 1981; 74 : 12
- 4 Hsu DC, Chang YY, Sen SY, Song KS. Influences of combined changrolin and other antiarrhythmic drug treatment on electrically induced ventricular fibrillation threshold in rabbit. *Acta Physiol Sin* 1980; 32 : 44
- 5 Wang BY, Yu GR, Zheng DS, et al. Effects of di-demethylcoclaurine on electrophysiological properties of porcine myocardial cells. *Acta Pharmacol Sin* 1982; 3 : 112
- 6 Xu YQ, Liu YM, Mei YA, Gao RB, Xu JM. Electrophysiological effects of propafenone on fast response action potential of papillary muscle of guinea pig. *Ibid* 1985; 6 : 251
- 7 Katoh T, Karagueuzian HS, Jordan J, Mandel WJ. The cellular electrophysiologic mechanism of the dual actions of disopyramide on rabbit sinus node function. *Circulation* 1982; 66 : 1216
- 8 张宝恒. 抗心律失常药的筛选方法及其评价. 见: 中国药理学会心血管药理学委员会, 编. 药理学进展(1980) 心血管药理分册. 第 1 版. 北京, 人民卫生出版社, 1981 : 136-57
- 9 Braunwald E. Mechanism of action of calcium-channel-blocking agents. *N Engl J Med* 1982; 307 : 1618
- 10 Wit AL, Rosen MR, Hoffman BF. Electrophysiology and pharmacology of cardiac arrhythmias. II. Relationship of normal and abnormal electrical activity of cardiac fibers to the genesis of arrhythmias B. Re-entry. Section I. *Am Heart J* 1974; 88 : 664
- 11 Fan SF, Hsu SG, Zhou NH, Wang ZM. Effects of a new potent antiarrhythmic drug changrolin on the electrical activity of myocardial cells. *Acta Physiol Sin* 1979; 31 : 175