

- 5 Tan HR, Zhang BH. An experimental study of matrine's anti-inflammatory effect. *Chin J Integ Trad West Med* 1985; 5: 108
- 6 Meng HP, Zhang BH. Calcium antagonistic action of N-ethyl perhexiline malcate. *Acta Pharmacol Sin* 1986; 7: 239
- 7 Zhang JX, Dong YL, Cheng WZ. Effect of changrolin on arrhythmia in rat. *Acta Univ Med Second Shanghai* 1988; 8: 140
- 8 Zhang BH, Zhang SC. The pharmacology and clinical application of calcium antagonists. *Acta Pharm Sin* 1980; 15: 118

中国药理学报 *Acta Pharmacologica Sinica* 1990 May; 11 (3): 257-260

## 雷尼替丁与西咪替丁对豚鼠离体心肌自律性的影响

罗晓星、谭月华 (第四军医大学药理教研室, 西安 710032, 中国)

### Effects of ranitidine and cimetidine on automaticity in isolated myocardium of guinea pig

LUO Xiao-Xing, TAN Yue-Hua (*Department of Pharmacology, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China*)

**ABSTRACT** At 0.1 - 30  $\mu\text{mol/L}$ , neither ranitidine (Ran) nor cimetidine (Cim) inhibited the rate of spontaneous contraction in isolated right atria of guinea pig. When the concentration was higher than 100  $\mu\text{mol/L}$ , both Ran and Cim exhibited weak negative chronotropic effects with  $\text{IC}_{50}$  of  $109 \pm 3$  and  $436.5 \pm 1.9 \mu\text{mol/L}$ , respectively. However, the positive chronotropic effects of histamine (H) were markedly antagonized by Ran and Cim with  $\text{IC}_{50}$  of  $0.40 \pm 0.29$  and  $1.8 \pm 0.6 \mu\text{mol/L}$  respectively. Ran (0.1  $\mu\text{mol/L}$ ) and Cim (1  $\mu\text{mol/L}$ ) competitively antagonized the concentration-dependent response of positive chronotropic effect mediated by H and had no influence on that induced by isoproterenol in right atria of guinea pig. Ran (10  $\mu\text{mol/L}$ ) and Cim (50  $\mu\text{mol/L}$ ) prevented the abnormal automaticity elicited by H and H ( $0.12 \pm 0.09 \mu\text{mol/L}$ ) + Oua ( $0.04 \pm 0.02 \mu\text{mol/L}$ ) which acted synergically. The abnormal automaticity induced by Oua ( $1.5 \pm 2.3 \mu\text{mol/L}$ ) was antagonized by Ran (10  $\mu\text{mol/L}$ ) and not by Cim (50  $\mu\text{mol/L}$ ). Our results suggest that these effects of Ran and Cim are mainly attributed to cardiac  $\text{H}_2$  receptor blockade.

**KEY WORDS** histamine  $\text{H}_2$  receptor blockers;

histamine; ranitidine; cimetidine; isoproterenol; ouabain; myocardium

**摘要** 雷尼替丁(Ran)与西咪替丁(Cim)可有效地拮抗组胺(H)诱发豚鼠离体右心房正性变时效应,其 $\text{IC}_{50}$ 分别为 $0.40 \pm 0.19$ ,  $1.8 \pm 0.6 \mu\text{mol/L}$ ,并可竞争性拮抗H正性变时量-效反应。Ran, Cim可预防H诱发、以及H+哇巴因(Oua)协同诱发的自律性,对Oua诱发的自律性,Ran可抗之,Cim则否。以上提示,Ran和Cim的上述作用主要系竞争性拮抗 $\text{H}_2$ 受体。

**关键词** 组胺 $\text{H}_2$ 受体阻滞剂;组胺;雷尼替丁;西咪替丁;异丙肾上腺素;哇巴因;心肌

急性心肌缺血、心性变态反应、心脏外科手术及使用某些药物,均可致组胺(histamine, H)释放,诱发各种心律失常<sup>(1)</sup>。 $\text{H}_2$ 受体拮抗剂雷尼替丁(ranitidine, Ran)与西咪替丁(cimetidine, Cim)抗早期缺血性心律失常作用,已在整体动物实验中得到证实<sup>(2,3)</sup>。本文采用豚鼠离体心肌标本,分析其作用机理,比较其作用强度及异同。

### MATERIALS

Ran系浅黄色粉末结晶,西南制药二厂产品; Cim为江苏武进制药厂产品; H由上海生化研究所药厂生产;哇巴因(ouabain, Oua)为德国Merck厂产品;普萘洛尔(propranolol, Pro),异丙肾上腺素(isoproterenol, Iso)系北

Received 1989 Jul 17

Accepted 1989 Dec 6

京制药厂产品。上述药品均以重蒸馏水配成母液，4℃保存，临用前 Tyrode's 液稀释至所需浓度，母液存放时间不超过 1 wk。

METHODS AND RESULTS

对离体豚鼠右心房自动收缩频率的影响

豚鼠 10 只，♀♂ 不拘，体重  $416 \pm SD 12$  g，随机分为 Ran 组与 Cim 组。击头致昏。取右心房置含三羟甲基氨基甲烷 (Tris) 改良 Tyrode's 液 20 ml 的浴槽内 (36℃, pH 7.35-7.45, 通 O<sub>2</sub>, CaCl<sub>2</sub> 3.6 mmol/L)。张力换能器与 XWT-100 台式自动平衡记录仪相接，静止张力 0.5 g，平衡 1 h 后开始实验。

先记录正常收缩频率，然后加入 Ran 或 Cim，使浴槽内浓度按 1/2 log mol 递增，给药间隔 5 min，并在第 5 min 末记录上述指标，加药总容量为 0.3 ml。结果显示，Ran 和 Cim 0.1-30 μmol/L 对右房自动收缩频率无明显影响，高于 100 μmol/L 浓度时，呈现负性变时效应，并有浓度依赖性 (Fig 1)。Ran 与 Cim 上述效应的 IC<sub>50</sub> 分别为  $106 \pm 3$  和  $436.5 \pm 1.9$  μmol/L。

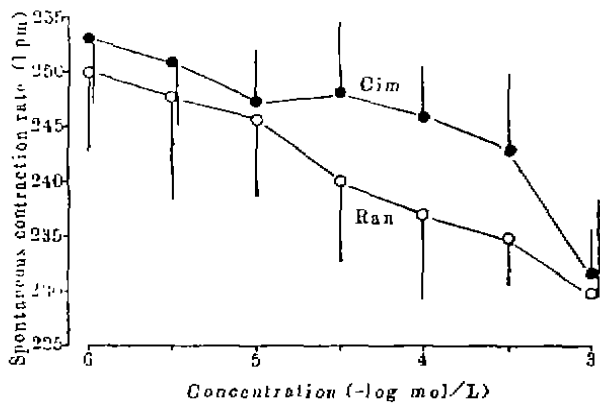


Fig 1. Effects of ranitidine (Ran) and cimetidine (Cim) on spontaneous contraction in isolated right atria of guinea pigs. n=5,  $\bar{x} \pm SD$ .

对 H 诱发正性变时作用的影响

豚鼠 10 只，♂，体重  $394 \pm SD 42$  g，随机分为 Ran 组与 Cim 组，取右心房置含 20 ml Tyrode's 液

的浴槽中，标本平衡 1 h 后，加入 H，终浓度为 10 μmol/L。每隔 5 min 记录 H 正性变时效应一次，共 10 次。反复冲洗标本，待右房频率恢复至正常水平后，再加入相同浓度的 H，待其效应达稳定水平后，按 1/2 log mol/L 加入 Ran 或 Cim，记录每次用药 5 min 后的反应。

结果显示，加入 H 后，右房频率迅速增快，观察 50 min，其正性变时作用保持稳定。Ran 和 Cim 可明显抑制 H 诱发的正性变时效应，且有浓度依赖性，两者抑制 H 正性变时效应的 IC<sub>50</sub> 分别为  $0.40 \pm 0.29$  和  $1.8 \pm 0.6$  μmol/L，远远小于无 H 存在时，两药抑制右房自动频率的 IC<sub>50</sub> (Fig 2)。

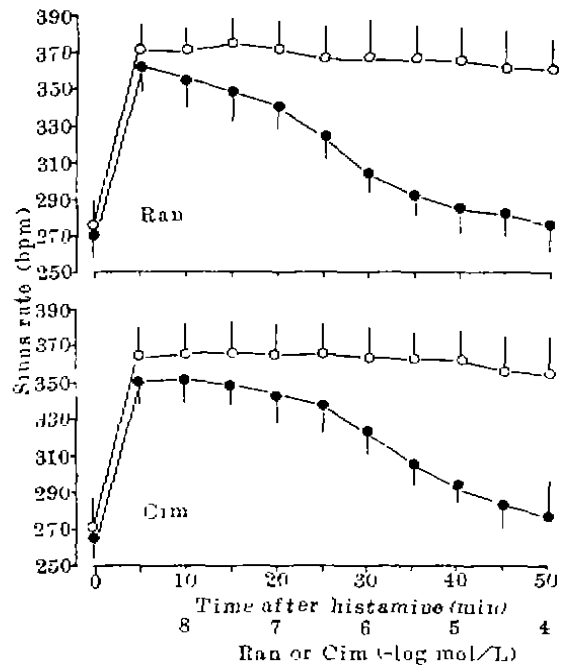


Fig 2. Antagonisms of Ran and Cim on positive chronotropic action induced by histamine (10 μmol/L) in isolated right atria of guinea pigs. The sinus rate was measured every 5 min after histamine. Control (O), Ran or Cim (●), n=5,  $\bar{x} \pm SD$ .

对 H、Iso 正性变时作用量-效反应的影响

豚鼠 25 只，♀♂ 不拘，体重  $393 \pm SD 20$  g。随机分为 5 组，即 H+Ran, H+Cim,

Iso+Ran, Iso+Cim 和 Iso+Pro 组。每次观察用 H 后 3 min, Iso 后 1.5 min 时的正性变时效应, 然后用 Tyrode's 液反复冲洗标本, 待右房自动频率恢复至对照水平后, 加入 Ran, Cim 或 Pro, 使终浓度分别为 0.1, 1 和 0.1  $\mu\text{mol/L}$ , 30 min 后, 再重复测定 H、Iso 的量-效反应。

Ran 和 Cim 可拮抗 H 的作用, H 量-效曲线平行右移, 最大效应不降低 (Fig 3), 其  $pA_2$  分别为 6.16 和 5.60, 与人心房肌测得 6.35, 5.94<sup>(4)</sup> 相近。上述剂量下的 Ran 与 Cim 对 Iso 的正性变时量-效反应无影响 (Fig 3), 而 Pro 可拮抗 Iso 的上述作用, Iso 量-效曲线平行右移, 最大效应不变,  $pA_2$  值为 8.55, 与文献报道 8.67<sup>(5)</sup> 相近。

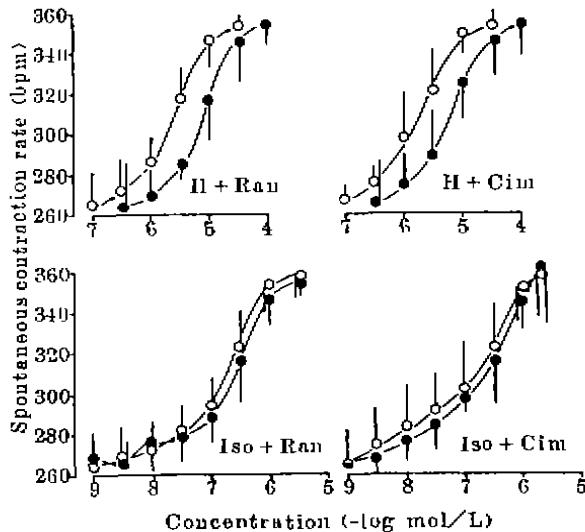


Fig 3. Effects of Ran (0.1  $\mu\text{mol/L}$ ) and Cim (1  $\mu\text{mol/L}$ ) on histamine or isoproterenol-mediated increase of rate of spontaneous contraction in isolated right atria of guinea pigs. Control (O)  $n=5$ ,  $\bar{x} \pm \text{SD}$ .

对 H, Oua 诱发豚鼠离体乳头状肌自律性的影响 豚鼠 24 只,  $\delta$ , 体重  $401 \pm \text{SD} 27 \text{ g}$ , 随机分 4 组, Ran+H, Cim+H, Ran+Oua 及 Cim+Oua 组。制取右室乳头状肌标本, 一端固定于刺激电极, 置 20 ml Tyrode's 液内, 30 $^{\circ}\text{C}$ 。另一端与张力换能器相

连, 静止张力 0.2 g, 平衡 1 h 后开始实验。在乳头状肌静止状态下, 加入 H 或 Oua, 4 min 后无自律性出现, 则施以 1 Hz, 波宽 3 ms, 1.5 倍阈电压刺激 30 s, 若仍不出现, 则按等比级数加入 H 或 Oua, 无论静止或电刺激状态下, 由 H 或 Oua 诱发的自律性持续 30 s 以上, 为阳性反应, 此时 H 或 Oua 的终浓度为阈浓度, 反复冲洗标本, 平衡 40 min 后, 加入 Ran 或 Cim, 10 min 后, 再按上法测 H 或 Oua 的阈浓度。

结果显示, Ran 10  $\mu\text{mol/L}$ , Cim 50  $\mu\text{mol/L}$  分别使 H 的阈浓度由  $3.0 \pm 2.4$ ,  $3.0 \pm 2.8 \mu\text{mol/L}$  提高至  $88 \pm 58$  ( $n=6$ ,  $P<0.01$ ),  $77 \pm 31 \mu\text{mol/L}$  ( $n=5$ ,  $P<0.01$ )。Ran 10  $\mu\text{mol/L}$  可使 Oua 诱发自律性的阈浓度自  $1.5 \pm 2.3$  提高至  $5.2 \pm 3.7 \mu\text{mol/L}$  ( $n=5$ ,  $P<0.05$ )。Cim 50  $\mu\text{mol/L}$  对 Oua 诱发的自律性无影响。

对 H+Oua 协同诱发豚鼠离体乳头状肌自律性的影响 豚鼠 29 只,  $\delta$  不拘, 体重  $406 \pm \text{SD} 32 \text{ g}$ , 随机分为 5 组, H 组, Oua 组, H+Oua 组, Ran 组和 Cim 组。取右室乳头状肌, 置 20 ml Tyrode's 液中, 实验条件同上。H 组与 Oua 组按上法分别测 H 与 Oua 诱发自律性的阈浓度; H+Oua 组, 则同时加入 H 与 Oua, 在两者同时存在的条件下, 测取各自阈浓度。Ran 组和 Cim 组先加入 Ran 或 Cim, 10 min 后, 再同时加入 H 与 Oua, 分别记录 H 和 Oua 的阈浓度。

结果表明, H, Oua 单独应用时, 各自诱发自律性的阈浓度分别为  $1.2 \pm 0.7$ ,  $0.44 \pm 0.15 \mu\text{mol/L}$ 。H 与 Oua 合用后, 两者上述阈浓度分别减少至  $0.39 \pm 0.29 \mu\text{mol/L}$  ( $n=5$ ,  $P<0.01$ ),  $0.07 \pm 0.03 \mu\text{mol/L}$  ( $n=5$ ,  $P<0.01$ )。Ran 10  $\mu\text{mol/L}$ , Cim 50  $\mu\text{mol/L}$ , 可有效预防 H 与 Oua 合用后诱发自律性的协同效应, 明显提高两者的阈浓度 (Fig 4)。

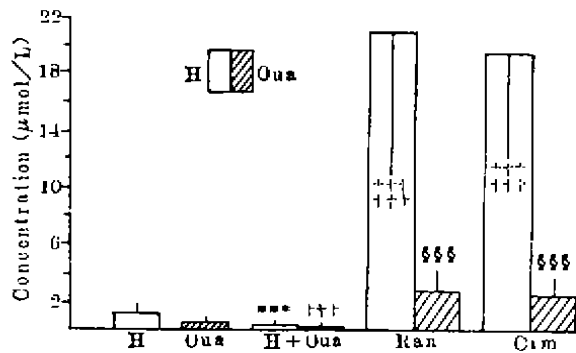


Fig 4. Effects of Ran (10  $\mu\text{mol/L}$ ) and Cim (50  $\mu\text{mol/L}$ ) on toxic synergism of histamine (H) and ouabain (Oua) in the isolated papillary muscles of guinea pigs.  $n=5$ ,  $\bar{x} \pm \text{SD}$ , \*\*\* $P < 0.01$  vs H, ††† $P < 0.01$  vs Oua, ††† $P < 0.01$  vs H in H + Oua group, SSS $P < 0.01$  vs Oua in H + Oua group.

#### DISCUSSION

Ran 和 Cim 竞争性拮抗 H 诱发的正性变时效应, 其抑制效价远高于两药直接对右房自发搏动频率的影响. 两药的  $\text{IC}_{50}$  比值约为 1 : 5, 与两药阻滞  $\text{H}_2$  受体强度比值相当. 以上表明, 低剂量时, Ran, Cim 主要是选择性阻滞了心肌  $\text{H}_2$  受体, 两药仅在极高剂量时, 可表现出非特异性心肌抑制效应.

Ran 的  $\text{H}_2$  受体拮抗作用比 Cim 强 5-10 倍<sup>(4)</sup>. Ran 与 Cim 在阻滞  $\text{H}_2$  受体等效剂量时, 后者在整体动物的抗心律失常效应略强于前者<sup>(3)</sup>. 然而, 本文在豚鼠离体心肌上观察到, Cim 50  $\mu\text{mol/L}$  拮抗 H 诱发离体乳头状肌自律性效应与 Ran 10  $\mu\text{mol/L}$  相当. 对 Oua 诱发的自律性, Ran 可预防之, Cim 无此作用. Cim 可预防 Oua 所致猫心肌中毒效应, 在横断猫脊髓后, 该作用被取消<sup>(7)</sup>. 因而, Cim 抗 Oua 诱发心肌中毒作用, 有赖于神经系统的完整性, Ran 则否. 同时提示, Cim 的抗心律失常作用, 除阻断心肌  $\text{H}_2$  受体外, 可能尚有心外机理参予.

H 与 Oua 在离体灌流心脏上可表现出毒

性协同效应<sup>(6)</sup>. 本结果表明, H 和 Oua 可协同诱发离体乳头状肌异常自律性, 进一步佐证文献观察. H+Oua 协同诱发心肌中毒的机理尚不清楚, 二者均可通过促进心肌细胞  $\text{Ca}^{2+}$  内流, 提高潜在起搏点的自律性和诱发触发活动<sup>(1,8,9)</sup>. Ran 和 Cim 拮抗 H+Oua 对心肌的毒性协同效应, 可能在于阻滞了心肌细胞  $\text{Ca}^{2+}$  内流.

#### REFERENCES

- 1 Wolff AA, Levi R. Histamine and cardiac arrhythmias. *Circ Res* 1986; 58 : 1
- 2 Dai S. Effects of ranitidine and cimetidine on experimentally induced ventricular arrhythmias in anaesthetized rats. *Agents Actions* 1985; 17: 460
- 3 Luo XX, Tan YH. Effects of ranitidine and cimetidine on ventricular fibrillation threshold and dispersion of refractory period in early myocardial ischemia. *Acta Pharmacol Sin* 1989; 10 : 230
- 4 Poli E, Medici D, Contini GA, Bertaccini G. Effect of mifentidine on histamine-stimulated human atrium of "in vitro" : comparison with ranitidine and cimetidine. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1985; 273: 221
- 5 Mao YK, Yang ZC. Comparison of potencies of six beta-adrenoceptive blocking drugs in isolated rabbit atrium and guinea-pig trachea. *Acta Pharmacol Sin* 1980; 1 : 7
- 6 Levi R, Capurro N. Cardiac histamine-ouabain interaction: potentiation by ouabain of arrhythmogenic effects of histamine. *J Pharmacol Exp Ther* 1975; 192 : 113
- 7 Somberg JC, Bounous H, Cagin N, Levitt B. Histamine antagonists as antiarrhythmic agents in ouabain cardiotoxicity in the cat. *Ibid* 1980; 214 : 375
- 8 Mugelli A, Mantelli L, Manzini S, Ledda F. Induction by histamine of oscillatory activity in sheep Purkinje fibers and suppression by verapamil or lidocaine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1980; 2 : 9
- 9 Aronson RS, Gelles JM, Hoffman BF. Effect of ouabain on the current underlying spontaneous diastolic depolarization in cardiac Purkinje fibres. *Nature New Biol* 1973; 245 : 118