

- 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 IC_{50} of 109 ± 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 IC_{50} of 0.40 ± 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 H_2 receptor blockade.

KEY WORDS histamine 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 IC_{50} 分别为 0.40 ± 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 H_2 受体。

关键词 组胺 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⁽¹⁾。 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^(2,3)。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 $416 \pm \text{SD } 12 \text{ g}$, 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°C , pH 7.35-7.45, 通 O_2 , CaCl_2 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 $1/2 \log \text{mol}$ 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 $\mu\text{mol/L}$ 对右房自动收缩频率无明显影响, 高于 100 $\mu\text{mol/L}$ 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_{50} 分别为 106 ± 3 和 $436.5 \pm 1.9 \mu\text{mol/L}$ 。

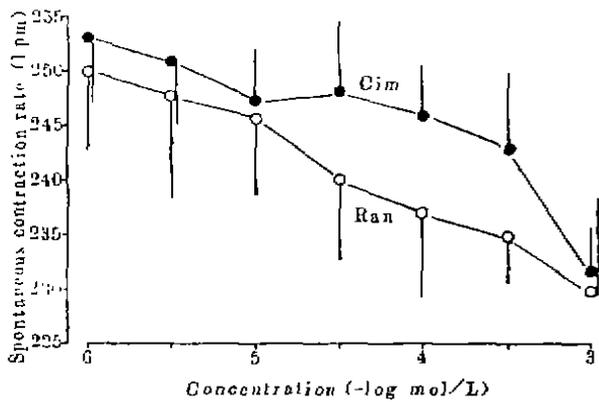


Fig 1. Effects of ranitidine (Ran) and cimetidine (Cim) on spontaneous contraction in isolated right atria of guinea pigs. $n=5$, $\bar{x} \pm \text{SD}$.

对 H 诱发正性变时作用的影响 豚鼠 10 只, ♂, 体重 $394 \pm \text{SD } 42 \text{ g}$, 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 $10 \mu\text{mol/L}$ 。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 $1/2 \log \text{mol/L}$ 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_{50} 分别为 0.40 ± 0.29 和 $1.8 \pm 0.6 \mu\text{mol/L}$, 远远小于无 H 存在时, 两药抑制右房自动频率的 IC_{50} (Fig 2)。

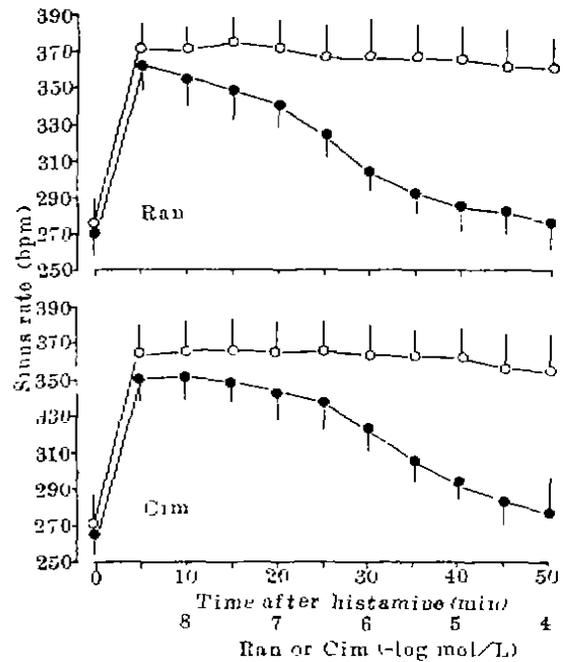


Fig 2. Antagonisms of Ran and Cim on positive chronotropic action induced by histamine ($10 \mu\text{mol/L}$) in isolated right atria of guinea pigs. The sinus rate was measured every 5 min after histamine. Control (O), Ran or Cim (●), $n=5$, $\bar{x} \pm \text{SD}$.

对 H、Iso 正性变时作用量-效反应的影响 豚鼠 25 只, ♀♂ 不拘, 体重 $393 \pm \text{SD } 20 \text{ g}$ 。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⁽⁴⁾ 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⁽⁵⁾ 相近。

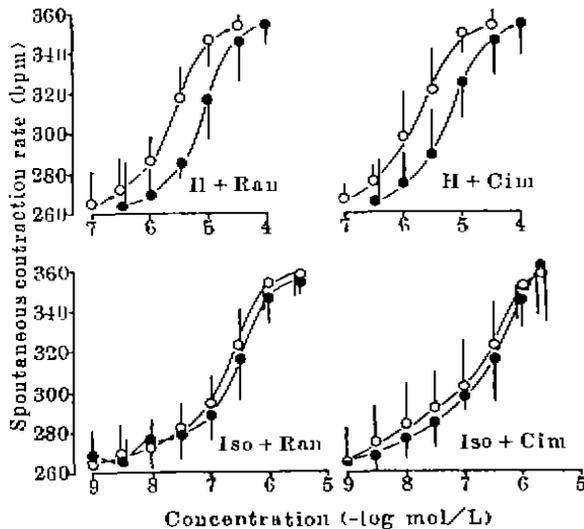


Fig 3. Effects of Ran (0.1 $\mu\text{mol/L}$) and Cim (1 $\mu\text{mol/L}$) on histamine or isoproterenol-mediated increase of rate of spontaneous contraction in isolated right atria of guinea pigs. Control (O) $n=5$, $\bar{x} \pm \text{SD}$.

对 H, Oua 诱发豚鼠离体乳头状肌自律性的影响 豚鼠 24 只, δ , 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 ± 2.4 , $3.0 \pm 2.8 \mu\text{mol/L}$ 提高至 88 ± 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 ± 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, δ 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 ± 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)。

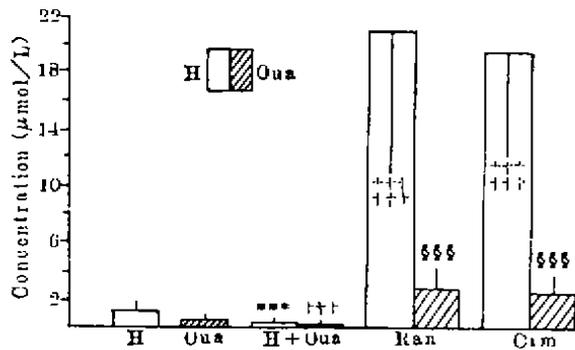


Fig 4. Effects of Ran (10 $\mu\text{mol/L}$) and Cim (50 $\mu\text{mol/L}$) on toxic synergism of histamine (H) and ouabain (Oua) in the isolated papillary muscles of guinea pigs. $n=5$, $\bar{x} \pm \text{SD}$, *** $P < 0.01$ vs H, ††† $P < 0.01$ vs Oua, ††† $P < 0.01$ vs H in H + Oua group, §§§ $P < 0.01$ 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 IC_{50} 比值约为 1 : 5, 与两药阻滞 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 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 H_2 受体拮抗作用比 Cim 强 5-10 倍⁽⁴⁾. Ran 与 Cim 在阻滞 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⁽³⁾. 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⁽⁷⁾. 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 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⁽⁶⁾. 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 Ca^{2+} 内流, 提高潜在起搏点的自律性和诱发触发活动^(1,8,9). 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 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