

山莨菪碱抗心律失常及对植物神经系统的影响

杨 苹¹、张宝恒、洪 亮 (北京医科大学基础医学院药理教研室, 北京 100083, 中国)

Anti-arrhythmia and vegetative nervous system effects of anisodamine

YANG Ping, ZHANG Bao-Heng, HONG Ni
(Department of Pharmacology, School of Basic Medical Science, Beijing Medical University, Beijing 100083, China)

ABSTRACT Anisodamine (Ani) is an alkaloid first isolated in China from the root of *Anisodus tanguticus*. Ani 10, 15 mg · kg⁻¹ iv markedly shortened the duration of arrhythmias induced by aconitine (10 μg · kg⁻¹ iv) or by BaCl₂ (2 mg · kg⁻¹ iv) in anesthetized rats. Ani significantly effected on arrhythmias induced by early coronary artery ligation in rats by reducing total numbers of ectopic beats and shortening the duration of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation 30 min after coronary ligation. The incidence of ventricular fibrillation of mice induced by chloroform were reduced from 100% to 20% and 10% by iv Ani 1 and 10 mg · kg⁻¹ respectively. Ani 0.05, 0.25 μmol · L⁻¹ prolonged the duration of neurologic refractory period of isolated guinea pig left atria and 10 mg · kg⁻¹ iv had no effect on tachycardia induced by iv isoproterenol (0.01 mg · kg⁻¹) but blocked the stimulation of nervi vaguse. After iv Ani 15 mg · kg⁻¹ P-P, P-R and QT-c intervals on the ECG were prolonged. Mean arterial pressure and diastolic pressure were reduced but systolic pressure was not effected.

KEY WORDS anisodamine; atropine derivatives; aconitine; barium; neurologic refractory period; arrhythmia; autonomic nervous system

提要 大鼠 iv 山莨菪碱(Ani)能明显对抗乌头碱(Aco), BaCl₂ 和结扎冠脉所致心律失常, 也能对抗小鼠吸入氯仿诱发的心室纤颤; 并能延长离体大鼠左心房的 FRP. 在 ECG 的实验中, iv Ani 能明显减慢 HR, 延长 PR 和 QTc 间期. 还明显降低平均动脉压

和舒张压, 对收缩无影响. Ani 对 Iso 所致大鼠心率加快作用比 Atr 弱. 两者都能阻滞迷走神经所致心动过缓.

关键词 山莨菪碱; 阿托品衍生物; 乌头碱; 钡; 神经性不应期; 心律失常; 自主神经系统

山莨菪碱(anisodamine; Ani)是从茄科植物唐古特山莨菪(*Anisodus tanguticus* (Maxim.) Pascher)根中提得的生物碱, 其化学结构⁽¹⁾与阿托品相似, 除阻滞 M-胆碱受体外, 还有抗休克⁽²⁾和钙拮抗作用等⁽³⁾. 本文主要进行了抗心律失常及其作用机理的研究.

MATERIALS

Ani 由北京制剂所提供, 阿托品(atropine, Atr)由北京医药公司药厂分装. 乌头碱(aconitine, Aco)系德国 E Merck 药厂产品.

昆明种小鼠、大鼠和豚鼠均由我校实验动物部提供, ♀ ♂ 兼用. 麻醉除特殊指出外, 均用乌拉坦 1.2 g · kg⁻¹ ip 麻醉. 大鼠由舌 iv 给药.

METHODS AND RESULTS

Ani 对实验性心律失常作用.

1 对 Aco 诱发心律失常的影响⁽⁴⁾ 大鼠体重 210 ± SD 10 g, 麻醉后分组, 用心电示波器连续观察并记录 II 导 ECG, iv Aco 10 μg · kg⁻¹ 待心律失常出现 10 min 稳定后, 分别 iv 不同剂量的 Ani, 奎尼丁(quinidine, Qui)和等容量的 NS (Tab 1). 由 Tab 1 可看出 Ani 和 Qui 相似, 都能显著缩短 Aco 诱发心律失常的持续时间.

2 对 BaCl₂ 诱发大鼠心律失常的影响 大鼠体重 168 ± 7 g. 水合氯醛 ip 0.3 g ·

Received 1989 Nov 11 Accepted 1990 Dec 27
¹ Department of Pharmacology, Guilin Medical College, Guilin 541004, China

Tab 1. Effects of anisodamine on arrhythmias induced by aconitine ($10 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ iv) and BaCl_2 ($2 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ iv) in anesthetized rats. $\bar{x} \pm \text{SD}$, * $P > 0.05$, ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$ vs saline. Number of rats in parentheses.

Drug ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)	Duration of arrhythmias (min)	
	Aconitine	BaCl_2
Saline	50 ± 23 (10)	31 ± 13 (10)
Anisodamine	5	$43 \pm 12^*$ (6)
	10	$23 \pm 19^{**}$ (8)
	15	$21 \pm 14^{***}$ (10)
Quinidine	10	$28 \pm 12^{**}$ (10)

kg^{-1} 麻醉, 分组, 分别 iv Ani, Qui 或 NS 5 min 后, 快速 iv BaCl_2 $2 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (2s 注完) 对照组立即出现双相性室性过速, 室速, 室性二联律, 偶发性早搏, 渐恢复为窦性心律. 由 Tab 1 可以看出 Ani 和 Qui 组心律失常持续时间比对照组明显缩短.

3 对氟仿诱发小鼠心室纤颤的作用
小鼠体重 $41.0 \pm 2.6 \text{g}$ 随机分成 4 组, 按 Lawson 法⁽⁵⁾ 分别 iv Ani, Qui 或等容量 NS, 5 min 后将小鼠放入预先放置 3 ml 氟仿棉球玻璃钟罩内, 容积为 1 000 ml, 每换一鼠添加氟仿 0.5 ml, 观察呼吸刚停止, 立即剖胸或作 ECG 检查. NS 组 ($n=14$) 全部出现室颤, Ani $1 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ iv ($n=10$) 20% 发生室颤, $10 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ($n=10$) 无室颤发生, Qui $10 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ iv ($n=20$) 30% 发生室颤.

4 对结扎大鼠冠脉诱发早期缺血心律失常的作用^(6,7) ♂ 性大鼠, 体重 $268 \pm 23 \text{g}$. 戊巴比妥钠 $50 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ip 麻醉, 记录正常 ECG. 于左心房下缘 1 mm 处结扎左侧冠状动脉前降支, 结扎前 2 min 分别 iv Ani, Qui 和 NS. 统计结扎后 30 min 内室性异位转动数, 室速, 室颤持续时间, 以及心律失常总持续时间 (Tab 2). 从 Tab 2 看出 Ani 和 Qui 明显减少室性异位转动数, VT, VF 及总心律失常持续时间也明显缩短.

5 对离体豚鼠左心房功能不应期的影响⁽⁸⁾ 将豚鼠击头处死, 取出左心房放入 20 ml 充以 95% $\text{O}_2 + 5\% \text{CO}_2$ 的 R-L 氏液的浴管中, 一端系于 L 形玻璃管上, 另一端连张力换能器上, $32 \pm 0.1^\circ\text{C}$ 调节静息张力为 2 g, 平衡 1 h. 用直流方波 (1 Hz, 2 ms, 500% 阈电压) 刺激, 记录单收缩波形, 然后改用成对刺激, 1 对 / s, 每对刺激前后两个方波间距在 0-350 ms 范围内可连续调节. 测 FRP 时, 先将方波间距调至 350 ms 使每对刺激产生 2 次收缩, 记录收缩波形, 然后逐渐缩小方波间距, 直至每对方波刚刚只产生 1 次收缩, 其波形与单次收缩相似, 此时两个方波的间距, 即为心房的 FRP, 用示波器测出 FRP (ms) 测量给药前及给药后 8 及 15 min 的 FRP (Tab 3). 由 Tab 3 可以看出 Ani $0.05-2.5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 浓度能明显延长左心房的 FRP 而 Atr 在 $0.05 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 则无明显影响.

Tab 2. Effects of iv anisodamine on arrhythmias induced by early coronary ligation in anesthetized rats. $n=10$, $\bar{x} \pm \text{SD}$. ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$ vs saline.

Drug ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)	Number of ectopic beats	Duration (s)		Duration of arrhythmias (s)
		Ventricular tachcardia	Ventricular fibrillation	
Saline	3274 ± 264	354 ± 268	34.0 ± 23.0	1336 ± 457
Anisodamine	5	$273 \pm 196^{***}$	$34 \pm 24^{***}$	$755 \pm 221^{**}$
	10	$263 \pm 211^{***}$	$28 \pm 12^{***}$	$721 \pm 234^{**}$
Quinidine	10	$267 \pm 217^{***}$	$31 \pm 14^{***}$	$735 \pm 215^{**}$

Tab 3. Effects of anisodamine on functional refractory period of isolated guinea pig left atria. $\bar{x} \pm SD$, * $P > 0.05$, ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$ vs saline. [†] $P > 0.05$ vs Ani 50 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$.

Drug ($\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	n	Functional refractory period (ms)		
		Before	8 min	15 min
Saline	12	155 ± 35	162 ± 10	162 ± 12
Anisodamine	50	158 ± 27	176 ± 13**	173 ± 17*
	250	161 ± 11	179 ± 11***	184 ± 10***
Atropine	50	151 ± 15	161 ± 13 [†]	166 ± 15*

Ani对麻醉大鼠 ECG 及 BP 的影响 大鼠 10 只, ♂ 性, 体重 $280 \pm SD 18 \text{ g}$, 分为 2 组。麻醉后, 颈动脉插管接在多导生理记录仪上, 记录血压, 并记录 II 导 ECG 作为给药前对照值。然后分别 iv Ani $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 等容量的 NS, 记录不同时间的 ECG 和 BP (Tab 4), 由 Tab 4 可以看出 Ani 明显减慢大鼠 ECG 的 HR, 显著延长 PR 和 QTc 的间期, 明显降低 MAP 和 DP, 对 SP 无明显影响。

Ani对麻醉大鼠植物神经系统的影响

1 对异丙肾上腺素 (Iso) 诱发大鼠加快 HR 的影响⁽⁸⁾ 将 24 只大鼠分成 4 组, 体重 $185 \pm 29 \text{ g}$, ♀ ♂ 兼用, 记录 II 导 ECG。给药前均 iv Iso $0.01 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 则 HR 明显加快, 3 min 达峰值, 而 iv NS 的对照组无明显改变。30 min 后完全恢复正常。Iv Ani $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 5 min 后心率明显降低 ($P < 0.05$), iv 同样剂量的 Atr, 则心率明显加快 ($P < 0.05$), 给药后 5 min iv 同前剂量的 Iso, 则 Ani 组 HR 加快与给药前相似, 而 Atr 组 HR 加快比给药前明显增强。而给 NS 的两个对照组, 一直维持在正常的波动范围内 (Tab 5)。

2 Ani对刺激迷走神经的影响 大鼠 15 只, 均分 3 组, 体重 $185 \pm 14 \text{ g}$, 方波刺激 (18 Hz, 0.035 ms 持续 5 s) 迷走神经, 可引起 HR 明显减慢, 并出现房室传导阻滞或结性心律。给 Ani ($5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ iv), Atr ($5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ iv) 或等容量 NS iv 10 min 后, 以同样条件刺激迷走神经, 则给药的两组心律正常, HR 也无

Tab 4. Effects of iv anisodamine $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ on ECG and blood pressure of anesthetized rats. $n = 10$, $\bar{x} \pm SD$. * $P > 0.05$, ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$ vs saline.

Time (min)	HR (bpm)	P-R (ms)	Q-Tc (ms)	Mean arterial pressure (kPa)	Diastolic pressure (kPa)	Systolic pressure (kPa)
Before	44.6 ± 17*	44 ± 5	230 ± 3*	16.0 ± 3.0*	13.0 ± 6.0*	20.0 ± 4.0*
Saline	(44.3 ± 12)	(44 ± 6)	(231 ± 5)	(15.0 ± 3.0)	(11.9 ± 2.3)	(19.0 ± 3.0)
	40.1 ± 12***	50 ± 1***	250 ± 3***	10.0 ± 3.0*	8.0 ± 2.0**	17.0 ± 14.0*
10	(44.1 ± 13)	(44 ± 3)	(231 ± 3)	(14.0 ± 3.0)	(11.9 ± 2.2)	(19.0 ± 4.0)
	40.8 ± 14***	50 ± 1***	250 ± 3***	10.0 ± 3.0**	10.0 ± 1.0**	17.0 ± 4.0*
20	(44.3 ± 13)	(44 ± 4)	(232 ± 4)	(14.0 ± 2.0)	(11.9 ± 0.8)	(19.0 ± 3.0)
	42.1 ± 12**	44 ± 5*	240 ± 3***	9.9 ± 2.0***	8.0 ± 1.0***	17.0 ± 3.0*
30	(44.2 ± 16)	(44 ± 4)	(231 ± 3)	(14.0 ± 2.0)	(13.0 ± 2.0)	(18.7 ± 1.7)
	42.1 ± 11**	44 ± 5*	240 ± 3***	9.9 ± 1.4***	8.0 ± 2.0***	17.0 ± 3.0*
40	(44.7 ± 18)	(44 ± 5)	(231 ± 4)	(14.0 ± 2.0)	(12.0 ± 2.0)	(19.0 ± 3.0)
	41.8 ± 20**	44 ± 3*	236 ± 3*	10.0 ± 2.0*	8.9 ± 1.9*	18.0 ± 1.0*
60	(44.5 ± 14)	(44 ± 9)	(231 ± 3)	(14.0 ± 2.0)	(11.8 ± 1.4)	(19.0 ± 3.0)
	43.7 ± 17*	44 ± 5*	231 ± 6*	14.7 ± 1.9*	12.0 ± 2.0*	19.0 ± 2.0*
	(44.4 ± 19)	(44 ± 7)	(232 ± 5)	(15.0 ± 2.0)	(12.0 ± 2.0)	(19.0 ± 3.0)

Tab 5. Effects of anisodamine $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ and atropine $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ on tachycardia induced by isoproterenol $0.01 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ iv. $n=6$, $\bar{x} \pm \text{SD}$. * $P > 0.05$, ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$ vs saline; ** $P < 0.05$ vs after iv isoproterenol 30 min; *** $P < 0.05$, **** $P < 0.01$ vs after anisodamine or atropine 5 min. Saline values in parentheses.

	Time (min)	Anisodamine	Atropine
Before		368 ± 42	363 ± 44
Saline		(365 ± 35)	(367 ± 28)
Isoproterenol	3	$490 \pm 48^{***}$	$482 \pm 41^{***}$
		(370 ± 32)	(369 ± 31)
	30	$385 \pm 10^*$	$372 \pm 17^*$
		(367 ± 24)	(370 ± 23)
After	5	$365 \pm 12^{**}$	$393 \pm 13^{**}$
		(372 ± 31)	(365 ± 17)
Isoproterenol	3	$385 \pm 13^{**}$	$523 \pm 16^{***}$
		(369 ± 27)	(364 ± 24)

明显改变，而 NS 对照组则呈现明显的迷走神经兴奋，HR 高度减慢，传导阻滞或结性心律。说明 Ani 在抗心律失常或低于抗心律失常的剂量时，已有 M 胆碱受体阻断作用。

DISCUSSION

本实验证明 Ani 对 Aco, BaCl_2 , CHCl_3 及结扎冠状动脉诱发的心律失常都有明显的对抗作用。尽管它们诱发心律失常的机理不同，但都能使自律性增高，产生异位节律导致心律失常。我们在实验中发现 Ani 对豚鼠离体右心房由 Iso 诱发心动过速有明显的对抗作用；在整体麻醉大鼠的实验中，也获得类似的结果。与任等⁽⁹⁾报道抑制豚鼠乳头状肌顽固性自

发活动相似，说明它有抑制自律性的作用。

折返为上述化学物质及冠脉结扎诱发心律失常的另一因素。而 Ani 能使 FRP 延长，传导变慢，心率减少，这些因素都有助于阻断折返的传播，而阻断心律失常的产生。

另外，Aco 和 CHCl_3 诱发的心律失常与迷走神经兴奋有关。Ani 的 M 胆碱受体的阻断作用，与其抗心律失常有一定关系。

REFERENCES

- 1 Department of Phytochemistry, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences. Chemical studies on anisodamine. *Acta Chem Sin* 1976; **34** : 39
- 2 Cui XL. Mechanism of antishock action of anisodamine. *Physiol Sci* 1987; **7** : 370
- 3 Li CQ, Zhang LY, Zhang SS, Dong SY, Shao ZH. Calcium antagonistic action of anisodamine. *Physiol Sci* 1987; **4** : 354
- 4 Fekete M, Borsy J. On the antiarrhythmic effect of some thymolectics: amitriptyline, trimpropimine and desmethylinpramine. *Med Exp* 1964; **10** : 93
- 5 Lawson JW. Antiarrhythmic activity of some isoquinoline derivatives determined by a rapid screening procedure in the mouse. *J Pharmacol Exp Ther* 1968; **160** : 22
- 6 Fagbemi O, Parratt JR. Calcium antagonists prevent early post-infarction ventricular fibrillation. *Eur J Pharmacol* 1981; **75** : 179
- 7 Yao JA, Zhang BH. Anti-arrhythmic mechanisms of sophoramine. *Acta Pharmacol Sin* 1989; **10** : 315
- 8 Li H, Zhang BH. The antiarrhythmic effect of sophoramine. *Acta Pharm Sin* 1989; **24** : 147
- 9 Ren DX, Ke J, Weng SA. Effects of henbane drugs on electrophysiological and mechanical properties of guinea pig papillary muscle. *Acta Pharmacol Sin* 1987; **8** : 131