

66-68

# 神经调节对 GABA 抗大鼠心律失常作用的影响

孟娟如、吴 强、黄 林 (北京心肺血管医疗研究中心药理研究室, 北京 100029, 中国) R 964

Influence of neural regulation on anti-arrhythmic effects of GABA in rats

MENG Juan-Ru, WU Tao, HUANG Lin  
(Department of Pharmacology, Beijing Heart Lung Blood Vessel Medical Center, Beijing 100029, China)

**ABSTRACT** In anesthetized rats, GABA 10 mg · kg<sup>-1</sup> iv delayed the onset of ventricular premature (VP) (*P*<0.01) and ventricular tachycardia (VT) (*P*<0.01) and reduced the incidence of ventricular fibrillation (VF) (*P*<0.05). The anti-arrhythmic effects of GABA remained after cervical vagotomy, iv hexamethonium 10 mg · kg<sup>-1</sup> or destruction of CNS. It was also seen on pithed rats. In Langendorff heart, GABA 100 mg · L<sup>-1</sup> elevated the threshold doses of aconitine required to induce VT (*P*<0.01), VF (*P*<0.01), and heart stop (HS) (*P*<0.01). These results suggest that iv GABA counteracts aconitine-induced arrhythmia directly on the heart, not related to the neural regulation.

**KEY WORDS** GABA; arrhythmia; aconitine; truncal vagotomy; hexamethonium compounds; spinal cord injuries; heart

**提要** GABA 10 mg · kg<sup>-1</sup> iv 延迟乌头碱诱发的麻醉大鼠 VP 和 VT 的出现, 并降低 VF 发生率。切断双侧颈部迷走神经, 六羟季胺阻断神经节, 横截 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 颈椎或破坏全部中枢神经, 均未明显影响 GABA 的作用。GABA 亦可提高乌头碱诱发大鼠 Langendorff 心脏产生 VT、VF、HS 的阈剂量。说明 GABA 主要通过对心脏的直接作用而抗乌头碱性心律失常, 与神经调节无关。

神经调节

**关键词**  $\gamma$ -氨基丁酸; 心律失常; 乌头碱; 颈部迷走神经切除术; 六甲胺化合物; 脊髓损伤; 心脏 GABA

GABA 是中枢神经系统中的抑制性神经递质。GABA 能系统参与哺乳类动物(包括人类)心血管功能的调节<sup>(1)</sup>。据报道, GABA icv

可抑制心律失常的发生<sup>(2)</sup>。阻断中枢 GABA 能神经则可产生心律失常<sup>(3)</sup>。说明中枢 GABA 能系统的活动在心律失常发生中起着重要作用。但是, 未见有关外周给予 GABA 对心律失常影响的报道。我们以前的实验表明, GABA iv 能对抗多种实验性心律失常(待发表资料)。为了阐明神经调节对外周给 GABA 抗心律失常作用的影响, 本文利用乌头碱诱发的多种类型心律失常进行了分析。

## MATERIALS

乌头碱系由 E Merck 厂出品的粉剂, 临用前配成 pH 7 的生理盐水溶液, 放置冰箱内保存。GABA 系上海试剂三厂生产, 批号 840521, 溶于蒸馏水或生理盐水中供 ig 或 iv 用。苯妥英钠(Phe)系上海新亚制药厂生产, 批号 87010104, 用时溶于蒸馏水。

## METHODS AND RESULTS

**GABA ig 对大鼠乌头碱性心律失常的影响** Wistar 大鼠 24 只, 体重 334 ± s 27 g, 停食(自由饮水) 16 h 后, 随机分成 4 组, GABA 100 mg · kg<sup>-1</sup>, 160 mg · kg<sup>-1</sup>, Phe 10 mg · kg<sup>-1</sup> 或给等容量的水。乌拉坦 ip 麻醉, 记录 II 导 ECG, 于给药 30 min 后舌下 iv 乌头碱 30  $\mu$ g · kg<sup>-1</sup> (5 min 注完)。观察 30 min 内室性早搏(VP), 室性心动过速(VT)的出现时间(不出现者以 30 min 计算)及 VT, 心室纤颤(VF), 心跳停止(HS)的发生率(Tab 1)。GABA 100 mg · kg<sup>-1</sup> 可以延迟 VP 的出现 (*P*<0.05), 降低 VF 率和 HS 率(*P*<0.05), GABA 160 mg · kg<sup>-1</sup> 和 Phe 10 mg · kg<sup>-1</sup> 均可降低 VF 率(*P*<0.05)和 HS 率(*P*<0.01), 并延迟 VT 的出现(*P*<0.01)。前者可延迟 VP 的

Received 1991 Feb 22

Accepted 1991 Jun 27

出现( $P < 0.01$ ), 后者可降低 VT 率( $P < 0.05$ ). 表明 GABA  $160 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  比  $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  作用强, 与 Phe  $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  作用相似.

**神经调节对 GABA 抗心律失常影响的分析** 取 Wistar 大鼠,  $\delta$ , 88 只, 体重  $272 \pm 28 \text{ g}$ . 随机分组. 水合氯醛 ip 麻醉. 各组分别进行下述实验处理后, 对照组生理盐水 iv, 给药组 GABA  $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  舌下 iv, 2 min 后, 乌头碱  $30 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  舌下 iv (5 min 注完). 观察 30 min 内 VP 和 VT 出现的时间(不出现者以 30 min 计)及 VF 和 HS 的发生率.

1 GABA 对正常麻醉大鼠的抗心律失常作用 麻醉大鼠不做任何处理, 按上法进行实验. GABA 明显延迟 VP 和 VT 出现( $P < 0.01$ ), 降低 VF 发生率( $P < 0.05$ ) (Tab 2).

2 GABA 对剪断双侧颈部迷走神经大鼠心律失常的影响<sup>(5)</sup> 麻醉大鼠剪断双侧颈部迷走神经 10 min 后进行实验. GABA 可明显

延迟 VP 和 VT 的出现( $P < 0.01$ ) (Tab 2).

3 GABA 对六羟季胺( $C_6$ ) iv 大鼠心律失常的影响<sup>(5)</sup> 麻醉大鼠  $C_6$   $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  iv, 10 min 后进行实验. GABA 可延迟 VP ( $P < 0.01$ )和 VT ( $P < 0.05$ )的出现(Tab 2).

4 GABA 对脊髓大鼠心律失常的影响<sup>(6)</sup> 麻醉大鼠气管插管, 进行人工呼吸(江湾 I 型微型人工呼吸器由上海第二军医大学制造). 剪断双侧颈部迷走神经, 并于  $C_1-C_2$  间横截颈椎, 用灯光热能保持大鼠肛温不低于  $36^\circ\text{C}$ . 记录血压, 血压稳定在约 60 mm Hg 后进行实验. GABA 可延迟 VP 和 VT 的出现( $P < 0.01$ ) (Tab 2).

5 GABA 对破坏全部中枢大鼠心律失常的影响 用直径约 0.4 mm 的不锈钢丝, 由脊髓大鼠  $C_1-C_2$  断裂处插入脊椎腔内, 搅毁全部脊髓, 待心律正常后进行实验. GABA 延迟 VP ( $P < 0.01$ )和 VT ( $P < 0.05$ )的出现(Tab 2).

Tab 1. Effects of GABA ig on aconitine-induced arrhythmias in rats.  $n=6$ .  $\bar{x} \pm s$ . \* $P > 0.05$ , \*\* $P < 0.05$ , \*\*\* $P < 0.01$  vs saline.

Groups	Doses/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	Onset of arrhythmias / min		VT	Incidence VF	HS
		VP	VT			
Saline	0	$0.5 \pm 0.2$	$2.5 \pm 2.0$	6/6	4/6	6/6
GABA	100	$2.0 \pm 1.3^*$	$12.9 \pm 13.5^*$	4/6*	0/6*	1/6**
GABA	160	$14.6 \pm 6.0^{***}$	$21.2 \pm 8.4^{***}$	4/6*	0/6**	0/6***
Phenytōin sodium	10	$11.6 \pm 11.4^*$	$24.9 \pm 10.3^{***}$	2/6**	0/6**	0/6***

Tab 2. Effects of GABA  $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  iv on aconitine-induced arrhythmias in rats, previously treated by different ways.  $\bar{x} \pm s$ . \* $P > 0.05$ , \*\* $P < 0.05$ , \*\*\* $P < 0.01$  vs saline.

Treatment	Group	Rats	Onset of arrhythmias / s		Incidence (%)	
			VP	VT	VF	HS
Normal	Saline	9	$19 \pm 11$	$27 \pm 16$	100	100
	GABA	9	$100 \pm 35^{***}$	$183 \pm 100^{***}$	38*	80*
Cervical vagotomy iv $C_6$	Saline	9	$18 \pm 8$	$38 \pm 22$	67	67
	GABA	8	$61 \pm 18^{***}$	$207 \pm 140^{***}$	29*	29*
	Saline	9	$58 \pm 16$	$104 \pm 45$	78	89
	GABA	8	$151 \pm 32^{***}$	$299 \pm 218^{***}$	50*	62*
Spinal rats	Saline	9	$52 \pm 10$	$84 \pm 34$	100	67
	GABA	9	$112 \pm 35^{***}$	$178 \pm 55^{***}$	78*	22*
Destruction of CNS	Saline	9	$30 \pm 8$	$60 \pm 33$	100	89
	GABA	8	$77 \pm 21^{***}$	$126 \pm 84^*$	89*	88*

6 GABA 对大鼠 Langendorff 心脏心律失常的影响 Wistar 大鼠 17 只, 体重  $353 \pm 40$  g,  $\delta$ , 猛击头部, 迅速取出心脏. 对照组: 用充  $95\% \text{O}_2 \pm 5\% \text{CO}_2$ , pH 7.4,  $37^\circ\text{C}$  的 K-H 液灌流, 灌流压 9.8 kPa (100 cm  $\text{H}_2\text{O}$ ), 流速  $10 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ , 心脏稳定 15 min, 将不锈钢丝电极分别放置于主动脉根部和右室游离壁, 记录 ECG. 心律正常者供试验用. 每隔 10 min 于心脏插管上端注入乌头碱  $20 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ . 剂量依次为 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5,  $5.0 \mu\text{g}$ . 记录出现 VP, VT, VF 及 HS 的乌头碱剂量. 给药组: 用含 GABA 的 K-H 液 ( $100 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 代替 K-H 液进行灌流. GABA 可提高诱发 VT, VF, HS 的乌头碱剂量 ( $P < 0.01$ ). 实验所用乌头碱的初始剂量已使心脏产生 VP 或直接产生 VT, 故妨碍了对 GABA 影响乌头碱诱发 VP 阈剂量的观察 (Tab 3).

Tab 3. Effects of GABA  $100 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  on aconitine-induced arrhythmia in Langendorff heart of rats.  $\bar{x} \pm s$ , \* $P > 0.05$ , \*\* $P < 0.05$ , \*\*\* $P < 0.01$  vs control.

	Doses of aconitine to induce arrhythmias / $\mu\text{g}$	
	Control (10 rats)	GABA (7 rats)
VP	$0.5 \pm 0.0$	$0.9 \pm 0.6^*$
VT	$1.0 \pm 0.2$	$1.6 \pm 0.4^{**}$
VF	$1.5 \pm 0.3$	$2.9 \pm 1.3^{***}$
HS	$3.0 \pm 0.8$	$4.8 \pm 1.0^{***}$

## DISCUSSION

横截  $\text{C}_1\text{-C}_2$  颈椎, 破坏全部中枢, 剪断双侧颈部迷走神经或用  $\text{C}_6$  阻断神经节以后,

GABA 仍可延迟乌头碱诱发麻醉大鼠 VP 和 VT 的出现. 各给药组的 VF 发生率亦均比相应的对照组低, 但无统计学意义, 可能与样本较小有关. 以上结果提示, 高位中枢对外周给予 GABA 的抗心律失常作用无明显影响, 这可能与 GABA 不易穿透血脑屏障<sup>(6)</sup> 有关. 其对抗作用亦非通过迷走神经. 脊髓 GABA 能神经元或阻滞外周神经节的传导作用<sup>(7)</sup> 而产生. 由于 GABA 能提高乌头碱诱发大鼠 Langendorff 心脏产生 VT, VF, HS 的阈剂量, 进一步证实了外周给予 GABA 抗大鼠乌头碱性心律失常的作用与神经调节无关, 是 GABA 对心脏直接作用的结果.

## REFERENCES

- 1 DeFeudis FV.  $\gamma$ -Aminobutyric acid and cardiovascular function. *Experientia* 1983; 39 : 845-9.
- 2 Wang Y, Li DX, Shen GS. Inhibitory effects of  $\gamma$ -aminobutyric acid and diazepam on ventricular arrhythmias induced by hypothalamic electric stimulation. *Acta Pharmacol Sin* 1989; 10 : 147-50.
- 3 Segal SA, Jacob T, Gillis RA. Blockade of central nervous system GABAergic tone causes sympathetic-mediated increases in coronary vascular resistance in cats. *Circ Res* 1984; 55 : 404-15.
- 4 Ke J, Weng SA, Zhang GQ, Yang YH, Wang JK, Fu RF. Effects of tetrandrine on experimental arrhythmias. *Acta Pharmacol Sin* 1981; 2 : 235-7.
- 5 Li YS, Fu SX. Central and cardiac histamine receptors involvement in the anti-arrhythmic effect of cimetidine. *Acta Pharmacol Sin* 1984; 5 : 248-51.
- 6 Kuriyama K, Sze PY. Blood-brain barrier to  $\text{H}^3$ - $\gamma$ -aminobutyric acid in normal and aminoxyacetic acid-treated animals. *Neuropharmacology* 1971; 10 : 103-8.