

香兰心安抗心律失常的中枢作用

肖继皋 袁孝如 陈新 刘天培 (南京医学院药理教研室, 南京 210005)

提要 家兔右侧星状神经节切除后, 电刺激下丘脑后区引起恒定的心律失常, 伴血压升高, 瞳孔扩大. iv 香兰心安 10 mg/kg、氮固酮 5.0 mg/kg、环维黄杨星 D(CVB) 2.0 mg/kg、苯妥英钠(DPH) 30 mg/kg 以及椎动脉注射(ia)DPH 3.0 mg/kg 能完全对抗上述方法引起的心律失常. ia 香兰心安 1.0 mg/kg 后, 15/18 只(83%)的家兔不再发生心律失常. ia 氮固酮, CVB 和心得安则对此种心律失常并无预防作用. 实验表明, 香兰心安的抗心律失常作用, 除了心肌的直接作用, 还具有中枢性质.

关键词 香兰心安; 氮固酮; 神经元性心律失常; 下丘脑后区; 抗心律失常

药物通过改变中枢神经的功能可诱发或抑制心律失常的产生. 洋地黄作用于下丘脑(hypothalamus)、杏仁核(amygdala)和四叠体(colliculi)等的 5-羟色胺能神经元, 使外周交感神经活性增加⁽¹⁾, 可能是导致心律失常的原因之一. DPH 还具有中枢性抗心律失常作用⁽²⁾. 我们在前文⁽³⁾报道, 香兰心安(化学名: 1-(2-甲氧基-4-羧甲酯基-1-苯氧)-3-异丙胺基-2-丙醇)能拮抗多种实验性心律失常, 对 β -受体的阻滞作用较心得安为弱, 但减慢心率和降低血压的作用相对较强. 因此, 香兰心安的抗心律失常作用并不完全归之于它的 β -受体阻滞. 本实验用电刺激家兔下丘脑后区(PHA)建立了恒定的心律失常模型. 观察香兰心安抗心律失常的中枢作用.

方法和结果

选用家兔 64 只, 体重 $2.6 \pm (\text{SD}) 0.5 \text{ kg}$, $\text{♀} \text{♂}$ 兼用, iv 氯醛糖 0.05 g/kg 和乌拉坦 0.5 g/kg 混合麻醉. 作气管插管, 人工呼吸. 切除右侧星状神经节, 分离右侧椎动脉, 以备作 ia 之用. 然后将兔头固定于立体定位仪头

架上, 切开头部皮肤, 颅骨钻孔, 按 Sawyer 氏图谱将电极插入右侧 PHA. 坐标为 P: 0.75—1.0, L: 0.75—1.0, H: 2.75—3.25. 电极为外涂绝缘漆而尖端暴露(约 0.25 mm)的双极不锈钢针, 极间距离约为 0.3 mm. 刺激参数为波宽 2 ms、频率 100 Hz、电压 20 V、刺激时间 15 s. 在插入电极前, iv 琥珀酰胆碱 5.0 mg/kg, 以后约每 30 min 补充一次半量, 使整个实验维持满意的肌松程度. 每次电刺激前测量股动脉血压和二侧瞳孔大小. 描记心电图 II 导联, 记录心率和心律. 刺激开始同时记录上述指标, 停刺后继续观察直至心律恢复到窦性节律. 在引出心律失常后, 每隔 10 min 重复一次, 连续刺激 3 次, 取平均值作为给药前的数值.

在取得电刺激引起恒定的心律失常后, 观察药物的对抗作用. 每一种被试药物分别以 iv 和其 1/10 量 ia. 并观察注射后血压和心率的改变. 药物 iv 后每隔 5—10 min 重复刺激一次, 药物 ia 后立即电刺激, 并每隔 2—3 min 重复刺激 1 次, 从给药到电刺激出现心律失常的时间作为药物作用的持续时间.

实验结束时, 用 10% 福尔马林液固定脑组织, 然后切片, 用 HE 染色检查刺激部位. 对少数家兔的心脏作病理解剖检查, 观察刺激下丘脑对心肌组织学的影响.

结果显示, 电刺激家兔 PHA, 血压急剧上升(表 1) ($P < 0.01$), 瞳孔由 $0.83 \pm 0.05 \text{ cm}$ 扩大到 $1.06 \pm 0.05 \text{ cm}$ ($P < 0.01$). ECG 即刻呈现心律失常(图 1), 多数为室性早搏、二联律和室性心动过速, 有时为交界性心律、房性心动过速. 少数家兔同时出现 T 波低平、倒置或高耸. 对首次电刺激未出现心律失常的少数家兔, 略改变刺激坐标, 即可获得恒定的心律

Table 1. Effects of some drugs on cardiovascular changes induced by electrical stimulation of posterior hypothalamus

	Route	Dose (mg/kg)	Arrhythmia rabbits after hypothalamus stimulation		Maximal elevation of blood pressure, mm Hg ($\bar{x} \pm SD$)	
			before	after	before	after
DPH	ia	3.0	7/7	0/7	68 ± 17	52 ± 23***
	iv	30.0	6/6	0/6	44 ± 26	39 ± 27*
Vanilol	ia	1.0	18/18	3/18	68 ± 20	46 ± 26**
	iv	10.0	5/5	0/5	70 ± 11	48 ± 15*
Aminosteroid	ia	0.5	7/7	7/7	64 ± 16	66 ± 22*
	iv	5.0	5/5	0/5	58 ± 13	46 ± 19*
CVB	ia	0.2	7/7	7/7	58 ± 10	62 ± 21*
	iv	2.0	4/4	0/4	52 ± 10	58 ± 12*
Propranolol	ia	0.2	5/5	5/5	78 ± 18	68 ± 27*

ia, Injected into vertebral artery. * $P > 0.05$, ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$

失常。所有动物的心律失常都在刺激时即刻出现，持续到停止刺激后的 5—10 s。少数家兔的室性心动过速可持续到停刺后的 10 min，其中 1 兔持续时间达 40 min。所有家兔在停刺后，心律失常可逐渐恢复到窦性节律，血压和瞳孔通常在停刺后 1—2 min 内恢复到原有水平，再次刺激可引起同样的心律失常。但个别家兔在反复刺激后可因心室纤颤而死亡。为排除多次刺激后心律失常自然消除的可能性，在另 5 只家兔身上按上述方法连续刺激 10 次，均可引出相似的心律失常。间隔 2 h 后电刺激同样可出现心律紊乱。

表 1 表明，对电刺激 PHA 所致的心律失常，iv DPH 30 mg/kg，香兰心安 10 mg/kg、氮固酮 5.0 mg/kg 和 CVB 2 mg/kg 以及 ia DPH 3.0 mg/kg 都能完全预防心律失常的发生。ia 香兰心安 1.0 mg/kg 对 15/18 只 (83%) 家兔具有预防效果。小量 DPH 和香兰心安 ia 还能部分对抗电刺激 PHA 所致的血压升高(分别拮抗 23.5% 和 32.4%)。而 ia 氮固酮 0.5 mg/kg，CVB 0.2 mg/kg 和心得安 0.2 mg/kg 对电刺激 PHA 所致的心律失常和血压升高均无预防作用。不论是 DPH 还是香兰心安，在 ia 后几乎即刻出现预防作用，持续时间约 2—3 min。在实验中还观察到小剂量 DPH 和香兰心安 ia 对 2 例电刺激后持续出现的室性心动过速同样具有治疗作用，但有效时间仅

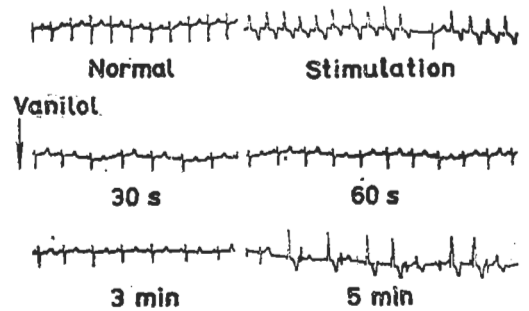


Fig 1. Effect of vanilol 1 mg/kg injected into vertebral artery on the arrhythmia induced by electrical stimulation of posterior hypothalamus in a rabbit



Fig 2. Site of electrostimulation of posterior hypothalamus

持续 1-2 min. iv 香兰心安和 CVB 的有效作用时间分别为 15-20 min 和 35-45 min.

在 ia DPH、香兰心安和心得安后, 血压分别由 133 ± 20 , 112 ± 11 和 118 ± 12 mm Hg 降至 116 ± 21 , 94 ± 13 和 110 ± 13 mm Hg, P 均 < 0.01 . ia 香兰心安后, 心率减慢 22 ± 20 次/min ($P < 0.01$), ia 心得安后其中 2 兔先出现短暂血压升高 4 和 8 mm Hg, 而后下降. iv 香兰心安和氨固酮后, 血压分别下降 28 ± 11 mm Hg ($P < 0.05$) 和 22 ± 16 mm Hg ($P < 0.05$). iv 香兰心安后心率减慢 37 ± 15 次/min ($P < 0.05$).

在实验中还观察到 4 只家兔 iv CVB 后, 其中 2 兔诱发了短暂的室性心动过速.

实验结束后, 少数家兔的心肌组织学检查发现左心室壁缺血. 脑组织切片检查刺激部位在 PHA(图 2).

讨 论

电刺激下丘脑引起中枢性心律失常的模型大多在猫身上建立^(2,4,5). 切断右侧星状神经节的节前和节后交感神经后, 电刺激 PHA 可恒定地引出心律失常⁽²⁾. 我们在切除右侧星状神经节的家兔, 电刺激 PHA 同样引起了恒定的心律失常. 在连续刺激 10 次均可出现相似反应, 因而可排除多次刺激后自然消除心律失常产生的可能性.

氨固酮、CVB 和心得安 iv 都能对抗心律失常的发生, 而 ia 对预防血压上升和心律失常方面均无作用. DPH 和香兰心安的情况与此不同, 它们不但 iv 都能对抗电刺激引起的心律失常发生(不能对抗其血压升高), 而且在小剂量 ia 时, 既能对抗心律失常的发生, 又能部份对抗血压的升高. 香兰心安小剂量 ia

使 83% 的家兔预防心律失常的发生, 其余的家兔所发生的心律失常, 在程度上亦有所减轻. 表明香兰心安的抗心律失常作用, 除了直接的心肌作用外⁽³⁾, 还具有中枢作用机制.

由于心得安 0.2 mg/kg ia 不能即刻有效地预防电刺激所致的心律失常, 提示香兰心安的抗心律失常作用性质与心得安并不完全相同.

本实验 4 只家兔中, 2 只 iv CVB 2.0 mg/kg, 出现了短暂的室性心动过速. 这可能与提高心室肌细胞的自律性有关⁽⁶⁾. 临床应用 CVB 时应予警惕.

中枢神经功能与心律失常之间有一定的关系⁽⁷⁾. 吗啡⁽⁸⁾和安定药⁽⁹⁾可通过中枢机制抑制某些心律失常的产生, 后者与奎尼丁联合应用还具有协同作用⁽⁹⁾. 因此进一步研究中枢性抗心律失常药对防治神经、精神性心律失常具有一定的价值.

参 考 文 献

- 1 Bowman WC, Rand MJ. *Textbook of pharmacology*. 2nd ed. Oxford: Blackwell, 1980: 22.83
- 2 Evans DE, Gillis RA. *J Pharmacol Exp Ther* 1974 Dec; 191 (3):506
- 3 潘鑫鑫、肖继皋、陆友珍、刘天培. 中国药理学报 1981 年 6 月; 2 (2):67
- 4 Evans DE, Gillis RA. *Am J Physiol* 1978 Feb; 234 (2):H 199
- 5 Melville KI, Blum B, Shister HE, Silver MD. *Am J Cardiol* 1963 Dec; 12 (6):781
- 6 胡式冷、周念辉、范世藩. 中国药理学报 1981 年 6 月; 2 (2):101
- 7 Malliani A, Schwartz PJ, Zanchetti A. *Am Heart J* 1980 Nov; 100 (5):705
- 8 Desilva RA, Verrier RL, Lown B. *Ibid* 1978 Feb; 95 (2):197
- 9 Arora RB, Madan BR. *Pharmacol Ther* 1979 4 (3):633

Acta Pharmacologica Sinica 1983 Jun; 4 (2): 103-106

CENTRAL MACHANISMS INVOLVED IN ANTI-ARRHYTHMIC ACTION OF VANILOL

XIAO Ji-gao, YUAN Xiao-ru, CHEN Xin, LIU Tian-pe

(Department of Pharmacology, Nanjing Medical College, Nanjing 210005)

ABSTRACT After the right stellate gan- glion of anesthetized rabbits was excised

electrical stimulation of the posterior hypothalamus consistently resulted in an arrhythmia with hypertension and mydriasis. The arrhythmia was prevented by iv vanilol (1-(2-methoxy-4-methoxycarbonyl-1-phenoxy) -3-isopropylamino-2-propanol) 10 mg/kg, aminosteroid 5.0 mg/kg, cyclovirobuxine D (CVB) 2.0 mg/kg, diphenylhydantoin (DPH) 30 mg/kg or intravertebrally (ia) DPH 3 mg/kg. Vanilol

1 mg/kg ia prevented the arrhythmia in 15/18 of the rabbits (83%), but ia aminosteroid, CVB and propranolol did not. These results suggest that the antiarrhythmic action of vanilol against central neurogenic arrhythmia is within the CNS besides its direct action on the heart.

KEY WORDS vanilol; aminosteroid; neurogenic arrhythmias; posterior hypothalamus; anti-arrhythmia

* * *

* * *