

西米替丁的抗心律失常作用

付绍莹 李蘊山 (河北医学院药理教研组, 石家庄 050017)

提要 Iv 西米替丁 60 及 120 mg/kg 可显著对抗乌头碱致麻醉大鼠心律失常; 明显降低 CaCl_2 引起麻醉大鼠室颤发生率及死亡率。Iv 西米替丁 75 mg/kg 及 120 mg/kg 分别对大鼠 BaCl_2 性及结扎冠脉致缺血性心律失常均有一定对抗作用。Iv 37.5 mg/kg 可明显延长肾上腺素致麻醉家兔出现室性早搏时间及缩短心律失常持续时间。iv 3.75 mg/kg 可提高哇巴因致豚鼠室性早搏及心搏停止的剂量。0.225 及 0.45 mg/ml 可显著延长离体兔心房有效不应期, 而对心房收缩力无明显影响。

关键词 西米替丁; 心律失常; 乌头碱; 哇巴因; 肾上腺素; 氯化钙; 冠状动脉结扎; 心房有效不应期

组胺对心脏具有 H_1 及 H_2 受体效应, H_1 受体激动, 可致传导减慢、冠脉流量增加; H_2 受体激动, 则心肌收缩力加强, 自律性增高, 心率加快, 这些作用与洋地黄及儿茶酚胺的心脏效应颇为相似, 组胺可协同哇巴因的心脏毒性, 而 H_2 受体对抗剂甲硫咪胺(metiamide)及西米替丁(cimetidine 以下简称 CMT)均可提高哇巴因的致死量⁽¹⁾; CMT 已广用于临床治疗溃疡病, 不良反应少, 故有必要探讨其抗心律失常作用。

1982年2月16日收稿 1982年6月21日修回
1981年10月在中国药理学会第二届学术会议(北京)上宣读

材 料

CMT 为重庆制药七厂出品的胶囊剂, 每囊内含 CMT 200 mg, 辅料 120 mg(淀粉)。临用前加稀盐酸数滴及少量生理盐水, 充分搅拌, 待粗颗粒及块状粉末完全溶解后, 滤去未溶部分(为极细微而均匀的颗粒)。经分别溶解 10 个胶囊后, 间接测得每囊内所溶出的 CMT 平均为 $153.7 \pm (\text{SD})8.7$ mg。将滤液调至 pH 为 7 左右, 再加适量生理盐水, 配成 15 mg/ml, 乌头碱及哇巴因均系 E. Merck 厂出品的粉剂。临用前配制成 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 生理盐水溶液。以日本光电 SEN-3201 型电子刺激器及南京分析仪器厂生产 DC-001 型离体器官测定仪测定离体兔左心房有效不应期(ERP)。以江苏沙州生产微量输液泵 iv 恒速输注药物。

方法和结果

对乌头碱引起心律失常的影响 大鼠 20 只, 体重 $201 \pm (\text{SD})20$ g, $\text{♀} \text{♂}$ 不拘, 均分为两组。乌拉坦麻醉, 记录 II 导程 ECG。iv CMT 60 mg/kg 后 2 min, 恒速 iv 乌头碱 10 $\mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{min}^{-1}$, 同时再 iv 上述剂量 CMT 一次; 对照组于相同时间内分别 iv 等容积生理盐水。

Table 1. Effects of iv cimetidine (CMT) on aconitine (10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) and ouabain (3 $\mu\text{g}/\text{min}$) induced arrhythmias, $N=10$, $\bar{x}\pm\text{SD}$

	Ventricular extrasystole	Ventricular tachycardia	Ventricular fibrillation	Cardiac arrest
Aconitine($\mu\text{g}/\text{kg}$)in rats				
Control	14 \pm 3	22 \pm 2	38 \pm 13	168 \pm 32
CMT @	22 \pm 6***	34 \pm 7***	53 \pm 18**	337 \pm 68***
Ouabain($\mu\text{g}/\text{kg}$)in guinea pigs				
Control	145 \pm 36	195 \pm 49	262 \pm 52	291 \pm 47
CMT @@	198 \pm 29**	220 \pm 30*	270 \pm 46*	346 \pm 44***

@ iv CMT 60 mg/kg 2 min before iv aconitine and 60 mg/kg at the outset of aconitine. @@ iv CMT simultaneously with iv ouabain.* $P>0.05$, ** $P<0.05$, *** $P<0.01$

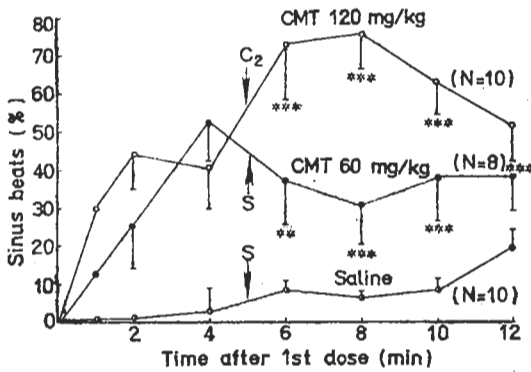


Fig 1. Effects of iv cimetidine and saline on arrhythmia induced by aconitine in rats. C_2 : 2nd dose of cimetidine 60 mg/kg. S : iv saline. ** $P<0.05$, *** $P<0.01$

分别记录各种心律失常及心搏停止(HS)时的乌头碱用量,并与对照组比较。结果如表1。CMT 累积剂量 120 mg/kg可明显提高乌头碱致室性早搏(VE)($P<0.01$)、室性心动过速(VT)($P<0.01$)、室性纤颤(VF)($P<0.05$)及HS的用量($P<0.01$)。另外 28 只大鼠,体重 306 ± 50 g, $\text{♀}\text{♂}$ 不拘,分为 3 组,麻醉同前。iv 输注乌头碱(滴速及剂量同上),待出现 VT,立即停输;给甲组 iv CMT 60 mg/kg, 5 min 后,再 iv CMT 60 mg/kg 一次;乙组于第一次 iv CMT 60 mg/kg 后 5 min, iv 等容积生理盐水;对照组于相同时间分别 iv 生理盐水。分别计数各组大鼠于第一次给药(或生理盐水)后不同时间的窦性节律%。结果见图 1。CMT 60 mg/kg 及累积剂量 120

mg/kg 分别于给药后第 6, 8, 10 min 及 6, 8, 10, 12 min 明显提高窦性节律%(P 值分别 <0.05 , 0.01 , 0.01)。

对哇巴因引起心律失常的影响 豚鼠 20 只,体重 402 ± 58 g, $\text{♀}\text{♂}$ 兼用,乌拉坦麻醉。记录 II 导程 ECG, 颈外 iv 输注 CMT 3.75 mg/kg \cdot min $^{-1}$, 对照组输注等容积生理盐水;同时自另侧颈静脉输注哇巴因 3 $\mu\text{g}/\text{min}$, 直至心搏停止。分别记录两组动物出现 VE, VT, VF 及 HS 的哇巴因用量。结果如表 1。CMT 可明显提高哇巴因致 VE($P<0.05$)及 HS ($P<0.01$)用量。

对 BaCl_2 引起心律失常的影响 大鼠 15 只,体重 176 ± 29 g, $\text{♀}\text{♂}$ 兼用。水合氯醛麻醉。iv 输注 BaCl_2 (240 $\mu\text{g}/\text{min}$), 出现心律失常后继续输注 1 min, 立即 iv CMT 37.5 mg/kg, 5 min 后再 iv CMT 37.5 mg/kg 一

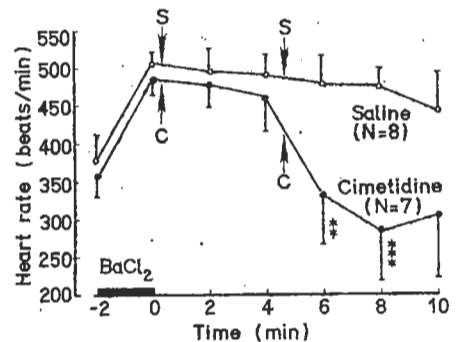


Fig 2. Effects of cimetidine on heart rate of rats iv infused with BaCl_2 . C : cimetidine 37.5 mg/kg. S : saline. ** $P<0.05$, *** $P<0.01$

次; 对照组于相同时间内 iv 等容积生理盐水. 观察第一次给药后 10 min 内有无窦性节律出现. 给药组窦性节律出现大鼠为 6/7, 对照组为 1/8, 二者差异显著 ($P < 0.05$). 给药组平均窦性节律次数为 1076 次, 对照组仅有 1 只大鼠出现, 为 229 次. 本实验中同时观察到给药后 6 及 8 min, 大鼠心率较对照组同时心率明显减慢 (P 值分别 < 0.05 及 < 0.01) (图 2).

对肾上腺素引起心律失常的影响 家兔 17 只, 体重 2.3 ± 0.2 kg, 乌拉坦麻醉. 记录颈动脉血压及 II 导 ECG. 给药组 8 兔, 予先 iv CMT 37.5 mg/kg; 对照组 9 兔, iv 等容积生理盐水后, 立即快速 iv 肾上腺素 $75 \mu\text{g}/\text{kg}$, 比较两组家兔出现 VE, VT 的时间及心律失常持续时间. 肾上腺素引起 VE 的时间, 对照组为 11 ± 2 s, 给药组为 28 ± 22 s; 心律失常持续时间对照组为 181 ± 59 s ($P < 0.05$); 给药组为 98 ± 26 s, ($P < 0.01$), 差异显著. iv CMT 前后, 两组家兔血压、心率及对肾上腺素的升压反应相近.

对 CaCl_2 引起心律失常的影响 大鼠 43 只, 体重 190 ± 22 g, 分为 5 组, 乌拉坦麻醉. 记录 II 导程 ECG. 第 1, 2, 3 组分别 iv CMT 30, 60, 120 mg/kg; 第 4 组 iv 利多卡因 10 mg/kg; 第 5 组 iv 等容积生理盐水; 2 min 后, iv 快速推注 CaCl_2 (1 ml/15 s) $144 \text{ mg}/\text{kg}$, 记录各组大鼠 VF 发生率及死亡率. 结果见表

Table 2. Effects of iv cimetidine (2 min previously) on CaCl_2 -induced arrhythmia in rats

	Dose (mg/kg)	Number of rats		
		Dosed	Ventricular fibrillation	Died
Saline		11	11	11
Cimetidine	30	5	5*	5*
	60	8	2***	1***
	120	6	0***	0***
Lidocaine	10	6	4*	1***

* $P > 0.05$, *** $P < 0.01$

2. CMT 60, 120 mg/kg 组 VF 发生率、死亡率及利多卡因组死亡率均较对照组显著为低 ($P < 0.01$).

对缺血性心律失常的影响 大鼠 20 只, ♀ ♂ 不拘, 体重 243 ± 62 g, 均分为两组. 戊巴比妥钠麻醉. 记录颈动脉血压及 II 导程 ECG. 人工呼吸, 开胸, 按文献⁽²⁾方法结扎冠状动脉左前降支. 一般均于结扎后立即可见 ST 段抬高, 3.2 ± 1.6 min 出现明显室性心律失常, 包括 VE, VT 及 VF. 18 min 左右自然恢复窦律. 待 ST 段抬高后第 3 及 6 min, iv CMT 60 mg/kg 各一次, 对照组于相同时间分别 iv 等容积生理盐水. 计数自第 1 次给药后 15 min 内 (即结扎冠脉后 18 min 内) VE 数目, VT 及 VF 发生率及持续时间. 结果见表 3. CMT 可明显减少 VE 数目 ($P < 0.01$). CMT 对 ST 段抬高无改善; 对照组及给药组心律失常开始时间也无差别 (分别为 3.2 ± 1.6 min 及 3.1 ± 1.1 min); 但对照组心律失常持续时间为 12.5 ± 3.0 min, 给药组为 8.5 ± 3.2 min, 二者差异显著 ($P < 0.02$); 对照组 10 鼠全部出现心律失常, 给药组 10 鼠中有 2 鼠始终未出现心律失常. 本实验中还观察到 CMT 可明显减慢心率, iv CMT 前为 364 ± 35 次/min, 给 CMT 后立即为 319 ± 34 次/min ($P < 0.01$).

对离体兔心房 ERP 的影响 家兔 11 只, 体重 2.3 ± 0.5 kg, 制备左心房标本⁽³⁾, 以成对刺激法测定 ERP⁽⁴⁾. 待标本稳定 40 min 后, 每隔 5 min 测 1 次, 如 3 次数值恒定, 即作为给药前 ERP (218 ± 29 ms, $N = 11$), 然后加入 CMT, 最终浓度为 $0.225 \text{ mg}/\text{ml}$, 给药后 2, 5, 10, 15 min 测定 ERP, 11 只标本中有 9 只, 于第一次加 CMT 后 15 min, 再加 CMT 一次, 使最终累积浓度达 $0.45 \text{ mg}/\text{ml}$, 依同法测定再次加药后 ERP. 将给药后各个时间 ERP 均值与给药前比较. 结果见表 4. CMT 0.225 及 $0.45 \text{ mg}/\text{ml}$ 均可明显延长 ERP, 而对心房收缩力无明显影响. 冲洗标本后 5-10 min, ERP 恢复至或略短于原水平; 再加

Table 3. Effects of iv cimetidine (60 mg/kg at 3 and 6 min after ST elevation@) on arrhythmia induced by coronary occlusion in rats. N = 10. $\bar{x} \pm SD$

	Ventricular ectopic beats@@	Ventricular tachycardia		Ventricular fibrillation	
		Rats	Duration (s)	Rats	Duration (s)
Control	304 ± 230	10/10	86 ± 122	4/10	92 ± 138
Cimetidine	69 ± 71***	7/10	8 ± 9	1/10	2.0

@ST elevated immediately after occlusion, @@during 18 min after occlusion. ***P < 0.01

Table 4. Effects of cimetidine on the effective refractory period of isolated rabbit atria.

Cimetidine (mg/ml)	Atria	Effective refractory period (ms) $\bar{x} \pm SD$				
		0 min	2 min	5 min	10 min	15 min
0.225	11	218 ± 29	230 ± 26***	233 ± 24***	238 ± 25***	240 ± 26***
0.45	9	219 ± 27	242 ± 27***	247 ± 27***	254 ± 27***	258 ± 28***

*** P < 0.01 (compared with 0 min)

入乙酰胆碱 0.01 或 1 mM, ERP 明显缩短, 表明所试标本反应良好.

讨 论

文献报道 CMT 可提高哇巴因致猫心停搏的剂量, 并认为这种作用是中枢性的⁽¹⁾. 本实验证明 CMT 除可对抗哇巴因对豚鼠心脏的毒性外, 还可对抗多种其他类型实验性心律失常. 临床用 iv CMT 一次 200 mg⁽⁵⁾, 按体表面积折算, 约相当于大鼠用量 160, 豚鼠 90, 家兔 41 mg/kg; 本实验中除用于对抗豚鼠哇巴因性心律失常的用量(3.75 mg/kg·min⁻¹)甚大外, 其他实验动物用量均接近或小于临床用量.

由于 CMT 对多种不同机制引起的心律失常模型有拮抗作用, 尤以拮抗与 Na⁺ 快通道相关的乌头碱性心律失常作用显著; 较高浓度又能延长离体兔心房 ERP; 而对与中枢交感张力有关的哇巴因性心律失常⁽⁶⁾则拮抗作用较

弱, 从而提示其抗心律失常作用除中枢机制外, 似不能排除对心肌的直接作用. 本实验观察到 CMT 可明显减慢大鼠心率, 这可能是阻断心脏 H₂ 受体所致⁽⁷⁾, 后者在 CMT 抗心律失常作用中所占地位尚有待探讨.

参 考 文 献

- 1 Somberg JC, Bounous H, Cagin J, Levitt B. *J Pharmacol Exp Ther* 1980 Aug; 214 (2):375
- 2 Selye H, Bajusz G, Grasso S, Mendell P. *Angiology* 1960 Oct; 11 (5):398
- 3 Levy JV. Isolated atrial preparation. In: Schwartz A, ed. *Methods in pharmacology*, vol 1. 1st ed. NY: Appleton-Century-Crofts, 1971: 97-100
- 4 Govier WC. *J Pharmacol Exp Ther* 1965 Apr; 148 (1):100
- 5 Boyce MJ, Balusubramanian V, Wareham K. *Br J Pharmacol* 1980 Sep; 70 (1):157
- 6 Gillis RA, Quest JA. *Pharmacol Rev* 1979 Mar; 31 (1):19
- 7 Powell JR, Brody MJ. *J Pharmacol Exp Ther* 1976 Jan; 196 (1):1

ANTI-ARRHYTHMIC ACTION OF CIMETIDINE

FU Shao-xuan, LI Yun-shan

(Department of Pharmacology, Hebei Medical College, Shijiazhuang 050017)

ABSTRACT In anesthetized rats, cimetidine (CMT) 120 mg/kg iv significantly increased the doses of aconitine required to induce arrhythmia and death; the incidence of ventricular fibrillation and mortality due to iv CaCl_2 144 mg/kg were decreased by CMT 60 and 120 mg/kg iv. The arrhythmias induced by iv BaCl_2 240 $\mu\text{g}/\text{min}$ and by coronary occlusions in rats were also counteracted by iv CMT 75 and 120 mg/kg, respectively.

In anesthetized rabbits, iv CMT 37.5 mg/kg delayed the onset of ventricular ectopic beats and shortened the total duration of arrhythmia induced by iv ad-

renaline 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

The doses of ouabain necessary to induce ventricular extrasystole and death were elevated by iv CMT 3.75 mg/kg·min⁻¹ in anesthetized guinea pigs.

The effective refractory period (ERP) of isolated rabbit left atria was prolonged significantly by CMT 0.225 and 0.45 mg/ml without affecting myocardial contractility.

KEY WORDS cimetidine; arrhythmia; aconitine; ouabain; epinephrine; CaCl_2 ; coronary ligation; effective refractory period of atria