

亚硒酸钠抗心律失常的作用

唐风珍 郭季安 赵伟光 唐淑媛 谢永君* 李贵民

(辽宁省医学科学院基础医学研究所, 沈阳 110006)

提要 一次 iv Na_2SeO_3 2 mg/kg 提高哇巴因致豚鼠室早的阈剂量, 但对乌头碱, BaCl_2 所致心律失常及心搏停止的阈剂量均无明显影响。然而, ip Na_2SeO_3 1 mg/

kg/d \times 5 d 提高乌头碱, 哇巴因及 BaCl_2 致大鼠和豚鼠心律失常及心停的阈剂量。 Na_2SeO_3 抗哇巴因致心律失常的作用与 iv 利多卡因的作用相似, 对氯仿致小鼠心律失常无明显影响。

关键词 亚硒酸钠; 心律失常; 乌头碱; 哇巴因; 氯化钡; 氯仿

1982年6月15日收稿 1982年12月28日修回

* 辽宁省人民医院

Na_2SeO_3 预防克山病⁽¹⁾, 治疗冠心病⁽²⁾ 和防止实验性心肌梗塞⁽³⁾ 已有报道. 本研究室曾研究了 Na_2SeO_3 对心脏血流动力学⁽⁴⁾ 及心脏肌力效应的影响⁽⁵⁾. 本实验观察 Na_2SeO_3 对乌头碱、哇巴因、 BaCl_2 和氯仿致实验性心律失常的影响.

方法与结果

对乌头碱致大鼠心律失常的影响 大鼠30只, 体重 $255 \pm (\text{SD})20 \text{ g}$, ♀ ♂ 兼用. 按体重和性别分为3组: (A) 盐水组 ip 给予同容量盐水; (B) iv Na_2SeO_3 2 mg/kg; (C) ip Na_2SeO_3 1 mg/kg/d $\times 5 \text{ d}$. 各鼠均 ip 戊巴比妥钠 50 mg/kg 麻醉. 给 Na_2SeO_3 后 25 min 用微量输液器在颈静脉 iv 0.001% 乌头碱 2 $\mu\text{g}/\text{min}$. 示波器 (VC-45) 监视, ECG II 导记录室早 (VP)、室速 (VT)、室扑或颤 (VF) 及心搏停止 (HA) 的出现时间, 计算剂量的提高⁽⁶⁾. 结果如图 1 所示. B 组对乌头碱所致心律失常无明显影响. C 组提高乌头碱致大鼠 VP, VT, VF 和 HA 的用量分别为 110%, 91%, 81% 和 100%.

对哇巴因致豚鼠心律失常的影响 豚鼠36

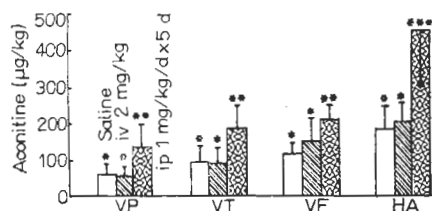


Fig 1. Effects of iv and ip Na_2SeO_3 on aconitine-induced ventricular arrhythmias in rats. VP: V. premature, VT: V. tachycardia, VF: V. fibrillation, HA: Heart arrest. * $p > 0.05$; ** $p < 0.05$; *** $p < 0.01$

Tab 1. Effects of iv or ip Na_2SeO_3 on ouabain-induced arrhythmias

	Guinea pigs	Dosage of ouabain ($\bar{x} \pm \text{SD}$) $\mu\text{g}/\text{kg}$			
		VP	VT	VF	HA
ip saline	10	176 \pm 31*	233 \pm 62*	272 \pm 48*	307 \pm 58*
iv Na_2SeO_3 2 mg/kg	10	233 \pm 60**	262 \pm 55*	312 \pm 47*	346 \pm 48*
ip Na_2SeO_3 1 mg/kg/d $\times 5 \text{ d}$	10	231 \pm 38***	272 \pm 36*	328 \pm 50***	369 \pm 49**
iv Lidocaine 1 mg/kg	6	237 \pm 38***	296 \pm 48*	341 \pm 55***	368 \pm 61*

* $p > 0.05$; ** $p < 0.05$; *** $p < 0.01$

只, $324 \pm 74 \text{ g}$, ♀ ♂ 不拘. 按体重性别分为4组: (A) 盐水组; (B) iv Na_2SeO_3 2 mg/kg; (C) ip Na_2SeO_3 1 mg/kg/d $\times 5 \text{ d}$; (D) 利多卡因组. ip 乌拉坦 1.2 g/kg 麻醉. 方法及指标同上. 前三组均在给药 (或盐水) 25 min 后开始 iv 0.005% 哇巴因 5 $\mu\text{g}/\text{min}$ 直至 HA. D 组于 iv 利多卡因 1 mg/kg 后立即 iv 哇巴因, 10 min 后再次 iv 同量利多卡因. 结果见表 1. 一次 iv Na_2SeO_3 提高哇巴因致室早的阈剂量, 但对其它类型心律失常均无明显影响. iv 1 mg/kg/d $\times 5 \text{ d}$ 组能明显提高哇巴因致 VP, VF 和 HA 阈剂量. 1 mg/kg/d $\times 5 \text{ d}$ 组抗哇巴因致心律失常作用与利多卡因类似, Na_2SeO_3 还能延长 HA 时间.

对 BaCl_2 致大鼠心律失常的影响 大鼠 18 只, $250 \pm 25 \text{ g}$, ♀ ♂ 兼用, 按体重和性别分为3组: (A) 盐水组; (B) 一次给 Se 组; (C) 1 mg/kg/d $\times 5 \text{ d}$ 组. 方法同前. iv 0.5% BaCl_2 0.3 ml/min. 结果见表 2, C 组明显提高 BaCl_2 致大鼠 VP 和 HA 阈剂量. B 组则作用不明显.

对氯仿致小鼠心律失常的影响 小鼠 40 只, $28 \pm 3 \text{ g}$, 均为 ♂ 性, 按体重分为 4 组: (A) ip Na_2SeO_3 0.5 mg/kg/d $\times 4 \text{ d}$, 0.5 h 后实验; (B) ip 生理盐水 0.1 ml/kg; (C) ip Na_2SeO_3 1.0 mg/kg/d $\times 4 \text{ d}$, 0.5 h 后实验; (D) ip 生理盐水 0.2 ml/kg. 于 10 ml 注射器针管顶部充装 2 ml 容积脱脂棉, 吸入氯仿使棉花全部浸湿为准, 将过多的氯仿推出, 然后抽出针芯, 将小鼠面罩密接于针管上, 吸入氯仿, 示波器监视, ECG II 导记录 VP, VT, VF 和 HA 的出现时间. 结果表明 Na_2SeO_3 对小鼠吸入氯仿所致各种类型心律失常出现时间无延长作用.

Tab 2. Effects of iv or ip Na_2SeO_3 on BaCl_2 -induced arrhythmias, 6 rats/group

Na_2SeO_3	Dosage of BaCl_2 (mg/kg) $\bar{x} \pm \text{SD}$			
	VP	VT	VF	HA
—	12 ± 3*	33 ± 6*	41 ± 5*	48 ± 4*
iv 2 mg/kg	12 ± 2*	35 ± 5*	39 ± 7*	47 ± 7*
ip 1 mg/kg/d × 5 d	21 ± 8**	38 ± 3*	44 ± 4*	56 ± 3***

*p > 0.05; **p < 0.05; ***p < 0.01

讨 论

实验表明, 一次 iv Na_2SeO_3 2 mg/kg 仅对哇巴因致豚鼠 VP 有对抗作用, 少量(1 mg/kg) 5 次给 Se 对乌头碱、哇巴因和 BaCl_2 所致心律失常均有明显对抗作用, 并显著延长 HA 时间。可能由于 Na_2SeO_3 需在体内代谢后才产生抗心律失常作用的结果。本实验所见与采用不同方法, 不同剂量的 Na_2SeO_3 防治克山病的效果不同的临床观察⁽¹⁾相偶合, 是值得探讨的。

乌头碱致心律失常是由于提高心肌细胞膜快速 Na^+ 内流, 促进除极, 加速起搏点自律性, 缩短不应期所致⁽⁷⁾。而 BaCl_2 能降低膜对 K^+ 的通透性, 减慢复极速变, 导致多源性异位节律⁽⁸⁾; 哇巴因诱发心律失常则是由于抑制 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ 交换, 兴奋 $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ 交换, 导致细胞内 Na^+ 增多, K^+ 减少所致⁽⁷⁾。 Na_2SeO_3 对上述三种心律失常模型均有对抗作用, 并有戊脉安样抗 Ca^{2+} 所致正性肌力作用⁽⁵⁾, 表明 Na_2SeO_3 的抗心律失常作用是复杂的, 可能与其改变膜对 Na^+ , K^+ , Ca^{2+} 的转运, 从而影响膜的电生理特性有关。氯仿诱发小鼠心室纤颤的机制尚未

阐明, 可能与植物神经及其递质的释放或对心肌直接作用有关⁽⁹⁾, Na_2SeO_3 与利多卡因⁽¹⁰⁾相似对氯仿所致心律失常亦无明显对抗作用。

Na_2SeO_3 提高乌头碱, 哇巴因及 BaCl_2 致大鼠和豚鼠的 HA 阈剂量, 可能与其增加心肌抗乏 O_2 能力⁽¹¹⁾或硒的抗氧化作用有关⁽¹²⁾。

Na_2SeO_3 抗心律失常作用研究, 国内外尚无报道, 本实验观察 Na_2SeO_3 对 4 种实验性心律失常的影响, 证明有抗心律失常作用, 深入研究是有意义的。

参 考 文 献

- 1 西安医学院克山病研究室. 中华医学杂志 1977 年 8 月; 59 (8):457
- 2 Frost DV, Lish PM. *Annu Rev Pharmacol* 1975; 15 : 278
- 3 Николаев СМ, Кудрин АН, Кактурский ЛБ. *Фармакол и токсикол* 1976 Сент; 39 (5):571
- 4 郭季安、李贵民、赵伟光、唐风珍、张 晓、张春元. 中国药理学报 1981 年 6 月; 2 (2):93
- 5 郭季安、唐风珍、李贵民、赵伟光. 同上 1982 年 3 月; 3 (1):25
- 6 查 力、钱家庆、吕富华. 同上 1981 年 3 月; 2(1):26
- 7 桥本敬太郎. 呼吸と循环 1978 年 10 月; 26(10): 981
- 8 Shibata J. *J Pharmacol Exp Ther* 1973 Feb; 185 (2) : 418
- 9 Lawson JW. *Ibid* 1968 Mar; 160 (3) : 22
- 10 张宝恒. 抗心律失常药的筛选方法及其评价. 中国药理学会心血管药理学委员会编. 药理学进展心血管药理分册. 第一版. 北京: 人民卫生出版社, 1981:144
- 11 Aviado DM, Drimal J, Watanabe T, Lish PM. *Cardiology* 1975 Jun; 60 (3) : 113
- 12 Tappel AL. *Fed Proc* 1965 Jan; 24 (1) : 73

Acta Pharmacologica Sinica

1983 Dec; 4 (4) : 244-247

ANTI-ARRHYTHMIC EFFECTS OF SODIUM SELENITE

TANG Feng-zhen, GUO Ji-an, ZHAO Wei-guang, TANG Shu-yuan, XIE Yong-jun, LI Gui-min (Institute of Basic Medical Sciences, Liaoning Academy of Medical Sciences, Shenyang 110006)

ABSTRACT The effects of Na_2SeO_3 on aconitine-, ouabain-, BaCl_2 - and chloroform-induced arrhythmias were studied. Na_2SeO_3 2 mg/kg iv elevated the threshold doses of ouabain neces-

sary to induce ventricular premature beats in guinea pigs but had no protective effects on aconitine- or BaCl_2 -induced arrhythmias in rats. After ip 1 mg/kg/d × 5 d the threshold

doses of aconitine, ouabain and BaCl_2 to induce various kinds of arrhythmias and heart arrest were increased. Na_2SeO_3 did not influence the chloroform-induced arrhythmia in mice. The effect of multiple doses of Na_2SeO_3 on ouabain-

arrhythmias seems to resemble that of lidocaine.

KEY WORDS sodium selenite; arrhythmia; aconitine; ouabain; BaCl_2 ; chloroform

* * * * *