

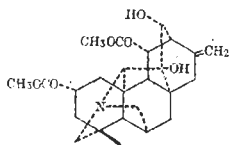
# 关附甲素的抗心律失常作用

陈维洲 董月丽 张月芳 丁光生 (中国科学院上海药物研究所, 上海200031)

**提要** 关附甲素是关白附子中的一种新生物碱。它能显著减低  $\text{CaCl}_2$  引起大鼠室颤发生率和死亡率, 并对抗北草乌头碱诱发大鼠心律失常。关附甲素增加哇巴因诱发豚鼠室早、室颤和心脏停搏的用量和提高猫电刺激的致室颤阈值。关附甲素引起的心率减慢作用, 不是由于迷走神经兴奋或  $\beta$  受体阻滞。它降低离体豚鼠心率、心缩振幅和冠脉流量。小鼠 iv  $\text{LD}_{50}$  为 134 mg/kg。

**关键词** 关附甲素; 抗心律失常药; 氯化钙; 北草乌头碱; 哇巴因; 心室纤颤

关白附子为 *Aconitum coreanum* (Levl.) Raipaics 黄花乌头的块根, 民间用来祛风、燥湿、化痰和止痛。关白附子提取物 Aconi B-1 有缩小狗结扎冠状动脉引起的心梗范围和缩短心律失常的时间。我所植化室从关白附子中分得一个新的白色菱状结晶生物碱, 命名为关附甲素(guan-fu base A)<sup>(1, 2)</sup>。



我们试验了它的抗心律失常效果。

## 药 物

北草乌头碱 (beiwutine, 简称 BA) 是较乌头碱诱发心律失常为强的一个新生物碱<sup>(3)</sup>, 由本所植化室供给。

关附甲素用稀 HCl 溶解后再用生理盐水稀释。

戊脉安 (verapamil, 简称 Ver) 由天津医药工业研究所合成赠送。

哇巴因 (ouabain) 由上海药品检验所赠送药检用标准品。

常咯啉由上海第十六制药厂合成。

## 方法和结果

**对  $\text{CaCl}_2$  诱发大鼠心律失常的影响** ♂ 大鼠 44 只, 体重  $172 \pm (\text{SD}) 13 \text{ g}$ , 用戊巴比妥钠 ip 麻醉。分为 iv Ver 或关附甲素试药组和生理盐水对照组。给药后 5 min, 快速 (5 s) iv 10%  $\text{CaCl}_2$  130 mg/kg, 观察 II 导程 ECG 变化。

结果见表 1。对照组 12 只大鼠, iv  $\text{CaCl}_2$  后迅速发生室颤, 11/12 鼠于 1-2 min 内死亡。Ver 的剂量是参照文献<sup>(4)</sup>的有效量 2.0 和 3.8 mg/kg, 给药后 5 min 大鼠心率分别降低 16 和 32%。Ver 2.0 mg/kg 组 2/8 鼠发生死亡, 而 3.8 mg/kg 组无一死亡。Iv 关附甲素 20 和 30 mg/kg 后亦出现心率减慢, 分别降低 25 和 28%, 同样可减低  $\text{CaCl}_2$  引起室颤和死亡的发生率。

以上结果表明, 关附甲素有与戊脉安相似的对抗  $\text{CaCl}_2$  引起心律失常的作用。

**对 BA 诱发大鼠心律失常的影响** 大鼠 65 只, 体重  $183 \pm 30 \text{ g}$ , ♀ ♂ 兼用, 戊巴比妥钠 ip 麻醉。对照组和不同剂量试药组均为 5 鼠。Iv 生理盐水或试药后 2 min, 用微量泵恒速从股静脉输注 BA 液 0.11 ml (1.1  $\mu\text{g}/\text{min}$ ), 连续监视 ECG, 一俟出现室性早搏, 立即停止输注, 计算诱发心律失常所需要的 BA 用量。试

Tab 1. Effects of iv verapamil or guan-fu base A pretreatment on iv  $\text{CaCl}_2$  (130 mg/kg)-induced arrhythmias in rats. HR = Heart rate, VF = Ventricular fibrillation

	Rats	HR at 5 min	Ectopic beats	VF	Rats died
Control	12	0	10/12	12/12	11
Verapamil					
2.0 mg/kg	8	-16%	2/8	2/8	2
3.8 mg/kg	8	-32%	1/8	1/8	0
Guan-fu base A					
20 mg/kg	8	-25%	6/8	4/8	4
30 mg/kg	8	-28%	2/8	1/8	0

药取 3 或 4 个剂量组, 测得每一剂量组较对照组 BA 平均用量提高的%, 求出该药使 BA 用量增加 50% 时的剂量称为  $\text{ED}_{50}$ 。

Iv 关附甲素 (2.5, 5, 10 和 20 mg/kg) 和常咯啉 (1.25, 2.5 和 5 mg/kg, 均增加 BA 用量, 经回归分析呈正相关 ( $r = 0.99$  和  $0.98$ )。关附甲素和常咯啉的  $\text{ED}_{50}$  分别为 9 和 3 mg/kg (见图 1)。Ver 1, 2 和 4 mg/kg 三个剂量组, BA 的剂量分别为  $13.1 \pm 2.2$ ,  $14.2 \pm 1.5$  和  $13.7 \pm 1.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ , 虽较对照组  $12.0 \pm 1.5 \mu\text{g}/\text{kg}$  稍有增加, 但均不显著。若再增加 Ver 剂量至 8 mg/kg, 对 ECG 有明显改变, 也不能提高 BA 的剂量。

另 20 只大鼠, 体重  $176 \pm 16 \text{ g}$ , 匀分为对照组和给药组。Iv 关附甲素 7 mg/kg 或生理盐水后 2 min, 一次静脉推注 BA  $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 。对照组

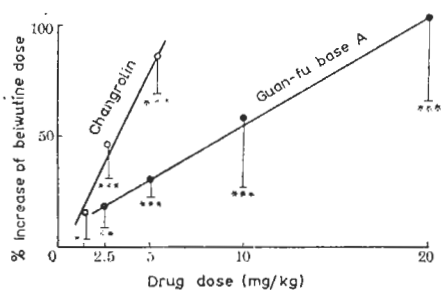


Fig 1. Effects of iv guan-fu base A and changrolin on beiwutine dose required to induce ventricular premature beats. Each point represents the mean of 5 rats,  $\bar{x} \pm \text{SD}$ . Compared with control \* $p > 0.05$ , \*\* $p < 0.05$ , \*\*\* $p < 0.01$

于注后  $2.2 \pm 0.5 \text{ min}$  均出现室早和室速, 观察 10 min 未见恢复。注入关附甲素后, 只有 3/10 大鼠出现室性早搏, 且延迟到 5 min 才发生。

结果表明, Ver 无明显对抗乌头碱型心律失常, 关附甲素有明显的对抗作用, 但效果不及常咯啉。

**对哇巴因诱发心律失常的影响** 豚鼠 18 只, 体重  $313 \pm 51 \text{ g}$ , 乌拉坦 ip 麻醉, ♀♂兼用, 从颈外静脉给药。对照组 iv 生理盐水后 5 min, 以  $3.3 \mu\text{g}/\text{min}$  输注哇巴因并监视 ECG 的变化。分别测定出现室早、室颤和心脏停搏时哇巴因的剂量。将给药组引起室早、室颤和停搏的哇巴因剂量与对照组相比较, 求出差异显著性。

结果见表 2。Iv 关附甲素 30 mg/kg 后即出现心率减慢, 由给药前  $300 \pm 66$  减为  $153 \pm 51 \text{ beats}/\text{min}$  ( $p < 0.01$ )。并能显著提高哇巴因致室早、室颤及停搏的剂量, 有对抗哇巴因对心脏的毒性。

**对猫电致室颤阈的影响** 乌拉坦 ip 麻醉猫 12 只, 体重  $2.3 \pm 0.3 \text{ kg}$ , 在人工呼吸下开胸暴露心脏, 将刺激电极置于心尖部(正极)与房室交界处左侧(负极), 连接方波刺激器恒流输出(刺激参数: 波宽 1 ms, 20 Hz,)刺激 10 s, 每隔 3 min 刺激一次, 逐次增加电流强度(mA)直至产生室颤(VF)。发生 VF 后(一般自动恢复为窦性, 个别用除颤复律)相隔 10 min 再行刺激。给药前两次的致室颤阈值(VFT)平均作为对照值, 然后 iv 不同剂量的关附甲素, 观察 VFT 的变化。

Tab 2. Effects of guan-fu base A (30 mg/kg, iv) pretreatment on ouabain ( $3.3 \mu\text{g}/\text{min}$ )-induced ventricular premature beats (VP), ventricular fibrillation (VF), cardiac arrest (CA) in guinea pigs ( $n = 9$ )

	Amount of ouabain ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) to produce		
	VP	VF	CA
Saline	$151 \pm 44$	$230 \pm 72$	$262 \pm 72$
Base A	$223 \pm 44$ ***	$310 \pm 70$ **	$364 \pm 81$ ***

\*\* $p < 0.05$ , \*\*\* $p < 0.01$

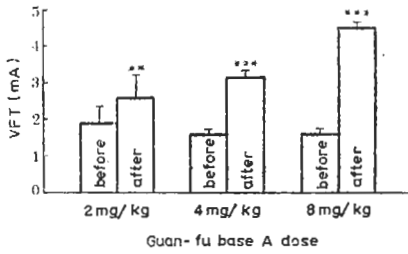


Fig 2. Effects of guan-fu base A on ventricular fibrillation threshold (VFT) induced electrically in cats. 4 cats/dose,  $\bar{x} \pm SD$ . \*\* $p < 0.05$ , \*\*\* $p < 0.01$

结果见图 2. Iv 关附甲素 2, 4 和 8 mg/kg, VFT 均有相应提高, 在给药后 30-60 min, VFT 又回复至给药前水平。

**对  $\beta$  肾上腺素受体的影响** 戊巴比妥钠 iv 麻醉猫 5 只, 体重  $2.9 \pm 0.5$  kg. 记录股动脉血压. 分离和切断两侧迷走神经. 待血压稳定后, iv 异丙肾上腺素  $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ , 以心率加快和血压下降为  $\beta$  受体效应指标, 同时观察 ECG 变化, 然后 iv 关附甲素 8 mg/kg, 血压下降 30-50 mm Hg, 3-5 min 趋回升. 给药前心率为  $204 \pm 23$  beats/min, 注后 2 min 降至  $123 \pm 19$  beats/min ( $-33\%$ ,  $p < 0.01$ ), 10 min 回至  $141 \pm 27$  beats/min, 观察 90 min 未恢复至原水平. ECG 的 P-R 间期由给药前  $74 \pm 19$  延长至  $96 \pm 5$  ms ( $+30\%$ ), 30 min 后渐趋回复. QRS 未见明显改变. 对异丙肾上腺素引起的心率加快和血压下降, 给关附甲素前后比较, 均无明显差异. 以上实验结果指出, 关附甲素有显著减慢心率作用, 不是由于迷走神经的兴奋和  $\beta$  受体阻滞引起的。

**对麻醉大鼠血压和 ECG 的影响** 戊巴比妥钠 ip 麻醉大鼠 5 只, 体重  $241 \pm 16$  g, 记录颈动脉血压, 描记 ECG II 导程. Iv 关附甲素 30 mg/kg, 注后血压下降 20-30 mm Hg, 5 min 后趋回升. 给药后 2 min, 心率由给药前  $432 \pm 83$  降至  $282 \pm 45$  beats/min ( $-34\%$ ),  $p < 0.01$ . 20 min 回复至  $366 \pm 61$  beats/min ( $-15\%$ ). ECG 的 P-R 间期延长 ( $+23\%$ ), 10 min 后渐趋回复, QRS 无明显改变。

### 对离体豚鼠灌流心脏的影响 Langendorff

氏法灌流豚鼠心脏, 记录心率、收缩振幅和冠脉流量. 从侧管一次注入药液, 观察 20 min 内各项指标的变化。

一次注入关附甲素 4 mg 后 2 min, 心率由给药前  $185 \pm 13$  ( $n = 6$ ) 减至  $114 \pm 18$  beats/min ( $-38\%$ ,  $p < 0.01$ ). 收缩振幅减低 ( $-33\%$ ) ( $p < 0.05$ ). 冠脉流量无改变. 观察 20 min, 心率仍明显减慢 ( $-25\%$ ), 心缩振幅已恢复至原水平, 而冠脉流量反而减少 ( $-27\%$ ).

**小鼠急性  $LD_{50}$**  ♂ 小鼠 24 只, 体重  $20.2 \pm 1.3$  g, 分 4 个剂量组, 相邻剂量比为 0.9, 尾 iv 一次观察 3 d 内的死亡数. 用机率单位法<sup>(5)</sup> 求出  $LD_{50}$  为 134 mg/kg, 95% 可信限为 116-154 mg/kg.

### 讨 论

关附甲素中含有次乌头碱和关附甲素等生物碱<sup>(1)</sup>, 次乌头碱是  $C_{19}$  同属乌头碱的类型, 也诱发心律失常<sup>(3)</sup>, 而关附甲素是  $C_{20}$  二萜生物碱七元环异叶乌头素 (hetisine) 类型<sup>(2)</sup>, 可对抗乌头碱型心律失常. 迄今文献尚未报道这类生物碱有抗心律失常作用. 关附甲素药理作用的发现, 为寻找抗心律失常药提供新的线索。

乌头碱诱发心律失常的机制是促进细胞  $Na^+$  内流, 而导致自发性节律<sup>(6)</sup>. 在小鼠乌头碱模型中, 发现减少细胞  $Na^+$  内流的药物如奎尼丁、双异丙吡胺等, 对抗心律失常效果较好, 而心得宁、乙胺碘呋酮和戊脉安无效<sup>(7)</sup>. 本实验也证实 Ca 拮抗剂戊脉安不能对抗乌头碱型心律失常, 而关附甲素则有效, 提示关附甲素可能是减少细胞  $Na^+$  内流的一类物质. 关附甲素与戊脉安一样有明显对抗  $CaCl_2$  产生的心律失常, 但  $CaCl_2$  的模型来筛选  $Ca^{++}$  拮抗剂的专一性不强<sup>(8)</sup>, 为此, 关附甲素是否具有  $Ca^{++}$  拮抗作用尚待证实。

关附甲素引起麻醉大鼠、豚鼠和猫窦性心动过缓, 延长 P-R 间期, 而不影响 QRS, 对离体豚鼠心脏同样减慢心率, 表明关附甲素有降

低窦房结的自律性和延缓房室传导,可能对室上性心动过速也有效。

**致谢** 本所植化室王洪诚同志提供关附甲素,朱任宏教授提供宝贵意见。

本工作结束后,见到后德辉等在南京药学院学报发表关附甲素对实验性心律失常的作用。

### 参 考 文 献

1 高宏瑾、岳凤仙、朱任宏. 药学学报 1966年3月; 13(3):186

- 2 刘静涵、王洪诚、高耀良、朱任宏. 中草药 1981年3月; 12(3):1
- 3 董月丽、陈维洲、丁光生. 中国药理学报 1981年9月; 2(3):173
- 4 Lynch JJ, Rahwan RG, Witiak DT. *J Cardiovasc Pharmacol* 1981 Jan/Feb; 3(1): 49
- 5 Finney DJ. *Probit analysis*. 2nd ed. London: Cambridge U Press, 1952
- 6 Peper K, Trautwein W. *Pfluegers Arch* 1967 Sep; 296(4):328
- 7 Winslow E. *Br J Pharmacol* 1980; 71(2):615
- 8 Cuparencu B, Ticsa I, Csutak V, Sandor VI, Barzu T, Safta L, Dam DT. *Agressologie* 1978 May; 19(6):367

*Acta Pharmacologica Sinica* 1983 Dec; 4(4): 247-250

## ANTI-ARRHYTHMIC EFFECTS OF GUAN-FU BASE A

CHEN Wei-zhou, DONG Yue-li, ZHANG Yu-fang, DING Guang-sheng

(Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031)

**ABSTRACT** Guan-fu base A is a new alkaloid isolated from the tuber of *Aconitum coreanum* in our institute. Pretreatment of rats with guan-fu base A 20 or 30 mg/kg iv significantly reduced the incidence of ventricular fibrillation induced by  $\text{CaCl}_2$  130 mg/kg and reduced the mortality as well. This alkaloid, iv 2.5-20 mg/kg 2 min previously in anesthetized rats, increased the amount of beiwutine necessary to produce cardiac arrhythmias. Guan-fu base A 30 mg/kg iv increased markedly the ouabain doses to cause ventricular premature beats, ventricular fibrillation and cardiac arrest in anesthetized guinea pigs. The ventricular fibrillation threshold to electrical stimulation was

elevated in anesthetized cats by given guan-fu base A 2-8 mg/kg iv. Guan-fu base A produced a bradycardia even after vagotomy and did not block the isoproterenol-induced tachycardia and hypotension in cats.

In Langendorff's guinea pig hearts, guan-fu base A (4 mg) caused a 32% reduction of heart rate and a 27% reduction of coronary flow, a 33% diminution of the amplitude of cardiac contraction.

**KEY WORDS** guan-fu base A; anti-arrhythmia agent;  $\text{CaCl}_2$ ; beiwutine; ouabain; ventricular fibrillation