

梧酰苯胺在大鼠的首次通过效应

颜寿琪、刘瑞林¹、王 竞、竺心影 (上海医科大学药学院药理教研室, 上海 200032)

提要 以电刺激左心室致颤阈 (EVFT) 为指标研究了 Gal 和 Lid 自 imv 的首次通过效应及影响因素。结果表明, Gal 和 Lid 一样有显著的首次通过效应。预先用 CCl₄ 和氯霉素处理的大鼠, 两药的首次通过效应明显减弱, 而用苯巴比妥钠处理后, 两药的首次通过效应则大大增强。本结果为临床正确使用 Gal 和 Lid 提供了实验依据。

关键词 梧酰苯胺 (N-(β-二乙胺乙基)-N-邻甲苯基-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺马来酸盐); 心室纤颤阈; 利多卡因; 四氯化碳中毒; 苯巴比妥; 氯霉素

梧酰苯胺 (gallanilide, Gal), 化学名为 N-(β-二乙胺乙基)-N-邻甲苯基-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺马来酸盐⁽¹⁾, 经动物⁽²⁾和临床试验⁽³⁾均证明有抗心律失常作用。但给药途径对疗效和毒性影响颇大。在大鼠乌头碱模型中, 灌胃 (ig) 的有效量比 iv 有效量大 22 倍, 而 iv 的急性毒性 (LD₅₀) 比 ig 的大 17 倍。在临床使用中, 5 例室性心动过速者经 iv Gal 100-200 mg 后完全恢复窦性节律, 5 例早搏者口服 (po) 600-1200 mg/d, 仅 1 人有效。这些结果提示, po Gal 可能有与 lidocaine (Lid) 一样的首次通过效应。本文以 EVFT (Elevation of ventricular fibrillation threshold) 为指标研究 Gal 的首次通过效应及影响因素, 以指导临床应用。

方法与结果

Gal, 由刘贻孙等合成, mp 132-4°C。

大鼠 100 只, 体重 152±SD 14 g, 随机分组, 每组 10 鼠, ♀♂ 各半。参照电致颤法^(4,5), ip 乌拉坦 1.0 g/kg, 麻醉后在人工呼吸下开胸, 将方波刺激器的正极夹于心尖, 负极夹于左心室外膜, 相距 0.5 cm。施以波宽 0.5 ms、频

率 40 Hz 的电刺激, 在 20 s 内连续递增刺激电压, 求得 EVFT。

对照组 4 组大鼠分别肠系膜静脉恒速注射 (imv) 或股静脉恒速注射 (ifv) Gal 1.0 mg/(kg·min) 和 Lid 2.5 mg/(kg·min)。在 30 min 内, 每隔 5 min 测定 EVFT 一次。随着药物剂量的递增, EVFT 也相应提高 (表 1)。用直线回归方法算出回归方程, 经方差分析得出回归非常显著 (p<0.01), 各点偏直线不显著 (p>0.05)。同时分别算出两药 imv 和 ifv 相同剂量的 EVFT 比值。

实验结果表明, Lid imv 的 EVFT 仅为 ifv 相同剂量的 32%, Gal 为 39%, 两药均有显著的首次通过效应。按回归方程式计算两药间的等效剂量, Gal 的作用强度为 Lid 的 3.22±SD 0.21 倍。

CCl₄ 组 两组大鼠 ip CCl₄ 1 g/kg, 经 24 h 后, 一组大鼠 imv Gal 1 mg/(kg·min), 另一组大鼠 imv Lid 2.5 mg/(kg·min)。经 CCl₄ 破

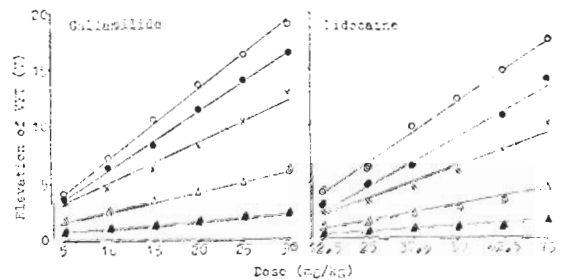


Fig 1. Effect of pretreatment with CCl₄, chloramphenicol or phenobarbital on dose-ventricular fibrillation threshold (VFT) relationship of intra-mesenteric vein injection (imv) of gallanilide 1 mg/(kg·min) or lidocaine 2.5 mg/(kg·min), 10 rats/group. (O) Pretreatment with ip CCl₄ 1 g/kg 24 h before experiment. (●) ifv gallanilide or lidocaine. (x) Pretreatment 1 h previously with ip chloramphenicol 60 mg/kg. (Δ) imv gallanilide or lidocaine. (▲) Pretreatment with ip phenobarbital 60 mg/kg qd × 7 d before experiment.

1986年9月12日收稿 1987年5月4日接受

¹ 上海医科大学药理专业 78 届毕业生现在天津市血液病研究所。

Tab 1. Effects of iv infusion of gallanilide (Gal) 1 mg/(kg·min) and lidocaine (Lid) 2.5 mg/(kg·min) via either mesenteric vein (imv) or femoral vein (ifv) on ventricular fibrillation threshold (VFT) induced electrically. 10 rats/group, $\bar{x} \pm SD$. All the p values were < 0.01 vs imv.

Elevation of ventricular fibrillation threshold (V)						
Gallanilide (mg/kg)	5	10	15	20	25	30
imv	1.6±0.5	2.5±0.6	3.4±0.8	4.1±1.0	5.1±0.9	6.1±1.1
ifv	3.6±0.7	6.4±0.6	8.3±0.9	11.4±2.1	14.0±0.4	16.4±1.3
VFT(imv)/VFT(ifv)	0.44±0.07	0.39±0.08	0.41±0.09	0.36±0.05	0.36±0.04	0.37±0.06
Lidocaine (mg/kg)	12.5	25	37.5	50	62.5	75
imv	0.96±0.13	1.5±0.2	2.1±0.3	2.7±0.3	3.5±0.4	4.5±0.3
ifv	3.0±0.6	4.7±0.8	6.5±0.7	8.0±0.6	10.9±0.9	14.1±0.9
VFT(imv)/VFT(ifv)	0.32±0.06	0.32±0.05	0.32±0.05	0.34±0.05	0.32±0.04	0.32±0.03

坏肝细胞后, 两药的 EVFT 均显著增加, 分别为对照组的 3 倍和 4.3 倍。

苯巴比妥组 两组大鼠 ip 苯巴比妥 60 mg/kg, qd × 7 d, 于 d 8 分别 imv Gal 和 Lid。经苯巴比妥处理后, 两药的 EVFT 显著降低, 均为对照组的 39%。

氯霉素组 两组大鼠 ip 氯霉素 60 mg/kg, 60 min 后, 分别 imv Gal 和 Lid, 两药的 EVFT 均明显提高, 分别为对照组的 2 倍和 2.2 倍 (图 1)。

讨 论

本文以 EVFT 为指标, 测得 Lid imv 的 EVFT 仅为 ifv 相同剂量的 32%。这一结果与口服 Lid 250-300 mg 仅有剂量的 35% 到达血液循环系统的结果^(6,7)相吻合。这表明以 EVFT 作为观察首次通过效应是可行的。Gal imv 的 EVFT 为 ifv 相同剂量的 39%。Gal 和 Lid 一样, 也有显著的首次通过效应。

CCl₄ 中毒剂量能造成大鼠肝小叶中央性肝细胞急性坏死。此作用在 12-36 h 达到高峰。用 CCl₄ 中毒剂量处理后 24 h, imv Gal 和 Lid 的首次通过效应大大减弱, 两药的 EVFT 分别为对照组的 3 倍和 4.3 倍, 且 imv Gal 和 Lid 的 EVFT 明显高于正常大鼠 ifv Gal 和 Lid 相同剂量的 EVFT。这提示, 患有急性肝功能损

害的患者, 应谨慎使用 Gal 和 Lid。

连续 7 d 给予大鼠 ip 苯巴比妥后, 肝微粒体内的药酶活性大大增加, Gal 和 Lid 在肝中的代谢速率大大加快, imv 两药的 EVFT 明显下降, 均为对照组的 39%。药酶抑制剂氯霉素能使两药在肝中的代谢速率减慢, EVFT 分别为对照组的 2.0 倍和 2.3 倍。实验结果提示, 在临床联合用药时, 必须注意药酶诱导剂和抑制剂的相互作用而影响 Gal 和 Lid 的疗效和毒性。

参 考 文 献

- 1 刘贻孙、侯雪龙. 抗心律失常药 603 化学结构的探讨和合成. 上海第一医学院学报 1981; 8: 188
- 2 竺心影、颜寿琪、江明华, 等. 603 抗心律失常作用的实验研究. 同上 1982; 9: 251
- 3 邓伟南、刘贻孙. 三甲氧基苯甲酰胺衍生物(603)治疗主动异位性心律失常 18 例疗效和初步分析. 新药与临床 1982; 1: 5
- 4 江文德、张安中、褚云鸿、张昌绍. 酒石酸锑钾对麻醉兔电致心室颤动的影响. 生理学报 1963; 26: 172
- 5 徐端正、张云扬、沈淑英、宋国秀. 常咯啉与其他抗心律失常药合并应用对电刺激家兔左心室致颤阈的影响. 同上 1980; 32: 44
- 6 Boyes RN, Scott DB, Jebson PJ, Godman MJ, Julian DG. Pharmacokinetics of lidocaine in man. *Clin Pharmacol Ther* 1971; 12: 105
- 7 Stenson RE, Constantino RT, Harrison DC. Interrelationships of hepatic blood flow, cardiac output, and blood levels of lidocaine in man. *Circulation* 1971; 43: 205

Acta Pharmacologica Sinica 1988 Jan, 9 (1) : 77-79

First pass effect of gallanilide in rats

YAN Shou-Qi, LIU Rui-Lin, WANG Jing, ZHU Xin-Ying

(Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Shanghai Medical University, Shanghai 200032)

ABSTRACT The first pass effect of the new anti-arrhythmic compound gallanilide (*N*-(β -diethylaminoethyl)-*N*-tolyl-3,4,5-trimethoxybenzamide maleate) was compared with that of lidocaine. Intra-femoral or mesenteric vein infusion of gallanilide 5-30 mg/kg at a rate of 1 mg/(kg·min) elevated the ventricular fibrillation threshold by 3.6-16.4 V or 1.6-6.1 V, respectively. While in the case of lidocaine 12.5-75 mg/kg elevated the ventricular fibrillation threshold 3-14.1 and 0.96-4.5 V, respectively.

For rats poisoned with carbon tetrachloride or chloramphenicol, the first pass effect of both gallanilide and lidocaine decreased significantly. On the contrary, pretreatment with phenobarbital to induce hepatic microsomal enzymes resulted in a considerable increase of the first pass effect of both drugs. **KEY WORDS** gallanilide (*N*-(β -diethylaminoethyl)-*N*-tolyl-3,4,5-trimethoxybenzamide maleate); ventricular fibrillation threshold; lidocaine; carbon tetrachloride poisoning; phenobarbital; chloramphenicol