

中国药理学报 1988年3月; 9(2): 137-139

槐胺碱对犬心室纤颤阈值的影响

吴清华、龙怡道、姚陆远、罗伟、熊华峰、张景明、曾俭英

(江西医学院第二附属医院心血管病研究室, 南昌 330006)

摘要 本文用序贯性 R/T 刺激法测定心室纤颤阈值 (VFT), 发现 iv 槐胺碱 2 mg/kg, 可显著提高犬正常和急性缺血心脏的 VFT, 同时可使右心室有效不应期和 QT_c 明显延长。

关键词 槐胺碱; 心室纤颤阈值; 普萘洛尔; 阿托品

槐胺碱 (sophoramime, Sop) 系从豆科槐属植物苦豆子 (*Sophora alopecuroides* L.) 中提得的生物碱之一。化学结构相似的槐果碱 (sophocarpine) 和槐定碱 (sophoridine) 均有抗心律失常的作用^(1,2), 但 Sop 有无抗心律失常作用, 尚未见报道。本文以 VFT 作为心室易颤性的指标, 观察 Sop 对犬正常心脏和结扎冠脉左前降支 (LAD) 后 3 min 时急性缺血心脏以及双阻滞 (普萘洛尔加阿托品) 后 VFT 的影响。

材料与方法

Sop 由宁夏盐池制药厂从苦豆子中提取所得, 为纯制的黄色结晶。临用时用蒸馏水配制, 调整 pH 至 7.3。

杂种犬 29 只, ♀♂不拘, 体重 $14.8 \pm SD 2.3$ kg, 戊巴比妥钠 30 mg/kg 麻醉, 人工通气, 维持动脉血 $P_{O_2} = 10.5-15$ kPa, $P_{CO_2} = 4.5-6.0$ kPa, pH 7.35-7.45。切开左股动脉测量动脉压, 血压维持在 10-19 kPa, 肛温 37-39°C。(血压采取输液措施维持, 肛温采用空调机和电热毯维持)。经右股静脉插入双极起搏导管 (极宽 0.5 cm、极距为 3 cm) 至右心室尖部, 作为起搏和致颤之用, 导管的位置由心内电极描记的右室波形加以证实。于胸骨正中开胸, 切开心包, 充分暴露心脏, 在距 LAD 起始点之下 1 cm 处穿一丝线, 作暂时结扎血管之

用。阻断冠脉时, 该动脉供应的心肌呈紫色, 心外膜电图显示 ST 段明显抬高。

VFT 的测定 按序贯性 R/T 刺激法⁽³⁾, 稍加修改, 即只用两个连续额外脉冲刺激心室。采用国产 FD-1 型多功能程控刺激仪发放脉冲刺激, 通过电流放大器使致颤电流从 0-100 mA 可调, 脉宽固定为 4 ms。

VFT 的具体测定参照文献⁽³⁾进行。开始以 1 mA 为单位递增至 10 mA, 然后再以 5 mA 为单位递增至 S_o 引起心室纤颤 (VF) 为止, 以刚能引起 VF 的最小电流强度作为 VFT。引发 VF 后, 在 30 s 内通过两个紧贴在心外膜的 12 cm² 电极板, 以直流电除颤器进行除颤, 所需电量为 15-20 J。

Sop 对正常心肌 VFT 的影响 犬开胸后, 不结扎 LAD, 先测定一次 VFT, 作为该动物用药前的对照值, 休息 15 min 后, iv 生理盐水或 Sop 2 mg/kg, 测定 5, 15, 30, 45 和 60 min 时的 VFT。

Sop 对急性缺血心肌 VFT 的影响 在阻断 LAD 后 3 min 时, 测定急性缺血时心肌的 VFT。致颤后立即松开结扎线, 并行除颤。休息 30 min, iv 生理盐水或 Sop 2 mg/kg 5 min 后, 再次结扎 LAD 并测定结扎 LAD 后 3 min 的急性缺血时心肌的 VFT。

双阻滞后 Sop 对缺血心肌 VFT 的影响 先测定缺血时心肌的 VFT 作为对照。休息 15 min 后缓慢 iv 普萘洛尔 0.3 mg/kg 加阿托品 0.06 mg/kg, 5 min 时再次测定双阻滞后缺血心肌的 VFT。间歇 10 min 后, iv Sop 2 mg/kg, 5 min 后第 3 次测定缺血心肌 VFT。上述过程均在双阻滞后 30 min 内完成。每次 VFT 的测定都在 LAD 结扎后 3 min 时进行。

Sop 对右心室有效不应期(ERP)和校正 QT 间期(QT_c)的影响 ERP 的测定采用两倍舒张期阈值的电流强度作为早搏刺激，并逐渐缩短早搏刺激与起搏刺激间的时间间隔，直到早搏刺激不能引起心室除极为止，此时的起搏刺激与早搏刺激间的间隔为该早搏强度下的 ERP。ERP 和 QT_c 分别在用药前和用药后 5 min 时测定。

统计处理采用 t 检验，当 VFT 超出测量限度(100 mA)时，均以 100 mA 作为 VFT。

结 果

Sop 对正常心肌 VFT 的影响 生理盐水组对正常心肌 VFT 无影响，而 Sop 可使正常心肌 VFT 明显提高，在用药后 15 min 时，VFT 提高最明显，到 60 min 时 VFT 已逐渐下降，但仍高于对照值(表 1)。

Tab 1. Effect of iv sopheramine (2 mg/kg) on ventricular fibrillation threshold in normal dogs.
 $\bar{x} \pm SD$. * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$, vs before medication. † $p > 0.05$, ‡ $p < 0.05$, †† $p < 0.01$, vs saline.

Time (min)	Fibrillation threshold (mA)	
	Saline (n = 6)	Sophoramine (n = 7)
Before	48 ± 12	44 ± 12 [†]
5	49 ± 8	52 ± 12 ^{*†}
15	49 ± 8	72 ± 26 ^{***†††}
30	48 ± 14	69 ± 26 ^{***†††}
45	48 ± 11	61 ± 24 ^{***††}
60	48 ± 13	54 ± 19 ^{**†}

Sop 对急性缺血心肌 VFT 的影响 在急性缺血状态下，iv Sop 可显著提高 VFT，VFT 从 13 ± 5 mA 升至 28 ± 11 mA 而生理盐水则无明显变化，iv 生理盐水前后 VFT 为 8 ± 2 mA 和 9 ± 2 mA。Sop 组无论与用药前相比还是与水组相比均有显著差异($p < 0.01$)。

双阻滞后 Sop 对缺血心肌 VFT 的影响 双阻滞后 VFT 明显升高，VFT 从 10 ± 3 mA 升高到 32 ± 10 mA($p < 0.05$)，接着 iv Sop，VFT 进一步升至 48 ± 23 mA 在双阻滞后，iv 生理盐

水，VFT 无变化。表明在双阻滞状态下，Sop 仍有提高缺血心肌 VFT 的作用。

Sop 对 ERP 和 QT_c 的影响 Sop 可明显延长右心室 ERP，用药后 ERP 从 146 ± 8 ms 延长到 165 ± 10 ms ($p < 0.05$)。而用盐水前后 ERP 无明显变化。QT_c 间期是评价药物对心肌复极影响的重要指标之一。Sop 可使 QT_c 延长(387 ± 36 ms)与用药前(374 ± 41 ms)相比有显著差异($p < 0.05$)。

讨 论

VFT 的高低与 VF 的发生密切相关^(4,5)。Sop 能够明显提高犬正常和急性缺血心肌 VTF，表明 Sop 具有抗 VF 作用。

ERP 的长短是心肌细胞兴奋性变化的重要指标之一⁽⁶⁾。Sop 可使 ERP 延长，可使原来的单向传导阻滞成为双向传导阻滞，从而消除折返，这一特点可能是 Sop 抗 VF 的主要原因之一。另外，Sop 可使 QT_c 延长，对抗 VF 有无利弊，值得进一步研究。

本文发现，在用普萘洛尔加阿托品进行双阻滞后，急性缺血心肌的 VFT 较对照值(双阻滞前)明显升高，这可能与 β -阻滞剂除阻断交感神经活性外，还可能对心肌组织有直接作用⁽⁷⁾有关。另外，开胸麻醉犬是一个交感神经高度兴奋的动物模型⁽⁸⁾。所以，双阻滞后，主要表现为交感神经活性阻断的结果。

在双阻滞的基础上，Sop 仍可继续提高缺血心肌的 VFT，说明 Sop 提高 VFT 不是完全通过植物神经而起作用的，可能还有对心肌的直接作用。

致谢 电流放大器承蒙复旦大学电子工程系方祖祥副教授、孙友法老师专制；肖鲁闵、王顺金同志参加部分实验工作。

参 考 文 献

- 赵子颜、李英衡、林兆英。槐果碱溴溴酸盐的抗心律失常作用。中国药理学报 1983; 4 : 173

- 2 尉中民、刘国隆、施雪筠. 槐定碱抗心律失常作用的电生理学研究. 北京中医药学院学报 1984; (6) : 38
- 3 Axelrod PJ, Verrier RL, Lown B. Vulnerability to ventricular fibrillation during acute coronary arterial occlusion and release. *Am J Cardiol* 1975; 36 : 776
- 4 Surawicz B. Ventricular fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5 (suppl 6) : 43B
- 5 Han J. Ventricular vulnerability during acute coronary occlusion. *Am J Cardiol* 1969; 24 : 857
- 6 Rosen MR, Hoffman BF. Mechanism of action of antiarrhythmic drugs. *Circ Res* 1973; 32 : 1
- 7 Yoon MS, Han J, Tse WW, Rogers R. Effects of vagal stimulation, atropine, and propranolol on fibrillation threshold of normal and ischemic ventricles. *Am Heart J* 1977; 93 : 60
- 8 Anastasiou-Nana M, Nanas J, Menlove RL, Anderson JL. Experimental antifibrillatory effects of calcium channel blockade with diltiazem: comparison with beta-blockade and nitroglycerin. *J Cardiovasc Pharmacol* 1984; 6 : 780

Acta Pharmacologica Sinica 1988 Mar; 9 (2) : 137-139

Effects of sophoramine on ventricular fibrillation threshold in dogs

WU Qing-Hua, LONG Yi-Dao, YAO Lu-Yuan, LUO Wei, XIONG Hua-Feng,
ZHANG Jing-Ming, ZENG Jian-Ying

(Department of Cardiovascular Diseases, Jiangxi Medical College, Nanchang 330006)

ABSTRACT The effect of sophoramine on the ventricular fibrillation threshold (VFT) in both normal and acute ischemic hearts of dogs were observed. The VFT was determined by the sequential R/T pulsing. Sophoramine (2 mg/kg) increased significantly the VFT in both normal and acute ischemic hearts. Moreover, sophoramine also increased VFT after iv autonomic blockers, propranolol and atropine sulfate. We also found that sopho-

amine prolonged the right ventricular effective refractory period (ERP) and corrected Q-T interval (QT_c). The results suggested that sophoramine can exert a protective effect on VF, especially during early acute myocardial infarction.

KEY WORDS sophoramine; ventricular fibrillation threshold; propranolol; atropine

