

## 6,7-二甲氧基香豆素对实验性心律失常的影响

杜贵友, 叶文华, 吕 烽, 景厚德 (中国中医研究院中药所药理室, 北京100700, 中国)

### Effects of 6,7-dimethoxycoumarin on experimental arrhythmia

DU Gui-You, YE Wen-Hua, Lü Feng, JING Hou-De  
(Department of Pharmacology, Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

**ABSTRACT** By using the arrhythmic animal models, the effect of 6,7-dimethoxycoumarin (DMOC) on arrhythmia was investigated. The arrhythmia in anaesthetized rat were induced by iv aconitine  $20 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  or  $\text{CaCl}_2$   $5 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ . The arrhythmia in anesthetized guinea pigs was induced by iv ouabain  $3.6 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ . Procainamide (PA) was used as a positive control. DMOC ( $33-500 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ , ig) and PA ( $100-800 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ , ig) in anaesthetized rats could delay the time of onset of arrhythmia induced by aconitine. The  $\text{ED}_{50}$  of DMOC and PA for postponing the occurrence of ventricular extrasystole (VE) were  $88 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  (95% confidence interval was  $43-165 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) and  $183 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  (95% confidence interval was  $109-304 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ), respectively. The results suggested that the anti-arrhythmia potency of DMOC was higher than that of PA ( $P < 0.01$ ).

**KEY WORDS** coumarins; aconitine; ouabain; arrhythmia

**摘要** 用大鼠股静脉快速推注乌头碱(Aco)法,研究了6,7-二甲氧基香豆素(DMOC) ig 对大鼠心律失常的影响,并与普鲁卡因胺(PA)对比。DMOC  $33-500 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、PA  $100-800 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  ig 显著对抗 Aco  $20 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  iv 诱发大鼠的心律失常,DMOC 延迟 VE 发生的  $\text{ED}_{50}$  的量为  $88 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  (95%可信限为  $43-165 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ), PA 的  $\text{ED}_{50}$  为  $183 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  (95%可信限为  $109-304 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ), 表明 DMOC 能对抗 Aco 引起的心律失常的作用较 PA 强 ( $P < 0.01$ )。

**关键词** 香豆素; 乌头碱; 哇巴因; 心律失常

Received 1992-01-20

Accepted 1993-05-22

6,7-二甲氧基香豆素(DMOC)系从菊科艾属植物茵陈蒿(*Artemisia capillaris* Tunb)或滨蒿(*Artemisia scoparia* Waldst at Kitaib)的花蕾及未成熟种子分离的主要成分之一, DMOC 主要有镇痛和利胆等作用<sup>[1,2]</sup>。本文探讨其对实验性心律失常的影响。

### MATERIALS

DMOC 由本所化学室合成: 将甲醇化的秦皮乙素, 在  $50-55^\circ\text{C}$ , 滴加硫酸二甲酯和碱液, 15 min 内滴加完毕, 反应 2 h, 反应液呈酸性、黄色, 再加浓氨水, 使其呈碱性, 过滤得结晶后, 用  $\text{NaOH}$   $0.5 \text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  洗涤数次, 得 DMOC 粗品, 经甲醇重结晶得微黄色针状制品, mp  $144-5^\circ\text{C}$  微溶于水, 实验用 DMOC 是用 1% 阿拉伯胶助溶, 微加温制成的黄色水溶液。乌头碱(aconiti, Aco 西德 Merck 公司产品 831063)。用 NS 溶解, 配成 0.01% 的溶液, 加  $\text{HCl}$   $0.1 \text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 将 pH 调到 7.0; 哇巴因(ouabain, Oub 日本 Wako 制药产品 801465); 用 NS 配成 0.03% 溶液。氯化钡( $\text{BaCl}_2$  北京化工厂产品 7810623); 硫酸奎尼丁(quinidine sulfate, Qui 801208)和维拉帕米(verapamil, Ver 840101-2)上海黄河制药厂产品; 普鲁卡因胺(procainamide, 北京制药厂产品 80091)。大鼠和豚鼠由本院动物房提供。仪器: 三导心电图机(SAN-1)日本三荣, 记忆示波器(VC-10)和四导记录仪(RJG-4002)日本光电。

### METHODS AND RESULTS

**$\text{LD}_{50}$  的测定** 取小鼠 80 只, ♀♂ 不拘, 体重  $20.2 \pm 1.7 \text{g}$ , 随机分成 8 组, ig DMOC  $20 \text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}$ , 用 95% 可信限加权概率单位分析计算  $\text{LD}_{50}$  为  $83 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。95% 可信限为  $75-91 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。

### DMOC 对 Aco 引起心律失常的影响<sup>[3,4]</sup>

Wistar 大鼠 120 只, ♀♂ 兼用, 体重  $233 \pm 21 \text{g}$ 。分对照组, DMOC 组和 PA 组, 后两组又

分为4个剂量组, 每个剂量组各10只鼠。

戊巴比妥钠麻醉(50 mg·kg<sup>-1</sup> ip)前1 h, 对照组给 NS (含1%阿拉伯胶) 1.0 ml, 各组大鼠麻醉后10 min 记录标准导联 I, II, III 导 ECG, 纸速200 mm·s<sup>-1</sup>, 由股静脉快速推注 Aco 20 μg·kg<sup>-1</sup>, 记录心律失常出现时间。组间比较用 *t* 检验。给大鼠 DMOC 和 PA 后均能显著延迟麻醉大鼠室性早博(VE)的发生, DMOC 组33, 100, 300, 500 mg·kg<sup>-1</sup> ig, PA 组100, 200, 400, 800 mg·kg<sup>-1</sup> ig VE 出现时间与对照组比较均有显著延迟( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ), 对照组之间比较没有显著差异( $P > 0.05$ , Tab 1)。

Tab 1. Effects of 6,7-dimethoxycoumarin (DMOC) 33-500 mg·kg<sup>-1</sup>, procainamide (PA) 100-800 mg·kg<sup>-1</sup>, and normal saline (NS) ig on ventricular extrasystole (VE) induced by aconitine iv 20 μg·kg<sup>-1</sup> in anesthetized rats.  $\bar{x} \pm s$ . <sup>b</sup> $P < 0.05$ , <sup>c</sup> $P < 0.01$  vs NS control.

Drug	mg·kg <sup>-1</sup>	n	Wt/g	Time of onset VE·min <sup>-1</sup>
Control		40	229±21	1.0±0.28
DMOC	33	10	211±24	1.99±1.77 <sup>b</sup>
	100	10	257±37	2.56±1.53 <sup>c</sup>
	300	10	240±32	3.07±1.62 <sup>c</sup>
	500	10	216±15	5.01±2.80 <sup>c</sup>
PA	100	10	232±38	1.71±0.70 <sup>b</sup>
	200	10	269±19	2.08±0.85 <sup>c</sup>
	400	10	217±19	2.65±1.42 <sup>c</sup>
	800	10	190±16	4.66±2.23 <sup>c</sup>

用 95% 可信限加权概率单位分析, 计算 DMOC 对抗乌头碱诱发 VE 发生的 ED<sub>50</sub>量为 88 mg·kg<sup>-1</sup>, 95% 的可信限为 43-165 mg·kg<sup>-1</sup>, PA 的 ED<sub>50</sub>为 183 mg·kg<sup>-1</sup>, 95% 的可信限为 109-304 mg·kg<sup>-1</sup>. 由此可见 DMOC 对抗乌头碱所致 VE 发生的作用强度较 PA 大( $P < 0.01$ ).

**对 Oub 致豚鼠心律失常的作用**<sup>[7]</sup> 豚鼠16只, ♀♂ 不拘, 体重385±56 g, 随机分为3组, DMOC 300 mg·kg<sup>-1</sup>和 Ver 80 mg·kg<sup>-1</sup> ig 后1 h, 颈静脉推注 Oub 3.6 μg·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>, Ver ig 1 h 后能显著提高豚鼠 VE, 室速(VT), 室颤(VF), 心停(HS) Oub 的中毒量( $P < 0.05$ ), 提示 Ver 能抑制 Oub 所致豚鼠室性心律失常, 同时室性心律失常各期中毒出现时间亦较对照组明显延长, 而 DMOC 对 Oub 诱发室性心律失常各期均无抑制作用( $P > 0.05$ , Tab 2)。

**对 BaCl<sub>2</sub>致大鼠心律失常的影响**<sup>[5]</sup> 大鼠30只, ♀♂ 兼用, 体重216±14 g, 分为3组, 每组10只, BaCl<sub>2</sub>股静脉快速推注5 mg·kg<sup>-1</sup>前1 h, DMOC 180 mg·kg<sup>-1</sup>, Qui 7 mg·kg<sup>-1</sup> ig, 对照组给等容量 NS 1.0 ml. 用水合氯醛 300 mg·kg<sup>-1</sup> ip 麻醉。

记录心律失常出现时间及持续时间。对照组当推注 BaCl<sub>2</sub>完毕时即刻出现 VE, VT. 心律失常持续时间为5.9±4.4 min; DMOC 和 Qui 均能推迟心律失常出现时间, DMOC 不能缩短 BaCl<sub>2</sub>引起心律失常的持续时间, 而 Qui 能缩短心律失常持续时间。

Tab 2. Effects of DMOC 300 mg·kg<sup>-1</sup>, verapamil 80 mg·kg<sup>-1</sup>, and NS ig on arrhythmia induced by iv ouabain 3.6 μg·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup> in anesthetized guinea pigs.  $\bar{x} \pm s$ . <sup>a</sup> $P > 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.05$  vs control.

Durg	mg·kg <sup>-1</sup>	n	Wt/g	VE	Ouabain/μg·kg <sup>-1</sup> to produce			HS
					VT	VF		
Control		5	402±42	134±42	164±30	240±12	276±8	
DMOC	300	6	573±32	121±31 <sup>a</sup>	132±35 <sup>a</sup>	160±37 <sup>a</sup>	205±53 <sup>a</sup>	
Verapamil	80	5	457±10	202±37 <sup>b</sup>	257±33 <sup>b</sup>	349±43 <sup>b</sup>	395±75 <sup>b</sup>	

**对麻醉大鼠 ECG 的影响** 不同剂量的 DMOC ig 1 h 后对 ECG 的影响不同, 33 mg·kg<sup>-1</sup> 对大鼠 ECG 没有明显的影响, 100—500 mg·kg<sup>-1</sup> 对大鼠 ECG 有明显影响, 最明显的变化是 Q-T 间期延长, J 点抬高, T 波电压升高, 并随药物剂量增加其作用加强. 未见有房室传导阻滞, P-R 间期不延长, 而 PA 不能延长 Q-T 间期, 可明显延长 P-R 间期.

**DISCUSSION**

本研究证实了 DMOC 抗 Aco 诱发大鼠室性心律失常的作用, 并随剂量的增加其作用加强, 而且作用强度较 PA 强, 但对 Oua 诱发的大鼠室性心律失常没有抑制作用. 而对抗 Aco 诱发大鼠室性心律失常的作用机制与 PA 有所不同, PA 可使 P-R 间期延长, DMOC 不延长 P-R 间期. 盐水组静脉快速推注 Aco 出现心律失常的时间与文献报告一致<sup>[3]</sup>, 大鼠的 ECG 房波消失, 即刻出现 VE, 进而出现 VT, VF, HS. 由 Aco 所诱发的心律失常主要与其促进钠通道开放, 加速 Na<sup>+</sup> 内流, 促使细胞膜

去极化有关<sup>[6]</sup>. 本实验观察到 DMOC 对 Aco 和 BaCl<sub>2</sub> 所诱发的心律失常均有不同程度的对抗作用, 因此其作用机制可能涉及钠通道.

**REFERENCES**

- 1 Shuji Y, Kyuji M, Tokunosuke S, Makoto F, Okni N. Physiological action of "Inchinko" and analogues of coumarin-about analgesia and anti-inflammatory effects. *Res "Kampo"* 1980; **107** : 411-2.
- 2 Komiya T, Tsukui M, Oshio H. Studies on "Inchinko" I. Capillarisin, a new choleric substance. *J Pharm Soc Jap* 1976; **96** : 841-54.
- 3 Raschack M. Wirkung von Ajmalin und seinen therapeutisch verwendeten Derivaten N-Propylajmalin und Dimonochloracetylajmalin auf funktionelle Refraktärzeit und Kontraktionskraft am Meerschweinchenvorhof sowie Aconitin-Arrhythmien an der Ratte. *Arzneimittelforschung* 1975; **25** : 639-41.
- 4 Dong YL, Chen WZ, Ding GS. Comparison of arrhythmic effects of aconitine and its 5 analogues. *Acta Pharmacol Sin* 1981; **2** : 173-6.
- 5 Szekeeres L. *Methods in pharmacology*. vol 1. Appleton-Century-Crofts, New York, 1971 : 161-90.
- 6 Bhargava KP, Kohli RP, Sinha JN, Tayal G. Role of catecholamines in centrogenic cardiac arrhythmia induced by aconitine. *Br J Pharmacol* 1969; **36** : 240-52.

**蒿属香豆精对兔血流动力学的影响**

黄教成, 王秀荣, 孙爱续, 王荣祥 (中国中医研究院中药研究所药理室, 北京100700, 中国)

**Effects of scoparone on hemodynamics in anesthetized rabbits**

HUANG Jiao-Cheng, WANG Xiu-Rong, SUN Ai-Xu, WANG Rong-Xiang

(Department of Pharmacology, Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

**ABSTRACT** The effects of scoparone (Sco), tetra-

Received 1991-02-06

Accepted 1993-03-21

methylpyrazine (TMP), and papaverine (Pap) on hemodynamics were compared in anesthetized rabbits. Three dosage levels (1.25, 2.5, 5 mg·kg<sup>-1</sup>, iv) were used for each agent. Sco lowered the blood pressure (BP), increased the cerebral blood flow (CBF) dose-dependently, but did not show significant influence on the femoral artery blood flow (FBF), the maximal decrease of BP, and the maximal increases of CBF being 15% and 20% of the control, respectively. In contrast, TMP raised the BP as well as increased the CBF and FBF simultaneously. Pap, however, lowered the BP, slightly increased the CBF and decreased the FBF