

## 花椒毒酚抗实验性心律失常作用的研究<sup>△</sup>

赣南医学院药理教研室(赣州 341000) 连其深\* 张志祖 上官珠 周 俐 皮荣标  
南京药物研究所 向仁德 韩 英 张新勇

**摘 要** 花椒毒酚(xanthotoxol, XT)是从蛇床子乙醇提取物中分离出的一种香豆素。XT 对氯仿诱发的小鼠室颤、氯化钙诱发的大鼠室颤均有明显的预防作用,对乌头碱诱发的大鼠心律失常有明显的治疗效果,且能明显提高兔心室电致颤阈。此外,XT 还能降低蟾蜍离体坐骨神经干的动作电位振幅。表明 XT 有抗心律失常的作用。XT 的小鼠 ivLD<sub>50</sub> 为 47.0mg/kg。

**关键词** 花椒毒酚 药效学 抗心律失常

蛇床子为伞形科蛇床属植物蛇床 *Cnidium monnieri* (L.) Cusson 的果实,临床上以外用为主,治疗阴痒带下、阴道滴虫及皮肤湿疹等病症<sup>[1]</sup>。蛇床子的有效成分主要为蛇床子素(osthol)、花椒毒酚(xanthotoxol, XT)等香豆素类<sup>[2,3]</sup>。近年药理研究发现,蛇床子总香豆素有平喘、祛痰、抗过敏作用<sup>[4,5]</sup>,防止糖皮质激素引起的骨质疏松<sup>[6]</sup>,我们发现还有镇痛、耐缺氧和抗心律失常作用<sup>[7,8]</sup>。有关蛇床子素的抗心律失常作用及其机制已有较多报道,但对 XT 的药理作用尚未见报道。我们从蛇床子的乙醇提取物中分离出一种米黄色针状结晶,经理化测试、元素分析和紫外光谱确定为 XT<sup>[2]</sup>,并进行了抗实验性心律失常作用的研究。

### 1 材料

1.1 药品与试剂:XT 由南京药物研究所植化室提供,实验前用 N-二甲基甲酰胺溶解,吐温-80 助溶后用生理盐水稀释至所需浓度供用。溶剂对照液含 N-二甲基甲酰胺:吐温-80:生理盐水(1:1:8)。维拉帕米注射液,上海第十制药厂;苯妥英钠粉针剂,上海新亚制药厂;乌头碱,瑞士分装进口品;氯化钙,上海泗联化工厂;氯仿,上海试剂一厂。

1.2 动物:昆明种小鼠和 SD 大鼠均购自江西省医学实验动物中心;白色家兔和蟾蜍均由本院动物室提供。

1.3 仪器:XDH-3 型心电图机,YSD-4 型生理药理实验多用仪,SBR-1 型双线示波器,江湾 1 型微型人工呼吸机。

### 2 方法与结果

2.1 XT 对氯仿诱发小鼠室颤的影响:将浸有 10ml 氯仿的药棉置于表面皿中,用 600ml 烧杯倒置复盖之,以后每换一小鼠加入氯仿 0.5ml。小鼠 60 只,体重 25±2g,雌雄兼用,随机分为 3 组,每组 20 只。分别 ipXT15mg/kg、维拉帕米(Ver)5mg/kg 和溶剂对照液 10ml/kg,15min 后将小鼠移入烧杯中吸入氯仿直至呼吸停止,立即取出剖胸并肉眼观察是否发生心室纤颤。结果见表 1。

表 1 XT 对氯仿诱发小鼠室颤的保护作用

| 组别   | 剂量<br>(mg/kg) | 小鼠数<br>(只) | 室颤数 | 室颤发生率<br>(%) |
|------|---------------|------------|-----|--------------|
| 溶剂对照 | 0             | 20         | 16  | 80           |
| 花椒毒酚 | 15            | 20         | 3   | 15**         |
| 维拉帕米 | 5             | 20         | 2   | 10**         |

与溶剂对照组比较 \*P<0.05 \*\*P<0.01 (下同)

2.2 XT 对氯化钙诱发大鼠室颤的影响:大鼠 42 只,体重 151±27g,雌雄兼用,随机分

\* Address: Lian Qishen, Department of Pharmacology, Gannan Medical College, Ganzhou

<sup>△</sup>卫生部拨款资助项目

为4组。ip 乌拉坦 1.2g/kg 麻醉后,记录Ⅰ导联 ECG,分别舌静脉注射 XT 3、5mg/kg, Ver 3mg/kg,溶剂对照液 2ml/kg,2min 后快速 iv(10s)氯化钙 140mg/kg,记录发生心室纤颤的大鼠数。结果见表 2。

表 2 XT 对氯化钙诱发大鼠室颤的保护作用

| 组别   | 剂量<br>(mg/kg) | 大鼠数<br>(只) | 室颤数<br>(只) | 室颤发生率<br>(%) |
|------|---------------|------------|------------|--------------|
| 溶剂对照 | 0             | 12         | 9          | 75           |
| 花椒毒酚 | 3             | 10         | 2          | 20*          |
|      | 5             | 10         | 0          | 0**          |
| 维拉帕米 | 3             | 10         | 1          | 10**         |

2.3 XT 对乌头碱诱发大鼠心律失常的影响:大鼠 37 只,体重 172±19g,雌雄兼用,随机分为 4 组。ip 乌拉坦 1.2g/kg 麻醉,舌静脉注射乌头碱 20μg/kg (2ml/kg,50s),记录Ⅰ导联 ECG 以确定心律失常的出现时间。待心律失常持续 5min 后,分别 ivXT3、5mg/kg,苯妥英钠 20mg/kg,溶剂对照液 2ml/kg,观察是否恢复窦性节律并记录其持续时间。结果见表 3。

表 3 XT 对乌头碱诱发大鼠心律失常的治疗作用( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别   | 剂量<br>(mg/kg) | 大鼠数<br>(只) | 心律失常<br>出现时间(s) | 恢复窦律<br>大鼠数 | 窦律维持<br>时间(s) |
|------|---------------|------------|-----------------|-------------|---------------|
| 溶剂对照 | 0             | 11         | 71±5            | 0           | 0             |
| 花椒毒酚 | 3             | 6          | 72±8            | 2           | 78±25**       |
|      | 5             | 10         | 73±12           | 9**         | 89±26**       |
| 苯妥英钠 | 20            | 10         | 84±16           | 10**        | 647±417**     |

2.4 XT 对兔心室颤阈的影响:白色家兔 21 只,体重 1.6±0.2kg,雌雄兼用,随机分为 3 组。iv 戊巴比妥纳 30mg/kg 麻醉后,开胸,气管插管连接人工呼吸机。将钢制正极夹住心

尖部,负极夹于左心室前壁(两极间隔 1cm),与 YSD-4 型生理药理实验多用仪的刺激输出连接,刺激参数为 0.35ms,32Hz,每 3min 刺激一次,每次 10s 逐次增加电压强度测定心室致颤阈值(SBR-1 型双线示波器的上线校正波宽和电压,下线同步显示Ⅰ导联 ECG 以确定心室纤颤),隔 10min 后重复测定一次,以两次室颤阈的平均电压作为各兔用药前的对照值。10min 后分别 iv XT3mg/kg, Ver2mg/kg,溶剂对照液 1ml/kg,3min 后重复测定室颤阈,比较各兔给药前后室颤阈的变化。结果见表 4。

表 4 XT 对兔心室电致颤阈的影响( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别   | 剂量<br>(mg/kg) | 动物数<br>(只) | 致颤阈值(v)<br>给药前 | 致颤阈值(v)<br>给药后 | 致颤阈值提高数(v)<br>给药后-给药前 |
|------|---------------|------------|----------------|----------------|-----------------------|
| 溶剂对照 | 0             | 7          | 13.2±4.6       | 16.0±5.3       | 2.8±0.9               |
| 花椒毒酚 | 3             | 7          | 15.0±4.3       | 21.9±6.7       | 6.9±2.6**             |
| 维拉帕米 | 2             | 7          | 15.2±4.3       | 27.9±5.7       | 12.8±2.1**            |

2.5 XT 对蟾蜍离体坐骨神经动作电位的影响:制备蟾蜍离体坐骨神经标本,于任氏液中稳定 0.5h,以 0.25ms、2Hz、2 倍阈电压强度的方波刺激坐骨神经近心端,远心端通过引导电极与双线示波器连接,以便观察动作电位。在位于刺激电极与引导电极之间的神经干上,分别放置浸湿试药的小棉条,观察用药前后动作电位的振幅。30 例标本,每组 10 例,分别给予 0.1%XT 液、0.1%Ver 液和溶剂对照液,以给药前的动作电位振幅为 100%,分别计算给药后不同时间的相应百分率。结果见表 5。

表 5 XT 对蟾蜍坐骨神经动作电位振幅的影响( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别   | 坐骨神经<br>标本数 | 对照<br>(%) | 用药后(%) |        |        |         |         |
|------|-------------|-----------|--------|--------|--------|---------|---------|
|      |             |           | 2      | 5      | 10     | 15      | 20(min) |
| 溶剂对照 | 10          | 100       | 100±1  | 100±1  | 99±2   | 98±3    | 96±4    |
| 花椒毒酚 | 10          | 100       | 94±7*  | 89±7** | 78±9** | 70±10** | 64±11** |
| 维拉帕米 | 10          | 100       | 96±3** | 90±4** | 82±5** | 76±8**  | 70±8**  |

2.6 急性毒性实验:小鼠体重 18~22g,雌雄兼用。相邻剂量比为 0.75,尾静脉注射容

量 10ml/kg, 采用序贯法计算出 XT 的 ivLD<sub>50</sub> 为 47.0mg/kg。

### 3 讨论

XT 对氯仿诱发的小鼠室颤、氯化钙诱发的大鼠室颤均有明显的预防作用, 对乌头碱诱发的大鼠心律失常有明显的治疗效果, 且能明显提高兔心室致颤阈, 这些均表明 XT 有抗心律失常的作用。我们曾报道蛇床子水提取物和蛇床子总香豆素均有抗心律失常作用<sup>[8,9]</sup>, 而 XT 是从蛇床子中分离出的一种香豆素, 因此, XT 是蛇床子发挥抗心律失常作用的活性成分之一。

电生理研究证明, 乌头碱可使快钠通道开放, 加速 Na<sup>+</sup> 内流, 促使细胞膜去极化而致多源性异位节律<sup>[10]</sup>, XT 可有效对抗之, 唯作用较苯妥英钠为弱, 这提示 XT 对心肌细胞膜的 Na<sup>+</sup> 内流有一定的阻断作用。蟾蜍离体坐骨神经动作电位的实验结果也证实 XT 对钠通道有一定的阻断作用。

已知苯妥英钠等 IB 类钠通道阻断剂对氯仿诱发的小鼠室颤无效<sup>[10]</sup>, 而 XT 有明显的预防效果, 故推测 XT 不属于 IB 类钠通道阻断剂。然而, 钙通道阻断剂可有效对抗氯

仿、氯化钙诱发的心律失常, 这与本实验结果相一致。此外, 研究资料表明对抗乌头碱诱发的心律失常, 不仅对 Na<sup>+</sup> 电流要有抑制作用, 对 Ca<sup>2+</sup> 电流也应有抑制作用<sup>[11]</sup>。本实验结果表明, 钙通道阻断剂维拉帕米和 XT 对蟾蜍离体坐骨神经动作电位振幅的抑制程度大致相等, 都能明显提高兔心室电致颤阈, 这些均提示 XT 对钙通道有阻断作用。然而 XT 确切的抗心律失常作用机制, 尚有待于进一步研究。

### 参考文献

- 1 《全国中草药汇编》编写组. 全国中草药汇编. 上册. 北京: 人民卫生出版社, 1975. 781
- 2 向仁德, 等. 中草药, 1984, 15(9): 14
- 3 向仁德, 等. 中草药, 1986, 17(2): 6
- 4 陈志春, 等. 中药通报, 1986, 11(2): 50
- 5 陈志春, 等. 中国中药杂志, 1990, 15(5): 48
- 6 谢 华, 等. 中国药理学报, 1994, 15(4): 371
- 7 上官珠, 等. 中国药理通讯, 1994, 11(3): 25
- 8 张志祖, 等. 中国中药杂志, 1995, 20(2): 114
- 9 连其深, 等. 中国中药杂志, 1992, 17(5): 306
- 10 中国药理学会编. 药理学进展, 心血管药理分册 (1980). 北京: 人民卫生出版社, 1981. 136

(1995-05-21 收稿)

## Studies on the Anti-arrhythmic Effect of Xanthotoxol in Experimental Animals

Lian Qishen, Xiang Rende, et al

Xanthotoxol (XT) is a coumarin isolated from ethanolic extract of fruits of *Cnidium monnieri* (L.) Cusson. It is effective not only for the prevention of ventricular fibrillation of mice induced by chloroform or that of rats induced by calcium chloride, but also is effective for the treatment of arrhythmia induced by aconitine in rats. It can raise the threshold of ventricular fibrillation induced by electrical stimulation in rabbits. Furthermore, XT can inhibit the action potential amplitude of isolated sciatic nerves in toads. These results indicated that XT possesses antiarrhythmic effects. The iv LD<sub>50</sub> of XT in mice is 47.0mg/kg.

### 上海市清华科技函授学院中医函授面向全国常年招生

为弘扬祖国医学, 培养新型专业技术人才, 本院以下专业继续面向全国招生:

1、中医专业和中西医结合专业: 选用全国高等院校函授教材, 各科均由专家教授执教、辅导。参加高等教育中医专业自学考试及格, 国家承认其大专学历。

2、性医学与不孕症专业: 学习国内外性医学精华, 并以我国第一部彩色性病图谱指导临床和教学, 它以数百幅国内外罕见的性病图像向您展示中国半个世纪以来的精藏珍品。

3、针灸推拿骨伤专业: 以其独特的疗效, 成为世界热门。教材博采众家手法技巧精华, 医理精深、价值极高, 且图像明了, 易懂易学易用。后两专业学制一年, 发钢印结业证。详见简章, 汇款名费 5 元即寄。来函请寄 200085 上海 085-314 信箱上海市清华科技函授学院韩宇虹收 电话: (021)58554512