

铁屎米酮对实验性心律失常的作用

湖北医科大学药理学教研室(武汉 430071)

石明建* 刘惟莞 王红英 程虹

湖北医科大学附一院麻醉科

胡岚

摘要 铁屎米酮 5, 10, 20 mg/kg ig可明显提高乌头碱致大鼠、哇巴因致豚鼠发生室性早搏、室性心动过速、室颤的用量;降低大鼠缺血再灌注性室性心律失常发生率,缩短心律失常持续时间,防止室颤的发生。表明铁屎米酮具有抗心律失常作用。

关键词 铁屎米酮 乌头碱 哇巴因 心律失常 心肌缺血再灌注

Effect of Canthin-6-one on Experimental Arrhythmia

Department of Pharmacology, Hubei University of Medical Sciences (Wuhan 430071) Shi Mingjian,

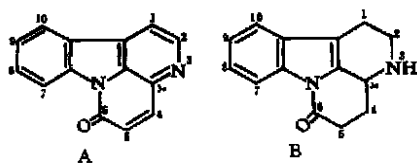
Liu Weiwan, Wang Hongying and Cheng Hong

The First Hospital Affiliated in Hubei University of Medical Sciences Hu Lan

Abstract Effect of canthin-6-one (Can) (an alkaloid extracted from *Zanthoxylum dimorphophyllum* Hemsl. var. *spinifolium* Rehd. et Wils.) on experimental arrhythmia induced by aconitine, ouabain and ischemia/reperfusion was studied. Can (5, 10, 20 mg/kg, ig) was shown to increase the threshold dose of causing ventricular ectopic, ventricular tachycardia, ventricular fibrillation; decrease the incidence of arrhythmia induced by ischemia/reperfusion, shorten duration of ventricular arrhythmia and eliminate the incidence of ventricular fibrillation. These results suggested that canthin-6-one has a protective effect on experimental arrhythmia.

Key words canthin-6-one aconitine ouabain arrhythmia ischemia/reperfusion

铁屎米酮 (canthin-6-one, Can)是从芸香科花椒属植物刺异叶花椒 *Zanthoxylum dimorphophyllum* Hemsl. var. *spinifolium* Rehd. et Wils.中提取的生物碱^[1]。与其结构类似的六氢铁屎米酮 (hexahydrocanthin-6-one)有明显的心血管效应^[2],两者结构见图 1。实验表明,Can可降低血压、减慢心率、降低心肌氧耗量^[3]。我们研究 Can对实验性心律失常的影响,进一步探讨其对心血管系统的作用。



A-Can B-六氢铁屎米酮

图 1 Can和六氢铁屎米酮结构

1 材料

1.1 药品: Can由中国科学院武汉植物研究所提供(含量为 99.6%),用 pH 4 的盐酸蒸馏水配成 5 mg/mL 的溶液;乌头碱、哇巴因为 E. Merck 公司产品,

用生理盐水配制成浓度分别为 1, 3 mg/L 的溶液;维拉帕米为德国 Knoll 药厂产品,用蒸馏水配成 0.8% 的混悬液;奎尼丁为上海信谊药厂产品,用蒸馏水配成 0.6% 的混悬液。

1.2 动物: SD 大鼠及豚鼠由湖北医科大学实验动物中心提供。

1.3 仪器: ECG-6511 心电图机,上海光电医用电子仪器有限公司;BT01-100A 型蠕动泵,保定兰格计算机技术有限公司。

2 方法与结果

2.1 对乌头碱诱发大鼠心律失常的影响: SD 大鼠 50 只,体重 (215±24) g 随机分成 5 组,每组 10 只,即 Can 低、中、高剂量组 (分别为 5, 10, 20 mg/kg, ig),阳性药物组 (奎尼丁 30 mg/kg, ig) 及对照组 (给予等容积量蒸馏水, ig)。20% 乌拉坦 1 g/kg, ip 麻醉,大鼠仰卧固定,心电图机记录 II 导联 ECG, ig 给药 30 min 后,将 1 mg/L 乌头碱以 2 μg/min 用蠕动泵经舌下静脉恒速灌注,记录大鼠出现室性早搏 (VE)、室性心动过速 (VT)、心室纤颤 (VF) 的时间,

* Address Shi Mingjian, Hubei University of Medical Sciences, Wuhan

石明建 男 医学硕士, 1993 年湖北医科大学研究生毕业, 现任湖北医科大学药理教研室讲师。主要从事心血管药理的研究, 同时在抗炎、糖尿病、骨质疏松症等疾病药物方面也有研究, 发表论著 10 篇。目前参加国家自然科学基金项目《古老树种心脑血管疾病活性成分的研究》、中国科学院资源与环境研究“九·五”重大项目《治疗数种重要疾病新天然药物的研究与开发》及省科委等课题 5 项。

计算引起 VE,VT,VF所需乌头碱的用量 结果见表 1

表 1 Can对乌头碱诱发大鼠心律失常的影响 (n= 10, $\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (mg/kg)	致心律失常乌头碱的用量(μ g/kg)		
		VE	VT	VF
对照组	-	18.6 $\pm$ 3.3	28.6 $\pm$ 5.2	42.7 $\pm$ 8.1
Can	5	22.4 $\pm$ 4.2 [*]	34.6 $\pm$ 5.7 [*]	50.4 $\pm$ 7.7 [*]
	10	24.1 $\pm$ 5.0 [*]	37.4 $\pm$ 6.8 [*]	56.8 $\pm$ 9.6 [*]
	20	25.7 $\pm$ 5.1 [*]	38.6 $\pm$ 7.1 [*]	60.1 $\pm$ 7.9 [*]
	30	28.1 $\pm$ 4.9 [*]	40.2 $\pm$ 6.7 [*]	68.9 $\pm$ 10.4 [*]

与对照组比: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

结果表明: Can 5 mg/kg能明显提高导致大鼠 VE,VT,VF的乌头碱用量 ($P < 0.05$), Can 10, 20 mg/kg及奎尼丁 30 mg/kg使引起大鼠 VE,VT,VF的乌头碱用量提高具有高度显著性 ($P < 0.01$),说明 Can有对抗乌头碱诱发大鼠室性心律失常的作用

2.2 对哇巴因诱发豚鼠心律失常的影响: 豚鼠 50只,体重 (330 $\pm$ 38) g,雌雄兼用。分组及给药方法同 2.1, 20%乌拉坦 1 g/kg ip麻醉,仰卧固定,记录II导联 ECG 给药 30 min后,将 3 mg/L哇巴因以 6 μ g/min用蠕动泵经一侧颈静脉恒速灌注。通过计算出致 VE,VT,VF及心博停止(CA)的哇巴因用量,结果见表 2

表 2 Can对哇巴因诱发大鼠心律失常的影响 (n= 10, $\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (mg/kg)	致心律失常哇巴因的用量(μ g/kg)			
		VE	VT	VF	CA
对照组	-	130 $\pm$ 21	156 $\pm$ 27	178 $\pm$ 31	260 $\pm$ 45
Can	5	149 $\pm$ 23	175 $\pm$ 31	203 $\pm$ 34	297 $\pm$ 38
	10	163 $\pm$ 23 [*]	191 $\pm$ 30	239 $\pm$ 36 [*]	337 $\pm$ 50 [*]
	20	188 $\pm$ 29 [*]	220 $\pm$ 38 [*]	275 $\pm$ 45 [*]	384 $\pm$ 57 [*]
	30	206 $\pm$ 33 [*]	258 $\pm$ 40 [*]	319 $\pm$ 51 [*]	421 $\pm$ 63 [*]

与对照组比: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

结果表明, Can 5 mg/kg有提高致豚鼠心律失常作用趋势,但与对照组相比差别无显著性意义; Can 10, 20 mg/kg及奎尼丁 30 mg/kg可显著提高诱发豚鼠致 VE,VT,VF,CA的哇巴因用量,其中 10 mg/kg剂量组致 VT的剂量差异显著性为 $P < 0.05$,余者均为 $P < 0.01$,说明 Can 10, 20 mg/kg口服给药具有抗哇巴因所致豚鼠心律失常作用

2.3 对大鼠心肌缺血再灌性心律失常的影响: SD大鼠 50只,雄性,体重 (239 $\pm$ 27) g,随机分成 5组,每组 10只,即 Can低,中,高剂量组(分别为 5, 10, 20 mg/kg, ig);阳性药物组(维拉帕米 20 mg/kg, ig);对照组(等容量蒸馏水 ig) 3%戊巴比妥钠 20 mg/kg, ip麻醉,记录II导联 ECG,给药 30 min后,大鼠气管插管接可控人工呼吸机,呼吸频率 40次/分,潮

气量 1 mL/g $\cdot$ min 胸骨左缘旁第 3~ 5肋间开胸,剪开心包,左心耳根部下方 2 mm处进针,穿过左冠脉前降支下心肌,从肺动脉圆锥左缘出针,将直径 2~ 3 mm,长 1 cm的胶管置于与左冠脉前降支平行位置,用穿过冠脉的丝线将冠脉和胶管一起结扎,造成心肌缺血,以 ECGII导联 ST段明显抬高作为结扎成功的指标 心肌缺血 5 min后剪断结扎线,取下胶管,恢复冠脉血流 15 min,观察并记录再灌注后 15 min内室性心律失常发生数 室性心律失常持续时间 室颤发生数和死亡数,结果见表 3

表 3 Can对大鼠心肌缺血再灌性心律失常的影响 (n= 10, $\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (mg/kg)	心律失常发 生数(只)	心律失常 时间(min)	室颤数 (只)	死亡数 (只)
对照组	-	7	7.54 $\pm$ 2.3	5	1
Can	5	3	0.29 $\pm$ 0.47 [*]	0	0
	10	2 [*]	0.26 $\pm$ 0.55 [*]	0	0
	20	1 [*]	0.21 $\pm$ 0.66 [*]	0	0
	30	1 [*]	0.16 $\pm$ 0.51 [*]	0	0

与对照组比: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

结果表明: 对照组 70%发生室性心律失常,表现为室性早搏 室性心动过速及室颤(发生率为 50%),甚至引起死亡(死亡率为 10%), Can 5 mg/kg可减少室性心律失常发生率 ($P < 0.05$),显著缩短室性心律失常持续时间 ($P < 0.01$); Can 10, 20 mg/kg及维拉帕米 20 mg/kg显著减少室性心律失常发生率和持续时间(均为 $P < 0.01$),给药各组均可防止室颤的发生 ($P < 0.05$)。说明 Can对大鼠心肌缺血再灌性心律失常有保护作用。

3 讨论

心律失常是严重危及生命的心血管疾病之一,发生机制复杂 治疗药物虽然较多,但疗效仍不够理想,因此寻找新的药物具有重要的理论意义和实用价值 筛选抗心律失常药物多观察其对实验性心律失常的作用,其中以药物诱发及结扎冠脉最为常用 乌头碱可直接兴奋心肌,加速心肌细胞 Na^+ 内流,促使细胞膜去极化,诱发异位节律点,缩短心肌不应期而导致心律失常,抗心律失常 IA类药物奎尼丁可对抗之 哇巴因抑制心肌细胞膜上 Na^+ , K^+ -ATP酶,从而减少 K^+ 向胞内的主动转运,导致细胞内 Na^+ 高, K^+ 低,使心室自律性升高;同时由于 Ca^{2+} 内流增加,引起振荡性后电位即早后除极,出现异位节律,导致室性早搏 心肌缺血再灌注后,由于心肌细胞内 Ca^{2+} 超负荷引起后除极及触发活动,从而出现室性心律失常 此模型可作为筛选抗心律失常药物

的方法之一^[4]。本实验结果证实铁屎米酮对乌头碱、哇巴因、大鼠心肌缺血再灌性心律失常均有对抗作用,即具有对抗多种不同类型实验性心律失常的效应,鉴于各个模型中诱发心律失常的机制不同,提示铁屎米酮具有较复杂的抗心律失常机制,其作用及机制值得更深入地研究。

参 考 文 献

1 朱克刚,等. 武汉植物学研究,1987,5(1): 25
2 陈光旭,等. 药学报,1983,18(8): 585
3 石明健,等. 湖北医科大学学报,1995,16(1): 10
4 Baczk o I, *et al.* J Cardiovasc Pharmacol, 1997,29(1): 196

(1999-02-11收稿)

心脑静片对实验性脑缺血及高血压的作用研究

辽宁省中医研究院(沈阳 110031) 马 杰* 王普民 胡丽萍 张慧颖

摘 要 通过小鼠断头、大鼠急性实验性不完全性脑缺血和肾动脉狭窄诱发大鼠高血压的动物模型,观察心脑静片的药效学作用。结果表明:心脑静片明显增加断头小鼠的张口喘气次数,减少结扎双侧颈总动脉大鼠的脑含水量及脑指数,说明本品对脑缺血有明显的保护作用;对肾动脉狭窄诱发大鼠高血压具有明显的降压作用。

关键词 心脑静片 实验性脑缺血 高血压

心脑静片是由牛黄、冰片、夏枯草等组成的中成药,具有清心清脑、降低血压、疏通经络、防治中风之功效。笔者观察了其对实验性脑缺血及实验性高血压大鼠的影响,为临床应用提供可靠的药效学依据。

1 实验材料

1.1 药物:心脑静片由沈阳东新药业有限公司提供,3.2 g/d,批号:951010;牛黄清脑片为鞍山市第三制药厂出品,批号:9510188。

1.2 动物:昆明种小鼠,体重18~24 g, Wistar大鼠,体重150~300 g,雌雄兼用,由中国医科大学实验动物中心提供。

1.3 仪器:YS-1型大鼠血压测定仪,由天津分析仪器厂出品。

2 方法与结果

2.1 对小鼠断头脑缺血的影响:参照文献^[1]方法,取小鼠60只,按体重随机分为4组,分组及给药剂量见表1。每日ig给药或同体积生理盐水1次,连续7 d,末次给药后40 min,将小鼠断头,记录断头后小鼠张口喘气次数,与对照组比较,作组间t检验,结果(表1)表明,心脑静片能明显增加断头小鼠的张口次数(P<0.01),说明心脑静片有明显的抗脑缺血作用。

2.2 对大鼠急性实验性不完全性脑缺血的影响:参照文献^[2]方法,取Wistar大鼠50只,按体重随机分为5组,假手术组:不结扎颈总动脉;脑缺血组:结扎

颈总动脉;牛黄清脑片组和心脑静高、低剂量组,给药剂量见表2,给药方法及时间同2.1,末次给药后1 h,以戊巴比妥钠麻醉(ip,45 mg/kg),结扎双侧颈总动脉,3 h后断头,取出脑组织,称重,计算脑指数(脑指数=脑重×100/体重)。然后将脑组织置于110℃恒温干燥箱中烤至恒重,计算脑含水量,脑含水量(%)=[(湿重-干重)/湿重]×100%,作组间t检验,结果(表2)表明,脑缺血模型组脑含水量及脑指数与假手术对照组比较均有显著增加,而不同

表 1 心脑静片对小鼠断头引起脑缺血的影响(±s)

组 别	剂量 (g/kg)	动物数 (只)	张口次数
对照组	-	15	11.3±2.1
牛黄清脑片	1.02	15	14.3±2.2*
心脑静片	0.6	15	14.1±2.2*
	1.2	15	14.5±2.5*

与对照组比:**P<0.01

表 2 心脑静片对大鼠脑含水量及脑指数的影响(±s)

组 别	剂量 (g/kg)	动物数 (只)	脑含水量 (%)	脑指数
假手术组	-	10	78.15±0.74	0.867±0.043
脑缺血组	-	10	79.37±0.90△	0.935±0.082△
牛黄清脑片	0.68	10	78.14±0.89*	0.856±0.076
心脑静片	0.4	10	78.23±0.86*	0.850±0.078
	0.8	10	78.18±1.12*	0.840±0.068

与假手术组比较:△P<0.05 △△P<0.01

与脑缺血组比较:*P<0.05 **P<0.01

* Address Ma Je, Liaoning Academy of Traditional Chinese Medicine, Shenyang