

## 。 药理实验与临床观察。

异莲心碱抗实验性心律失常作用及对豚鼠心肌动作电位的影响<sup>△</sup>

同济医科大学药理教研室(武汉 430030) 张帆\* 王嘉陵 钱家庆

**摘要** 采用 4 种药物及冠状动脉结扎诱发的在体动物心律失常模型,比较了异莲心碱和奎尼丁的抗心律失常效果,证实了异莲心碱对抗多种实验性心律失常,且作用优于奎尼丁。采用标准微电极法,研究了异莲心碱对豚鼠右心室乳头状肌的快、慢反应动作电位的影响,结果表明异莲心碱降低 APA、 $V_{max}$ ,缩短 APD<sub>50</sub>。提示其抗心律失常作用机制可能与阻滞  $Ca^{2+}$ 、 $Na^{+}$  电流有关。

**关键词** 异莲心碱 心律失常模型 动作电位 作用机制

## Effects of Isoliensinine on Experimental Arrhythmia and Myocardium Action Potential of Guinea Pig

Department of Pharmacology, Tongji University of Medical Sciences (Wuhan 430030) Zhang Fan, Wang Jialing and Qian Jiaqing

**Abstract** Antiarrhythmic effect of isoliensinine (IL) was studied on experimental arrhythmic models induced by coronary artery ligation and 4 different arrhythmogenic drugs in comparison with quinidine (Qu). Results of the study showed that the antiarrhythmic potency of IL was stronger than that of Qu at the same dosage. The effects of IL on fast and slow response action potentials of myocardium were observed in guinea pig papillary muscles by standard microelectrode technique, which showed that IL could reduce APA and  $V_{max}$  and shorten the APD<sub>50</sub>. The results suggested that the antiarrhythmic mechanism of IL is related to its non-specific inhibition of the currents of  $Na^{+}$  and  $Ca^{2+}$ .

**Key words** isoliensinine arrhythmia model action potential mechanism of action

莲子心是睡莲科莲属植物莲 *Nelumbo nucifera* Gaertn. 成熟种子的绿色幼叶及胚根,“苦寒无毒,清心去热”。异莲心碱是利用现代植化技术从莲子心中提取的一种双苄基异奎啉生物碱单体。早期实验表明其有抗心律失常作用<sup>[1]</sup>,进一步和系统的研究国内外尚未见报道。我们采用多个实验性心律失常模型进一步探讨异莲心碱抗心律失常作用,并运用电生理技术研究了其抗心律失常作用机制。

### 1 材料与方法

1.1 药品:异莲心碱(isoliensinine,简称 IL) HCl 盐,白色针状结晶,同济医科大学药理教研室植化组提供, HPLC 归一化法证明含量大于 95%,其波谱常数与文献相符<sup>[2]</sup>。乌头碱(aconitine)、哇巴因(ouabain)均为结晶粉剂,Merck 厂生产。奎尼丁(quinidine,简称 Qui)白色粉剂,Carl Roth 厂生产。

1.2 动物及实验性心律失常模型:实验动物均由同济医科大学实验动物学部提供。(1)哇巴因致豚鼠心律失常模型<sup>[3]</sup>,豚鼠雌雄兼用,(312±23)g;(2)氯

化钙诱发大鼠心律失常模型<sup>[4]</sup>,大鼠雌雄兼用,(227±18)g,(3)乌头碱诱发大鼠心律失常模型<sup>[4]</sup>,大鼠雌雄兼用,(243±14)g,(4)肾上腺素诱发清醒家兔心律失常模型<sup>[5]</sup>,家兔雌雄兼用,(2.25±0.16)kg。在上述 4 模型,给 IL 等受试药后,恒速静脉灌注诱发心律失常药,观察药物所致心律失常发生率、致心律失常剂量和致死量。(5)麻醉大鼠冠脉结扎诱发心律失常模型,观察心律失常发生率等。雄性大鼠,(375±23)g,戊巴比妥钠(6mg/100g,ip)麻醉,气管插管,用 HD-140 动物人工呼吸机作人工呼吸,通气量为 1 mL/g·min,频率 45 次/分。依文献<sup>[6]</sup>行开胸手术,在心脏冠状动脉左前降支下用无损伤缝合针穿一 3/0 涤纶线,稳定 15 min 后结扎冠状动脉。在冠脉结扎前 5 min 给 IL。观察在结扎冠状动脉后 30 min 内室性异位节律数,阵发性室速及室性纤颤持续时间。

1.3 IL 对豚鼠心肌跨膜电位的影响<sup>[7]</sup>:豚鼠(315±15)g,雌雄不拘,击头致昏,剪断颈动脉放血

\* Address: Zhang Fan, Department of Pharmacology, Tongji University of Medical Sciences, Wuhan

张帆,男,32岁,1990年毕业于同济医科大学药学院,现为同济医科大学博士生,研究方向为心血管分子药理。

<sup>△</sup>卫生部科研基金(No. 98DJ15-87)资助项目

致死,迅速取出心脏置入用 95% O<sub>2</sub> 5% CO<sub>2</sub> 饱和的 Tyrode 液中,立即剪开右心室,制作乳头状肌标本,并将其水平固定于 1 mL 的恒温浴槽内,温度 37°C, pH 7.2~7.4 的 Tyrode 液循环灌流。用标准微电极技术引出心肌细胞动作电位,经微电极放大器 (MEZ-7101, Nihon Kohden) 放大,信号输入计算机。乳头肌标本由 SNE-3201 刺激器经 SS-2011 隔

表 1 IL 和 Qui 对哇巴因引起豚鼠心律失常及致死剂量的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

组别	剂量 (mg/kg)	室早 ( $\mu$ g/kg)	室颤 ( $\mu$ g/kg)	死亡 ( $\mu$ g/kg)
生理盐水	—	182.8 ± 20.80	278.89 ± 32.24	332.4 ± 30.06
IL	1.25	216.6 ± 29.07	319.17 ± 12.13	364.36 ± 16.77
	2.5	288.78 ± 52.42 *	369.2 ± 34.27 *	402.65 ± 22.73 *
Qui	5	235.62 ± 19.61 *	329.38 ± 29.54	365.04 ± 25.00

与生理盐水组比较: \*  $P < 0.05$  \*\*  $P < 0.01$

失常剂量和致死量, IL 1.25 mg/kg 的抗心律失常作用与 5 mg/kg Qui 相似, 2.5 mg/kg 的作用则强于 Qui 5 mg/kg

2.1.2 氯化钙诱发大鼠心律失常: 对照组 (每 100 g 体重 iv NS 0.1 mL) 大鼠室颤发生率为 87.5% (7/8), 死亡 7 例。IL 组 iv 5 mg/kg 室颤发生率为 12.5% (1/8), 死亡 1 例, 与对照组相比 IL 能显著减少室颤发生率和死亡数 ( $P < 0.01$ )。

2.1.3 对肾上腺素诱发清醒家兔心律失常的影响: 对照组 (每 100 g 体重 iv NS 0.1 mL) 家兔心律失常发生率 100% (8/8), 持续时间 (3.16 ± 1.11) min。Qui 组 iv 3 mg/kg 心律失常发生率 75% (6/8), 持续时间 (1.35 ± 0.92) min。IL 组 iv 3 mg/kg 心律失常发生率 50% (4/8), 持续时间 (0.70 ± 0.91) min。与对照组比较 IL 能显著减少心律失常发生数及持续时间 ( $P < 0.05$ )。

2.1.4 对乌头碱诱发大鼠心律失常的影响: 见表 2

表 2 IL 和 Qui 对乌头碱引起大鼠心律失常及致死剂量的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

组别	剂量 (mg/kg)	室早 & 室颤 ( $\mu$ g/kg)	死亡 ( $\mu$ g/kg)
生理盐水	—	45 ± 4	156 ± 25
IL	5	5 ± 5	192 ± 22
Qui	10	5 ± 3	246 ± 46 *

与生理盐水组比较: \*  $P < 0.05$  \*\*  $P < 0.01$

IL 5 mg/kg 能明显提高乌头碱诱发大鼠心律失常用量和致死量, 其作用与 Qui 10 mg/kg 基本相当

2.1.5 对麻醉大鼠冠脉结扎诱发心律失常的影响: 见表 3

结果显示, IL 能显著减少大鼠心律失常发生数和死亡数, 并显著减少心律失常持续时间

离器 (Nihon Kohden) 输出频率 1 Hz, 波宽 3 ms, 110% 阈电压刺激, 待标本稳定后开始实验。统计学处理采用  $t$  检验。

## 2 结果

### 2.1 对实验性心律失常的影响

#### 2.1.1 对哇巴因致豚鼠心律失常的影响: 见表 1

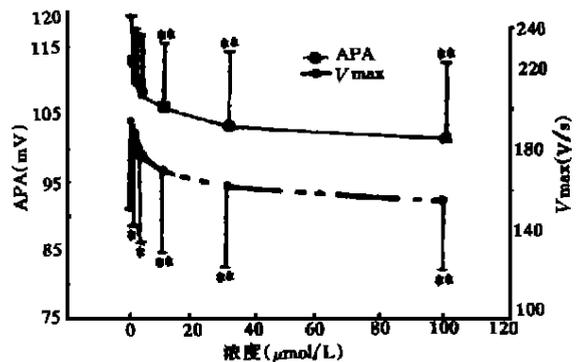
结果显示, IL 能显著提高哇巴因所致豚鼠心律

表 3 IL 和 Qui 对心肌缺血引起大鼠心律失常及致死剂量的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

组别	剂量 (mg/kg)	心律失常数	室颤数	死亡数	持续时间 (min)
生理盐水	—	7	6	2	12.76 ± 5.07
IL	3	2 *	0 *	0	0.38 ± 0.74 *
Qui	3	6	1 *	0	4.50 ± 4.93 *

与生理盐水组比较: \*  $P < 0.05$  \*\*  $P < 0.01$

2.2 对豚鼠心肌快反应动作电位 (Action Potential, AP) 的影响: 如图 1, 2 显示, IL 可剂量依赖性地降低动作电位零相最大上升速率 ( $V_{max}$ )、动作电位幅度 (APA), 并使复极 20% 动作电位时程 (APD<sub>20</sub>)、复极 50% 动作电位时程 (APD<sub>50</sub>)、复极 90% 动作电位时程 (APD<sub>90</sub>) 缩短。

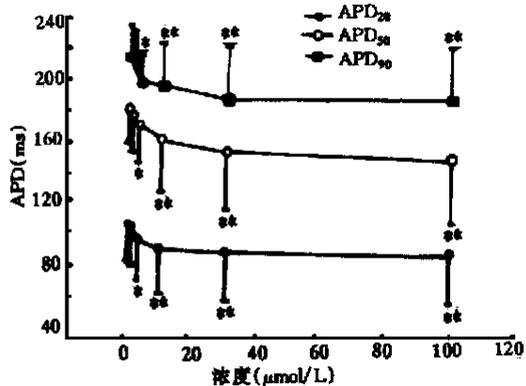


与对照组比较: \*  $P < 0.05$  \*\*  $P < 0.01$

图 1 IL 对豚鼠右心室乳头肌跨膜电位的 APA  $V_{max}$  的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

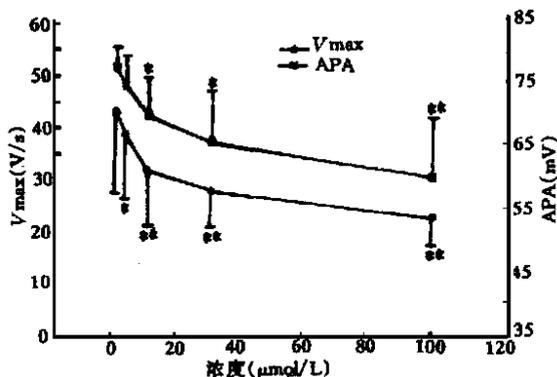
2.3 对豚鼠心肌慢反应动作电位的影响: 如图 3, 4 示。IL 3, 10, 30, 100  $\mu$ mol/L 可浓度依赖性地降低  $V_{max}$ , APA, 缩短 APD<sub>20</sub>, APD<sub>50</sub>, APD<sub>90</sub>。该作用与阳性对照维拉帕米 (见表 4) 1, 3  $\mu$ mol/L 相似, 但在相同剂量下维拉帕米的作用稍强。

## 3 讨论



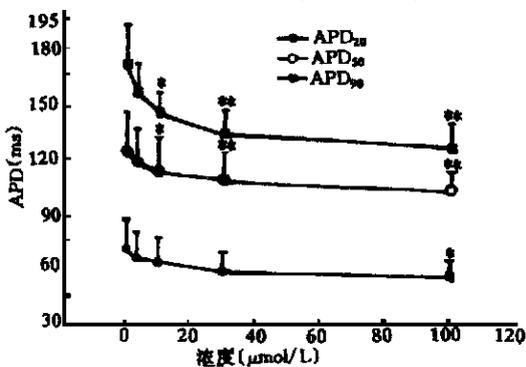
与对照组比较: \*  $P < 0.05$  \*\*  $P < 0.01$

图 2 IL对豚鼠右心室乳头肌跨膜电位的 APD 的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )



与对照组比较: \*  $P < 0.05$  \*\*  $P < 0.01$

图 3 IL对高  $K^+$  去极的豚鼠右心室乳头肌跨膜电位的 APA  $V_{max}$  的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )



与对照组比较: \*  $P < 0.05$  \*\*  $P < 0.01$

图 4 IL对高  $K^+$  去极的豚鼠右心室乳头肌跨膜电位的 APA  $V_{max}$  的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

哇巴因、肾上腺素、冠脉结扎引起的心律失常均与心肌细胞内  $Ca^{2+}$  超负荷有关<sup>[8,9]</sup>,氯化钙诱发心

表 4 维拉帕米对高  $K^+$  去极的豚鼠右心室乳头肌动作电位的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

指标	对照	$10^{-6}$ mol/L	$3 \times 10^{-6}$ mol/L
$V_{max}$ (v/s)	$35.5 \pm 9.4$	$28.3 \pm 6.1$	$25 \pm 4.7$
RP(mV)	$-45 \pm 6.9$	$-44.3 \pm 6.1$	$-45.3 \pm 6.2$
APA(mV)	$73 \pm 6.2$	$67.8 \pm 7.6$	$64.7 \pm 6.6$
APD <sub>20</sub> (ms)	$75.7 \pm 21.9$	$70.5 \pm 19.7$	$63.3 \pm 21.1$
APD <sub>50</sub> (ms)	$12 \pm 33.3$	$11 \pm 29.7$	$103.8 \pm 30.4^*$
APD <sub>90</sub> (ms)	$173.75 \pm 40.5$	$164 \pm 37.3$	$157.8 \pm 39.7^*$

与对照组比较: \*  $P < 0.05$  \*\*  $P < 0.01$

律失常的作用机制较复杂<sup>[8]</sup>,它不仅有  $Ca^{2+}$  对心脏的直接作用,而且与肾上腺素能神经对心脏的影响也有关。IL对这些模型均有效,提示 IL的抗心律失常机制与其抑制心肌  $Ca^{2+}$  转运有关,另亦可能涉及抗肾上腺素能神经

乌头碱诱发大鼠心律失常<sup>[10]</sup>,主要是使心肌细胞  $Na^+$  通道开放所致,IL对之有效,说明其还可能抑制心肌细胞  $Na^+$  内流

电生理实验表明 IL能降低豚鼠乳头状肌快 AP的  $V_{max}$ 和 APA,而零相主要是快  $Na^+$  内流引起的<sup>[11]</sup>,表明其对心肌细胞快  $Na^+$  内流具有抑制作用,这一点与 Qui相似。IL抑制高  $K^+$  去极的豚鼠乳头状肌跨膜电位 APA和  $V_{max}$ ,也能缩短 APD<sub>50</sub>,表明它对  $Ca^{2+}$  通道有抑制作用<sup>[12]</sup>,这与钙拮抗剂维拉帕米相似。这些结果与异莲心碱抗实验性心律失常模型的结论是一致的。因此异莲心碱的抗心律失常作用机制可能与阻滞  $Ca^{2+}$ 、 $Na^+$  通道有关

参考文献

- 1 王嘉陵,董登贤,王祖文,等. 中国药学杂志, 1992, 27(6): 359
- 2 王嘉陵,胡学明,尹武华,等. 中国中药杂志, 1991, 16(11): 673
- 3 王嘉陵,农艺,江明性. 同济医科大学学报, 1992, 21: 317
- 4 胡国胜,钱家庆,程绍瑜,等. 中国药理学通报, 1990, 6(2): 109
- 5 徐叔云,卞如濂,陈修主编. 药理实验方法学(第二版). 北京:人民卫生出版社, 1991: 1013
- 6 Kane K A, Parratt J R, Williams F M. Br J Pharmacol, 1984, 82: 349
- 7 Li G R, Li X G, Lu F H. Acta Pharmacol Sin, 1989, 10(5): 406
- 8 张宝恒. 药理学进展(1980)(心血管分册). 北京:人民卫生出版社, 1981: 136
- 9 Nayler W G, Mas-oliva J, Williams A J. Circ Res, 1980, 46(6 Pt2): I161
- 10 Tanz R D. J Pharmacol Exp Ther, 1974, 191(2): 232
- 11 Shigenobu K, Schneider J A, Sperelakis N. J Pharmacol Exp Ther, 1974, 190(2): 280
- 12 Windisch H, Tritthart H A. J Mol cell cardiol, 1981, 13: 457

(2000-03-20收稿)

深入宣传贯彻《广告法》为两个文明建设做贡献