

- 4 Yoshikawa K, Eiko K, Mimura N, *et al.* J Nat Prod, 1998, 61: 786
- 5 Tukai M, Ogihara Y, Shibata S, *Phytochemistry*, 1973, 12 (12): 2985
- 6 金宝渊,朴万基,朴政一. 中草药, 1994, 25(3): 161
- 7 梁侨丽,丁林生. 中草药, 1996, 27(10): 581
- 8 丁林生,梁侨丽. 药学学报, 1997, 32(8): 600
- 9 李光明,任丽娟. 中草药, 1997, 28(11): 653
- 10 梁侨丽,丁林生. 中草药, 1997, 28(8): 457
- 11 Yoshikawa K, Nagai M, Wakabayashi M, *et al.* *Phytochemistry*, 1993, 34(5): 1431
- 12 吴荣献. 食品科学, 1987, (2): 34
- 13 吴征镒主编. 新华本草纲要. 第三册. 上海: 上海科学技术出版社, 1990 158
- 14 Hio rshi S, Akira M, Keijiro T, *et al.* 生药学杂志, 1979, 33 (2): 103
- 15 王艳林,韩 钰,钱京萍. 中草药, 1994, 25(6): 306
- 16 聂增义摘. 国外医学 中医中药分册, 1998, 20(4): 27
- 17 沈莉纳摘. 国外医药 植物药分册, 1993, 8(2): 89
- 18 苏 地. 植物杂志, 1995, (6): 18

(2000-03-09收稿)

## 天然药物有效成分抗心律失常研究简介

浙江永宁制药厂(台州 318020) 卢 敏

心律失常是复杂而又危险的心血管疾病或并发症,是造成心血管病高病死率的原因之一。因此在世界范围内,对心血管疾病尤其是心律失常的防治研究投入巨大的人力和物力,近几年来,对天然药物有效成分抗心律失常的研究有了新的进展,经动物药理实验筛选和临床研究证实,发现了一些安全、有效、广谱的抗心律失常的新的天然药物有效成分,简介如下。

### 1 关附甲素及其注射液<sup>[1]</sup>

关附甲素(GFA)是我国科研人员在上世界上首次发现的全新结构类型的安全、有效、广谱的抗心律失常新药。它是从关白附子 *Aconitum coreanum* (Level.) Raipaies 块根中提取的有效成分之一,其结构属 C<sub>20</sub>二萜生物碱。药理实验证实 GFA对麻醉和清醒动物造成的多种实验性心律失常模型,包括缺血型、化学性诱发的心律失常均有效,且对房性心律失常也有效,是一种广谱的抗心律失常药。它还具有明显的减慢心率作用,它的心率减慢机制是与β受体阻滞和 M胆碱能的兴奋无关,是直接作用于窦房结所致,称为“特异性减慢心率剂”,同时它对窦房结自律性和窦房传导有明显抑制,这对快速型心律失常尤其是治疗室上性心动过速可能更有效。有效剂量的 GFA对麻醉犬或清醒犬的血压、心肌收缩性无明显抑制,对麻醉大鼠的血液动力学作用影响很小,因此临床上静脉给药是较安全的。

从心肌细胞电生理方法来探讨 GFA的抗心律失常机制,结果:(1)通过抑制快 Na<sup>+</sup>通道和 Na<sup>+</sup>内流,使 V<sub>max</sub>下降,ERP相对延长;(2)对高 K<sup>+</sup>除极所致慢反应动作电位的 V<sub>max</sub>和 APA有所降低。提示它对心肌慢内向电流也有抑制,同时对窦房结慢反

应细胞的电活动也有明显抑制作用,但与典型的 Ca<sup>2+</sup>拮抗剂 Ver的作用有所不同。最近发现它抗心律失常作用可能与抑制 K<sup>+</sup>通道有关,其抗心律失常作用机制还有待深入研究加以阐明。

GFA注射液的I期临床研究在中国医学科学院阜外医院进行,历时3年的长期试验研究的结果表明,该药耐受性好,副作用小,对心脏不同组织均有电生理效应,而且药物分布快,半衰期较长,具有临床使用价值,适用于室性和室上性等多种心动过速的抢救治疗。最近又获得国家药品监督管理局颁发的“II期临床研究批件”。

### 2 颅通定及其注射液

颅通定又称左旋四氢巴马汀(L-tetrahydropalmatine),系从罂粟科紫堇属植物延胡素中提取的一种生物碱,除具有镇痛、镇静、催眠、降压等作用外,近年来还发现它具有抗心律失常作用。该药对细胞动作电位复极过程的影响是既阻滞 Ca<sup>2+</sup>内流,也阻滞 K<sup>+</sup>外流,从而延长心肌有效不应期和动作电位过程。赵东科等<sup>[2]</sup>认为该药有可能成为一新的具有钙通道阻滞作用的中草药,具有IV类抗心律失常的药物的性质;张纪思等<sup>[3]</sup>认为该药的抗心律失常作用可能与其减慢心率、延长 Q-Tc间期有关。孙聊东等<sup>[4]</sup>报道用颅通定注射液治疗快速型心律失常76例,结果如下:治疗组显效40例,有效23例,无效13例,总有效为83%,其中对室性早搏(VPB)、房性早搏(APB)、阵发性室上性心动过速(PSVT)均有极显著的下降,经t检验, P < 0.01。治疗组对VPB、APB及PSVT的有效率分别为79%、82%及93%,且不良反应轻微。颅通定药源丰富,价格低廉、安全,部分病人出现嗜睡现象是该药的镇静作

用,有利于心律失常的治疗。

### 3 甲基莲心碱

甲基莲心碱 (neferine) 是从睡莲科植物莲 *Nelumbo nucifera* Gaertn 成熟种子的绿色胚芽中提取出的一种双苄异喹啉类生物碱。近年来发现甲基莲心碱对心血管系统具有多种作用。它能引起麻醉大鼠窦性心动过缓, P波消失, 延长 P-R和 Q-Tc 间期, 提示它能抑制窦房结慢反应细胞的自律性及延缓房室传导。静注甲基莲心碱能对抗乌头碱 (Aco) 诱发大鼠心律失常, 推迟哇巴因 (Oua) 所致豚鼠心室纤颤 (VF) 和心脏停搏的出现时间及提高 Oua 的用量。它能缩短氯仿-肾上腺素诱发家兔心律失常的持续时间。用相同剂量的甲基莲心碱与奎尼丁在多种实验性心律失常作用的比较发现, 甲基莲心碱的抗心律失常作用强于奎尼丁, 但毒性都小于奎尼丁。在与普鲁卡因酰胺 (PA) 的比较研究中发现, 甲基莲心碱和 PA 有相似的心电生理及抗心律失常作用<sup>[5]</sup>。

### 4 蝙蝠葛碱和蝙蝠葛苏林碱

蝙蝠葛碱或蝙蝠葛苏林碱均系从防己科植物蝙蝠葛 *Menispermum dauricum* DC. 的根茎中提取的双苄基异喹啉类生物碱。

蝙蝠葛碱具有较广泛的抗心律失常作用, 能对抗氯仿-肾上腺素诱发的家兔心律失常, 提高哇巴因导致豚鼠室颤及致死的用量, 显著提高乌头碱诱发大鼠心律失常及致死的剂量, 提高猫的电致颤阈。对电-机械活动的影响类似奎尼丁。用蝙蝠葛碱治疗 41 例顽固性心律失常 (室早、房早、房颤、房扑) 表明, 该药对这些心律失常的显效率为 78.0%, 好转率为 12.2%, 总有效率为 90.2%。该药可能是一种优良的广谱抗心律失常药, 对室性早搏疗效较佳<sup>[6]</sup>。

杜伍华<sup>[7]</sup>等报道蝙蝠葛苏林碱 IV 给药能对抗房性和多种室性心律失常的动物模型, 提示它为一种广谱的抗心律失常药。剂量相同时, 蝙蝠葛苏林碱的抗心律失常作用均强于其同系物蝙蝠葛碱; 但在等毒性剂量下比较, 两者的抗心律失常效应相近。

### 5 青蒿素

青蒿素是从中药黄花蒿 *Artemisia annua* L. 中提取出的一种新型的倍半萜内酯, 具有抗疟作用, 在应用其治疗疟疾的同时, 发现该药可使窦性心动过速消失。为了拓宽该药的临床应用, 李宝馨等<sup>[8]</sup>采用冠脉结扎、氯化钙、氯仿所致心律失常模型进行青蒿素的抗心律失常作用的研究, 结果表明: 青蒿素能明显对抗结扎冠脉引起的心律失常, 对氯化钙、氯仿引

起的心律失常, 可使其发生时间明显延长, 室颤明显减少。膜片钳实验表明, 该药可剂量依赖性明显抑制内向整流钾电流 (Ik1)。

### 6 刺五加叶皂苷

刺五加叶皂苷是从五加科植物刺五加 *Acanthopanax senticosus* 叶中提出含有 13 种新的活性成分的总皂苷。睢大员等<sup>[9]</sup>的研究表明: 静脉注射刺五加叶皂苷 50, 100 mg/kg, 可使氯化钡诱发的大鼠心律失常迅速转复窦性心律, 能明显增加豚鼠对哇巴因的耐量, 对大量氯化钙引起大鼠室颤致死具有保护作用, 而对 Na<sup>+</sup> 快通道相关的乌头碱性心律失常无明显对抗作用, 与钙拮抗剂维拉帕米作用相似, 故推测其抗心律失常作用与拮抗钙有关。

### 7 蛇床子素

蛇床子素是从中药蛇床 *Cnidium monnieri* 的果中分得的一种烃基香豆素, 周俐<sup>[10]</sup>等的研究表明: 蛇床子素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。这些结果均表明蛇床子素是蛇床子水提取物和总香豆素中抗心律失常作用的主要活性成分, 其抗心律失常的作用机制与其阻滞钙、钠通道有关。

### 8 甘草总黄酮

甘草是最常用的中药之一。《伤寒论》中指出: “脉结代, 心动悸, 炙甘草汤主之”。临床上亦有不少重用甘草治疗心律失常的报道。胡小鹰等<sup>[11]</sup>的研究结果表明: 50~100 mg/kg 甘草总黄酮可延长乌头碱诱发的小鼠心律失常潜伏期, 减少氯仿诱发的小鼠心室纤颤阳性率; 25~500 mg/kg 甘草总黄酮可增加哇巴因诱发豚鼠出现室性早搏、室速、室颤和心搏停止所用剂量, 表明甘草总黄酮为甘草中抗心律失常的主要有效部位。其作用机制与阻滞 β 受体或阻滞心肌细胞 Na<sup>2+</sup>、Ca<sup>2+</sup> 通道有关。

#### 参考文献

- 董月丽, 陈维洲. 药学报, 1995, 30(8): 577
- 赵东科, 赵更生, 邱培伦. 西安医科大学学报, 1986, 7(3): 221
- 张纪忠, 姚伟星, 夏国瑾, 等. 同济医科大学学报, 1998, 17: 118
- 孙聊东, 孙国英. 中国新药与临床杂志, 1999, 18(3): 185
- 郭治彬, 曹宏宇, 徐智, 等. 中华心血管病杂志, 1992, 20(2): 119
- 冯克燕, 周际安, 龚培力. 中华心血管病杂志, 1984, 22(4): 265
- 杜伍华, 曾晚成, 龚培力, 等. 中药药理与临床, 1996, (4): 21
- 李宝馨, 杨宝峰, 李玉荣, 等. 中国药理学通报, 1999, 15(5): 449
- 睢大员, 吕忠智, 于晓凤. 中草药, 1997, 28(2): 99
- 周俐, 上官珠, 向仁德, 等. 现代应用药理学, 1996, 13(2): 11
- 胡小鹰, 彭国平, 陈汝炎. 中草药, 1996, 27(12): 733

(2000-02-14收稿)