

## 研究简报

## 山莨菪碱的抗心律失常作用

陈锦明 谷淑玲

(徐州医学院药理学教研室)

山莨菪碱 (anisodamine, 简称 Ani) 有阻断 M 受体和  $\alpha$  受体等作用。近年来, 有人报道 Ani 有钙拮抗作用<sup>(1)</sup>, 这可能与莨菪碱类药物用于治疗心律失常<sup>(2,3)</sup>有关。本文采用七种实验动物模型, 观察了 Ani 的抗心律失常作用。

## 方法与结果

山莨菪碱系北京第一制药厂生产; 兔、豚鼠、Sprague-Dawley 大鼠和昆明种小鼠均为本校动物饲养室供应。

## 一. 对肾上腺素(Adr)诱发家兔心律失常的作用

家兔清醒仰位固定, 仿文献<sup>(4)</sup>, 记录 II 导 ECG, 并以示波器监视, iv Adr 40  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 3 s 注完。选择出现室性心动过速的兔 38 只, 体重  $2.3 \pm 0.3 \text{ kg}$ ,  $\text{♀}$   $\text{♂}$  均用, 随机分为 4 组, 分别 iv NS 和 Ani 0.5, 2 与 4  $\text{mg}/\text{kg}$ , 10 min 后, 重复 iv Adr, 结果见表 1。另外, 室速发生率以 Ani 2, 4  $\text{mg}/\text{kg}$  组与 NS 组比较,  $P < 0.01$ 。

Tab 1. Effect of Ani on adrenaline induced arrhythmia (VT) in rabbits

Group	Dose (mg/kg)	Number of rabbits with VT	Latent period (s)		Duration (min)	
			Control period	After drug	Control period	After drug
NS		10/10	16.2 $\pm$ 3.4	15.2 $\pm$ 3.1	4.4 $\pm$ 0.7	4.5 $\pm$ 0.8
Ani	0.5	8/8	17.5 $\pm$ 2.2	25.1 $\pm$ 2.9*	4.4 $\pm$ 0.4	1.52 $\pm$ 0.3**
Ani	2	6/10	15.6 $\pm$ 2.9	37.3 $\pm$ 8.2**	4.1 $\pm$ 0.5	0.94 $\pm$ 0.4**
Ani	4	4/10	15.5 $\pm$ 2.9	46.5 $\pm$ 6.9**	4.3 $\pm$ 0.7	0.76 $\pm$ 0.3**

$\bar{x} \pm \text{SD}$ ; Compared with control period: \*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$

## 二. 对乌头碱(AC)诱发大鼠心律失常的作用

大鼠用乌拉坦 1  $\text{g}/\text{kg}$  ip 麻醉。iv AC 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 20 s 注完。选取出现室速的大鼠 30 只, 体重  $202 \pm 21 \text{ g}$ ,  $\text{♀}$   $\text{♂}$  兼用, 随机分成 3 组, 休息 24 h, 分别 ip Ani 5, 8  $\text{mg}/\text{kg}$  和等容积 NS, 20 min 后重复 iv AC, 心律失常发生分别为 7/10 和 4/10, 结果见表 2, 可见 Ani 能较显著地对抗 AC 诱发的心律失常。

## 三. 对哇巴因诱发豚鼠心律失常的作用

豚鼠 30 只, 体重  $423.4 \pm 27 \text{ g}$ ,  $\text{♀}$   $\text{♂}$  均用, 随机分 3 组, 乌拉坦 1.2  $\text{g}/\text{kg}$  麻醉。分别 ip NS 和 Ani 5 和 10  $\text{mg}/\text{kg}$ , 20 min 后用恒速抽注机 iv 哇巴因 10  $\mu\text{g}/\text{min}$ , 直至心跳停止, 记录出现室性早搏 (VPB)、室性心动过速 (VT)、心室纤颤 (VF) 和心脏停跳 (CA) 时哇巴因的

用量, 结果见表 3。Ani 能明显地提高出现 VPB, VT, VF 和 CA 时哇巴因的用量。

Tab 2. Effect of Ani on aconitine induced arrhythmia (VT) in rats

Group	Dose (mg/kg)	Number of rats with VT	Latent period (min)		Duration (min)	
			Control period	After drug	Control period	After drug
NS		10/10	6.3±1.0	6.5±1.4	70.3±19	68.4±21
Ani	5	7/10	6.2±1.0	13.3±2.9*	66.5±21	29.5±12*
Ani	8	4/10	6.5±1.0	16.0±0.8**	66.4±18	19.2±12**

$\bar{x} \pm SD$ ; Compared with control period: \* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$

Tab 3. Effect of Ani on ouabain induced arrhythmia in guinea-pigs

Group	N	Amount of ouabain ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) to produce arrhythmia			
		VPB	VT	VF	CA
NS	10	124.6±8	147.9±8.4	184.0±4	214.0±11
Ani 5 mg/kg	10	142.9±6**	164.7±6.2**	197.9±9.4**	229.4±14*
Ani 10 mg/kg	10	154.6±12**	177.8±16**	212.8±15**	245.9±16**

$\bar{x} \pm SD$ ; Compared with NS: \* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$

#### 四. 对 $\text{CaCl}_2$ 诱发大鼠心律失常的作用

大鼠用水合氯醛 400 mg/kg ip 麻醉。匀速 iv  $\text{CaCl}_2$  102 mg/kg, 10 s 注完。选出现室性心律失常的大鼠 20 只分为 2 组, 休息 48 h。一组 ip 等容积 NS, 一组 ip Ani 10 mg/kg, 20 min 后, 重复 iv 同量  $\text{CaCl}_2$ 。结果 NS 组室性心律失常为 10/10, Ani 组为 2/10, 两组比较  $P < 0.01$ , 说明 Ani 能明显拮抗  $\text{CaCl}_2$  诱发大鼠室性心律失常的作用。

#### 五. 对 $\text{BaCl}_2$ 诱发大鼠心律失常的作用

大鼠用水合氯醛 400 mg/kg ip 麻醉后, ip 与 Ani 等容积的 NS。匀速 iv  $\text{BaCl}_2$  2 mg/kg, 4 s 注完。选取出现室性心律失常的大鼠 10 只, 体重  $221.9 \pm 15.4$  g, ♀ ♂ 均用, 休息 72 h。ip Ani 10 mg/kg, 20 min 后重复 iv  $\text{BaCl}_2$ 。结果心律失常出现时间自  $16.6 \pm 6.0$  s 延迟至  $33.6 \pm 9$  s ( $P > 0.05$ ), 心律失常持续时间自  $10.6 \pm 2$  min 缩短为  $4.5 \pm 1.4$  min ( $P < 0.01$ )。

#### 六. 对氯仿引起小鼠室颤的作用<sup>(4)</sup>

45 只小鼠, 体重  $26.3 \pm 1.7$  g, ♀ ♂ 均用, 随机分为 3 组, 分别 ip 等容量 NS 和 Ani 5, 10 mg/kg, 20 min 后, 将小鼠按只放入置有 2 ml 氯仿的 800 ml 玻璃罩内 (每换一鼠, 追加氯仿 1 ml), 待小鼠呼吸停止 30 s 后, 迅速取出打开胸腔观察是否出现室颤, 并用 ECG 与示波器监测。结果 NS 组室颤发生率为 86.6% (13/15); Ani 5 和 10 mg/kg 组, 室颤率为 33% (5/15) 和 20% (3/15)。Ani 两剂量组与 NS 组比较, 均能明显降低小鼠室颤发生率 ( $P < 0.01$ )。

#### 七. 对 Ach- $\text{CaCl}_2$ 引起小鼠房颤(或房扑)的作用

小鼠 ♀ ♂ 兼用, ip 戊巴比妥钠 60 mg/kg 麻醉后, 以与 Ani 等容积 NS ip, 仿文献<sup>(5)</sup> iv Ach- $\text{CaCl}_2$  混合液 (每 ml 含 Ach 25  $\mu\text{g}$ ,  $\text{CaCl}_2$  6 mg) 10 ml/kg, 5 s 注完, 以 ECG 出现 f 或 F 波为房颤或房扑的指征, 选取出现房颤或房扑的小鼠 24 只, 体重  $24.9 \pm 19$  g, 随机分为 2 组, 48 h 后分别 ip Ani 5 和 10 mg/kg, 20 min 后, 重复 iv Ach- $\text{CaCl}_2$  混合液。结果

房颤或房扑的发生率为 41.6%(5/12) 和 25%(3/12), 与给 Ani 前比较差异非常显著 ( $P < 0.01$ ), 说明 Ani 对 Ach-CaCl<sub>2</sub> 诱发小鼠的房颤或房扑有明显的预防作用。

## 讨 论

本文应用七种药物诱发的心律失常模型, 它们发生的机制不尽相同, 但 Ani 对它们都有不同程度的拮抗, 说明 Ani 可以通过多种方式对心肌细胞膜的离子转运发挥一定的阻滞作用。文献<sup>(6)</sup>报道 Ani 能使豚鼠乳头肌动作电位振幅降低、V<sub>max</sub> 下降, APD 缩短, ERP/APD 比值增大, 兴奋传导时间延长, 可能是它抗心律失常的机理。

**关键词** 山莨菪碱; 抗心律失常作用

**致谢** 承北京医科大学药理教研室张宝恒教授审阅; 张继芬、许鹏程、姚兵参加部分实验工作。

## 参 考 文 献

1. 唐朝枢, 等. 山莨菪碱(654-2)的钙拮抗作用. 北京医学院学报 1985; 17:165.
2. 陆毓华、甘瑞坚. 莨菪类药(654-2)治疗慢速型房颤和频发室性早搏的初步观察. 南宁医药 1983; 2:142
3. 陈顺寿、胡德彰. 莨菪类药物在心律失常中的应用. 煤矿医学 1981; 3:53.
4. 张宝恒. 抗心律失常药筛选规程. 见: 中国药理学会编. 药理学进展. 心血管药理分册. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 1980:263.
5. Campbell CA, Parratt JR. The effect of  $\beta$ -adrenoceptor blocking agent, with different ancillary properties, on the arrhythmias resulting from acute coronary ligation in anaesthetized rats. *Br J Pharmacol* 1983; 79:939.
6. 任东序, 等. 莨菪类药物对豚鼠乳头状肌电生理和机械效应的影响. 中国药理学报 1987; 8:131.

# ANTIARRHYTHMIC EFFECTS OF ANISODAMINE

JM Chen and SL Gu

(Department of Pharmacology, Xuzhou Medical College, xuzhou)

**ABSTRACT** Intraperitoneal injection of anisodamine (Ani) 0.5~10 mg/kg delayed the latent period and shortened the duration of arrhythmia elicited by adrenaline in rabbits, and by aconitine or BaCl<sub>2</sub> in rats. The drug was also found to increase markedly the ouabain dosage necessary to induce ventricular premature beats, ventricular tachycardia, ventricular fibrillation and cardiac arrest in guinea-pigs. In mice given Ani 5~10 mg/kg ip, the incidence of Ach-CaCl<sub>2</sub> induced ventricular fibrillation (or flutter) was decreased. The incidence of CaCl<sub>2</sub> arrhythmia induced in rats was also decreased by prior administration of the drug.

**Key words** Anisodamine; Antiarrhythmic effects