

碘杂环化合物 IHC-72、利多卡因及维拉帕米 抗心律失常作用的比较

姬广聚* 赵德化 刘德强 盛宝恒

(第四军医大学药理教研室, 西安 710032)

提要 在大鼠和豚鼠整体模型上, 比较观察了等毒剂量(1/5 LD₅₀)的 IHC-72、利多卡因和维拉帕米对乌头碱、哇巴因致心脏毒性的保护作用, 以及对急性缺血再灌注心律失常和缺血心肌室颤阈的影响。IHC-72 抗乌头碱致大鼠心脏毒性作用, 与利多卡因相当, 而比维拉帕米强; IHC-72 抗哇巴因致豚鼠心脏毒性作用, 与利多卡因相当而比维拉帕米弱; 对提高大鼠缺血电室颤阈值的作用, IHC-72 比利多卡因及维拉帕米弱; 对预防大鼠急性缺血再灌注的心律失常作用, 三者作用近似。

关键词 3,6-(二甲氨基)-二苯并碘杂六环乙底酸盐; 利多卡因; 维拉帕米; 心律失常

碘杂环化合物 64, 65, 66 及它们的前体物 BDDM, 具有抗心律失常^(1,2)、降低血压^(3,4)等作用, 并表现对钙、钠的拮抗效应⁽⁵⁾。3,6-(二甲氨基)-二苯并碘杂六环乙底酸盐(3,6-dimethylamino-dibenzopyridonium edetate, IHC-72)是新近合成的碘杂环化合物, (图1)实验表明有良好的抗心律失常作用⁽⁶⁾。本文对 IHC-72 的抗心律失常作用与利多卡因、维拉帕米进行了比较研究。

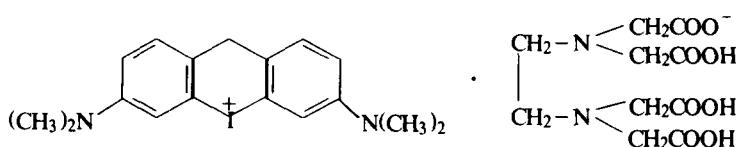


Fig 1 Structure of 3,6-dimethylamino-dibenzopyridonium edetate (IHC-72)

材 料

药品 IHC-72, 系兰州大学化学系陈淑英教授合成, 淡黄色粉末, 用蒸馏水配成0.5%溶液(pH 6)备用。乌头碱、哇巴因均系 E. Merck 产品, 配成0.1%的母液贮于4℃冰箱备用; 利多卡因(lidocaine, Lid)为天津人民制药厂产品; 维拉帕米(verapamil, Ver)为广东利民制药厂产品。

动物 Sprague - Dawley 大鼠和豚鼠均由第四军医大学实验动物中心提供。

仪器 日产 2101 型心电图机, XF-3 电生理刺激器(上海医用电子仪器厂出品), CS-8010 型数字式存贮双线示波器(Kenwood 产品)。

本文于 1991 年 7 月 9 日收到。

* 现在解放军总后医学专科学校药理室, 北京 100071

方法和结果

对乌头碱诱发心律失常的保护作用

大鼠 33 只, 体重 217 ± 33 g, ♀ ♂ 兼用, 随机分为 4 组, 乌拉坦 $1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ip 麻醉, 描记 II 导程心电图, 并以示波器监视。分别 iv IHC-72 $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 利多卡因 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 维拉帕米 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 以及等容量的生理盐水。3 min 后以 $3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的速度恒速颈静脉灌注乌头碱溶液。记录出现室性早搏 (ventricular premature beat, VPB)、室性心动过速 (ventricular tachycardia, VT)、室性纤维颤动 (ventricular fibrillation, VF) 和心跳停止 (cardiac arrest, CA) 时乌头碱的用量。结果(表 1)表明, IHC-72 $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和 Lid $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 均可提高乌头碱致大鼠心脏出现 VP, VT, VF 和 CA 毒性的剂量, 两者作用强度相当 ($P > 0.05$); Ver $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 仅提高乌头碱致 CA 毒性的剂量。

Tab 1 Effects of IHC-72, lidocaine (Lid) and verapamil (Ver) on aconitine-induced cardiac toxicity in rats. ($\bar{x} \pm \text{SD}$)

Drug ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)	n	Dose of aconitine ($\mu\text{g}/\text{kg}$) to produce			
		VPB	VT	VF	CA
Control	9	25 ± 11	31 ± 11	49 ± 13	89 ± 30
IHC-72 (6)	8	$39 \pm 6^{***\Delta}$	$50 \pm 8^{**}$	$73 \pm 18^{***\Delta}$	$214 \pm 45^{***}$
Lid (5)	8	$41 \pm 11^{***}$	$51 \pm 13^{**}$	$71 \pm 18^{**}$	$191 \pm 51^{**}$
Ver (2)	8	30 ± 10	44 ± 14	55 ± 14	$189 \pm 38^{**}$

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, compared with control; $\Delta P < 0.05$, compared with Ver.

对哇巴因心脏毒性的保护作用

豚鼠 29 只, 体重 284 ± 41 g, ♀ ♂ 不拘, 随机分为 4 组, 用乌拉坦 $1.6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ip 麻醉, 仰位固定, 分离颈静脉, 穿刺并连接输液装置。iv 生理盐水, IHC-72 $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, Lid $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和 Ver $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 3 min 后恒速 ($0.3 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$) 灌注 0.002% 哇巴因溶液, 记录 II 导程心电图, 并以示波器监视, 观察出现 VP, VT, VF 及 CA 的哇巴因的用量。结果如表 2 所示, 三者均可显著提高哇巴因致心脏出现 VP, VT 和 VF 时的剂量, Ver 还可提高 CA 时的哇巴因用量, IHC-72 与 Lid 之间无显著差别, 但在抗 VF 和 CA 方面, IHC-72 比 Ver 弱 ($P < 0.05$)。

Tab 2 Effects of IHC-72, lidocaine (Lid) and verapamil (Ver) on ouabain-induced cardiac toxicity in guinea pigs ($\bar{x} \pm \text{SD}$)

Drug ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)	n	Dose of ouabain ($\mu\text{g}/\text{kg}$) to produce			
		VPB	VT	VF	CA
Control	6	98 ± 11	122 ± 12	151 ± 24	213 ± 47
IHC-72 (6)	8	$129 \pm 19^{**}$	$151 \pm 22^{**}$	$195 \pm 31^{\Delta}$	$265 \pm 51^{\Delta}$
Lid (5)	7	$129 \pm 23^*$	$159 \pm 43^*$	$203 \pm 41^*$	259 ± 62
Ver (2)	8	$144 \pm 21^{**}$	$187 \pm 44^{**}$	$248 \pm 46^{**}$	$345 \pm 82^{**}$

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, compared with control; $\Delta P < 0.05$, compared with Ver.

对大鼠缺血心肌室颤阈(VFT)的影响

大鼠 18 只, 体重 256 ± 44 g, ♀ ♂ 兼用, 随机分为 3 组。戊巴比妥钠 $60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ip 麻醉, 气管插管, 正压呼吸(通气量为 $2 \text{ ml}/100 \text{ g}$ 体重, 频率 100 bpm), 示波器监视 II 导

程心电图。胸骨左缘3,4肋间开胸,暴露心脏,将两根铜制电极分别置于房室环和心尖处,并连于XF-3型电生理刺激器。施以波宽0.7 ms,频率50 Hz的方波连续刺激,电压自1V起,逐渐增加直至出现室颤,此时的电压记作室颤阈(VFT)。先测各组的VFT,将心脏送回胸腔恢复10 min,如在此期间不能恢复正常者,则弃之不用。在冠状动脉前降支发出2 mm处置线结扎,并测结扎后的VFT;然后给试药,5 min后再测VFT,各测2次,取其平均值。所得数据进行配对t检验。结果(表3)表明,冠状动脉结扎后各组VFT均明显降低(均 $P < 0.01$),给药后又使缺血心肌的VFT明显提高。但IHC-72 $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 比Lid $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和Ver $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 弱。

Tab 3. Effects of IHC-72, lidocaine (Lid) and verapamil (Ver) on ventricular fibrillation threshold (VFT) of ischemic myocardium induced by coronary artery ligation (CAL) on anesthetized rats. ($n=6, \bar{x} \pm \text{SD}$)

Drug ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)	Ventricular fibrillation threshold (V)		
	Pre-CAL	Post-CAL	Post-drug
IHC-72 (6)	5.5 ± 0.7	$3.7 \pm 0.4^{**}$	$5.6 \pm 0.4^{*+ \# \# \Delta}$
Lid (5)	6.3 ± 0.8	$3.6 \pm 0.4^{**}$	$6.9 \pm 0.7^{\# \#}$
Ver (2)	5.6 ± 0.7	$3.3 \pm 0.8^{**}$	$6.6 \pm 0.9^{\# \#}$

$^{**}P < 0.01$, compared with pre-CAL; $^{\# \#}P < 0.01$, compared with post-CAL; $^{*+}P < 0.01$, compared with Lid; $^{\Delta}P < 0.05$, compared with Ver.

预防大鼠心肌缺血再灌注的心律失常作用

大鼠27只,体重 $287 \pm 47 \text{ g}$,♀♂不拘,乌拉坦 $1.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ip麻醉,气管插管,正压呼吸(通气量及频率同前述),开胸,剪破心包膜并轻轻将心脏挤出。用园形缝合针穿一段A3/0丝线,置于冠状动脉前降支(部位同前)下备用。将心脏送回胸腔恢复,示波器监视II导程心电图,10 min内若出现心律失常则废弃。股静脉给药5 min后,顺冠状动脉置一长1 cm,直径2 mm的塑料管,与冠状动脉一并结扎,完全阻断血流,造成心肌局部缺血。按文献(7)方法5 min后将塑料管抽出,使冠状动脉完全放松,对心肌缺血区进行再灌注。记录再灌注开始后1 min内VP数及10 min的心电活动。VT, VF及动物死亡发生率用卡方检验,VP数及VT持续时间进行t检验。结果如表4所示, IHC-72 $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, Lid $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和Ver $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 均可明显降低VT和VF的发生率,减少VP发生数,缩短VT持续时间,且三者间无显著性差别(与Lid和Ver比,均 $P > 0.05$)。

Tab 4. Effects of IHC-72, lidocaine (Lid) and verapamil (Ver) on ventricular arrhythmias that occur during the first minute of reperfusion in anesthetized rats. ($n=7, \bar{x} \pm \text{SD}$)

Drug ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)	VPB	VT		VF (n)	Dead (n)
	Over 1 min	n	Duration (s)		
Control	95 ± 41	6	26 ± 4	5	2
IHC-72 (6)	$10 \pm 13^{**}$	3*	$7 \pm 3^*$	1*	1
Lid (5)	$3 \pm 5^{**}$	3*	$8 \pm 5^{**}$	1*	1
Ver (2)	$4 \pm 6^{**}$	1 ^{**}	6 ^{**}	0	0

$^*P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$, compared with control.

对大鼠心率的影响

大鼠24只,分为IHC-72 $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, Lid $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和Ver $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 三组,乌拉坦 ip麻醉,描记II导心电图并计算心率。给药前各组心率分别是 381 ± 28 , 379 ± 32 和 $376 \pm 38 \text{ bpm}$ 。iv药物2 min后心率分别降低至 268 ± 27 , 254 ± 38 和 $268 \pm 41 \text{ bpm}$ (与

给药前比均 $P < 0.01$), 其维持时间分别为 7.4 ± 2.8 , 8.1 ± 2.3 和 8.3 ± 3.4 min; 随即 iv 异丙肾上腺素 $5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$, 3 min 后心率分别为 491 ± 42 , 496 ± 38 和 477 ± 48 bpm。结果表明, 三者对心率的影响无明显差异。

小鼠 LD_{50} 测定

小鼠 60 只, 体重 20.4 ± 1.6 g, 分成 3 组, 每组 20 只。用序贯法尾 iv 药液 $0.2 \text{ ml}/10 \text{ g}$, 用改良寇氏法算出各药的 LD_{50} 分别为: IHC-72 $31.2 \pm 0.6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, Lid $26.4 \pm 0.8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和 Ver $11.2 \pm 0.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。

讨 论

本实验发现在等毒剂量下, IHC-72 抗乌头碱诱发的大鼠心律失常作用与利多卡因相当, 而比维拉帕米强。乌头碱诱发心律失常, 是通过增加心肌细胞钠内流, 使细胞膜除极化, 加速起搏点的自律性。而维拉帕米为单纯的钙通道阻滞剂, 阻滞钠内流的作用较弱, 对乌头碱诱发的心律失常几乎无效⁽⁸⁾, 本实验结果也证实了这一点。哇巴因通过抑制 $\text{Na}^+ \cdot \text{K}^+ \text{ ATP 酶}$, 使 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ 交换抑制, $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ 交换增强, 细胞内钾减少, 而钙超负荷导致迟后除极及振荡性后电位, 引起异位自律性⁽⁹⁾。IHC-72 抗哇巴因诱发的心律失常作用, 与利多卡因相当, 但比维拉帕米弱, 提示 IHC-72 拮抗钙的作用不如维拉帕米。

VFT 是反映心肌电稳性的一项可靠指标⁽¹⁰⁾。本实验结扎冠状动脉后 VFT 显著降低, 缺血再灌注引起明显的心律失常。IHC-72、利多卡因和维拉帕米均显著提高缺血心肌 VFT, 但前者较后两者为弱; 三者抗缺血再灌注心律失常作用强度近似。

本实验虽提示 IHC-2 抗心律失常作用机理与其抑制钙、钠转送及抗自由基有关, 但难以说明其确切机理, 有待进一步研究。

参 考 文 献

- 曹维, 等. 磺杂环化合物的抗心律失常作用. 药学报 1986; 21: 161.
- 高明堂, 等. IHC-66 抗实验性心律失常的作用. 西北药学杂志 1988; 3: 8.
- 王继光, 等. 磺杂环化合物对心血管作用的研究初步总结. 科学通报 1963; 10: 57.
- 谭敦亮, 陈俊秀. 3,6-(二甲氨基)-二苯骈磺杂六环枸橼酸盐(I-65)降压及对心脏血流动力学的影响. 中国药理学报 1988; 9: 69.
- 崔毅, 谭月华. 3,6-(二甲氨基)-二苯骈磺杂六环枸橼酸盐(I-65)对豚鼠乳头状肌的负性变力作用. 同上 1989; 10: 54.
- 王楠, 等. 磺杂环化合物 72 的抗实验性心律失常作用. 西北药学杂志 1989; 4: 1.
- 杜冠华, 等. 1-(2,6-二甲苯氧基)-2-(2,4-二甲氧基苯乙胺基)丙烷酸盐对麻醉猫、大鼠心肌缺血再灌注所致心律失常的作用. 中国药理学和毒理学杂志 1990; 4: 164.
- Winslow E. Evaluation of antagonism of aconitine-induced dysrhythmias in mice as a method of detecting and assessing antidysrhythmic activity. *Br J Pharmacol* 1980; 71: 65.
- 姚伟星, 等. 苄基四氢巴马汀对迟后去极化、触发活动及免希氏电图的影响. 中国药理学报 1990; 17: 141.
- Vantyn RA, Maclean LD. Ventricular fibrillation threshold. *Am J Physiol* 1961; 201: 457.

COMPARISON OF ANTIARRHYTHMIC EFFECTS OF IHC - 72 (AN IODONIUM - 72), LIDOCAINE AND VERAPAMIL

GJ Ji , DH Zhao , DQ Liu and BH Sheng

(Department of Pharmacology , Fourth Military Medical University , Xian 710032)

ABSTRACT The antiarrhythmic actions of 3,6 - dimethylamino - dibenzopyridonium edetate (IHC - 72) , lidocaine (Lid) and verapamil (Ver) on several models Were compared at equitoxic doses (equal fraction of LD_{50}) . The action of IHC - 72 against aconitine induced arrhythmia was similar to that of Lid but stronger than that of Ver in anesthetized rats . The effect of IHC - 72 on ouabain induced arrhythmia was also similar to that of Lid , but weaker than that of Ver in anesthetized guinea pigs . The activity of IHC - 72 to raise electrical ventricular fibrillation thresholds (VFT) was weaker than that of Lid and Ver . The effects of IHC - 72 in decreasing the incidence of ventricular premature beat (VP B) , ventricular tachycardia (VT) , ventricular fibrillation (VF) and shortening the duration of VT yielded by reperfusion were similar to those of Lid and Ver *in vivo* .

Key words 3, 6 - Dimethylamino - dibenzopyridonium edetate ; Lidocaine ; Verapamil ; Arrhythmia