

异丙嗪加重清开灵注射液导致的心律失常

李雪华^{1,2}, 罗卓卡^{1,2}, 刘 磊^{1,2}, 盛晓波^{1,2}, 王中越³, 陈 龙^{1,2,3}

(南京中医药大学 1. 科技部规范化中药药理实验室, 2. 药学院药理学教研室, 江苏 南京 210046;
3. 泰州中国医药城中医药研究院, 江苏 泰州 225300)

摘要: **目的** 研究异丙嗪(PMZ)对清开灵注射液(QKL)所致心律失常的影响。**方法** ① 豚鼠在体心脏实验:按照 QKL 3.1→15.5→31→93 ml·kg⁻¹ 的顺序累加静脉推注,每组持续 5 min,于处理后 5 min 记录心电图;按照 QKL 31 ml·kg⁻¹→PMZ 7.67 mg·kg⁻¹→PMZ 38.35 mg·kg⁻¹ 的顺序累加静脉推注,每组持续 5 min,于处理后 5 min 记录心电图。② 豚鼠离体心电图实验:按照 QKL 3.3→33→66→99 ml·L⁻¹ 的顺序灌流,每一组灌流持续 5 min,分别记录各浓度组给药 5 min 后的心电图;按照 QKL 33 ml·L⁻¹→QKL 33 ml·L⁻¹ + PMZ 1 μmol·L⁻¹→QKL 33 ml·L⁻¹ + PMZ 10 μmol·L⁻¹→QKL 33 ml·L⁻¹ + PMZ 30 μmol·L⁻¹→QKL 33 ml·L⁻¹ + PMZ 50 μmol·L⁻¹→QKL 33 ml·L⁻¹,每一组灌流持续 5 min,分别记录各浓度组给药 5 min 后的心电图。③ 记录左心室乳头肌动作电位实验:按照 QKL 3.3→33→66→99→165 ml·L⁻¹→洗脱的顺序灌流,分别记录每个浓度组的动作电位图形。按照 QKL 99 ml·L⁻¹→QKL 99 ml·L⁻¹ + PMZ 1 μmol·L⁻¹→QKL 99 ml·L⁻¹ + PMZ 10 μmol·L⁻¹→洗脱顺序,分别记录每个浓度组的动作电位图形。**结果** ① QKL 31 ml·kg⁻¹ 明显延长豚鼠在体心电图 QRS 及 QTc 间期。合用 PMZ 38.35 mg·kg⁻¹ 进一步延长 P-R, QRS 间期及 QTc 间期,并能显著减慢心率($P < 0.05$)。② QKL 33 ml·L⁻¹ 延长豚鼠离体心电图 QRS 间期。合用 PMZ 1, 10, 30 或 50 μmol·L⁻¹ 呈浓度依赖性延长 P-R, QRS 间期及 QTc 间期,并能显著减慢心率($P < 0.05$)。③ QKL 99 ml·L⁻¹ 合用 PMZ 10 μmol·L⁻¹ 使豚鼠左心室乳头肌动作电位部分消失。**结论** PMZ 能加重 QKL 诱发的豚鼠心律失常,临床上应该谨慎使用 PMZ 抢救 QKL 导致的严重不良反应的患者。

关键词: 异丙嗪;清开灵注射液;心律失常;动作电位

中图分类号: R285.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-3002(2013)04-0691-07

DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2013.04.015

清开灵注射液(Qing-kai-ling injection, QKL)是从古方安宫牛黄丸拆方而来的一种中药注射剂。其组成中含有的板蓝根、金银花、栀子、水牛角、珍珠母和黄芩苷是源于安宫牛黄丸组方,此外还增加了胆酸和猪去氧胆酸等药物,主要治疗呼吸道感染为主的疾病、急性脑血管疾病、病毒性肝炎、肿瘤疾病、慢性肾功能不全、血管性痴呆、病毒性脑炎及

传染性疾病等^[1]。QKL 临床效果良好,使用广泛,但不良反应时有报道,严重的甚至会出现死亡^[2-3]。由于大多数文献认为其不良反应机制为过敏反应^[4-6],所以临床通常都采取给予肾上腺素、地塞米松和异丙嗪等对症治疗^[1]。但是也有大量文献报道,QKL 具有引起缓慢型心律失常的作用,其机制是通过阻滞心肌细胞的钠、钙和钾离子通道^[7-8]。而异丙嗪对心肌细胞的钠、钾和钙离子通道都有阻滞作用^[9],对心脏具有负性肌力和负变时性作用,临床使用中会出现心率减慢,甚至心脏停搏的严重不良反应^[10]。本研究针对在抢救由于使用 QKL 引起严重不良反应的患者时,采用异丙嗪的抢救方案提出质疑,用豚鼠实验证明异丙嗪加重 QKL 引起的心律失常。

1 材料与方 法

1.1 主要试剂和仪器

QKL,规格:每支 10 ml,国药准字 Z13020880,生

基金项目: 国家科技部“国际科技合作”项目(2010DFB34050);江苏省科技厅省级科技服务平台专项引导基金(BM2008204);江苏省科技厅省级科技服务平台专项引导基金(T09012);江苏高校优势学科建设工程资助项目(YSXK-2010)

作者简介: 李雪华(1987-)女,硕士研究生,主要从事心血管药理学研究, E-mail: xuehua-first@163.com, Tel: (025) 86798089; 陈 龙(1963-),男,副教授,博士,主要从事药物心脏安全性研究。

通讯作者: 陈 龙, E-mail: longchen@njutcm.edu.cn, Tel: (025)86798089

产批号:11040664,由河北神威药业提供;盐酸异丙嗪注射液,规格:每 2 ml 为 50 mg,批号:1012211,天津金耀氨基酸有限公司提供;其余试剂为国产分析纯。SWF-2W 型微电极放大器和 RM-6240D 型四道生理记录仪均为成都仪器厂产品。

1.2 QKL 和异丙嗪剂量及浓度的计算

1.2.1 在体实验剂量的换算

人体与动物用量的转化按体表面积系数计算,按每公斤体质量进行比较,豚鼠为人的 4.6 倍^[11]。QKL 临床使用说明书记载,重症患者静脉滴注,一日 40 ml,以 10% 葡萄糖注射液 200 ml 稀释后使用,换算到豚鼠为 3.1 ml·kg⁻¹ (1 倍临床剂量)。临床上异丙嗪成人最大剂量为 100 mg 肌内注射,按照正常成人质量为 60 kg 计算,成人最大剂量为 1.67 mg·kg⁻¹,换算到豚鼠为 7.67 mg·kg⁻¹ (1 倍临床剂量)。

1.2.2 离体实验浓度的换算

QKL 临床使用说明书记载,重症患者静脉滴注,一日 40 ml。人的细胞外液大约为 12 L (约为 20%),即换算到临床上血液的浓度为 3.3 ml·L⁻¹。因此,本研究组织和细胞灌流液临床 QKL 浓度的 1 倍为 3.3 ml·L⁻¹。根据预实验结果,异丙嗪离体心电图实验浓度为 1, 10, 30 及 50 μmol·L⁻¹,动作电位实验为 1 和 10 μmol·L⁻¹。

1.3 在体实验

清洁型豚鼠,体质量 250 ~ 300 g,雄性,由南京中医药大学实验动物中心提供,动物生产许可证:SCXK(苏)2007-0008。ip 给予 20% 乌拉坦 (5 ml·kg⁻¹) 麻醉豚鼠,仰卧位固定,分离出颈外静脉,针形电极引导记录 II 导联心电图,经四道生理记录仪采样并存入计算机。药物对在体心电图的作用分为 2 个部分:① QKL 在体心电图记录:QKL 按照顺序累加静脉推注 QKL 1, 5, 10 和 30 倍临床剂量,即 3.1 → 15.5 → 31 → 93 ml·kg⁻¹。每组 15 min,即给药前留 5 min 平衡时间,缓慢注射持续 5 min,于注射后稳定 5 min 记录心电图。② 异丙嗪 + QKL 在体心电图记录:5 min 内缓慢推注 QKL 31 ml·kg⁻¹。然后按照顺序累加静脉推注溶于生理盐水的异丙嗪 (为异丙嗪盐酸盐) 7.67 mg·kg⁻¹ (1 倍临床剂量) → 38.35 mg·kg⁻¹ (5 倍临床剂量)。每组 15 min,即给药前留 5 min 平衡时间,缓慢注射持续 5 min,于注射后稳定 5 min 记录心电图。分析心率、P-R 间期、QRS 和 QTc 间期。QTc (ms) (心率矫正的 QT 间期) = QT × (1000)^{1/3} /

RR^{1/3} (单位均为 ms)。

1.4 离体实验

1.4.1 离体心电图记录

ip 给予 20% 乌拉坦 5 ml·kg⁻¹ 麻醉豚鼠,快速开胸取出心脏,置于 0 ~ 4℃ 的无钙灌流液中使之停搏,修剪分离主动脉,主动脉插管后结扎固定。采用 Langendorff 装置,灌流液 (mmol·L⁻¹: NaCl 117, KCl 5.7, CaCl₂ 1.8, MgCl₂ 1.7, NaHCO₃ 4.4, NaH₂PO₄ 1.5, HEPES 20, 葡萄糖 11, 用 NaOH 调至 7.4) 持续进行逆向灌流温度为 (37.0 ~ 38.0)℃,灌流压 80 cm H₂O (1 cm H₂O = 0.098 kPa)。同时将 3 个电极分别置于心尖、右心室游离壁及主动脉根部,引导离体心脏的心电图,经四道生理记录仪采样并存入计算机。① QKL 离体心脏心电图记录:按照顺序灌流 QKL 1, 5, 10 和 30 倍临床浓度,即顺序灌流 QKL 3.3 → 33 → 66 → 99 ml·L⁻¹。上一浓度灌流结束后随后灌流下一浓度,每一组灌流持续 5 min,分别记录各浓度组给药 5 min 后的心电图。② 异丙嗪 + QKL 离体心脏心电图记录:首先灌流 QKL 33 ml·L⁻¹ (10 倍临床浓度),再按照 QKL 33 ml·L⁻¹ + 异丙嗪 1 μmol·L⁻¹ → QKL 33 ml·L⁻¹ + 异丙嗪 10 μmol·L⁻¹ → QKL 33 ml·L⁻¹ + 异丙嗪 30 μmol·L⁻¹ → QKL 33 ml·L⁻¹ + 异丙嗪 50 μmol·L⁻¹ → QKL 33 ml·L⁻¹。上一浓度灌流结束后随后灌流下一浓度,每一组灌流持续 5 min,分别记录各浓度组给药 5 min 后的心电图。分析心率、P-R 间期、QRS 和 QTc 间期。

1.4.2 乳头肌动作电位的记录

ip 给予 20% 乌拉坦 5 ml·kg⁻¹ 麻醉豚鼠,开胸取出心脏,立即置于 4℃ 充以混合气 (95% O₂ + 5% CO₂) 的灌流液中,取出左心室乳头肌,固定于 3 ml 浴槽底部,用 95% O₂ + 5% CO₂ 饱和的正常灌流液恒温 (35.5 ~ 36.5)℃ 恒速灌流,灌流速度为 3 ml·min⁻¹。标本在浴槽内稳定 1 h 后开始实验,给予强度为 1.5 倍阈值、波宽 1 ms 和刺激频率 1 Hz 的方波刺激。① 异丙嗪动作电位的记录:依次灌流 QKL 3.3 → 33 → 66 → 99 → 165 ml·L⁻¹,最后用灌流液进行洗脱。② 异丙嗪加 QKL 动作电位的记录:依次灌流 QKL 99 ml·L⁻¹ → QKL 99 ml·L⁻¹ + 异丙嗪 1 μmol·L⁻¹ → QKL 99 ml·L⁻¹ + 异丙嗪 10 μmol·L⁻¹,最后用灌流液进行洗脱。分别记录每个浓度组的动作电位图形,观察其形状变化。

1.5 统计学分析

实验结果数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 Sigmaplot 11.0 统计软件进行分析并绘图。各组计量资料的比较采

用单因素方差分析进行统计。 $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 异丙嗪对 QKL 诱发的豚鼠在体心律失常的影响

表 1 和图 1 显示, QKL 3.1 和 15.5 ml·kg⁻¹ 未能显著改变豚鼠在体心电图 P-R, QRS, QTc 间

期及心率。QKL 31 和 93 ml·kg⁻¹ 剂量依赖性地延长豚鼠在体心电图 QRS 和 QTc 间期, QKL 93 ml·kg⁻¹ 还能显著延长 P-R 间期 ($P < 0.05$)。表 2 和图 2 的结果显示, QKL 31 ml·kg⁻¹ 显著延长豚鼠 QRS 和 QTc 间期, QKL 31 ml·kg⁻¹ 合用异丙嗪 38.35 mg·kg⁻¹ 进一步延长 QKL 单用及 QKL 合用异丙嗪 7.67 mg·kg⁻¹ 作用下的 P-R, QRS 和 QTc 间期, 还能显著减慢在体豚鼠的心率 ($P < 0.05$)。

Tab.1 Effect of Qing-kai-ling injection (QKL) on heart rate (HR), P-R, QRS and QTc intervals in anesthetized guinea pig hearts

Treatment	HR/min ⁻¹	P-R/ms	QRS/ms	QTc/ms
Before injection	211 ± 39	58 ± 5	18.8 ± 2.1	226 ± 19
↓				
QKL 3.1 ml·kg ⁻¹	198 ± 43	60 ± 6	20.8 ± 3.0	238 ± 7
↓				
15.5 ml·kg ⁻¹	192 ± 46	62 ± 6	21.6 ± 3.6	243 ± 9
↓				
31 ml·kg ⁻¹	190 ± 52	68 ± 6	24.5 ± 4.6 ^{*#}	261 ± 13 ^{*#}
↓				
93 ml·kg ⁻¹	163 ± 38	92 ± 36 ^{*#Δ▲}	42.5 ± 5.6 ^{*#Δ▲}	269 ± 19 ^{*#Δ}

The guinea pigs were administered QKL through jugular intravenous injection in this order: QKL 3.1 → 15.5 → 31 → 93 ml·kg⁻¹. All the doses of QKL were injected for 5 min, and HR, P-R, QRS and QTc intervals were recorded at the end of each injection. $\bar{x} \pm s$, $n = 5$. * $P < 0.05$, compared with before injection; # $P < 0.05$, compared with after QKL 3.1 ml·kg⁻¹ injection; Δ $P < 0.05$, compared with after QKL 15.5 ml·kg⁻¹ injection; ▲ $P < 0.05$, compared with after QKL 31 ml·kg⁻¹ injection. $QTc = QT \times (1000)^{1/3} / RR^{1/3}$.

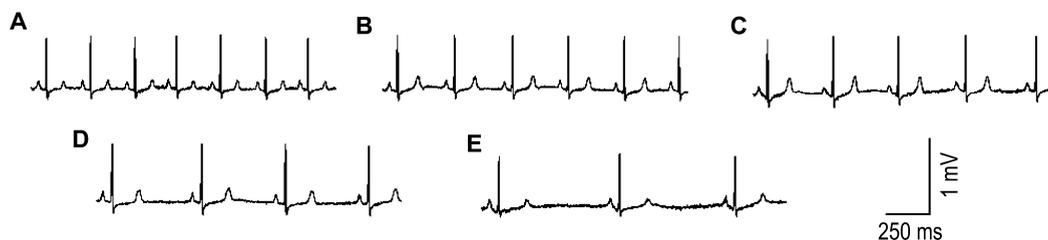


Fig.1 Representative traces of ECG before and after administration of QKL in guinea pigs. A: before injection; B: after QKL 3.1 ml·kg⁻¹ injection; C: after QKL 15.5 ml·kg⁻¹ injection; D: after QKL 31 ml·kg⁻¹ injection; E: after QKL 93 ml·kg⁻¹ injection.

Tab.2 Effect of QKL alone and QKL plus promethazine (PMZ) on HR, P-R, QRS and QTc intervals in anesthetized guinea pig hearts

Treatment	HR/min ⁻¹	P-R/ms	QRS/ms	QTc/ms
Before injection	272 ± 27	60 ± 3	22 ± 3	219 ± 24
↓				
QKL 31 ml·kg ⁻¹	261 ± 26	63 ± 7	28 ± 4 [*]	241 ± 21 [*]
↓				
31 ml·kg ⁻¹ + PMZ 7.67 mg·kg ⁻¹	249 ± 27	65 ± 7	30 ± 4 [*]	249 ± 21 [*]
↓				
31 ml·kg ⁻¹ + PMZ 38.35 mg·kg ⁻¹	159 ± 41 ^{**Δ}	74 ± 9 ^{*#Δ}	41 ± 7 ^{**Δ}	260 ± 17 ^{**#}

The guinea pigs were administered QKL alone or QKL plus PMZ through jugular intravenous injection in this order: QKL 31 ml·kg⁻¹ → QKL 31 ml·kg⁻¹ + PMZ 7.67 mg·kg⁻¹ → QKL 31 ml·kg⁻¹ + PMZ 38.35 mg·kg⁻¹. QKL or PMZ + QKL were injected for 5 min and HR, P-R, QRS and QTc intervals were recorded at the end of each injection. $\bar{x} \pm s$, $n = 8$. * $P < 0.05$, compared with before injection group; # $P < 0.05$, compared with after QKL 31 ml·kg⁻¹ + PMZ 7.67 mg·kg⁻¹ injection; Δ $P < 0.05$, compared with after QKL 31 ml·kg⁻¹ + PMZ 38.35 mg·kg⁻¹ injection.

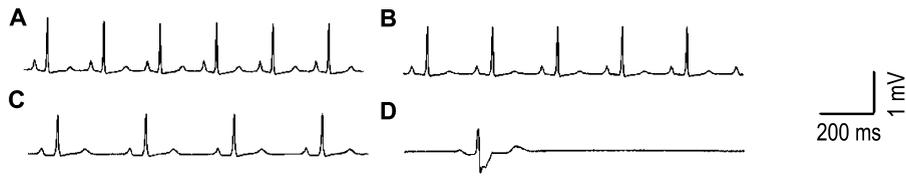


Fig. 2 Representative traces of ECG before and after administration of QKL alone or QKL combined with PMZ in guinea pigs. A: before injection; B: after QKL 31 ml·kg⁻¹ injection; C: after QKL 31 ml·kg⁻¹ + PMZ 7.67 mg·kg⁻¹ injection; D: after QKL 31 ml·kg⁻¹ + PMZ 38.35 mg·kg⁻¹ injection.

2.2 异丙嗪对 QKL 诱发的离体豚鼠心律失常的影响

表 3 和图 3 的结果显示, QKL 33 ml·L⁻¹ 显著地延长 QRS 间期。QKL 66 和 99 ml·L⁻¹ 显著延长 P-R 和 QRS 间期并且显著减慢心率, 呈现浓度依赖性, 99 ml·L⁻¹ 还能显著延长 QTc 间期。表 4 和图 4 显示, 在 QKL 33 ml·L⁻¹ 作用的基础上, 同时给予异丙嗪 1, 10, 30 或 50 μmol·L⁻¹, 浓度依赖性地进一步减慢心率, 延长 QKL 作用下的 P-R, QRS 和 QTc

间期 ($P < 0.05$)。QKL 33 ml·L⁻¹ 洗脱后, 各参数部分恢复至 QKL 33 ml·L⁻¹ 组水平。

2.3 异丙嗪对 QKL 动作电位的影响

图 5 显示, QKL 99 ml·L⁻¹ 时, 豚鼠左心室乳头肌动作电位未见消失, 165 ml·L⁻¹ 时动作电位部分消失。图 6 的结果表明, QKL 99 ml·L⁻¹ + 异丙嗪 10 μmol·L⁻¹ 时, 动作电位出现部分消失。用正常灌流液洗脱后, 动作电位又恢复正常。表明异丙嗪加重 QKL 抑制动作电位的形成。

Tab. 3 Effect of QKL on HR, P-R, QRS and QTc intervals in isolated guinea pig hearts

Treatment	HR/min ⁻¹	P-R/ms	QRS/ms	QTc /ms
Before drug perfusion	189 ± 7	92 ± 14	16.3 ± 1.2	267 ± 11
↓				
QKL 3.3 ml·L ⁻¹	176 ± 7	94 ± 14	17.5 ± 1.3	276 ± 11
↓				
33 ml·L ⁻¹	167 ± 11	102 ± 11	19.2 ± 1.4 *	284 ± 7
↓				
66 ml·L ⁻¹	155 ± 13 *	117 ± 5 *#	21.2 ± 1.0 *#	289 ± 23
↓				
99 ml·L ⁻¹	126 ± 20 *#Δ▲	133 ± 13 *#Δ	23.7 ± 1.2 *#Δ▲	324 ± 3 *#Δ▲
↓				
Washout	162 ± 13 *□	102 ± 16 □	19.4 ± 0.6 *□	280 ± 22 □

The isolated guinea pig hearts were exposed to perfusion solution or QKL in this order: perfusion solution → QKL 3.3 → 33 → 66 → 99 ml·L⁻¹ → washout. All perfusion solution or QKL was perfused for 5 min and ECG was recorded at the end of each perfusion. $\bar{x} \pm s$, $n = 3$. * $P < 0.05$, compared with drug perfusion; # $P < 0.05$, compared with after QKL 3.3 ml·L⁻¹ perfusion; Δ $P < 0.05$, compared with after QKL 33 ml·L⁻¹ perfusion; ▲ $P < 0.05$, compared with after QKL 66 ml·L⁻¹ perfusion; □ $P < 0.05$, compared with after QKL 99 ml·L⁻¹ perfusion.

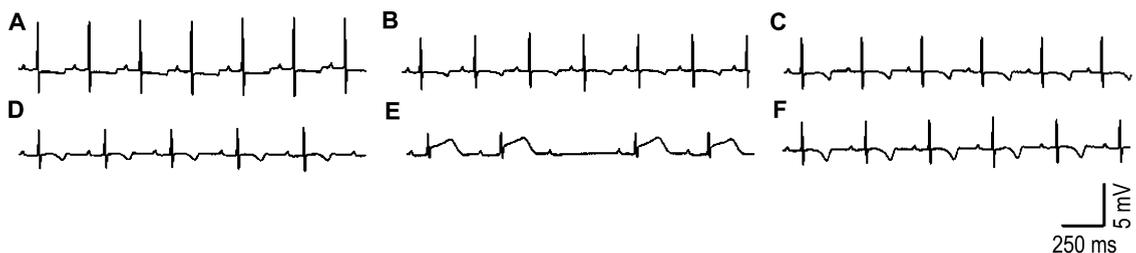


Fig. 3 Representative traces of ECG before and after QKL perfusion in isolated guinea pig hearts. A: before drug perfusion; B: after QKL 3.3 ml·L⁻¹ perfusion; C: after QKL 33 ml·L⁻¹ perfusion; D: after QKL 66 ml·L⁻¹ perfusion; E: after QKL 99 ml·L⁻¹ perfusion; F: washout.

Tab.4 Effect of QKL alone or QKL combined with PMZ on HR, P-R, QRS and QTc intervals in isolated guinea pig hearts

Treatment	HR/min ⁻¹	P-R/ms	QRS/ms	QTc/ms
Before drug perfusion	213 ± 20	76 ± 8	16.1 ± 0.8	246 ± 9
↓				
QKL 33 ml·L ⁻¹	196 ± 14	88 ± 8	22.7 ± 1.1 *	262 ± 7
↓				
QKL 33 ml·L ⁻¹ + PMZ 1 μmol·L ⁻¹	183 ± 13 *	94 ± 10 *	24.4 ± 1.1 *	270 ± 8 *
↓				
QKL 33 ml·L ⁻¹ + PMZ 10 μmol·L ⁻¹	150 ± 6 *#Δ	106 ± 12 *#	27.8 ± 1.0 *	292 ± 16 *#Δ
↓				
QKL 33 ml·L ⁻¹ + PMZ 30 μmol·L ⁻¹	137 ± 7 *#Δ	112 ± 13 *#Δ	31.8 ± 1.3 *#Δ	301 ± 18 *#Δ
↓				
QKL 33 ml·L ⁻¹ + PMZ 50 μmol·L ⁻¹	115 ± 17 *#Δ▲□	123 ± 12 *#Δ▲	48.1 ± 5.5 *#Δ▲□	311 ± 22 *#Δ
↓				
QKL 33 ml·L ⁻¹ washout	131 ± 16 *#Δ	103 ± 12 *■	41.7 ± 5.6 *#Δ▲□■	324 ± 12 *#Δ▲□

The guinea pig hearts *in vitro* were exposed to perfusion solution, QKL alone or QKL plus PMZ in this order: perfusion solution → QKL 33 ml·L⁻¹ → QKL 33 ml·L⁻¹ + PMZ 1 μmol·L⁻¹ → QKL 33 ml·L⁻¹ + PMZ 10 μmol·L⁻¹ → QKL 33 ml·L⁻¹ + PMZ 30 μmol·L⁻¹ → QKL 33 ml·L⁻¹ + PMZ 50 μmol·L⁻¹ → Washout with QKL 33 ml·L⁻¹. All perfusion solution was perfused for 5 min and HR, P-R, QRS and QTc were recorded at the end of each perfusion. $\bar{x} \pm s$, $n = 4$. * $P < 0.05$, compared with before drug perfusion; # $P < 0.05$, compared with after QKL 33 ml·L⁻¹ perfusion; Δ $P < 0.05$, compared with after QKL 33 ml·L⁻¹ + PMZ 1 μmol·L⁻¹ perfusion; ▲ $P < 0.05$, compared with after QKL 33 ml·L⁻¹ + PMZ 10 μmol·L⁻¹ perfusion; □ $P < 0.05$, compared after with QKL 33 ml·L⁻¹ + PMZ 30 μmol·L⁻¹ perfusion. ■ $P < 0.05$, compared with after QKL 33 ml·L⁻¹ + PMZ 50 μmol·L⁻¹ perfusion.

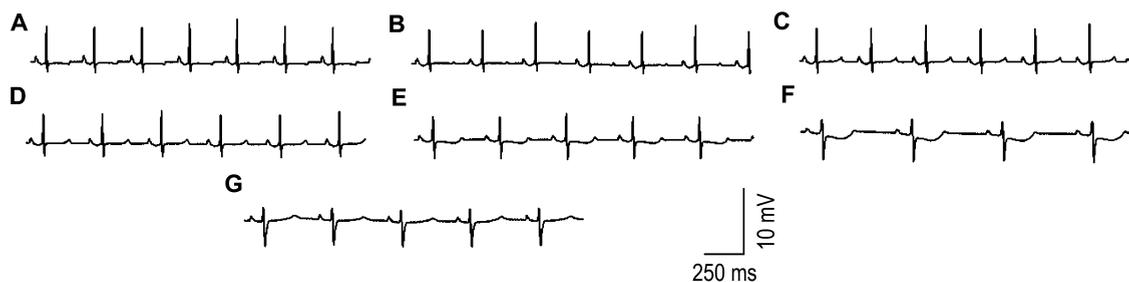


Fig.4 Representative traces of ECG before and after perfusion of QKL alone or combined with PMZ in isolated guinea pig hearts. A: before drug perfusion; B: after QKL 33 ml·L⁻¹; C: after QKL 33 ml·L⁻¹ + PMZ 1 μmol·L⁻¹; D: after QKL 33 ml·L⁻¹ + PMZ 10 μmol·L⁻¹; E: after QKL 33 ml·L⁻¹ + PMZ 30 μmol·L⁻¹; F: after QKL 33 ml·L⁻¹ + PMZ 50 μmol·L⁻¹; G: after QKL 33 ml·L⁻¹ washout.

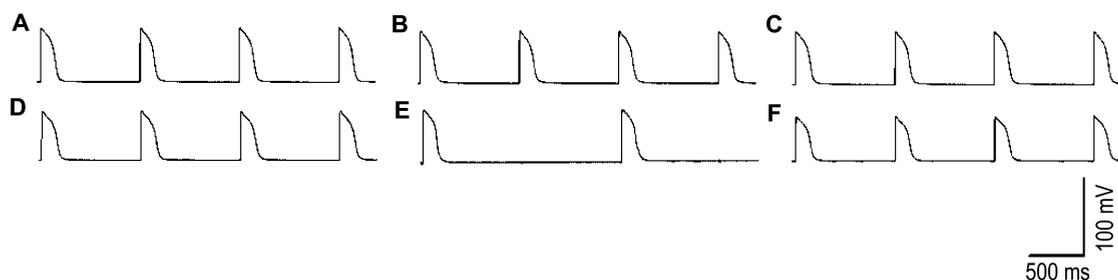


Fig.5 Representative traces of action potentials before and after administration of QKL from papillary muscle of left ventricles of guinea pigs. A: control; B: QKL 3.3 ml·L⁻¹; C: QKL 33 ml·L⁻¹; D: QKL 99 ml·L⁻¹; E: QKL 165 ml·L⁻¹; F: washout.

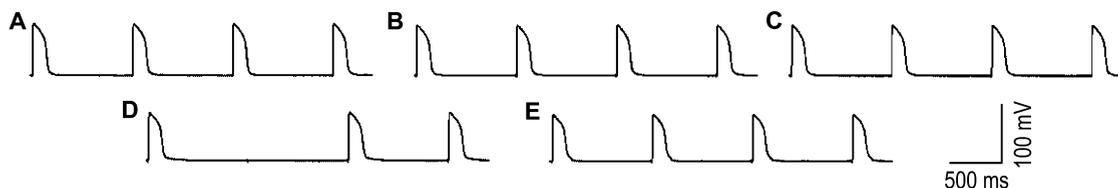


Fig.6 Representative traces of action potentials before and after perfusion of QKL alone or combined with PMZ from papillary muscle of left ventricles of guinea pigs. A: before perfusion; B: after QKL 99 ml·L⁻¹ perfusion; C: after QKL 99 ml·L⁻¹ + PMZ 1 μmol·L⁻¹ perfusion; D: after QKL 99 ml·L⁻¹ + PMZ 10 μmol·L⁻¹ perfusion; E: washout.

3 讨论

采用豚鼠为研究对象,一方面是由于豚鼠的心电图和动作电位与人类接近,另一方面是考虑异丙嗪与 QKL 可能与过敏反应有关。本研究同时进行在体和离体实验,在体实验观察其整体效应,离体实验观察去除免疫系统和神经系统后 QKL 及异丙嗪对心脏的作用,QKL 和异丙嗪采用的剂量及浓度根据临床上使用的剂量确定。本研究结果发现,QKL 在体剂量($31 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$)以及离体浓度($33 \text{ ml} \cdot \text{L}^{-1}$)时,能延长在体及离体豚鼠心电图 QRS 间期。在体和离体豚鼠心电图表明,异丙嗪进一步加重 QKL 诱导的心律失常;异丙嗪 $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 与 QKL $99 \text{ ml} \cdot \text{L}^{-1}$ 同时加入能使豚鼠左心室乳头肌动作电位部分消失。

QKL 可能导致心律失常还没有得到足够的重视,引起心律失常的种类及机制还没有得到广泛的共识。1 倍临床剂量的 QKL 是否导致患者的心律失常,取决于患者是否合并存在潜在性心律失常,并不是所有患者均导致心律失常^[7]。随着中药注射剂的品种不断增多,其不良反应的报道也日益增多,而心血管损害是比较严重的不良反应,严重时危及生命^[12]。还有文献分析 170 例中药注射剂不良反应发生时间表明,0.5 ~ 1 h 不良反应发生率为 15.9%,皮肤及其附件损害的发生时间要迟于心血管系统损害,中药注射剂造成的心血管损害主要临床表现是心悸。从发生的时间看,过敏反应很难解释这些不良反应,因为过敏反应发生的速度快^[13]。虽然处方剂量下,QKL 对正常心脏不能引发心律失常,但当输液速度过快或患者具有潜在性心律失常时,QKL 可能导致一定比例的心律失常发生率。从本研究的结果分析,QKL 能减慢心率,延长 P-R 和 QRS 间期,能抑制动作电位的产生。初步判断其能抑制 Na^+ 电流(QRS 增宽表现为宽大畸形的 QRS 波,是心室传导阻滞造成;同时能抑制动作电位的产生,均是抑制 Na^+ 电流的直接证据)及抑制 Ca^{2+} 电流(减慢心率及延长 P-R 间期,均是抑制 Ca^{2+} 电流的直接证据)。我们前期研究也表明,QKL 能显著抑制 hNav1.5 及 L 型 Ca^{2+} 电流^[7]。异丙嗪作为第一代 H_1 受体拮抗剂,临床研究表明其在心脏安全性方面存在风险^[14]。异丙嗪对血浆蛋白结合率很高,用于抗过敏的临床血药浓度约为 $3 \sim 23 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,低于 $0.3 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[15],因此,临床成人剂量($25 \sim 50 \text{ mg}$)相对较安全,但是需注意其容易造成体内蓄积而引发的心律失常^[9]。有研究报道,异丙嗪具有抗快速型室性心律失常的作用^[16],表明异丙嗪本身

具有致缓慢性心律失常作用。因此,当 QKL 在临床上出现严重不良反应时,不能采用异丙嗪抢救。异丙嗪抑制 Na^+ 及 L 型 Ca^{2+} 电流的 IC_{50} (抑制电流 50% 的浓度)分别为 5.08 和 $5.88 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[9],与 QKL 导致心律失常具有相同的作用靶点,将加重患者的心律失常。尽管异丙嗪加重 QKL 导致的心律失常作用的量效关系有待进一步研究,但临床上,应谨慎采用异丙嗪抢救 QKL 导致的严重不良反应。

参考文献:

- [1] Shi ZG, Yin H. Analysis of 55 adverse drug reactions induced by Qingkailing injection[J]. *Chin J Drug Appl Monit* (中国药物应用与监测), 2009, **6**(6):361-363.
- [2] Liu MY, Li CJ. Clinical analysis of one hundred and ninety-nine cases of Qingkailing injections[J]. *Clin Med Eng*(临床医学工程), 2011, **18**(3):459-460.
- [3] Liu WX, Yu HL. A case study of allergic shock induced by Qingkailing Injection[J]. *Chin J Coal Ind Med*(中国煤炭工业医学杂志), 2011, **14**(4):617.
- [4] Wang F. Adverse drug reaction induced by Qingkailing injection in clinical application[J]. *Chin J Pharmacovigil*(中国药物警戒), 2011, **8**(8):495-497.
- [5] Chen YH. An analysis of 123 cases with adverse reaction of Qing Kai Ling injection[J]. *Guangzhou Med J*(广州医药), 2001, **32**(6):48-51.
- [6] Sun J, Li D, Xu HM, Wang Y. 47 cases of adverse drug reaction of Qing Kai Ling injection[J]. *Acta Acad Med Xuzhou*(徐州医学院学报), 2006, **26**(2):151-153.
- [7] Chen L, Titch T, Luo Z, Xu Y, Li X, Huang F, et al. Confirmation of a proarrhythmic risk underlying the clinical use of common Chinese herbal intravenous injections[J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, **142**(3):829-835.
- [8] Li Y. Analysis of 81 case reports of adverse drug reactions induced by Qingkailing Injection[J]. *Guide China Med*(中国医药指南), 2012, **10**(19):312-313.
- [9] Li XW, Niu SC, Zhang XP, Lü JY, Bai F, Zhang L, et al. Differences of promethazine and terfenadine on ion channels in guinea pig ventricular myocytes[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2006, **119**(11):944-947.
- [10] Lun XQ. Analysis of 156 ADR cases of promethazine[J]. *Chin J Pharmacovigil*(中国药物警戒), 2006, **3**(3):135-137.
- [11] Reagan-Shaw S, Nihal M, Ahmad N. Dose translation from animal to human studies revisited[J]. *FASEB J*, 2008, **22**(3):659-661.
- [12] Tan J, Tan JM, Yao QH. Analysis of 52 case reports of adverse drug reactions in cardiovascular system by Chinese herbal intravenous injections[J]. *J Guangxi Tradit Chin Med Univ*(广西中医学院学报), 2010, **13**(1):49-51.
- [13] Du DU, Shen AZ, Jian L. Analysis of occurring times of

- adverse drug reactions by Chinese herbal intravenous injections[J]. *Chin Hosp Pharm J*(中国医院药学杂志), 2011, **31**(10):864-866.
- [14] Zhu DX. Epidemiological analysis for the relationships between the clinical applications of antihistaminics and arrhythmias[J]. *Chin J Dermatol Venereol*(中国皮肤性病学杂志), 2000, **14**(6):430.
- [15] Tanaka H, Habuchi Y, Nishimura M, Sato N, Watanabe Y. Blockade of Na⁺ current by promethazine in guinea-pig ventricular myocytes[J]. *Br J Pharmacol*, 1992, **106**(4):900-905.
- [16] Zhang LH, Li XW, Zhang GP. An animal experimental study on the anti-tachyarrhythmia effect of promethazine [J]. *Bull Acad Mil Med Sci*(军事医学科学院院刊), 2010, **34**(2):164-166.

Promethazine aggravates arrhythmia induced by Qing-kai-ling injection

LI Xue-hua^{1,2}, LUO Zhuo-ka^{1,2}, LIU Lei^{1,2}, SHENG Xiao-bo^{1,2}, WANG Zhong-yue³, CHEN Long^{1,2,3}
(1. National Standard Laboratory of Pharmacology for Chinese Materia Medica, 2. Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China; 3. Institute of Chinese Medicine of Taizhou, China Medical City, Taizhou 225300, China)

Abstract: OBJECTIVE To explore the effect of promethazine (PMZ) on arrhythmia induced by a Chinese herbal intravenous injection, Qing-kai-ling injection (QKL). **METHODS** ① *In vivo* ECG recordings were made to analyze effects of jugular intravenous (iv) injection of QKL alone and QKL plus PMZ on ECG in guinea pigs. QKL alone was injected in this order: 3.1→15.5→31→93 ml·kg⁻¹, while QKL + PMZ was injected in this order: QKL 31 ml·kg⁻¹→PMZ 7.67 mg·kg⁻¹→PMZ 38.35 mg·kg⁻¹. ② *In vitro* ECG recordings were made to analyze effects of QKL alone and QKL + PMZ on ECG in isolated hearts of guinea pigs. QKL alone was perfused in this order: QKL alone 3.3→33→66→99 ml·L⁻¹, while QKL + PMZ was perfused in this order: QKL 33 ml·L⁻¹→QKL 33 ml·L⁻¹ + PMZ 1 μmol·L⁻¹→QKL 33 ml·L⁻¹ + PMZ 10 μmol·L⁻¹→QKL 33 ml·L⁻¹ + PMZ 30 μmol·L⁻¹→QKL 33 ml·L⁻¹ + PMZ 50 μmol·L⁻¹→QKL 33 ml·L⁻¹. ③ Intracellular action potentials were recorded to analyze the effect of QKL alone and QKL plus PMZ on firing of action potentials. QKL alone was perfused in this order: QKL 3.3→33→66→99→165 ml·L⁻¹→normal perfusion solution, while QKL + PMZ was perfused in this order: QKL 99 ml·L⁻¹→QKL 99 ml·L⁻¹ + PMZ 1 μmol·L⁻¹→QKL 99 ml·L⁻¹ + PMZ 10 μmol·L⁻¹→normal perfusion solution. **RESULTS** QKL 31 ml·kg⁻¹ significantly prolonged QRS and QTc intervals *in vivo* ECG. QKL 31 ml·kg⁻¹ combined with PMZ 38.35 mg·kg⁻¹ not only further prolonged P-R, QRS and QTc intervals induced by QKL 31 ml·kg⁻¹, but also significantly reduced heart rate. ② QKL 33 ml·L⁻¹ remarkably prolonged the QRS interval in isolated guinea pig hearts *in vitro*. QKL 33 ml·L⁻¹ combined with PMZ 1, 10, 30 or 50 μmol·L⁻¹ further significantly prolonged P-R, QRS and QTc intervals in a concentration-dependent manner and significantly reduced heart rate. ③ QKL 99 ml·L⁻¹ + PMZ 10 μmol·L⁻¹ suppressed firing of action potentials from left ventricles of guinea pig hearts. **CONCLUSION** Promethazine aggravates the guinea pig arrhythmia mediated by QKL. Promethazine can not be clinically used to treat any severe side effect induced by QKL.

Key words: promethazine; Qing-kai-ling injection; arrhythmia; action potential

Foundation item: The project supported by Program for China International Cooperation (2010DFB34050); Jiangsu Key Laboratory of Efficacy and Safety of Chinese Materia Medica (BM2008204); Jiangsu Key Laboratory of Efficacy and Safety of Chinese Materia Medica (T09012); and Priority Academic Program Development of Jiangsu Higher Education Institutions (YSXK-2010)

Corresponding author: CHEN Long, E-mail: longchen@njutcm.edu.cn, Tel: 13584058521

(收稿日期: 2012-10-11 接受日期: 2013-02-06)

(本文编辑: 乔虹)