

3,6-(二甲氨基)-二苯并碘杂六环葡萄糖酸盐抗心律失常作用

苟伟^{2*}, 刘俊田¹, 李西宽¹, 杜克辛², 邓秀玲¹, 侯自杰³

(1. 西安医科大学药理学教研室, 陕西 西安 710061; 2. 西安医科大学机能中心, 陕西 西安 710061; 3. 兰州大学化学系, 甘肃 兰州 730003)

摘要 在氯化钡(BaCl₂), 氯仿-肾上腺素, 毒毛花苷G, 乌头碱, 乙酰胆碱-氯化钙(ACh-CaCl₂) 5种实验性心律失常模型上观察了3,6-(二甲氨基)-二苯并碘杂六环葡萄糖酸盐(IHC-93)对抗心律失常的作用。结果表明 IHC-93 0.25 和 0.50 mg·kg⁻¹ 均可对抗 ACh-CaCl₂ 诱发的小鼠房颤(扑); 明显缩短 BaCl₂ 诱发的大鼠室性心律失常持续时间; 对氯仿-肾上腺素诱发家兔的心律失常有预防及缓解作用; 能提高毒毛花苷G致豚鼠室性早搏, 室性心动过速, 室颤和心搏停止的用量; 能提高乌头碱导致室性早搏用量, 对室性心律失常有部分对抗作用。

关键词 3,6-(二甲氨基)-二苯并碘杂六环葡萄糖酸盐; 抗心律失常药

中图分类号: R972.2

文献标识码: A

文章编号: 1000-300X(2001)03-0176-04

3,6-(二甲氨基)-二苯并碘杂六环葡萄糖酸盐(3,6-dimethamidodibenzopyridonium gluconate, IHC-93)是由兰州大学近年合成的新一代碘杂环化合物, 邓秀玲等研究发现能改善神经缺失症状和缩小脑梗死范围, 机理与抗脂质过氧化有关^[1]。作者通过对5种实验性心律失常模型的观察, 了解其抗心律失常作用。

1 材料与方法

1.1 试剂和仪器

IHC-93由兰州大学侯自杰教授合成, 纯度95%

收稿日期 2000-03-09 接受日期 2000-10-25

基金项目 陕西省自然科学基金项目(SM40)

作者简介 苟伟(1964-), 女, 陕西省西安人, 硕士, 主要研究方向药理学。

* 联系作者。Tel (029) 5275165

以上, 该化合物为一种淡黄色粉末, 熔点 154 ~ 156℃ 临用时用 5% 葡萄糖溶液新鲜配制; 毒毛花苷G, 系 Sigma 出品, 淡黄色粉末, 用蒸馏水配成 0.1% 母液贮存 4℃ 冰箱; 乌头碱, Sigma 产品, 白色粉末, 临用时新鲜配制; 盐酸维拉帕米, 南通第三制药厂, 批号 970428; 乙酰胆碱(ACh)北京市东环联合化工厂, 批号 980210; ACh-CaCl₂ 溶液, 每毫升内含 CaCl₂ 6 mg, ACh 25 μg, 临用时新鲜配制; ECG-6511 心电图机, 上海医学电子仪器公司; Vc-10 双线记忆示波器 Nihon Konden 日本光电公司。

1.2 动物

非纯种短毛豚鼠, 体重(363 ± 68)g; SD 大鼠, 体重(200 ± 18)g; ICR 小鼠, 体重(206 ± 2)g; 家兔, 体重(2.0 ± 0.3)kg。以上动物♀♂不拘, 均由西安医科大学实验动物中心提供。

1.3 3,6-(二甲氨基)-二苯并碘杂六环葡萄糖酸盐对乙酰胆碱-氯化钙诱发小鼠房颤(扑)的影响^[2]

小鼠 80 只, 随机分为 4 组: 5% 葡萄糖溶剂对照组, 维拉帕米阳性对照组和 IHC-93 大, 小剂量组, 每组 20 只。戊巴比妥钠 60 mg·kg⁻¹ ip 麻醉小鼠。溶剂对照组尾 iv 5% 葡萄糖溶液, 给药组分别尾 iv IHC-93 0.25 或 0.50 mg·kg⁻¹, 阳性对照组尾 iv 维拉帕米 2.0 mg·kg⁻¹, 容量 20 mL·kg⁻¹。给药 5 min 后, 尾 iv ACh-CaCl₂ 混合液 10 mL·kg⁻¹, 5 s 注射完毕, 以 II 导联心电图(electrocardiogram, ECG)上出现 f 或 F 波为房颤或房扑的指征, 观察并记录各组动物房颤(扑)的发生率。

1.4 3,6-(二甲氨基)-二苯并碘杂六环葡萄糖酸盐对氯化钡诱发大鼠室性心律失常的影响^[3]

大鼠 31 只, 分组同上, 每组 7 ~ 8 只。10% 水合氯醛 0.3 g·kg⁻¹ ip 麻醉, 用示波器和心电图机监视并记录 II 导联 ECG 变化, 水合氯醛麻醉后出现心律失常者剔去。然后舌下 iv 0.4% BaCl₂ 4 mg·kg⁻¹, 10 s 内注射完毕, 待双相性室性心动过速出现后 1.0 ~ 1.5 min 内, 各组分别舌下 iv 5% 葡

葡萄糖溶液(20 mL·kg⁻¹),不同剂量的IHC-93(0.25或0.50 mg·kg⁻¹)或维拉帕米1.0 mg·kg⁻¹,观察心律失常持续时间.

1.5 3,6-(二甲氨基)-二苯并碘杂六环葡萄糖酸盐对氯仿-肾上腺素诱发家兔室性心律失常的影响^[4]

家兔32只,分组同上,每组8只.首先进行敏感试验,能诱发心律失常者被选用,1 h后麻醉,仰卧固定于兔手术台上,用示波器和心电图机监视并记录Ⅱ导联ECG变化,各组分别耳缘iv 5%葡萄糖溶液(20 mL·kg⁻¹),不同剂量的IHC-93(0.25或0.50 mg·kg⁻¹)或维拉帕米1.0 mg·kg⁻¹.给药5 min后,将氯仿2 mL注入3 g纱布块上,放入动物麻醉口罩中,给家兔吸入,当角膜反射刚消失,立即去掉麻醉口罩,迅速耳缘iv 肾上腺素0.5 mg·kg⁻¹,及时记录心律失常持续时间.

1.6 3,6-(二甲氨基)-二苯并碘杂六环葡萄糖酸盐对毒毛花苷G诱发豚鼠室性心律失常的影响^[5]

豚鼠32只,分组同上,每组8只.20%乌拉坦1.2 g·kg⁻¹ ip 麻醉,用示波器和心电图机监视并记录Ⅱ导联ECG变化.沿颈正中切开皮肤,分离出一侧颈静脉,插管并经三通管与蠕动泵相联,以备给药.然后各组分别iv 5%葡萄糖溶液(20 mL·kg⁻¹),不同剂量的IHC-93(0.25或0.50 mg·kg⁻¹)或维拉帕米0.50 mg·kg⁻¹,给药5 min后,用蠕动泵恒速输入毒毛花苷G 4 μg·min⁻¹,记录出现室性早搏(ventricular extrasystole, VP),室性心动过速(ventricular tachycardia, VT),室性颤动(ventricular fibrillation, VF)和心搏停止(cardiac arrest, CA)时的毒毛花苷G用量.

1.7 3,6-(二甲氨基)-二苯并碘杂六环葡萄糖酸盐对乌头碱诱发大鼠室性心律失常的影响^[4]

大鼠40只,分组同上,每组10只.20%乌拉坦1.2 g·kg⁻¹ ip 麻醉,用示波器和心电图机监视并记录Ⅱ导联心电图变化.然后各组分别舌下iv 5%葡萄糖溶液(20 mL·kg⁻¹),不同剂量的IHC-93(0.25或0.50 mg·kg⁻¹)或维拉帕米1.0 mg·kg⁻¹,给药5 min后,用蠕动泵经舌下静脉恒速输注乌头碱2 μg·min⁻¹,记录出现VP,VT和VF时乌头碱的用量.

1.8 实验记录,数据采集和处理方法

ACh-CaCl₂诱发的房颤(扑)用发生率表示,经χ²检验统计处理.其余采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,用组间t检验进行统计.

2 结果

2.1 3,6-(二甲氨基)-二苯并碘杂六环葡萄糖酸盐对乙酰胆碱-氯化钙诱发小鼠房颤(扑)的影响

小鼠iv ACh-CaCl₂后在1 min内出现典型房颤(扑)的f或F波,发生于VP及VT之后,多为阵发性,少数可持续数分钟,溶剂对照组房颤(扑)的阳性率为70%,结果见表1.

Tab 1. Effect of 3,6-dimethamidodibenzopyridonium(IHC-93) on fibrillation(atrial flutter) induced by acetylcholin-calcium dichloride(ACh-CaCl₂) in mice

Drug/mg·kg ⁻¹	Incidence
Control	14/20
IHC-93 0.25	4/20**
IHC-93 0.50	2/20**
Verapamil 2.0	4/20**

5% glucose 20 mL·kg⁻¹(control) or drug iv 5 min before ACh-CaCl₂(CaCl₂ 6 g·L⁻¹, ACh 25 mg·L⁻¹) 10 mL·kg⁻¹ iv in caudal vein. n = 20. ** P < 0.01, compared with control by χ² test.

上述结果显示IHC-93 0.25和0.50 mg·kg⁻¹均可对抗ACh-CaCl₂诱发的小鼠房颤(扑),经χ²检验,与溶剂对照组比较差异非常显著,提示IHC-93对ACh-CaCl₂诱发小鼠房颤(扑)有预防作用.

2.2 3,6-(二甲氨基)-二苯并碘杂六环葡萄糖酸盐对氯化钡诱发大鼠室性心律失常的影响

各组大鼠均于iv BaCl₂后30 s内出现心律失常,主要为双相性VT,溶剂对照组8只大鼠心律失常持续20 min以上.IHC-93 0.25和0.50 mg·kg⁻¹分别使其缩短65.35%和88.45%以上.结果见表2.

Tab 2. Effect of IHC-93 on BaCl₂ induced ventricular arrhythmias in rats

Drug/mg·kg ⁻¹	n	Persistent time of arrhythmias/min
Control	8	> 20
IHC-93 0.25	7	6.9 ± 1.3**
IHC-93 0.5	8	2.3 ± 0.5**
Verapamil 1.0	8	2.4 ± 0.8**

0.4% BaCl₂ 4 mg·kg⁻¹ iv in sublingual vein within 5 s induced ventricular arrhythmias, 1.0-1.5 min later, 5% glucose 20 mL·kg⁻¹(control) or drug iv in sublingual vein. $\bar{x} \pm s$. ** P < 0.01, compared with control.

上述结果显示 IHC-93 0.25 和 0.50 mg·kg⁻¹均可明显缩短心律失常持续时间,与溶剂对照组比较差异非常显著,表明 IHC-93 对 BaCl₂ 诱发的大鼠室性心律失常有明显的治疗作用。

2.3 3,6-(二甲氨基)-二苯并碘杂六环葡萄糖酸盐对氯仿-肾上腺素诱发家兔室性心律失常的影响

快速 iv 肾上腺素 0.5 mg·kg⁻¹后,各组动物均在 8 s 内出现心律失常。溶剂对照组心律失常可持续 3 min 以上, IHC-93 给药组在 1.5 min 内消失,维拉帕米组各只动物均未出现。结果见表 3。

Tab 3. Effect of IHC-93 on ventricular arrhythmias induced by chloroform-epinephrine in rabbits

Drug/mg·kg ⁻¹	Persistent time of arrhythmias/min
Control	3.8 ± 1.4
IHC-93 0.25	1.4 ± 0.6**
0.5	0.9 ± 0.5**
Verapamil 1.0	-

“-”: arrhythmia was not occurred in every rabbit. 5% glucose 20 mL·kg⁻¹(control) or drug iv 5 min before chloroform was inhaled and epinephrine 0.5 mg·kg⁻¹ iv in auricular vein. $\bar{x} \pm s, n = 8$. ** $P < 0.01$, compared with control.

上述结果显示 IHC-93 0.25 和 0.50 mg·kg⁻¹均可明显缩短心律失常持续时间,与溶剂对照组比较差异非常显著,表明 IHC-93 对氯仿-肾上腺素诱发的心律失常有预防及缓解作用。

2.4 3,6-(二甲氨基)-二苯并碘杂六环葡萄糖酸盐对毒毛花苷 G 诱发豚鼠室性心律失常的影响

IHC-93 各剂量组均能提高毒毛花苷 G 致 VP, VT, VF 和 CA 的用量,与溶剂对照组比较有显著性差异,表明 IHC-93 对哇巴因诱发的豚鼠室性心律失常有对抗作用。结果见表 4。

Tab 4. Effect of IHC-93 on ventricular arrhythmias induced by strophanthin G in guinea pigs

Drug/mg·kg ⁻¹	Dose of strophanthin G/mg·kg ⁻¹			
	VP	VT	VF	CA
Control	164 ± 10	192 ± 16	201 ± 10	250 ± 22
IHC-93 0.25	206 ± 25**	214 ± 23*	233 ± 24*	270 ± 24
0.5	203 ± 9**	241 ± 16**	292 ± 19**	340 ± 20**
Veapamil 0.5	258 ± 35**	283 ± 31**	336 ± 27**	375 ± 36**

5% glucose 20 mL·kg⁻¹(control) or drug iv 5 min before all groups were iv strophanthin G at constant velocity 4 mg·min⁻¹ till ventricular extrasystole(VP), ventricular tachycardia(VT), ventricular fibrillation(VF) and cardiac arres(CA) were occurred. $\bar{x} \pm s, n = 8$. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, compared with control.

2.5 3,6-(二甲氨基)-二苯并碘杂六环葡萄糖酸盐对乌头碱诱发大鼠室性心律失常的影响

IHC-93 0.50 和 0.25 mg·kg⁻¹均能提高乌头碱致 VP 的用量,对其致室速,室颤用量亦有提高,但无显著性差异,表明 IHC-93 对乌头碱诱发的室性心律失常有部分对抗作用。结果见表 5。

Tab 5. Effect of IHC-93 on ventricular arrhythmias induced by aconitine in rats

Drug/mg·kg ⁻¹	Dose of aconitine/ μ g·kg ⁻¹		
	VP	VT	VF
Control	54 ± 8	68 ± 16	80 ± 17
IHC-93 0.25	63 ± 8*	72 ± 13	83 ± 10
0.5	71 ± 8**	81 ± 14	89 ± 14
Verapamil 1.0	57 ± 11	64 ± 13	77 ± 12

5% glucose 20 mL·kg⁻¹(control) or durg iv 5 min before all groups were iv aconitine at constant velocity 2 μ g·min⁻¹ till VP, VT, VF was occurred. $\bar{x} \pm s, n = 10$. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, compared with control.

3 讨论

IHC-93 0.25 及 0.50 mg·kg⁻¹对 BaCl₂, 氯仿-肾上腺素, 毒毛花苷 G, 乌头碱, ACh-CaCl₂ 5 种实验性心律失常有较好的对抗作用。BaCl₂ 酷似 CaCl₂, 能够通过 Ca²⁺ 通道而进入细胞内,使细胞内 K⁺ 量减少, Na⁺, Ca²⁺ 大量增加而加快心律,诱发心律失常。水合氯醛与 BaCl₂ 产生协同作用,诱发大鼠出现双向性心律失常^[6]。毒毛花苷 G 能直接抑制 Na⁺-K⁺-ATP 酶,使钠泵失灵,心肌细胞内 K⁺ 量减少, Na⁺, Ca²⁺ 大量增加,导致心肌细胞自律性增强,传导减慢,引起折返,而诱发心律失常。大剂量的肾上

腺素可提高心肌细胞自律性,氯仿可能有促进植物神经及其递质的释放或肾上腺素髓质分泌肾上腺素,以及对心脏的直接作用,二者合用更增加对心脏的毒性造成心律失常。IHC-93对CaCl₂,氯仿-肾上腺素诱发的心律失常有较好疗效,能提高毒毛花苷G致豚鼠心律失常的用量,其作用可能与阻滞了Ca²⁺内流有关。乌头碱能使Na⁺通道开放,加快Na⁺内流,而诱发心律失常。IHC-93对此模型有一定效果,故推测其抗心律失常作用还可能与其抑制了Na⁺通道,减少细胞Na⁺内流有关。维拉帕米对乌头碱诱发的心律失常无抑制作用可能是一般剂量的钙通道阻滞剂对Na⁺通道无抑制作用的缘故。ACh-CaCl₂诱发小鼠房颤(扑)主要是由于ACh可以缩短心房的不应期,使心房易于产生纤颤或扑动。

CaCl₂诱发心律失常的机理较复杂,包括对心脏的直接作用及通过神经系统对心脏的间接作用,加入ACh增强了心房对CaCl₂诱发心律失常的敏感性,IHC-93能够抗ACh-CaCl₂诱发的小鼠房颤(扑),提示其可能有抑制Ca²⁺通道和Na⁺通道,使心房肌不应期绝对延长或相对延长,从而抑制了房颤(扑)。兴奋产生和传导异常是心律失常发生的主要原因,快Na⁺通道的兴奋过程是快反应电位细胞兴奋的基础,慢Ca²⁺通道的兴奋过程是慢反应电位细

胞兴奋的基础。IHC-93对快反应电位紊乱引起的心律失常和慢反应电位紊乱引起的心律失常均有效,提示其抗心律失常的作用较广泛,可能与阻滞了Ca²⁺通道和Na⁺通道有关。

4 参考文献:

- [1] Deng XL, Qian ZY, Liu NF, Ma XY, Wang HF, Hou ZJ. Antagonistic effect of 3,6-dimethamidodibenzopyridonium gluconate on lipid peroxidation in cerebral cortical neuronal cultures and rat brains during focal cerebral ischemia-reperfusion[J]. *Acta Pharm Sin*, 2000, 21(5): 460-462.
- [2] 赵子彦,郭适民. ACh-CaCl₂混合液诱发小鼠房颤(扑)[J]. *中国药理学报*, 1982, (3):185-188.
- [3] 张纪思,姚伟星,夏国瑾,江明性,黄忱亚. 苯基四氢巴马汀对实验性心律失常的作用[J]. *同济医科大学学报*, 1988, 17(2):118-120.
- [4] 赵东科,赵更生,邱培伦. 四氢巴马汀对实验性心律失常的作用[J]. *西安医学院学报*, 1985, (4):322-326.
- [5] 夏国瑾,刘玉芬,吕富华. 甲基莲心碱对实验性心律失常的作用[J]. *同济医科大学学报*, 1986, 15(3): 200-203.
- [6] 崔毅,谭月华,姚秀娟. 碘杂环化合物I-65的抗实验性心律失常作用[J]. *第四军医大学学报*, 1988, 9(6):399-401.

Antiarrhythmic action of 3,6-dimethamidodibenzopyridonium gluconate

GOU Wei², LIU Jun-Tian¹, LI Xi-Kuan¹, DU Ke-Xin², DENG Xiu-Ling¹, HOU Zi-Jie³

(1. Department of Pharmacology, Xian Medical University, Xi'an 710061, China; 2. Function Center Xian Medical University, Xi'an 710061, China; 3. Department of Chemistry, Lanzhou University, Lanzhou 730003, China)

Abstract: Effects of 3,6-dimethamidodibenzopyridonium gluconate (IHC-93) on arrhythmia were studied in five arrhythmic models. The results showed that IHC-93 at the dose of 0.25 and 0.5 mg·kg⁻¹ inhibited the occurrence of atrial fibrillation or atrial flutter induced by acetylcholine-calcium dichloride (ACh-CaCl₂) in mice, shorten persistent time distinctly of ventricular arrhythmias induced by BaCl₂ in rats, prevented and mitigated ventricular arrhythmias induced by chloroform-epinephrine in rabbits, increased the dose of strophanthin G induced ventricular extrasystole, ven-

tricular tachycardia and cardiac arrest in guinea pigs, and increased the dose of aconitine induced ventricular extrasystole in rats. It is suggested that IHC-93 exert significantly effect against arrhythmia in above five arrhythmic models.

Key words: 3,6-dimethamidodibenzopyridonium gluconate; antiarrhythmic

Foundation item: The project supported by Science Foundation of Shanxi Province (SM40)

(本文编辑 周宇红)