

莲心碱衍生物抗实验性心律失常的作用*

杨 健,罗顺德,陈 怡

(武汉大学人民医院药学部,430060)

[摘 要] 目的:研究4种莲心碱衍生物抗心律失常的药理作用。方法:采用哇巴因、氯化钙、乌头碱3种抗心律失常模型。结果:4种莲心碱衍生物(5 mg·kg⁻¹,iv)均能显著提高哇巴因致豚鼠、乌头碱致大鼠发生室性期前收缩(VE)、室性心动过速(VT)、心室纤颤(VF)及心脏停搏(CA)的用量,延长CaCl₂诱发大鼠心律失常的出现时间,缩短生存大鼠的窦性心律恢复时间,减少死亡率。结论:4种莲心碱衍生物均有广泛的抗心律失常作用。

[关键词] 莲心碱衍生物;奎尼丁;维拉帕米;抗心律失常

[中图分类号] R282.71;R965 [文献标识码] A [文章编号] 1004-0781(2003)11-0758-03

Antiarrhythmic Effect of *Liensinine's* Derivatives

YANG Jian, LUO Shun-de, CHEN Yi (Department of Pharmacy, the People's Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

ABSTRACT Objective: To study the antiarrhythmic effects of four *liensinine's* derivatives. **Method:** Experiments were performed in three arrhythmic animal models: ouabain-induced arrhythmia in guinea pigs, CaCl₂-induced and aconitine-induced arrhythmia in rats. **Results:** The four *liensinine's* derivatives (5 mg·kg⁻¹, iv) could markedly increase the threshold dose of ventricular extrasystole (VE), ventricular tachycardia (VT), ventricular fibrillation (VF) and cardiac arrest (CA) caused by ouabain in guinea pigs and aconitine in rats; delay the onset time of arrhythmia and shorten the recovering time of normal heart rate and mortality of CA caused by CaCl₂ in rats. **Conclusion:** The four *liensinine's* derivatives have extensive antiarrhythmic effects.

KEY WORDS *Liensinine's* derivatives; Quinidine; Verapamil; Antiarrhythmia;

莲心碱(*liensinine*)是从中药莲子心中提取的一种双苄基异喹啉类生物碱(BBI),近年来研究表明具有抗心律失常、降血压及扩张脑血管等心脑血管系统活性^[1]。由于莲心碱的酚羟基易被氧化,也为了进一步考察此类化合物的药理作用,找到活性最佳的化合物,我们用化学方法对莲心碱的2个酚羟基进行了结构修饰,合成了一系列的莲心碱衍生物^[2],并就其中4种衍生物作了抗实验性心律失常的初步研究。

1 仪器与试剂

1.1 仪器 ECG-6511型心电图机(上海光电仪器有限公司);LDB-M型电子蠕动泵(浙江象山定山仪器厂);OEC-2201型示波器(日本Nihon Kohden公司)。

1.2 试剂 莲心碱及其4种衍生物:二苯甲酰莲心碱、二对氯苯甲酰莲心碱、二丙酰基莲心碱和莲心碱二乙醚(自制,其理化常数及波谱分析已经鉴定,先用0.01 mol·L⁻¹稀HCl溶解后,再用0.9%氯化钠注射液配成浓度为5 g·L⁻¹的溶液,pH约为6);哇巴因、乌头碱(Sigma公司产品,用0.9%氯化钠注射液分别配成浓度为30及10 mg·L⁻¹的溶液);氯化钙(兰溪市硅胶厂出品,分析纯,用纯化水配成3.5%的溶液);乌拉坦

博士研究生,从事药物化学工作。

(上海曹杨第二中学化工厂生产,用纯化水配成20%的溶液);奎尼丁(上海信谊药厂生产,用纯化水配成6 g·L⁻¹的溶液),维拉帕米(江苏恒瑞医药股份有限公司生产,用纯化水配成0.5 g·L⁻¹的溶液)。

1.3 动物 豚鼠、Wistar大鼠(均由武汉大学医学院实验动物中心提供)。

1.4 统计学分析 数据用SPSS 9.0统计分析软件包进行处理,两组样本数比较用*t*检验,两组样本率比较用Fisher's确切法。

2 方法与结果

2.1 对哇巴因诱发豚鼠心律失常的影响 豚鼠35只,体重(300±50)g,雌雄兼用,随机分为7组,每组5只,分组见表1。均为静脉注射给药,然后用20%乌拉坦1.2 g·kg⁻¹,ip,麻醉后,仰位固定,分离两侧颈外静脉,以示波器连续监视并记录II导联心电图(ECG)。先经一侧颈外静脉分别缓慢推注受试药物,3 min后,经另一侧颈外静脉用蠕动泵恒速灌注哇巴因9 μg·min⁻¹,观察心电图的变化,记录出现室性期前收缩(VE)、心室纤颤(VF)和心脏停搏(CA)的时间,计算哇巴因用量^[3]。结果见表1。

结果表明:与0.9%氯化钠注射液对照组相比,莲心碱、4种莲心碱衍生物及奎尼丁均能显著提高致豚鼠VE、VF及CA的哇巴因用量。其中,二对氯苯甲酰

[收稿日期] 2003-03-10 [修回日期] 2003-04-14

[基金项目] *湖北省科技厅资助课题(基金编号: SJ-96B78)

[作者简介] 杨 健(1967-),男,湖北武汉人,副教授,

莲心碱、莲心碱二乙醚对致 VE 用量的提高具有极显著性 ($P < 0.01$), 二苯甲酰莲心碱、二对氯苯甲酰莲心

表 1 7 组药物对抗哇巴因所致心律失常的作用

 $n = 5, \bar{x} \pm s$

组别	剂量 /mg · kg ⁻¹	哇巴因用量/ $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$		
		VE	VF	CA
0.9% 氯化钠注射液对照组	-	129.2 ± 22.3	168.5 ± 26.3	254.6 ± 39.3
奎尼丁阳性对照组	15	193.4 ± 29.6 ^{*1}	268.9 ± 39.8 ^{*2}	397.0 ± 55.6 ^{*2}
莲心碱对照组	5	168.6 ± 25.7 ^{*1}	215.6 ± 28.5 ^{*1}	350.6 ± 51.2 ^{*1}
二苯甲酰莲心碱组	5	167.6 ± 25.9 ^{*1}	346.0 ± 28.5 ^{*2}	404.7 ± 48.1 ^{*2}
二对氯苯甲酰莲心碱组	5	185.0 ± 21.8 ^{*2}	268.1 ± 38.0 ^{*2}	343.7 ± 27.1 ^{*2}
二丙酰基莲心碱组	5	200.4 ± 62.5 ^{*1}	242.6 ± 50.0 ^{*1}	360.1 ± 63.1 ^{*1}
莲心碱二乙醚组	5	224.5 ± 51.7 ^{*2}	357.5 ± 48.2 ^{*2}	484.6 ± 53.2 ^{*2}

注:与 0.9% 氯化钠注射液对照组比较, ^{*1} $P < 0.05$, ^{*2} $P < 0.01$

碱、莲心碱二乙醚及奎尼丁对致 VF 及 CA 用量的提高具有极显著性 ($P < 0.01$), 其余均差异有显著性 ($P < 0.05$)。说明这 4 种莲心碱衍生物均具有显著对抗哇巴因诱发豚鼠心律失常的作用。

2.2 对氯化钙诱发大鼠心律失常的影响 Wistar 大鼠 56 只, 体重 (250 ± 50) g, 雌雄兼用, 随机分为 7 组, 每组 8 只, 均为静脉注射给药, 分组及给药剂量见表 2。然后用 20% 乌拉坦 (1.2 g · kg⁻¹, ip) 麻醉, 仰位固定, 分离一侧颈外静脉, 以示波器连续监视并记录 II 导联 ECG。先经颈外静脉缓慢推注受试药物, 3 min 后, 由舌下静脉恒速推注 3.5% 氯化钙 140 mg · kg⁻¹, 10 s 推完, 并记录 ECG, 观察其心律失常情况, 实验结果以心律失常出现时间、窦性心律恢复时间及窦性心律恢复动物占受试动物百分率、死亡时间及死亡所占百分率作为记录指标并进行对照^[3]。结果见表 2。

结果表明:与 0.9% 氯化钠注射液对照组相比, 莲心碱、4 种莲心碱衍生物、维拉帕米均能显著延长大鼠心律失常出现时间, 缩短窦性心律恢复时间, 提高窦性心律恢复百分率, 同时推迟死亡时间, 减少死亡率。其中, 二对氯苯甲酰莲心碱、二丙酰基莲心碱延长心律失常出现时间具有极显著性 ($P < 0.01$), 其余均差异有显著性 ($P < 0.05$)。说明这 4 种莲心碱衍生物均具有显著对抗氯化钙诱发大鼠心律失常的作用。

2.3 对乌头碱所致大鼠心律失常的影响 Wistar 大

鼠 56 只, 体重 (200 ± 50) g, 雌雄兼用, 随机分成 7 组, 每组 8 只, 分组见表 3, 均为静脉注射给药。然后用 20% 乌拉坦 (1.2 g · kg⁻¹, ip), 麻醉后, 仰位固定, 以示波器连续监视并记录 II 导联 ECG。先经舌下静脉缓慢推注受试药物, 3 min 后, 经一侧颈外静脉由蠕动泵恒速灌注乌头碱 3 $\mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$, 观察 ECG 变化, 记录出现 VE、VT 和 CA 的时间, 计算乌头碱用量^[3]。结果见表 3。

结果表明:与 0.9% 氯化钠注射液对照组相比, 莲心碱、4 种莲心碱生物、奎尼丁均能显著提高致大鼠 VE、VT、CA 所需的乌头碱用量, 且剂量均差异有极显著性 ($P < 0.01$)。说明这 4 种莲心碱衍生物均具有显著对抗乌头碱诱发大鼠心律失常作用。

3 讨论

实验结果所显示莲心碱及奎尼丁抗实验性心律失常作用与文献 [1] 报道基本一致, 说明实验条件是可行的。二苯甲酰莲心碱、二对氯苯甲酰莲心碱、二丙酰基莲心碱和莲心碱二乙醚对这几种模型的心律失常均有显著的拮抗作用, 与传统抗心律失常药物 (奎尼丁和维拉帕米) 相似, 提示其抗心律失常作用可能与阻滞心肌细胞 Na⁺、Ca²⁺ 内流有关, 而与莲心碱抗心律失常作用机制相似, 说明莲心碱的衍生物具有与莲心碱相似的药理活性, 为莲心碱衍生物的研究开发提供了可行性依据。

表 2 7 组药物对抗氯化钙所致心律失常的作用

 $n = 8, \bar{x} \pm s$

组别	剂量 /mg · kg ⁻¹	心律失常 出现时间/min	窦律恢复		死亡	
			时间/min	百分率/%	时间/min	百分率/%
0.9% 氯化钠注射液对照组	-	0.05 ± 0.03	10.01 ± 0.00	12.5	0.12 ± 0.08	87.5
维拉帕米阳性对照组	1	0.08 ± 0.02 ^{*1}	2.17 ± 0.96	87.5 ^{*2}	0.67 ± 0.00	12.5 ^{*2}
莲心碱对照组	5	0.10 ± 0.04 ^{*1}	7.30 ± 1.10	75.0 ^{*2}	0.62 ± 0.06 ^{*2}	25.0 ^{*2}
二苯甲酰莲心碱组	5	0.08 ± 0.01 ^{*1}	7.80 ± 1.53	75.0 ^{*2}	0.24 ± 0.09 ^{*1}	25.0 ^{*2}
二对氯苯甲酰莲心碱组	5	0.30 ± 0.01 ^{*2}	5.75 ± 0.76	87.5 ^{*2}	0.75 ± 0.00	12.5 ^{*2}
二丙酰基莲心碱组	5	0.12 ± 0.02 ^{*2}	5.13 ± 1.20	75.0 ^{*2}	0.45 ± 0.16 ^{*2}	25.0 ^{*2}

莲心碱二乙酰组	5	0.09 ± 0.03 ^{*1}	8.60 ± 1.94	62.5 ^{*2}	0.23 ± 0.12 ^{*1}	37.5 ^{*2}
---------	---	---------------------------	-------------	--------------------	---------------------------	--------------------

注:与 0.9% 氯化钠注射液对照组比较, ^{*1}P < 0.05, ^{*2}P < 0.01

表 3 7 组药物对抗乌头碱所致的心律失常的作用

n = 8, $\bar{x} \pm s$

组别	剂量/mg · kg ⁻¹	乌头碱用量/μg · kg ⁻¹		
		VE	VT	CA
0.9% 氯化钠注射液对照组	-	17.7 ± 3.2	28.3 ± 4.2	85.3 ± 3.6
奎尼丁对照组	15	29.2 ± 5.3 ^{*1}	41.6 ± 6.5 ^{*1}	187.9 ± 27.9 ^{*1}
莲心碱对照组	5	31.3 ± 5.4 ^{*1}	49.8 ± 6.2 ^{*1}	192.7 ± 28.8 ^{*1}
二苯甲酰莲心碱组	5	29.7 ± 5.7 ^{*1}	44.7 ± 3.6 ^{*1}	174.7 ± 13.7 ^{*1}
二对氯苯甲酰莲心碱组	5	33.7 ± 6.0 ^{*1}	74.4 ± 6.6 ^{*1}	184.5 ± 21.8 ^{*1}
二丙酰基莲心碱组	5	31.3 ± 6.0 ^{*1}	72.8 ± 9.4 ^{*1}	184.0 ± 23.5 ^{*1}
莲心碱二乙酰组	5	34.2 ± 6.5 ^{*1}	66.4 ± 11.2 ^{*1}	143.1 ± 22.8 ^{*1}

注:与 0.9% 氯化钠注射液对照组比较, ^{*1}P < 0.01

据。在氯化钙致大鼠心律失常模型中,鉴于 0.9% 氯化钠注射液对照组中 8 只大鼠仅生存 1 只,窦性心律恢复时间 10.01 min 无法进行统计学处理,但对该项指标的记录还是具有意义的,能提示我们在对各组生存大鼠的药效进行评价时,可通过不同化合物使窦性心律恢复的程度和时间来衡量其对抗氯化钙致心律失常的效果。因此通过对心律失常出现时间和窦性心律恢复时间的记录比仅仅记录死亡率或室颤率来计算其保护率更具有直观性,并在一定程度上可定量进行比较。实验模型之所以未以心律失常发生率和室颤率作为观察指标,是因为实验中所有大鼠均在给予氯化钙后不同时间发生不同程度的心律失常,而由于大鼠之间的个体差异,不是所有死亡大鼠都经过心室纤颤这

一阶段,从心电图上看大约有 80% 大鼠死亡前出现过传导阻滞所致的结性节律,提示我们氯化钙致大鼠死亡的直接原因可能是心肌细胞内 Ca²⁺ 超负荷而导致的传导阻滞,而在是否选用室颤率作为衡量指标时应具体情况具体分析。

[参考文献]

[1] 王嘉陵,农 艺,江明性. 莲心碱抗实验性心律失常作用的研究[J]. 同济医科大学学报,1992,21(5):317-318.
 [2] 罗顺德,杨 健,王 辉. 莲心碱衍生物的合成及其抗心律失常作用的定量构效关系研究[J]. 中国药理学杂志,2002,37(9):702-705.
 [3] 徐叔云,卞如濂,陈 修. 药理实验方法学[M]. 第3版. 北京:人民卫生出版社,2002. 1171-1174.

银杏叶对关木通致大鼠急性肾损伤的保护作用

朱少铭,刘铭球,刘久波,陈 琳,吴平勇,易建华,魏国耀,朱立国

(湖北省郧阳医学院附属太和医院肾内科,十堰 442000)

[摘要] 目的:研究关木通对肾功能和肾组织的损伤作用和机制以及银杏叶对关木通致肾损伤的保护作用。方法:把大鼠随机分为 3 组,对照组用关木通水煎液 6 g · kg⁻¹ · d⁻¹ 分别给 6 只大鼠灌胃, qd。实验组用关木通水煎液 6 g · kg⁻¹ · d⁻¹ 和银杏叶 15 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ 分别给 6 只大鼠灌胃, qd。正常组用 0.9% 氯化钠注射液每次 2 mL 给大鼠灌胃, qd, 连续给药。观察用药后不同时相大鼠的肾功能、肾脏的病理以及血管活性物质等变化。结果:对照组的肾功能损伤、肾脏组织形态学变化以及血栓素 B₂、6-酮-前列腺素 F_{1a}、内皮素(ET)变化均明显;实验组的各项指标均优于对照组。结论:为关木通大鼠肾损伤的细胞毒学说和肾缺血学说并存提供了实验依据,且提示血管活性物质血栓素 A₂(TXA₂)、前列环素(PGI₂)、ET 参与了全过程并起到了重要作用;银杏叶对关木通引起的肾损伤有一定的保护作用。

[关键词] 银杏叶;关木通;肾损伤,急性

[中图分类号] R282.71;R965.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2003)11-0760-04

Protective Effects of *Ginkgo Biloba* Leaf on Acute Renal Injury Caused by *Aristolochia Manshuriensis* Kom

ZHU Shao-ming, LIU Ming-qiu, LIU Jiu-bo, CHEN Lin, WU Ping-yong, YI Jian-hua, WEI Guo-yao, ZHU