

蝙蝠葛碱与抗心律失常药合用对电刺激兔心室致颤阈的影响

杜佐华、刘汉官、曾繁典、胡崇家 (同济医科大学基础医学部临床药理研究室, 汉口 430033)

提要 蝙蝠葛碱(Dau) 1.2-10 mg/kg 提高兔心室电致颤阈效应与剂量直线相关。胺碘达隆(Ami)20 mg/

kg, 利多卡因(Lid) 10 mg/kg 及普萘洛尔(Pro) 1.5 mg/kg 均提高阈值。Dau 5 + Lid 5 mg/kg 提高阈值数大于其单个效应的和。Dau 2.7 + Lid 5, Dau 5 + Ami 10 mg/kg 以及 Dau + Pro 提高阈值数均小于其单个效应的和而大于其单个药物效应。

1986年5月31日收稿 1987年6月15日接受

关键词 蝙蝠葛碱; 心室纤颤; 合并用药; 胺碘达隆; 利多卡因; 苯妥英钠; 普萘洛尔

蝙蝠葛碱(dauricine, Dau)系防己科植物蝙蝠葛(*Menispermum dauricum* DC)根茎中的一种双苄基异喹啉类生物碱,经实验和临床证实为一有效的抗心律失常药^(1,2)。Dau属I类抗心律失常药⁽³⁾与作用机理不同的抗心律失常药合并应用可能有增效作用。本工作旨在观察Dau与胺碘达隆(amiodarone, Ami),利多卡因(lidocaine, Lid),苯妥英钠(phenytoin sodium, Phen)及普萘洛尔(propranolol, Pro)合用对电刺激兔室颤阈(VFT)的效果,以期为临床合并用药提供实验依据。

材 料

Dau 纯品由同济医科大学药学系植化组提供。Ami 针剂(法国 LABAZ)。Lid 针剂(上海第十三制药厂)。Phen 针剂(上海第八制药厂)。Pro 针剂(北京制药厂)。维拉帕米(verapamil, Ver, 上海第十制药厂)。

日本大耳白种兔由同济医科大学实验动物中心供应。

方法和结果

对兔 VFT 的影响 兔 95 只, 体重 $1.9 \pm SD$ 0.4 kg, ♀♂不拘。戊巴比妥钠 30 mg/kg iv 麻醉, 固定, 用附有调温仪的兔台保温, 使肛温的变化不超过 $2^{\circ}C$, 气管插管, 左颈动脉插管连于水银检压计。开胸, 不破坏胸膜, 暴露心脏, 自主呼吸。示波器和心电图机监测并记录 II 导联 ECG。用两个小型蛙心夹分别夹于心尖部(正极)和左心室(负极)的心外膜上, 两极相距 1 cm, 联至方波刺激器。刺激参数: 波宽 0.4 ms, 频率 64 Hz, 恒流输出, 每次持续刺激 15 s, 每隔 3 min 刺激 1 次, 逐次增加刺激强度(1 V), 直到室颤出现。室颤由肉眼观察和血压急剧变化确定(室颤时血压急骤下降, 刺激停止后, 即自行恢复窦性节律, 血压很快

回升)。间隔 10 min 再重复刺激 1 次, 以两次致颤平均值为 VFT。然后分组 iv 给药, 测用药后 VFT。

1. Dau 对 VFT 的影响 兔 30 只, 均分 5 组。对照组 iv 生理盐水 0.5 ml/kg, 3 min 后测 VFT, iv 前后 VFT 无变化。iv Dau 1.2, 2.5, 5, 10 mg/kg, 3 min 后测得 VFT 较给药前分别提高 1.2 ± 0.8 ($p < 0.05$), 2.2 ± 0.8 , 3.5 ± 1.0 及 6.7 ± 1.7 V (p 均 < 0.01)。结果显示 VFT 的提高与 Dau 的剂量直线相关, 其回归方程为 $Y = 0.49 + 0.63 X$, 相关系数为 0.998 ($p < 0.01$)。Dau 1.2-10 mg/kg 提高 VFT 的 V 数, 可由回归方程计算相应的 Dau 量。

2. 5 种抗心律失常药对 VFT 的影响 兔 25 只, 均分 5 组。iv Ami 20, Lid 10, Phen 25 和 Pro 1.5 mg/kg 均显著提高 VFT; iv Ver 0.5, 1 mg/kg 则无效。以 VFT 提高的 V 数, 按回归方程计算等效 Dau 量, 见表 1。

3. 合并用药对 VFT 的影响 用表 1 中对此模型有效药物的半量[B/2]与 Dau 高低两个剂量合并用药。Dau 低剂量为表 1 中各药相应等效 Dau 的半量[A/2], Dau 高剂量为 5 mg/kg。测合并用药剂前后 VFT 提高的 V 数, 并按回归方程计算等效 Dau 量 \bar{D} [A/2 + B/2] 及 95% 可信限 \bar{D} [A/2 + B/2] $\pm 2 SD$ 。按徐氏方法⁽⁴⁾评价合并用药的效果:

$$q = \frac{\bar{D} [A/2 + B/2] - 2 SD}{[A/2]} \quad [1]$$

$$q' = \frac{\bar{D} [A/2 + B/2] - 2 SD}{[A/2] + D[B/2]} \quad [2]$$

[2] 式中 D[B/2] 为 B 药半量折算的等效 Dau 量。若 $q \leq 1$, 则无相加作用。若 $q > 1$ 且 $q' \leq 1$, 则有相加作用。若 $q' > 1$ 则为协同作用。结果见表 1。Dau 5 mg/kg 使 VFT 提高 3.5 ± 1.0 V; Dau 5 与 Ami 10, Lid 5, Pro 0.8 及 Phen 12.5 mg/kg 合用后 VFT 分别提高 6.4 ± 2.2 ($p < 0.01$), 9.0 ± 2.0 ($p < 0.001$), 5.3 ± 1.6 ($p < 0.05$) 及 4.5 ± 2.0 V ($p > 0.05$), 与表 1 结果一致。

Tab 1. Effects of iv amiodarone (Ami), lidocaine (Lid), phenytoin (Phen), propranolol (Pro), verapamil (Ver) and iv dauricine (Dau) combined with Ami, Lid, Phen as well as Pro on ventricular fibrillation threshold (VFT) induced electrically in rabbits. $\bar{x} \pm SD$. * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$ vs control. † no synergism, †† additive effect, ††† potentiation

Drug + Dau	(mg/kg)	n	VFT (V)			Dose of Dau of equal efficacy (mg/kg)
			Before	After	After - Before	
Saline		6	7.5 ± 1.0	7.7 ± 0.8	0.2 ± 0.4	
Ami	20.0 —	5	7.8 ± 0.5	10.6 ± 1.1	2.8 ± 0.8***	3.8
	10.0 + 1.9	5	8.4 ± 0.5	11.6 ± 0.9	3.2 ± 1.6***	4.3 ± 1.2†
	10.0 + 5.0	5	8.8 ± 0.9	15.2 ± 1.6	6.4 ± 2.2***	9.4 ± 1.8††
Lid	10.0 —	5	7.6 ± 0.9	11.4 ± 1.2	3.8 ± 0.5***	5.4
	5.0 + 2.7	5	8.5 ± 1.0	13.3 ± 1.8	4.8 ± 1.6***	6.9 ± 1.3††
	5.0 + 5.0	5	8.2 ± 1.3	17.2 ± 2.2	9.0 ± 2.0***	13.6 ± 1.6†††
Phen	25.0 —	5	8.0 ± 1.2	10.3 ± 1.8	2.3 ± 1.0***	3.0
	12.5 + 1.5	5	8.3 ± 1.4	9.7 ± 1.8	1.4 ± 1.2**	1.4 ± 1.0†
	12.5 + 5.0	5	8.4 ± 1.2	12.9 ± 1.3	4.5 ± 2.0***	6.4 ± 1.6†
Pro	1.5 —	5	8.4 ± 0.9	10.4 ± 1.0	2.0 ± 1.4**	2.4
	0.8 + 1.2	5	8.5 ± 1.1	11.0 ± 1.2	2.5 ± 1.2***	3.2 ± 0.9††
	0.8 + 5.0	5	8.4 ± 1.2	13.7 ± 1.5	5.3 ± 1.6***	7.7 ± 1.3††
Ver	0.5 —	2	7.5 ± 0.7	7.5 ± 0.7	0*	
	1.0 —	3	7.7 ± 0.6	7.7 ± 0.6	0*	

Dau 的剂量与 VFT 提高的 V 数直线相关, 故可作出合用、单用 Dau 的量-效反应线。单用 Dau 的量-效直线斜率为 0.63, Dau + Pro 为 0.74, Dau + Lid 为 1.83。Dau + Pro 量-效直线在单用 Dau 之上, 二直线斜率相近, 提示 Pro 提高 Dau 的效应, 且效应提高的程度与 Dau 剂量改变的关系不大。Dau + Lid 量-效直线亦在单用 Dau 的上方, 且前者斜率较大, 提示较大剂量 Dau 与 Lid 合用比较小剂量 Dau 的效果好。

兔最小中毒量和最小致死量 ♂兔 12 只, 体重 1.6 ± 0.1 kg, 在清醒状态下固定, 保温同前。以 $2 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 恒速 iv Dau, 用示波器和心电图机观察并记录 II 导联 ECG 的变化, 出现心律失常 (二度房室阻滞, 室性心动过速及/或不定型室内传导阻滞) 时 Dau 的累积用量为最小中毒量。兔出现强直性抽搐, 角弓反张伴呼吸、心跳停止后 30 s, 停止输注 Dau, 继续观察并记录 ECG 变化, 直到心电活动消失, 此 Dau 用量为最小致死量。对照组于 QRS 波增宽到 80 ms 及心律失常出现后各 iv 生理盐水 $0.5 \text{ ml}/\text{kg}$; Lid 组则于以上两个时机各 iv Lid $5 \text{ mg}/\text{kg}$ 。对照组最小中毒量为 $15.6 \pm 1.7 \text{ mg}/$

kg, Lid 组为 $21 \pm 3 \text{ mg}/\text{kg}$ ($p < 0.05$)。对照组最小致死量为 $38 \pm 4 \text{ mg}/\text{kg}$, Lid 组为 $45 \pm 5 \text{ mg}/\text{kg}$ ($p < 0.05$)。Lid $5 \text{ mg}/\text{kg}$ 能明显减轻 Dau 的急性毒性。

当 iv Dau 累积量达到 $7.5 \pm 1.3 \text{ mg}/\text{kg}$ 时, QRS 波宽由用药前的 $30 \pm 2 \text{ ms}$ 增加到 $80 \pm 6 \text{ ms}$; 此际 iv Lid, 给药后 5-10 s 内 QRS 波宽减为 $68 \pm 7 \text{ ms}$; iv Lid 前后 QRS 波宽有显著差异 ($p < 0.01$)。当 Dau 累积量为 $21 \pm 3 \text{ mg}/\text{kg}$ 时, QRS 波宽增加到 $140 \pm 20 \text{ ms}$, 6 兔中 5 只的 QRS 波伴有粗钝切迹, 符合不定型(非特异性)室内传导阻滞表现⁽⁵⁾; 此际再次 iv Lid, iv 后 1 min 内 QRS 波宽减为 $120 \pm 21 \text{ ms}$ ($p < 0.01$), 且 QRS 波的粗钝切迹消失。对照组 QRS 波出现上述两种变化时, iv 生理盐水后 10 s 和 1 min 内 QRS 波无明显变化, 说明 Lid 能很快改善大剂量 Dau 所致的不定型室内传导阻滞。

讨 论

心律失常是由多种电生理功能紊乱所致, 所以联合使用具有不同药理作用的抗心律失常药常较单一药物有效⁽⁸⁾。本工作观察 Dau 与

Ami, Lid, Phen 及 Pro 合用对电致兔 VFT 的影响, 发现 Dau 与 Ami, Lid 及 Pro 合用确有增效作用, Dau + Phen 则无增效作用。Ver 1 mg/kg 已明显降低兔血压而无提高 VFT 作用, 故未作合并用药试验。Ver 对此模型无效可能与其主要影响慢反应电活动有关。

Lid 还能减轻 Dau 的急性毒性, 这可能与 Lid 能很快改善大剂量 Dau 所致的不定型室内传导阻滞有关。不定型室内传导阻滞的部位在室壁内⁽⁶⁾, 在牵张或细胞外低 K⁺ 所致希-浦系统部分除极的情况下, Lid 能使部分除极组织高度去极化, 从而显著加快其传导速度⁽⁷⁾。在大剂量 Dau 所致不定型传导阻滞的情况下, Lid 可能通过加快希-浦系统和心室肌的传导速度从而对抗 Dau 的急性毒性。

Dau 与 Ami, Lid 及 Pro 合用以相加作用为主。临床上, 当单一药物不能控制病人的心律失常, 需更换治疗方案时, 本文提供了可供试用的联合用药方案。

Lid 能减轻 Dau 的急性毒性。临床偶遇 Dau

中毒时, 可否采用以 iv Lid 为主的综合抢救措施, 值得进一步研究。

参 考 文 献

- 1 Li GR, HU CJ, LÜ FH. Antagonistic effect of dauricine on experimental arrhythmias. *J Trad Chin Med*. 1984; 4 : 25
- 2 冯克燕、周际安、龚培力、陈汇、杨泽珈、胡崇家。蝙蝠葛碱治疗心律失常的临床观察。中华心血管病杂志 1984; 12 : 265
- 3 宗贤刚、金满文、赵定媛、胡崇家、吕富华。山豆根碱对豚鼠心肌电及机械活动的影响。中国药理学报 1985; 6 : 30
- 4 徐端正、张云扬、沈淑英、宋国秀。常咯啉与其他抗心律失常药合并应用对电刺激家兔左心室致颤阈的影响。生理学报 1980; 32 : 46
- 5 WHO/ISC Tasc Force. Definition of terms related to cardiac rhythm. *Am Heart J* 1978; 95 : 796
- 6 Madan BR, Pendse VK. Interaction of quinidine and propranolol in experimental cardiac arrhythmias in the dog. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1977; 225 : 287
- 7 Arnsdorf MI, Bigger JT Jr. Effect of lidocaine hydrochloride on membrane conductance in mammalian cardiac Purkinje fibre. *J Clin Invest* 1972; 51 : 2252

Acta Pharmacologica Sinica 1988 Jan; 9 (1) : 33-36

Effects of dauricine combined with other anti-arrhythmia agents on electrically induced ventricular fibrillation in rabbits

DU Zuo-Hua, LIU Han-Guan, ZENG Fan-Dian, HU Chong-Jia

(Department of Clinical Pharmacology, Tongji Medical University, Hankou 430033)

ABSTRACT The electrically induced ventricular fibrillation threshold (VFT) in rabbits increased in linear relationship with the dose of dauricine (iv 1.2-10 mg/kg). 4 kinds of anti-arrhythmia drugs, amiodarone (20 mg/kg), lidocaine (10 mg/kg), phenytoin sodium (25 mg/kg) and propranolol (1.5 mg/kg) increased VFT significantly but verapamil (0.5, 1 mg/kg) did not do so.

The results of simultaneous administration of dauricine at high and low doses with other anti-arrhythmia drugs mentioned

above separately showed that the effects of dauricine (5 mg/kg) with amiodarone (10 mg/kg), dauricine (2.7 mg/kg) with lidocaine (5 mg/kg), as well as dauricine (1.2, 5 mg/kg) with propranolol (0.8 mg/kg) were simply additive, while the effect of dauricine (5 mg/kg) with lidocaine (5 mg/kg) potentiated the simply additive.

KEY WORDS dauricine; ventricular fibrillation; drug combination; amiodarone; lidocaine; phenytoin; propranolol