

丙戊酸类药物抗心律失常作用的比较

贾宏钧、刘馨、严幼芳、叶雨文 (湖南医学院药理学教研室, 长沙 410008)

提要 用4种实验动物模型比较了丙戊酸类化合物(VAD)的抗心律失常作用。抗BaCl₂致大鼠心律失常作用, ig以Val为强, SV与MV相当; 但ip以Val最强, 为SV的2倍, SV最弱而MV居中。抗Oua致豚鼠心律失常, 提高兔电室颤阈值和延长豚鼠左心房肌FRP的作用, MV均比SV强。MgSO₄ iv的抗心律失常作用均弱于SV和MV。

关键词 丙戊酸盐; 抗心律失常药; 硫酸镁; 药效学

丙戊酸类(valproic acid derivatives, VAD)如丙戊酸钠(sodium valproate, SV), 丙戊酰胺(癲健安, valpramide, Val)和丙戊酸镁(癲心宁, magnesium valproate, MV)等, 为一类高效和广谱的抗癲痫药物。SV具有显著的抗实验性心律失常作用^(1,2), 临床对多种类型心律失常有明显的疗效⁽³⁾。为进一步证明VAD的这方面作用, 在4种实验动物模型上进行了比较。

镁盐具有明显的抗心律失常作用^(4,5)。由于MV含有Mg²⁺, 故也同时比较了MgSO₄的作用。

材 料

SV(含量100.18%)和MV(99.86%)均为白色粉末, Val(98.92%)为白色针状结晶, 均系湖南省湘中制药厂提供。MgSO₄为上海金山县兴塔化工厂生产的白色结晶。Tween 80(T 80)天津市化学试剂三厂出品, 加蒸馏水配成10%的溶液。哇巴因(Oua)系上海科学用品采购供应站试剂加工进口分装, 白色结晶, 试剂四级(LR), BaCl₂为长沙氯碱厂出品。以上药物除Val用T 80溶解外, 均用生理盐水(NS)溶解或稀释。

方法和结果

LD₅₀的测定 取小鼠180只, ♀♂不拘, 体重20.2±SD 1.5 g, 随机分为18组, 每药6组, 灌胃(ig)容量为20 ml/kg, 观察1 wk。用Finney's probit法计算各药LD₅₀为: SV 904 mg/kg, 95%置信限为748-1091 mg/kg; MV 966 (832-1121) mg/kg; Val 438 (390-493) mg/kg。

抗BaCl₂致大鼠心律失常的作用 体重199±15 g大鼠100只, ♀♂兼用, 随机每组分10只。6组ip给药后30 min, 4组ig给药1 h后ip水合氯醛400 mg/kg麻醉, 记录II导联心电图。舌下iv BaCl₂ 4 mg/kg诱发心律失常, 结果见表1。ig Val的作用与SV和MV比较虽无显著差别, 但其用量比后两者均小, 而且SV与MV效应相等, 故此作用以Val最强, MV与SV相当; ip Val 50 mg/kg相当于SV 200 mg/kg的作用, 可见此作用的等效剂量, Val为SV的1/4。在等毒性剂量下, Val(100 mg/kg)的作用比SV(200 mg/kg)强。

Tab 1. Effects of sodium valproate (SV), magnesium valproate(MV), valpramide (Val), normal saline (NS) and Tween 80 (T 80) on the arrhythmia induced by iv BaCl₂ 4 mg/kg in anesthetized rats. n = 10. *p>0.05, **p<0.05, ***p<0.01 vs control. †p>0.05, ††p<0.05 vs SV

Routes	Drugs	Doses (mg/kg)	Arrhythmia	
			Yes	No
ig	NS	—	10	0
	SV	300	5	5**
	MV	300	5	5**†
	Val	150	2	8****
ip	NS	—	10	0
	T 80	—	10	0
	SV	200	5	5**
	MV	200	3	7****†
	Val	50	5	5**†
	Val	100	0	10****††

抗 Oua 致豚鼠心律失常的作用⁽¹⁾ 豚鼠 20 只, ♀♂不拘, 体重 355 ± 50 g, 随机每组分 10 只, iv 药物后 3 min, 股静脉灌注 Oua $5 \mu\text{g}/\text{min}$ 。计算出现室性早搏(VP)室性心动过速(VT)室颤(VF)和心跳停止(HS)时 Oua 的用量。结果见表 2。SV 和 MV 与 NS 比较差别显著, 表明两药均有抗 Oua 致豚鼠心律失常作用。虽然 SV 与 MV 的作用都没有显著差别 ($p > 0.05$), 但 MV 的用量比前者小, 说明 MV 的抗 Oua 致豚鼠心律失常作用比 SV 强。MgSO₄ 与 NS 比较引起 HS 时的 Oua 用量差别明显, 提示 MgSO₄ 也有提高豚鼠对 Oua 耐受量的作用。MgSO₄ 的这一作用与 MV 比较, 在 VP 和 VT 时无显著差别, 但在 VF 和 HS 时差别显著; 与 SV 比较, 在 VP 和 HS 时差别不明显, 但在 VT 和 VF 时有明显差别。说明 MgSO₄ 在这方面的作用比 SV 和 MV 都弱。在此, MgSO₄ 用量中 Mg²⁺ 的量约相当于 MV 用量中 Mg²⁺ 含量的两倍, 可见 MV 的作用是丙戊酸与 Mg²⁺ 共同作用的结果。

Tab 2. Effects of iv SV(150 mg/kg), MV(100), MgSO₄ (150) and NS on the arrhythmia induced by iv ouabain $5 \mu\text{g}/\text{min}$ in anesthetized guinea pigs. $n = 10$, $\bar{x} \pm \text{SD}$. * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, * $p < 0.01$ vs NS. † $p > 0.05$, †† $p < 0.05$, ††† $p < 0.01$ vs MgSO₄**

Drugs	Amount of ouabain ($\mu\text{g}/\text{kg}$) to induce			
	VP	VT	VF	HS
NS	126 ± 15	137 ± 16	184 ± 19	223 ± 32
MgSO ₄	139 ± 28	153 ± 21	188 ± 31	263 ± 33
MV	149 ± 24	172 ± 28	243 ± 35	295 ± 29
SV	159 ± 21	181 ± 25	231 ± 35	281 ± 37

提高兔电室颤阈值的作用^(6,7) 兔 9 只, 体重 2.1 ± 0.1 kg, ♀♂兼用, 随机每组分 3 只, iv 戊巴比妥钠 $30\text{mg}/\text{kg}$ 麻醉, 开胸人工呼吸, 方波刺激, 双线示波器校正。正极夹在心尖, 负极夹在房室沟侧的左心室。频率 50 次/min, 波宽 1 ms, 每次刺激 10 s, 每 3 min

增加一次电压(0.5–1.0 V), 直至出现 VF, 此时的电压为室颤阈值。间隙 15 min 后再测一次室颤阈值, 以两次测定的平均值作为药前对照。第二次测阈值后 10 min, iv 抗心律失常药, 3 min 内注完, 药后 3 min 开始测定室颤阈值, 比较各药作用强度。结果见表 3。所有实验药物均非常显著提高兔电室颤阈值。剂量比 SV 小的 MV($160 \text{mg}/\text{kg}$) 作用强度与 SV 无差别, 即两者的作用强度相当。而与 SV 等毒性剂量 MV($240 \text{mg}/\text{kg}$) 的作用则非常明显大于 SV。

Tab 3. Effects of iv SV and MV on electrical ventricular fibrillation(VF) threshold in anesthetized rabbits. $n = 3$, $\bar{x} \pm \text{SD}$. * $p > 0.05$, * $p < 0.01$ vs SV**

Drugs (mg/kg)	VF threshold (V)		
	Before	After	Increase
SV (240)	3.3 ± 1.0	10.8 ± 1.1	7.2 ± 0.3
MV (160)	6.6 ± 2.3	14.5 ± 2.5	$7.9 \pm 1.1^*$
MV (240)	4.3 ± 0.7	15.5 ± 1.1	$11.2 \pm 0.8^{***}$

对延长豚鼠左心房肌不应期的作用^(8,9)

取 300–400 g 的豚鼠制备左心房, 连续施予波宽 5 ms, 频率 1 Hz, 波幅相等的比阈电压 (1.25 ± 0.33 V, $n = 6$) 大 5 V 的两个超强刺激脉冲, 用两道记录仪记录心房肌的收缩, 先测定正常心房肌的功能性不应期 (FRP) 作为对照, 按交叉实验设计⁽¹⁰⁾ 分别加入 SV, MV 和 MgSO₄。每种药物先加 3 mmol/L, 作用 10 min 后测定 FRP, 再依次加药累积为 6 和 9 mmol/L, 后两种药物浓度均作用 5 min 后测定 FRP, 待一药三种浓度的 FRP 都测定完毕后, 换液冲

Tab 4. Effects of SV, MV and MgSO₄ on functional refractory period of isolated guinea pig left atria. $n = 6$, $\bar{x} \pm \text{SD}$. * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, * $p < 0.01$ vs SV**

Drugs	Functional refractory period (ms)			
	Control	3 mmol/L	6 mmol/L	9 mmol/L
SV	183 ± 12	208 ± 12	223 ± 15	242 ± 17
MV	192 ± 12	220 ± 22	242 ± 21	285 ± 28
MgSO ₄	187 ± 10	198 ± 13	208 ± 19	222 ± 16

洗, 平衡 30 min 至使其 FRP 恢复到原水平后再进行下一药的测定。结果见表 4。在 3 mmol 时, SV, MV 和 $MgSO_4$ 三药均显著延长豚鼠左心房肌的 FRP, 与对照值比较均有显著差别 ($p < 0.01$)。此时各药的作用强度, SV 与 MV 无明显差别, 但与 $MgSO_4$ 有明显差别。在 6 mmol/L 和 9 mmol/L 药浓度时, SV 的作用明显小于 MV 而大于 $MgSO_4$ 。

讨 论

VAD 各药均具有显著的抗心律失常作用。其作用强度以 Val 最强, SV 最弱, 而 MV 居中。MV 与 SV 的作用口服时无差别, 但 iv 时, 则 MV 比 SV 强。

在提高免电室颤阈值实验中, SV 240 mg/kg 和利多卡因 10 mg/kg 的用量是等毒性剂量⁽²⁾, 而 MV 的毒性与 SV 基本相等, 故可将 MV 的作用与利多卡因进行比较。MV 240 mg/kg 提高免电室颤阈值 11.2 ± 0.8 V, 等毒性的利多卡因 (10 mg/kg) 提高免电室颤阈值 9.8 ± 0.7 V⁽²⁾, 而且也与文献 10 mg/kg 利多卡因的作用 (11.5 ± 1.4 V)⁽⁶⁾ 相近, 因此, 可认为 MV 的作用与利多卡因相当。

Mg^{2+} 用于抗心律失常^(4,5) 和防治洋地黄中毒⁽¹¹⁾ 业已报道。本实验也证明它有这方面的作用, 但其作用弱于 SV 和 MV。由此可见, MV 的作用之所以比 SV 强, 是由于丙戊酸与 Mg^{2+} 协同作用的结果。

延长有效不应期是抗心律失常药物作用的重要基础之一⁽¹²⁾。VAD 均有延长心肌不应期的作用, 说明 VAD 抗心律失常作用机理与延长心肌不应期有关。

致谢 柳依同志参加部分工作

参 考 文 献

- 1 贾宏钧、鄢文建、黄宗厚、严幼芳、叶雨文。丙戊酸钠的抗实验性心律失常作用。湖南医学院学报 1986; 11: 24
- 2 贾宏钧、刘 馨、严幼芳、叶雨文。丙戊酸钠与经典抗心律失常药作用的比较。同上 1987; 12: 5
- 3 贾宏钧、刘 馨、严幼芳、叶雨文。丙戊酸钠治疗心律失常 103 例临床初步观察。同上 1987; 12: 263
- 4 Boyd LJ, Scherf D. Magnesium sulfate in paroxysmal tachycardia. *Am J Med Sci* 1943; 206: 43
- 5 崔极贵、王顺朝。硫酸镁治疗心律失常 14 例的临床疗效分析。中华心血管病杂志 1982; 10: 22
- 6 徐端正、张云扬、沈淑英、宋国秀。常咯啉与其它抗心律失常药合并应用对电刺激家兔左心室致颤阈值的影响。生理学报 1980; 32: 44
- 7 Bacaner MB. Quantitative comparison of bretylium with other antifibrillatory drugs. *Am J Cardiol* 1968; 21: 504
- 8 Levy JV. Isolated atrial preparations. In: Schwartz A, ed. *Methods in pharmacology*; vol 1. 1st ed. NY: Appleton-Century-Crofts, 1971: 97-100
- 9 Govier WC. The mechanism of the atrial refractory period change produced by ouabain. *J Pharmacol Exp Ther* 1965; 148: 100
- 10 孙瑞元。药理实验设计。见: 徐叔云、卞如濂、陈 修, 主编。药理实验方法学。北京: 人民卫生出版社 1982: 390-9
- 11 Sellar RH, Cangiano J, Kim KE, Mendelssohn S, Brest AN, Swartz C. Digitalis toxicity and hypomagnesemia. *Am Heart J* 1970; 79: 57
- 12 Rosen MR, Hoffman BF. Mechanisms of action of antiarrhythmic drugs. *Circ Res* 1973; 32: 1

Comparison of anti-arrhythmic activities of valproic acid derivatives in animals

JIA Hong-Jun, LIU Xin, YAN You-Fang, YE Yu-Wen

(Department of Pharmacology, Hunan Medical College, Changsha 410008)

ABSTRACT The anti-arrhythmic activities of valproic acid derivatives were compared in animal models. The ig LD₅₀ of sodium valproate (SV), magnesium valproate (MV) and valpromide (Val) in mice were 904, 966 and 438 mg/kg, respectively.

The efficacies of SV, MV and Val against the arrhythmia induced by iv BaCl₂ in anesthetized rats at equitoxic doses were 5/10, 5/10 and 8/10 by ig, and 5/10 7/10 and 10/10 by ip respectively. When the doses of ouabain necessary to induce arrhythmia in anesthetized guinea pigs were

increased, the electrical ventricular fibrillation thresholds in anesthetized rabbits were raised and the functional refractory period of isolated guinea pig left atria was prolonged, the effects of MV were all stronger than those of SV.

The anti-arrhythmic activities of magnesium sulfate were weaker than that of SV and MV.

KEY WORDS valproate; anti-arrhythmia agents; magnesium sulfate; pharmacodynamics