氯化钙-乙酰胆碱混合液诱发小鼠房颤(扑)

药理教研室 赵子彦 郭延民*

提 要

本文采用$CaCl_2$-ACh混合液给小鼠静注形成房颤（扑），对照组（80只）房颤（扑）阳性率达80—100%。实验观察了几种已知抗心律失常药物的对抗作用，奎尼丁的作用最强；异搏定也有一定作用；当使用大于临床应用的剂量时，心得安、苯妥英钠也有对抗作用；利多卡因则基本无效。实验结果大致符合这些药物在临床上的选择性应用。本实验方法具有所需费用低廉、操作方法简单及观察指标明确等优点，可作为筛选治疗房颤（扑）药物的初筛方法。

多年来，治疗室性心律失常的药物已取得很大进展，但治疗房颤和房扑的新药进展不大，仍用毒、付作用较多的洋地黄和奎尼丁[1]。在抗心律失常药物的实验研究中，目前所采用的房颤（扑）实验模型多用较大动物，并且实验步骤较繁琐，如给狗开胸后在心房安放电极刺激或局部用药（乌头碱、乙酰胆碱等）[1-5]；或用药物使狗造成甲状腺机能亢进或低血钾状态，然后给予大剂量乙酰胆碱诱发房颤（扑）[6][7]。这些方法虽具有许多优点，但不适用于大量药物的筛选。

本文采用$CaCl_2$－ACh混合液给小鼠静注形成房颤(扑）的简易动物实验模型，并用几种已知抗心律失常药进行了实验观察。

实 验 材 料

硫酸奎尼丁（粉剂）由上海市医药公司生产（019591013），盐酸利多卡因（注射剂）由上海第十三制药厂生产（790608），苯妥英钠（注射剂）由中国第八制药厂生产（79120-223），异搏定(注射剂)由芬兰（Orion-yhtymä Oy Orion Pharmaceutica)生产(DM 6），心得安（注射剂）由北京制药厂生产（770603），均用生理盐水稀释至所需浓度。氯化乙酰胆碱（试剂）由上海公私合营新亚药厂生产（630312），无水氯化钙（化学纯）由上海金山县兴塔化工厂生产（741001），用蒸馏水配制成所需浓度。

实验方法及结果

一、$CaCl_2$-ACh混合液诱发小鼠心房纤颤（或扑动）及几种已知抗心律失常药物的对抗作用：

选用健康小鼠（20—28克），雌雄均有。戊巴比妥钠60mg/kg i.p. 麻醉（要保证较深

* 福洲军区后勤部军事医学研究所

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.

麻醉状态，以防小鼠躁动影响心电图的观察及记录）。随机分组，10—20只/组，每药用3—4个剂量组（如表1），经尾静脉给药，容量均为0.1ml/10g，10秒内注完，对照组给等容量的生理盐水。给药后5分钟由尾静脉注入$CaCl_2$-ACh混合液0.1ml/10g(每ml中含：$CaCl_2$ 6mg，乙酰胆碱0.025mg，新鲜制配)，于5秒内注完。以SJ－41生理多道仪连续示波观察及记录心电图(Ⅱ导联，本实验同步观察了Ⅱ、Ⅲ导联)，标准电压20小格/mv，纸速50mm/秒。典型心电图记录见图1。以心电图出现“f”或“F”波作为房颤（扑）的阳性指标，完全消失为有效，与对照组比较进行X^2检验或直线回归法计算ED_{50}(以对照组房颤阳性率作为100%进行计算，有效率≥80%的药物进行计算）。实验结果列入表1。

表1 几种已知抗心律失常药对$CaCl_2$-ACh混合液诱发小鼠房颤（扑）的影响

药物	剂量(mg/kg)	小鼠数	房颤（扑）阳性率（%）	P 值
生理盐水		10	90	
奎尼丁	43	10	10	<0.005
	30	10	20	<0.01
	21	10	60	>0.1
	14.7	10	70	>0.5
生理盐水		10	90	
利多卡因	15*	10	80	>0.5
	12	10	80	>0.5
	9.6	10	80	>0.5
生理盐水		10	80	
苯妥英钠	84*	10	40	>0.1
	59	10	50	>0.25
	41	10	50	>0.25
	29	10	70	>0.5
生理盐水		20	90	
苯妥英钠	72	20	45	<0.01
生理盐水		20	95	
异搏定	1.7*	20	55	<0.05
	1.4	10	50	>0.1
	1.1	10	70	>0.5
生理盐水		10	100	
心得安	10	10	30	<0.005
	5	10	60	<0.05
	2.5	10	70	<0.1
	1.25	10	90	>0.5

* 分别为该药的最大耐受量（LD_1）

结果表明，奎尼丁、心得安具有明显对抗$CaCl_2$-ACh混合液诱发小鼠房颤（扑）的作用，而且随剂量增加而作用增强，其中奎尼丁的作用最强，按直线回归法计算其ED_{50}为23.16mg/kg，治疗指数为3.16。苯妥英钠和异搏定也有一定对抗作用，但其有效率均低于

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.

50%（苯妥英钠为18%，异搏定为43%）。利多卡因则基本无效，与对照组比较无显著差异（$P>0.5$）。

$CaCl_2$-ACh混合液诱发小鼠房颤（扑），对照组阳性率可达80—100%（如表1），出现典型房颤（扑）的"f"或"F"波（如图1），多在注射$CaCl_2$-ACh混合液后1分钟内出现，并多见于室性早搏及阵发性室性心动过速（连续6个以上室性异位搏动）之后，多为阵发性，少数可持续数分钟。对照组出现室性早搏的阳性率为77%，阵发性室性心动过速为56%，多在注射$CaCl_2$-ACh混合液后随即出现，很快消失（注药后20秒之内）。个别出现心室纤颤（1%）导致心脏停搏。

二、几种已知抗心律失常药物的急性毒性测定

选用健康雄性小鼠（17—23克），随机分组，每组10只，每种药用3—4个剂量组，尾静脉给药，容量均为0.1ml/10g，10秒注完。观察给药后72小时内各组的死亡率，结果以简化机率单位法计算LD_{50}及LD_1。实验结果列入表2。

表2　几种已知抗心律失常药小鼠静脉注射的LD_{50}和LD_1

药　物	小鼠数	LD_{50}的95%置信限(mg/kg)	LD_1的95%置信限(mg/kg)
奎尼丁	30	73.08±3.81	57.97±8.58
利多卡因	30	26.33±3.58	14.78±6.86
苯妥英钠	40	123.77±8.58	83.50±8.42
异搏定	30	3.66±0.65	1.70±1.30
心得安	10	27.10±0.94	18.96±2.18

讨　论

心房组织在形态上及药理上均不同于心室组织[1][8]。在抗心律失常药物的临床应用中也显示出药物对房性和室性心律失常有不同选择性治疗作用[9]。

本实验采用$CaCl_2$-ACh混合液给小鼠静注，对照组房颤（扑）阳性率达80—100%，具有较好的对照性。几种已知抗心律失常药物的对比实验观察表明，本实验方法具有一定的心房选择性。目前临床用于治疗房颤的主要药物——奎尼丁，具有较强的对抗作用，其ED_{50}为23.16mg/kg，在其临床应用剂量范围内（以临床最大用药量换算至小鼠为37.5mg/kg[10]，下同）。心得安在大剂量时具有明显的对抗作用，可能与其大剂量时具有膜稳定作用有关，但在其临床应用剂量范围内（0.75mg/kg）[10]则几无对抗作用。异搏定在其临床应用剂量范围内（1.5mg/kg）[9]，显示出一定的对抗作用，可能与其慢通道阻滞作用有关。苯妥英钠在大剂量时也具有一定对抗作用，可能与其具有Ca^{++}拮抗作用有关[11]，但其剂量超出临床应用范围（37.5mg/kg）[10]。临床主要用于治疗室性心律失常的利多卡因则基本无效，同其具有较强对抗单纯钙剂诱发小鼠室性心律失常的作用（待发表资料）形成鲜明对比，显示出其对室性心律失常的选择性治疗作用。以上结果基本符合这些药物的临床选择性应用。本实验方法具有所需费用低廉、操作方法简单及阳性指标明确等优点，因此，似可作为初筛治疗房颤（扑）药物的简易方法。

$CaCl_2$诱发心律失常的机理较复杂，有些还不清楚。目前认为其诱发心律失常的作用包

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.

括$CaCl_2$对心脏的直接作用及通过肾上腺素能神经对心脏的间接作用[12][13]。乙酰胆碱的作用，认为其可以缩短心房肌的不应期，因而增加了心房发生纤颤或扑动的可能性[3]。我们在另外的实验中，采用同样的给药方法以单纯钙剂诱发小鼠心律失常，观察了$CaCl_2$ 120mg、100mg、60mg/kg的作用，出现房颤（扑）的阳性率分别为36、60、10%。显然，在本实验方法中加入乙酰胆碱增加了心房肌对$CaCl_2$诱发心律失常的敏感性，使房颤(扑)的阳性率提高。

（本文承蒙林兆偰教授、李英衢付教授审阅，特此致谢。）

参 考 文 献

1. Hageman WE, Pruss TP: Arch Int Pharmacodyn. 237: 298－315, 1979
2. 王志敏等：生理学报 32(1):23－29, 1980
3. Lonmic TA, Krop S: Circ Res 3(4):390－396, 1955
4. Byrne JE, et al: J Pharmacol Exp Ther 200(1):147－154, 1977
5. Whittington JR, et al: Cardiovasc Res 13(2):105－112, 1979
6. Leveuque PE: Nature 207:203－204, 1965
7. Leveque PE: Circ Res 4:108－111, 1956
8. James TN, Sherf L: Am J Cardiol 28(4):411－427, 1971
9. 陈修：叶雨文、王如演主编：基础药理学（第一版），浙江科技出版社，116, 1976
10. 上海第一医学院儿科医院主编：实用药物手册，第1版，上海人民出版社，110－112,1971
11. Pincus JH, Lee S: Arch Neurol 29(4):239－244, 1973
12. Malinow MR, et al: Circ Res 1 (6) :554, 1953
13. Lynch JJ, et al: J Cardiovasc Pharmacol 3 (1) :49, 1981

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.

应用金属钛血管吻合轮吻合血管的实验研究 （正文见第30页）

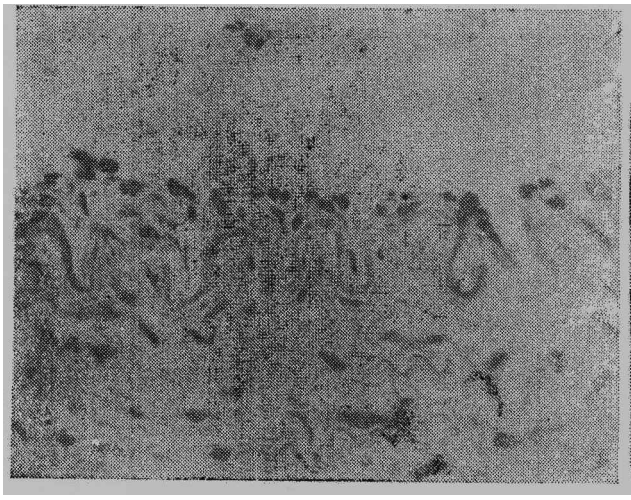


图 1　腹主动脉，五天取材的标本，内膜的内皮细胞有增生现象，细胞体积增大，排列较正常如密集　HE×460

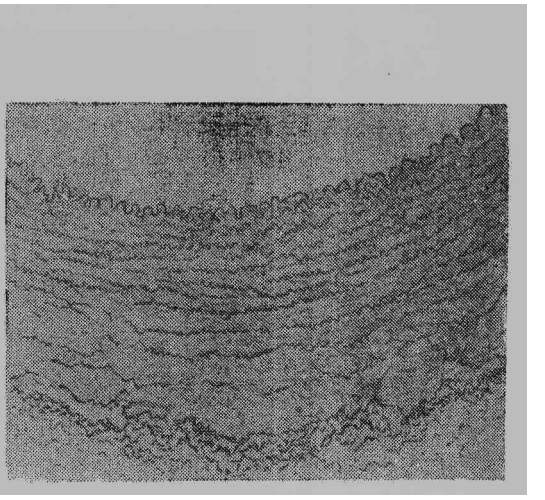


图 2　股动脉，显示内膜弹力纤维板，中膜弹力纤维结构完整Golnori醛复红染色×93

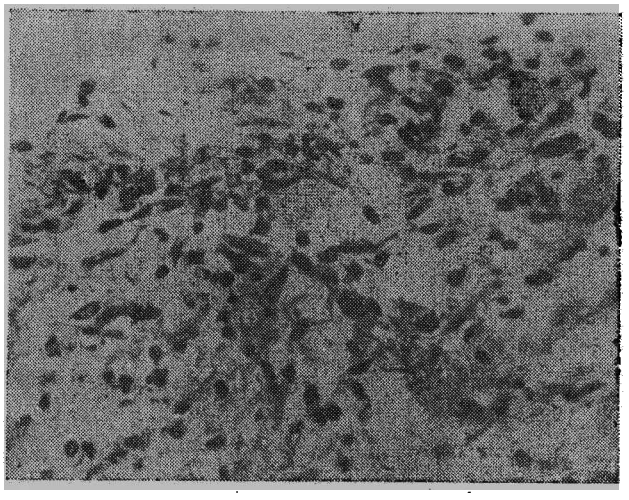


图 3　股动脉，五天取材的标本，见外膜有组织细胞、淋巴细胞及少量多形核白细胞浸润，并见有少数纤维细胞增生　HE×420

氯化钙-乙酰胆碱混合液诱发小鼠房颤（扑）（见正文第41页）

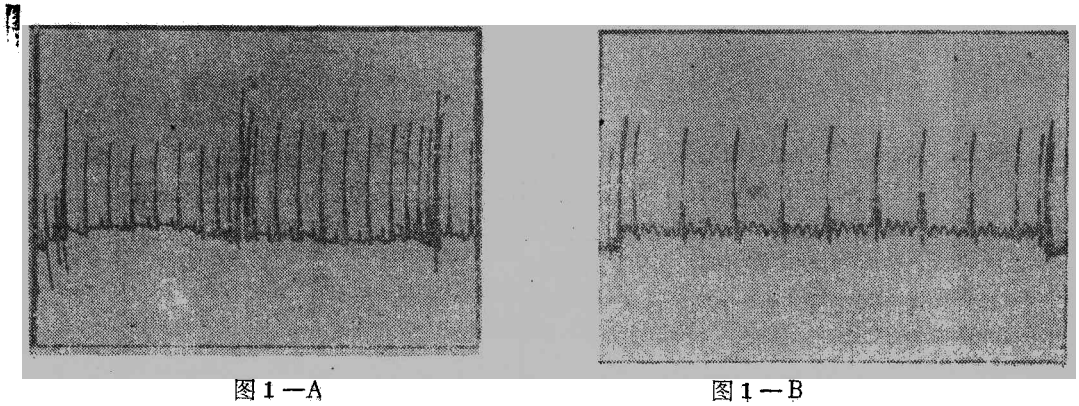


图 1—A　　图 1—B

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.