

· 研究论文 ·

抗心律失常药物对蟾酥致小鼠心律失常的影响

陆文娟¹, 周 婧¹, 马宏跃^{1*}, 吕高红¹, 尤奋强², 丁安伟¹, 段金殿¹

(1. 南京中医药大学江苏省方剂研究重点实验室, 江苏 南京 210046;

2. 南京中医药大学昆山附属医院, 江苏 昆山 215300)

摘要: 比较苯妥英钠、利多卡因 (钠通道阻滞药)、普萘洛尔 (β 肾上腺素受体拮抗药)、胺碘酮 (延长动作电位时程药) 和维拉帕米 (钙通道阻滞药) 对蟾酥诱导小鼠心律失常的抑制作用及对离体小鼠心脏的蟾酥致死量的影响。采用动态心电图记录蟾酥诱导小鼠心律失常。观察模型组和各给药组心电图的 P-R 间期、QRS 时程、Q-T 间期、T 波幅度和 HR 的变化, 统计各心律失常发生率、存活率及心律失常评分。采用离体小鼠心脏灌流, 记录心脏的蟾酥致死量。与模型组相比, 苯妥英钠组的 QRS 时程缩短且心率减慢; 室性心律失常的发生率降低, 存活率增高; 显著增加离体小鼠心脏的蟾酥累积致死量。利多卡因组与模型组相比, P-R 间期和 QRS 时程缩短; 室性心律失常发生率降低; 显著增加离体小鼠心脏的蟾酥累积致死量。普萘洛尔组与模型组相比, P-R 间期、QRS 时程和 Q-T 间期缩短; 室上性及室性心律失常的发生率降低。胺碘酮显著减慢模型小鼠的心率并且降低模型小鼠室性心律失常的发生率。维拉帕米显著延长模型小鼠 P-R 间期, 抑制 Q-T 间期延长; 减少室上性及室性心律失常的发生; 显著减少离体小鼠心脏的蟾酥累积致死量。整体动物实验中, 苯妥英钠对蟾酥诱导小鼠的心律失常最有效, 其次是利多卡因和普萘洛尔, 胺碘酮作用不明显, 维拉帕米在蟾酥致小鼠心律失常中需谨慎使用。结果提示, 蟾酥诱导小鼠的室性心律失常可能与钠离子通道关系密切, 室上性心律失常可能与 β 肾上腺素受体关系密切, 传导阻滞可能与钙通道关系密切。离体实验中, 苯妥英钠对模型小鼠离体心脏的直接保护最有效, 其次是利多卡因, 普萘洛尔和胺碘酮没有明显作用, 维拉帕米减少蟾酥累积致死量。

关键词: 心律失常; 蟾酥; 苯妥英钠; 利多卡因; 普萘洛尔; 胺碘酮; 维拉帕米

中图分类号: R965

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2011) 10-1187-06

Effect of anti-arrhythmia drugs on mouse arrhythmia induced by Bufonis Venenum

LU Wen-juan¹, ZHOU Jing¹, MA Hong-yue^{1*}, LÜ Gao-hong¹, YOU Fen-qiang², DING An-wei¹, DUAN Jin-ao¹

(1. Jiangsu Key Laboratory for TCM Formulae Research, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China;

2. Affiliated Hospital, Nanjing University of Chinese Medicine, Kunshan 215300, China)

Abstract: This study is to investigate the effects of phenytoin sodium, lidocaine (sodium channel blockers), propranolol (β -adrenergic receptor antagonist), amiodarone (drugs prolonging the action potential duration) and verapamil (calcium channel blockers) on arrhythmia of mice induced by Bufonis Venenum (Chansu) and isolated mouse hearts lethal dose of Chansu. Arrhythmia of mice were induced by Chansu and then electrocardiograms (ECGs) were recorded. The changes of P-R interval, QRS complex, Q-T interval, T wave amplitude, heart rate (HR) were observed. Moreover, arrhythmia rate, survival rate and arrhythmia score were counted. Isolated mouse hearts were perfused, and the lethal dose of Chansu was recorded. Compared with control group, after pretreatment with phenytoin sodium, broadening of QRS complex and HR were inhibited, and the incidence of

收稿日期: 2011-04-07.

基金项目: 国家自然科学基金青年基金资助项目 (30901894, 81102762); 教育部新教师基金资助项目 (20093237120013); 霍英东教育基金会第十二届高等院校青年教师基金资助项目 (121044); 江苏省中医药局项目 (LZ09017); 南京中医药大学青年自然基金资助项目 (09XZR21).

*通讯作者 Tel / Fax: 86-25-85811625, E-mail: hongyuema@njutcm.edu.cn

ventricular arrhythmia was reduced dramatically, while survival rate was improved; the isolated mouse hearts lethal dose of Chansu was increased significantly. After pretreatment with lidocaine, the prolongation of P-R interval and broadening of QRS complex were inhibited, and the incidences of ventricular arrhythmia were reduced dramatically, while survival rate was improved; the isolated mouse hearts lethal dose of Chansu was increased significantly. After pretreatment with propranolol, prolongation of P-R interval, broadening of QRS complex, prolongation of Q-T interval and HR were inhibited, and the incidences of both supraventricular and ventricular arrhythmias were reduced dramatically, while survival rate was improved. After pretreatment with amiodarone, HR was inhibited, the incidences of ventricular tachycardia were reduced dramatically. Lastly, after pretreatment with verapamil, the prolongation of P-R interval and Q-T interval were inhibited and the incidences of both supraventricular and ventricular arrhythmias were reduced dramatically; the isolated mouse hearts lethal dose of Chansu was reduced significantly. In *in vivo* experiments, phenytoin sodium was most effective against the mice arrhythmias induced by Chansu while cautious use of verapamil for Chansu inducing arrhythmia should be noted. It is also concluded that mice ventricular arrhythmias induced by Chansu might be most closely related to sodium channel, supraventricular arrhythmias might be related to β -adrenergic receptor, and calcium channel plays an important role in conduction block. In *in vitro* experiments, phenytoin sodium was most effective, followed by lidocaine and propranolol, and amiodarone had no obvious effect and verapamil reduced the lethal dose of Chansu.

Key words: arrhythmia; Bufonis Venenum; phenytoin sodium; lidocaine; propranolol; amiodarone; verapamil

蟾酥 (Chansu) 为我国传统名贵中药, 由蟾蜍科动物中华大蟾蜍 (*Bufo bufo gargarizans* Cantor) 或黑眶蟾蜍 (*Bufo melanostictus* Schneider) 耳后腺及皮肤腺的白色浆液经干燥加工而成。现代药理学研究表明其具有强心、抗肿瘤、抗炎、镇痛等多种作用。但蟾酥具有心脏毒性, 表现为多种类型的心律失常^[1], 严重制约其临床用药安全和新药开发。

蟾酥毒性成分蟾蜍甙烯类物质, 具有类似于洋地黄的心脏作用^[2], 作者课题组前期研究发现牛黄与蟾酥配伍, 可以降低心脏毒性^[1]。为了寻找用于减低蟾酥心脏毒性的药物, 本研究比较抗心律失常药物对蟾酥诱导小鼠心律失常及蟾酥致离体小鼠心脏停跳累积量的影响。抗心律失常药物 (4 类) 包括钠通道阻滞药: 苯妥英钠 (phenytoin sodium, DPH)、利多卡因 (lidocaine, LD); β 肾上腺素受体拮抗药: 普萘洛尔 (propranolol, PNL); 延长动作电位时程药: 胺碘酮 (amiodarone, AMD); 钙通道阻滞药: 维拉帕米 (verapamil, VRPM)。观察抗心律失常药与蟾酥联用后的毒性变化及对模型小鼠离体心脏的直接保护, 分析相关离子通道对蟾酥诱导小鼠心律失常的影响。

材料与方法

实验动物、试剂及仪器 昆明种小鼠 96 只, 雌雄各半, 体重 (20 \pm 2) g, 由上海斯莱克实验动物有限责任公司提供, 许可证号 SCXK (沪) 2007-0005。

蟾酥 (南京中医药大学吴启南教授馈赠) 氯仿

提取物 (氯仿 200 mL/蟾酥 50 g, 回流提取 3 次, 每次 2 h, 合并提取液, 挥干溶剂, 得氯仿提取物; 各化合物峰面积所占比例依次为: 脂毒配基 3.25%, 华蟾毒灵 9.68%, 蟾毒灵 6.18%, 蟾毒它灵 9.69%, 远华蟾毒精 8.03%, 去乙酰蟾毒它灵 7.44%, 嚏根草苷元 36.31%, 沙蟾毒精 4.24%, 日蟾毒它灵 3.97%)。苯妥英钠片 (山西云鹏制药有限公司); 盐酸利多卡因注射液 (泗水希尔康制药有限公司); 盐酸普萘洛尔片 (常州康普药业有限公司); 盐酸胺碘酮注射液 (赛诺菲-万安特); 盐酸维拉帕米片 (江苏四环生物股份有限公司)。灌流液各组分 (均为市售试剂): NaCl、KCl、MgCl₂、KH₂PO₄、NaHCO₃、CaCl₂ 及葡萄糖。

MPA 多道生物信号分析系统 (上海奥尔科特生物技术有限公司); Langendorff 灌流装置。

蟾酥诱导小鼠心律失常 小鼠随机分为 6 组: 模型组 (CON, 蟾酥氯仿部位 35 mg·kg⁻¹), 苯妥英钠组 (DPH, 60 mg·kg⁻¹), 利多卡因组 (LD, 2 mg·kg⁻¹), 普萘洛尔组 (PNL, 7 mg·kg⁻¹), 胺碘酮组 (AMD, 200 mg·kg⁻¹) 和维拉帕米组 (VRPM, 20 mg·kg⁻¹), 每组 10 只。腹腔注射 (ip) 给予水合氯醛 (3.5 g·kg⁻¹) 麻醉后, 仰卧固定, 记录正常 II 导联心电图 (ECG)。腹腔注射给予各实验药物 15 min 后, 再腹腔注射给予蟾酥氯仿部位 (用生理盐水配制) 溶液 35 mg·kg⁻¹, 记录 1 h 内的动态心电图。

小鼠心电图评分 评分标准如下: 正常心电图, 计 0 分; 窦性心律失常, 且未出现明显室上性及室性

心律失常, 计 0.5 分; 出现室上性或室性早搏, 计 1 分; 室上性异位心律或间隔出现早搏, 计 2 分; 出现 3 个及以上连续早搏, 二度房室传导阻滞, 计 3 分; 小于 30 s 的室性心动过速, 计 4 分; 一阵或者多阵室速累计大于 30 s, 计 5 分; 出现室颤, 计 6 分; 持续 30 s 以上的室颤或在观察期间死亡, 计 7 分^[3-5]。

离体小鼠心脏的蟾酥累积致死量 小鼠随机分为 6 组: 模型组 (CON)、苯妥英钠组 (DPH)、利多卡因组 (LD)、普萘洛尔组 (PNL)、胺碘酮组 (AMD) 和维拉帕米组 (VRPM), 每组 6 只。腹腔注射 (ip) 给予水合氯醛 ($3.5 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$) 麻醉后, 迅速开胸取心脏, 置入 4°C 含氧的生理盐水中, 挤出残血并清除周围组织, 迅速将心脏固定在 Langendorff 灌流装置上。用 (37 ± 0.5) $^\circ\text{C}$ 含氧的灌流液进行灌流, 平衡 15 min 后进行实验。模型组灌流液中加入蟾酥液 ($100 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$), 各给药组灌流液中加入蟾酥液 ($100 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 及 DPH ($5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)、LD ($5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)、PNL ($2 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)、AMD ($2 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 和 VRPM ($5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$), 记录心脏停跳时蟾酥的累积给药量。

统计学处理 数据采用 $\bar{x}\pm s$ 表示。各组多种心律失常发生率数据采用卡方检验, 存活率实验数据采用 SPSS 生存分析, 其余采用 *t* 检验处理。

结果

1 抗心律失常药物对蟾酥致小鼠心律失常心电图的影响

给予小鼠蟾酥后, 其心电图发生显著改变 (表 1)。

给蟾酥 10 和 20 min 后与正常小鼠心电图相比, 模型组心电图 P-R 间期显著延长, 从 (43.34 ± 8.91) ms 增加至 (59.71 ± 15.61) 和 (77.57 ± 23.75) ms ($P<0.05$, $P<0.01$), 表明房室传导阻滞。模型组心电图 QRS 时程与正常组相比显著增宽, 从 (11.16 ± 2.67) ms 增宽至 (22.47 ± 10.67) 和 (38.01 ± 25.09) ms ($P<0.05$, $P<0.01$), 表明室性心律失常。模型组心电图 Q-T 间期与正常组相比显著延长, 从 (32.50 ± 7.63) ms 增加至 (46.89 ± 5.94) 和 (45.96 ± 14.37) ms ($P<0.05$, $P<0.01$), 表明容易引起心室折返而发生室性心律失常。模型组心电图 T 波幅度与正常组相比明显增加, 从 (0.32 ± 0.089) mV 增加至 (0.46 ± 0.16) 和 (0.53 ± 0.26) mV ($P<0.05$), 表明心室复极异常。

与模型组相比, 苯妥英钠组显著抑制 QRS 时程增宽, 在给蟾酥 10 min 后明显减慢心率。利多卡因组在给蟾酥 10 min 后显著抑制 QRS 时程增宽, 给蟾酥 20 min 后显著抑制 P-R 间期延长。普萘洛尔组显著减慢心率, 在给蟾酥 10 min 后显著抑制 Q-T 间期延长, 给蟾酥 20 min 后显著抑制 P-R 间期延长和 QRS 时程增宽。胺碘酮组显著减慢心率。维拉帕米组在给蟾酥 10 min 后显著延长 P-R 间期而抑制 Q-T 间期的延长。见图 1。

2 抗心律失常药物对蟾酥致小鼠各种心律失常的发生和存活率的影响

模型组出现窦性心律失常 (SA), 室上性心律失常 (SPA) 和室性心律失常 (VA), 包括室性早搏 (PVC)、室速 (VT)、室颤 (VF) 以及传导阻滞 (CB) I、II。

Table 1 Effects of phenytoin sodium (DPH, $60 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$), lidocaine (LD, $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$), propranolol (PNL, $7 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$), amiodarone (AMD, $200 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) and verapamil (VRPM, $20 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) on the Chansu ($35 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)-induced changes of P-R interval, QRS complex, Q-T interval, T wave amplitude and heart rate (HR). $n=10$, $\bar{x}\pm s$. * $P<0.05$, ** $P<0.01$ vs normol group (NOR); $^{\Delta}P<0.05$, $^{\Delta\Delta}P<0.01$ vs control group (CON). "/" means no dates, because in part of the verapamil group mice died in 20 min after ip Chansu

Group	Time/min	ECG indicator				
		P-R interval /ms	QRS complex /ms	Q-T interval /ms	T wave amplitude /mV	HR /bpm
NOR	/	43.34 ± 8.91	11.16 ± 2.67	32.50 ± 7.63	0.32 ± 0.089	480 ± 71
CON	10	$59.71\pm 15.61^*$	$22.47\pm 10.67^*$	$46.89\pm 5.94^{**}$	$0.46\pm 0.16^*$	532 ± 115
	20	$77.57\pm 23.75^{**}$	$38.01\pm 25.09^{**}$	$45.96\pm 14.37^*$	$0.53\pm 0.26^*$	467 ± 129
DPH	10	58.85 ± 11.47	$12.74\pm 1.45^{\Delta}$	39.56 ± 9.48	0.41 ± 0.119	$385\pm 120^{\Delta}$
	20	61.42 ± 16.44	$13.95\pm 0.65^{\Delta\Delta}$	43.19 ± 9.57	0.44 ± 0.073	370 ± 120
LD	10	46.21 ± 10.61	$13.39\pm 2.25^{\Delta}$	40.23 ± 9.69	0.49 ± 0.14	528 ± 130
	20	$44.83\pm 16.73^{\Delta}$	21.55 ± 9.22	48.08 ± 9.25	0.52 ± 0.10	546 ± 108
PNL	10	55.72 ± 10.82	17.25 ± 1.54	$33.69\pm 7.29^{\Delta}$	0.37 ± 0.16	$318\pm 48^{\Delta\Delta}$
	20	$56.29\pm 9.66^{\Delta}$	$16.97\pm 1.39^{\Delta}$	37.19 ± 7.41	0.47 ± 0.17	$300\pm 30^{\Delta\Delta}$
AMD	10	52.91 ± 12.97	16.65 ± 2.01	42.17 ± 7.62	0.45 ± 0.15	$377\pm 66^{\Delta}$
	20	76.03 ± 12.30	23.67 ± 9.59	50.76 ± 12.24	0.47 ± 0.10	$304\pm 53^{\Delta\Delta}$
VRPM	10	$79.13\pm 21.95^{\Delta}$	19.73 ± 7.11	$37.55\pm 11.47^{\Delta}$	0.40 ± 0.22	403 ± 76
	20	/	/	/	/	/



Figure 1 The typical ECG of control and treatment group. a: Normol ECG; b: ECG of 10 min after ip Chansu; c: ECG of 30 min after ip Chansu; d: ECG of 40 min after ip Chansu. A: Control (CON); B: Phenytoin sodium (DPH) $60 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$; C: Lidocaine (LD) $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$; D: Propranolol (PNL) $7 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$; E: Amiodarone (AMD) $200 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$; F: Verapamil (VRPM) $20 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$

与模型组相比, 苯妥英钠组显著减少室性心动过速及室颤的发生; 利多卡因组显著减少室性心动过速; 普萘洛尔组显著减少室上性心律失常和室性心动过速; 胺碘酮组显著减少室性心动过速; 维拉帕米组显著减少室上性心律失常、室性心动过速及室颤 (表 2)。苯妥英钠组小鼠的存活率与模型组相比显著升高 (图 2)。

3 抗心律失常药物对蟾酥中毒小鼠心律失常评分的影响

如图 3 所示, 苯妥英钠显著降低 5、10、20、30、40、50 及 60 min 蟾酥中毒小鼠心律失常的评分。普萘洛尔显著降低 5、10、15、20 及 30 min 蟾酥中毒小鼠心律失常的评分。维拉帕米显著升高 15 和 20 min 蟾酥中毒小鼠心律失常的评分。

Table 2 The incidence of various arrhythmias of control (CON) and phenytoin sodium (DPH, 60 mg·kg⁻¹), lidocaine (LD, 2 mg·kg⁻¹), propranolol (PNL, 7 mg·kg⁻¹), amiodarone (AMD, 200 mg·kg⁻¹) and verapamil (VRPM, 20 mg·kg⁻¹) treatment groups. SA: Sinus arrhythmias; SPA: Supraventricular arrhythmias; VA: Ventricular arrhythmias; PVC: Premature ventricular complex; VT: Ventricular tachycardia; VF: Ventricular fibrillation; CB: Conduction block. $n = 10$, $\bar{x} \pm s$. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs CON

Group	SA	SPA	VA			CB	
			PVC	VT	VF	I	II
CON	6/10	10/10	6/10	7/10	4/10	9/10	4/10
DPH	8/10	8/10	2/10	0/10**	0/10*	10/10	1/10
LD	5/10	10/10	4/10	2/10*	2/10	9/10	2/10
PNL	8/10	5/10**	3/10	0/10**	1/10	10/10	2/10
AMD	7/10	9/10	7/10	2/10*	2/10	9/10	2/10
VRPM	8/10	6/10*	5/10	2/10*	0/10*	10/10	7/10

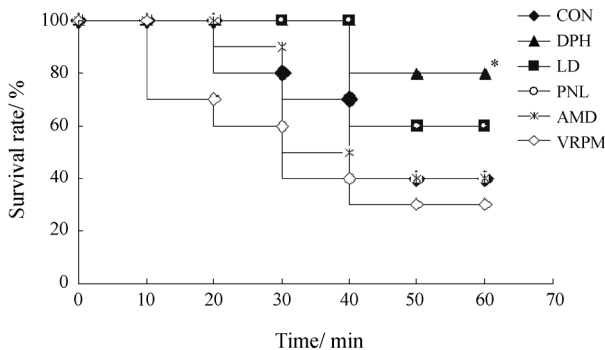


Figure 2 The survival rates of control (CON) and phenytoin sodium (DPH, 60 mg·kg⁻¹), lidocaine (LD, 2 mg·kg⁻¹), propranolol (PNL, 7 mg·kg⁻¹), amiodarone (AMD, 200 mg·kg⁻¹) and verapamil (VRPM, 20 mg·kg⁻¹) treatment groups. $n = 10$. * $P < 0.05$ vs CON

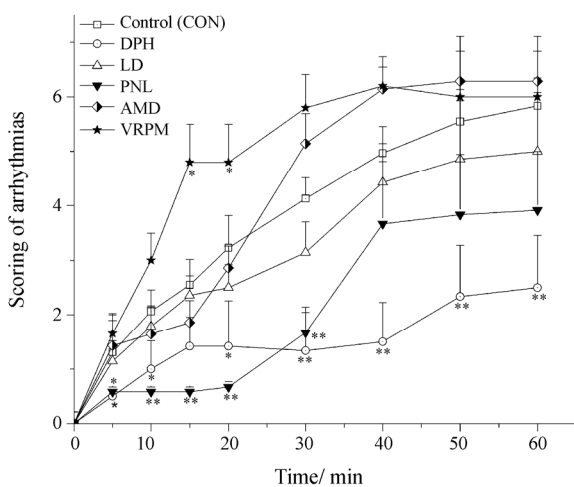


Figure 3 The arrhythmia score of control (CON) and phenytoin sodium (DPH, 60 mg·kg⁻¹), lidocaine (LD, 2 mg·kg⁻¹), propranolol (PNL, 7 mg·kg⁻¹), amiodarone (AMD, 200 mg·kg⁻¹) and verapamil (VRPM, 20 mg·kg⁻¹) treatment groups. $n = 10$, $\bar{x} \pm s$. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs CON

4 抗心律失常药物对蟾酥致小鼠离体心脏停跳累积致死量的影响

与模型组相比, 苯妥英钠和利多卡因显著增加蟾酥对小鼠离体心脏的累积致死量, 普萘洛尔和胺碘酮无明显作用, 维拉帕米显著减少蟾酥对小鼠离体心脏的累积致死量 (图 4)。

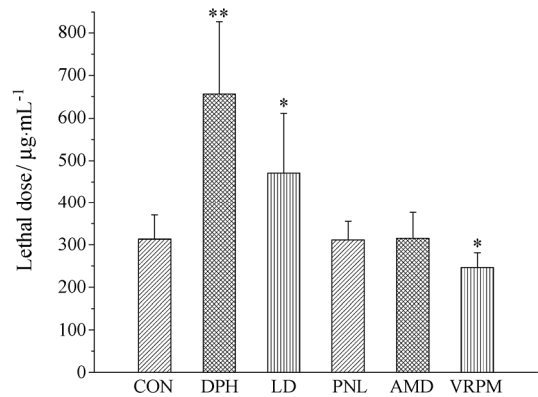


Figure 4 The lethal doses of Chansu of control (CON) and phenytoin sodium (DPH, 5 µg·mL⁻¹), lidocaine (LD, 5 µg·mL⁻¹), propranolol (PNL, 2 µg·mL⁻¹), amiodarone (AMD, 2 µg·mL⁻¹) and verapamil (VRPM, 5 µg·mL⁻¹) treatment groups. $n = 6$. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs CON

讨论

蟾酥的毒性成分为蟾蜍甾烯, 具有类似于洋地黄的心脏毒性, 其致毒机制与多种离子通道有关。本研究用苯妥英钠和利多卡因 (钠通道阻滞药), 普萘洛尔 (β 肾上腺素受体拮抗药), 胺碘酮 (延长动作电位时程药) 和维拉帕米 (钙通道阻滞药) 等 4 类抗心律失常药作用于蟾酥诱导的小鼠心律失常, 观察药物的解毒作用; 通过离体小鼠心脏灌流, 观察药物对离体小鼠心脏模型的保护作用。

蟾酥致小鼠心脏毒性表现为窦性、室上性、室性心律失常及传导阻滞。给蟾酥后, 前 10 min 以较轻的窦性及室上性心律失常为主, 20 min 后以室性心律失常为主, 传导阻滞不断加重, 室性心率越来越慢。心电图分析表明, 苯妥英钠对给蟾酥 20 min 后的心律失常有极显著改善作用; 普萘洛尔对给蟾酥 20 min 前的心律失常改善最显著, 20 min 后的改善作用弱于苯妥英钠; 利多卡因减少模型室性心律失常的发生。胺碘酮减少模型室性心律失常中心动过速和心室颤动的发生; 维拉帕米减少室上性和室性心律失常的发生, 增加模型传导阻滞的发生。

苯妥英钠与强心苷竞争 $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$, 抑制强心苷中毒所致的滞后除极, 用于治疗室性心律失常;

利多卡因对缺血或强心苷中毒所致的除极化型心律失常有较强的抑制作用, 主要用于室性心律失常^[6]。实验发现钠通道阻滞药苯妥英钠和利多卡因对蟾酥致小鼠室性心律失常作用显著, 尤其是室性心动过速, 这种作用通过对钠通道的阻断, 延长动作电位及不应期而减轻或逆转室性心律失常^[7]。说明蟾酥致小鼠室性心律失常及与钠离子通道关系密切。各指标综合看, 苯妥英钠效果明显优于利多卡因, 这可能也涉及其他方面因素, 如苯妥英钠能竞争 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶, 还是肝脏药物代谢酶活性诱导剂, 能加速地高辛等药物的代谢^[8]; 蟾酥的心脏毒性除直接作用于心脏也可通过神经系统间接作用于心脏, 而苯妥英钠作为抗癫痫药对神经系统有镇静作用, 可以稳定神经细胞膜, 提高兴奋阈, 减少病灶高频放电的扩散, 这对减轻蟾酥心脏毒性可能也有帮助。在离体心脏灌流实验中, 苯妥英钠和利多卡因显著增加离体小鼠心脏的蟾酥致死量, 苯妥英钠效果更优。

普萘洛尔能降低窦房结、心房和浦肯野纤维自律性, 减少儿茶酚胺所致的滞后除极发生, 减慢房室结传导, 延长房室结有效不应期; 主要用于室上性心律失常, 但可致窦性心动过缓、房室传导阻滞^[6]。实验结果显示, 普萘洛尔对室上性及室性心动过速都有效, 尤其对室上性心律失常比其他药物作用都显著, 说明蟾酥诱导的室上性心律失常可能与 β 肾上腺素受体有关。离体心脏灌流实验显示, 普萘洛尔对心脏的直接保护作用不明显, 提示可能主要通过神经系统产生抗心律失常作用。

胺碘酮对心脏多种离子通道都有抑制作用, 主要抑制钾离子通道, 为广谱抗心律失常药, 可能引起窦性心动过缓、房室传导阻滞及 Q-T 间期延长^[6]。综合各项实验结果表明, 测试剂量的胺碘酮对蟾酥致小鼠心脏毒性作用不明显。提示, 同时抑制多种通道对蟾酥致小鼠心脏毒性的解毒作用不明显。

维拉帕米抑制 L-型钙通道, 用于治疗室上性和房室结折返引起的心律失常, 对洋地黄引起的室性早搏有效, 为阵发性室上性心动过速首选药^[6]。实验结果显示, 维拉帕米对室上性及室性心律失常效果较明显, 但其能加重蟾酥诱导小鼠传导阻滞, 提示钙通道在蟾酥致传导阻滞中起重要作用。还有文献^[9]报道, 维拉帕米作为 P-糖蛋白抑制剂能增加地高辛的心肌摄取; 离体实验显示, 维拉帕米显著减少离体小鼠心脏的蟾酥致死量, 可能增加了蟾酥的心肌摄取。

综上所述, 在整体动物实验中, 苯妥英钠、利多卡因 (钠通道阻滞药) 和普萘洛尔 (β 肾上腺素受体拮抗药) 对蟾酥致小鼠心律失常有保护作用, 其中苯妥英钠的解毒作用最优。离体实验中, 苯妥英钠和利多卡因对离体小鼠心脏模型有保护作用。在目前测试剂量下, 胺碘酮 (延长动作电位时程药) 对两种模型的解毒作用均不明显。维拉帕米 (钙通道阻滞药) 能增加蟾酥致小鼠传导阻滞, 减少离体小鼠心脏的蟾酥致死量, 联用需谨慎。钠、钙离子通道与蟾酥致心律失常关系密切, 确切的毒性机制还有待进一步研究证实。

References

- [1] Ma HY, Zhou J, Jiang JJ, et al. The novel antidote Bezoar Bovis prevents the cardiotoxicity of Toad (*Bufo bufo gargarizans* Canto) Venom in mice [J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2010, doi:10.1016/j.etp.2010.10.007
- [2] Demiryürek AT, Demiryürek S. Cardiotoxicity of digitalis glycosides: roles of autonomic pathways, autacoids and ion channels [J]. *Auton Autacoid Pharmacol*, 2005, 25: 35-52.
- [3] Kalyoncu NI, Ozyavuz R. Ketanserin inhibits digoxin-induced arrhythmias in the anaesthetized guinea-pig [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 1999, 13: 646-649.
- [4] Fryer RM, Hsu AK, Nagase H, et al. Opioid-induced cardioprotection against myocardial infarction and arrhythmias: mitochondrial versus sarcolemmal ATP-sensitive potassium channels [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2000, 294: 451-457.
- [5] Ravingerova T, Tribulova N, Slezak J, et al. Brief, intermediate and prolonged ischemia in the isolated crystalloid perfused rat heart: relationship between susceptibility to arrhythmias and degree of ultrastructural injury [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 1995, 27: 1937-1951.
- [6] Yang BF. *Pharmacology (药理学)* [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2008: 214-218.
- [7] Huang B, Chen L. Application of patch-clamp recording technique in studies on pharmacological effects in cardiac myocytes [J]. *Chin Pharm J (中国药学杂志)*, 2002, 37: 406-409.
- [8] Zong MK, Wang HT, Zang JH, et al. Acceleration the metabolism of digoxin 2 cases by phenytoin sodium [J]. *Chin J Hosp Pharm (中国医院药学杂志)*, 1993, 12: 540-541.
- [9] Mualla AA, Emrah K, Omer D, et al. Interactions between verapamil and digoxin in Langendorff-perfused rat hearts: the role of inhibition of P-glycoprotein in the heart [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2010, 107: 847-852.