

粉防己碱对猫心乳头肌的作用

方达超 姚伟星 曲玲 江明性 (武汉医学院药理教研室, 汉口 430033)

提要 1. T能降低猫心乳头肌的收缩力, $\pm dT/dt_{max}$, 显著抑制肾上腺素诱发自律性的作用; 并能延长FRP, 而对兴奋性则无影响。对自律性与不应期的作用可能与其抗心律失常作用有关。

2. T对收缩力、 dT/dt 和自律性等的影响, 提示其可能有“ Ca^{++} 拮抗作用”。

关键词 粉防己碱; 猫心乳头肌; 等长收缩; 自律性; 功能性不应期; 兴奋性

粉防己碱(tetrandrine, 以下简称T)为防己科植物粉防己(*Stephania tetrandra* S. Moore)根的主要生物碱, 其降压作用业经临床证实⁽¹⁾。动物实验发现T有抗心律失常作用⁽²⁾。T对大鼠ECG的作用, 是心率减慢, 选择性使P波降低甚至消失, 提示T对心房之去极化有明显的抑制作用, 而可能与其抑制窦房结有关⁽³⁾。血流动力学研究⁽⁴⁾观察到T能降低麻醉猫左心室内压力的变化速率($\pm dP/dt$)但

由于同时降低心率及血压, 因此它对心肌收缩性能的影响还不能得出肯定的结论。

为了进一步探讨T对心肌收缩性, 自律性, 不应性及兴奋性的作用, 本文以猫心乳头肌作标本, 测试了T对这些基本生理特性的影响。

方 法⁽⁵⁾

猫用乌拉坦麻醉后, 取出心脏乳头肌, 其下端固定于通气钩上后, 立即移入含有10 ml Nawrath氏Tyrode溶液的30℃浴槽中, 其上端与肌力换能器相联, 连续通入95%O₂+5%CO₂, pH为7.3—7.4, 经1 h平衡后开始实验。

1980年11月6日收稿 1981年3月8日修回

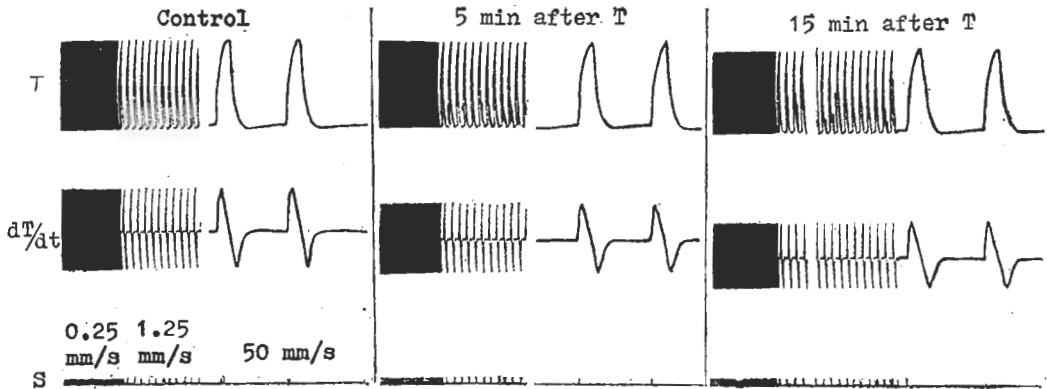


图 1. Effect of T $32 \mu\text{M}$ on amplitude of contraction and $\pm dT/dt$ of cat papillary muscle. Contraction and $\pm dT/dt_{\text{max}}$ began to decrease 5 min after T. S; stimulation

测定指标及结果

一、收缩性 测定乳头肌半等长收缩以表示其收缩性。由电刺激引发的乳头肌收缩，通过换能器输入描笔放大器，并以不同走纸速度描记。在一条乳头肌上先测定(0.5 Hz, 波宽 3 ms)引起收缩的阈电压，然后施以比阈值高 20% 的电压作为引发刺激以产生收缩，同时经微分放大器描记 $\pm dT/dt$ 曲线即张力速率曲线。

T 使收缩幅度逐渐下降，一般在给药后 5 min 开始出现，15–20 min 作用最强，收缩幅度平均降低 $29 \pm (\text{SD}) 2.5\%$ ($n=5$, $P<0.01$)；与此同时 $\pm dT/dt_{\text{max}}$ 即收缩和舒张的最大速率也相应减慢(图 1)。

给药 $\frac{1}{2}$ h 后，将 T 洗去，再测定其收缩力，观察 2 h 也未见恢复。

二、自律性 先测定肾上腺素诱发自动节律性所需的最低浓度(阈浓度)，然后比较给 T 前、后该阈浓度的变化，以判断其对自律性的影响。当温度提高至 37°C 时，即乳头肌处于静止状态下，加入盐酸肾上腺素、观察 3 min，如不出现自动节律，则于 3 min 末施予阈上电压的刺激(1 Hz, 波宽 3 ms)，不论静止状态或于电刺激下被肾上腺素诱发出的自律性收缩，其持续时间超过 10 s 者作为阳性反应。

本实验诱发自律性所需肾上腺素的阈浓度为 14–18 μM ，诱发后给 T $32 \mu\text{M}$ ，经 5, 10 和 15 min 后，分别电刺激 30 s 均不再出现自动节律，接着更换营养液，再分别加 18, 36, 72, 144 和 288 μM 的肾上腺素。当用量为 288 μM 时，仍不见自动节律出现，说明 T 有抑制自律性的作用，能较强的对抗肾上腺素诱发自律性的作用(图 2)。

三、不应性 测定乳头肌收缩过程的功能性不应期(FRP)，是连续施予波宽为 3 ms，波幅相等的 2 个超强刺激脉冲(5 倍阈电压，0.5 Hz)前一脉冲作为引发刺激，后一脉冲作为试验刺激，然后逐步改变第 2 个脉冲的延迟时间，记录适可对 2 个脉冲均能引起收缩的最短延迟时间(最小间隔时间)即为 FRP。本实验给药前乳头肌的 FRP 为 326 ± 19 ms，给 T 后则延长为 384 ± 38 ms ($n=5$, $P<0.01$ ，见图 3)。

四、兴奋性 用强度—时间曲线法进行测定，即以不同波宽的电刺激求得适可产生收缩的最小电压，以强度(V)为纵座标，波宽(ms)为横座标，即得时间强度曲线，如曲线右移，表示兴奋性降低，左移则表示增高。

给药前后分别求得刺激波宽为 0.5, 1, 3, 5 和 10 ms 时各点所需的最小电压，然后分别绘成两条曲线，可见在用 T 前后两条强度—时间曲线基本相似(图 4)。

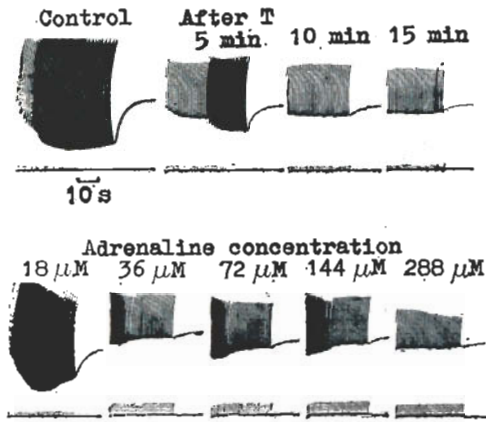


图 2. Effect of T on adrenaline-induced automaticity. Control; automaticity appeared after 18 μM adrenaline and stimulation. Automaticity appeared at 5 min after T followed by stimulation, but not over 10 s (negative response). No automaticity appeared with 18–288 μM adrenaline and stimulation 15 min after T.

讨 论

许多对心脏具有正性或负性肌力作用的物质，在兴奋—收缩偶联中激活或抑制 Ca^{++} 的转运或 Ca^{++} 所起的作用，前者如肾上腺素和异丙肾上腺素，后者如异搏定。

T 能抑制猫心乳头肌的收缩力和自律性，并延长不应期，然而对兴奋性则无影响。T 抑制电刺激所引起的收缩反应，收缩力下降和 $\pm dT/dt_{\text{max}}$ 降低，但我们发现均可与 Ca^{++} 所对抗，T 所产生的负性肌力作用和异搏定一样也是较难以恢复的。

临床经验证明异搏定不宜与 β 受体阻滞剂合用，因二药对心脏的负性肌力有协同效果，而据 Herman⁽⁶⁾ 以及我组的实验研究⁽⁷⁾，给 T 后再 iv 心得安会增强 T 对心血管系统的抑制作用，甚至可使动物死亡。

肾上腺素诱发的自律性，T 能明显抑制，同时电刺激的收缩幅度也大为下降，表明 T 可能通过降低心脏异位节律点的自律性而起到抗心律失常的作用。此作用也可能与 β 受体有关，因钙拮抗剂常具有 β 受体的阻滞作用⁽⁸⁾。

自律性的诱发与温度有密切关系，故本实

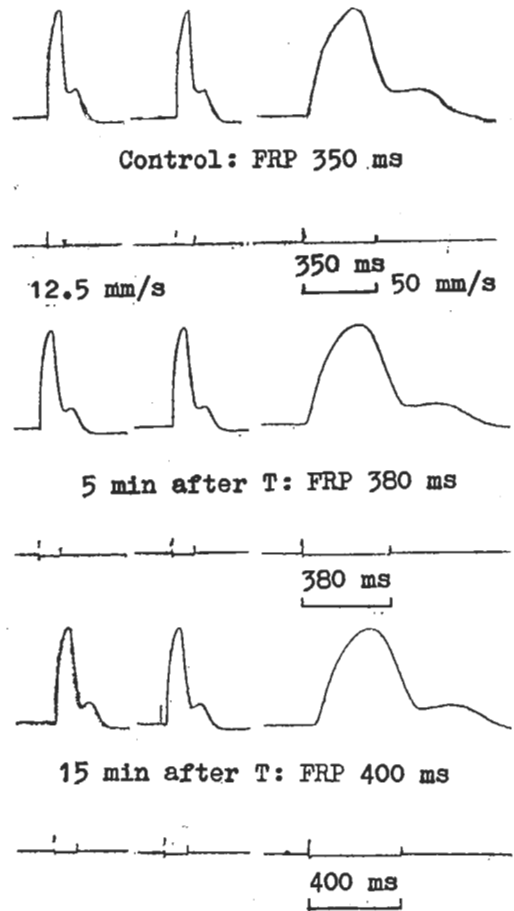


图 3. Effect of T on FRP of cat papillary muscle.

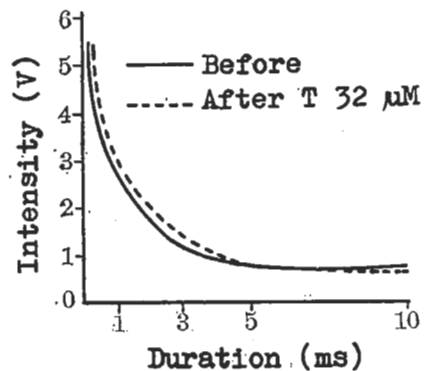


图 4. Effect of T on intensity-duration curve of cat papillary muscle.

验在温度提高至 37°C 下进行。

T 能延长乳头肌的 FRP，这和某些抗心律失常药如普鲁卡因胺、心得安等对豚鼠心房的作用是一致的⁽⁹⁾。异搏定阻抑 Ca^{++} 内流，

延长动作电位时程也相应地延长不应期，T作用的机理是否也和它相同，有待进一步研究。

T在32 μM 时，对乳头肌的兴奋性影响不大。给药前后两条强度—时间曲线基本相似 ($n=10$, $P>0.05$)，表明T对阈电压无明显影响，也可能由于不影响快速通道的 Na^+ 内流所致。

临床用T治疗重度高血压病人时，一次iv剂量为90—180 mg按体表面积折算约相当于家兔用量18.3—36.5 mg/kg而兔iv 10 mg/kg后10 min的血浓度即可达10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ，本实验用量为20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 与临床用量相近。

致谢 承吕富华教授审阅

Acta Pharmacologica Sinica 1981 Sep; 2 (3) : 163—166

EFFECTS OF TETRANDRINE ON CAT PAPILLARY MUSCLE

FANG Da-chao, YAO Wei-xing, QU Ling, JIANG Min-xin

(Department of Pharmacology, Wuhan Medical College, Hankou 430033)

ABSTRACT Tetrandrine (T), isolated from the root of *Stephania tetrandra* S. Moore, possessed antihypertensive and antiarrhythmogenic effects. This paper studied its direct action upon the contractility, automaticity, excitability and refractory period of cat papillary muscle.

1. 32 μM decreased the contractility, $\pm dT/dt_{\text{max}}$ and automaticity induced by adrenaline and prolonged the functional refractory period (FRP), but exerted no

- ### 参 考 文 献
- 1 Department of Pharmacology, Wuhan Medical College. *Chin Med J* 1979 Mar; 92 (3) : 193
 - 2 查力、钱家庆、吕富华. 中国药理学报 1980年12月; 2(1):26
 - 3 姚伟星、方达超、曲玲、江明性. 武汉医学院学报 1981年2月; (1):47
 - 4 武汉医学院药理教研室. 第一届全国药理学会论文摘要汇编 1979年9月; 47
 - 5 郭兆贵、方达超、吕富华. 生理学报 1966年3月; 29 (1) : 43
 - 6 Herman EH, Chadwick DP. *Pharmacology* 1974; 12 (2) : 97
 - 7 武汉医学院药理教研组. 武汉医学院学报 1976年9月; (3) : 97
 - 8 Fleckenstein A, Doring HJ, Kummermeier H. *Klin Wochenschr* 1968 Apr; 46 (7) : 343
 - 9 Reuter N, Heeg E. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1971 Feb; 268 (3) : 323

influence upon the excitability.

2. The decrease in automaticity and prolongation of FRP were thought to be relevant to its antiarrhythmic action.

3. The negative inotropic and automatic effects suggested that tetrandrine might be antagonistic to Ca^{++} .

KEY WORDS tetrandrine; cat papillary muscle; isometric contraction; automaticity; functional refractory period; excitability