

粉防己碱对异丙肾上腺素及氯化钙的正性肌力作用和心肌兴奋-收缩偶联的影响

金满文 方达超 江明性 (武汉医学院药理教研室, 汉口 430033)

提要 用猫心乳头肌, 以收缩张力为指标, 比较Tet, Ca拮抗剂 Ver 和 β 受体阻滞剂心得安, 心得宁对 ISO 剂量-效应曲线的影响; Tet, Ver 和 N 对 $CaCl_2$ 剂量-效应曲线的影响. 此外, 还比较 Tet, Ver 和 N 对心肌兴奋-收缩偶联的作用. 结果表明, Tet 和 Ver 非竞争性地拮抗 ISO 的正性肌力作用, pD'_2 值分别为 3.82 和 5.50; 心得安、心得宁竞争性地拮抗 ISO 的正性肌力作用, pA_2 值分别为 7.30 和 6.90. Tet, Ver 和 N 均能非竞争性地拮抗 $CaCl_2$ 的正性肌力作用, 其回归斜率分别为 -0.43, -0.55 和 -0.42; 并均能产生明显的兴奋-收缩脱耦联. 结果提示, Tet 的作用是与 Ca 拮抗剂 Ver, N 相同.

关键词 粉防己碱; 戊脉安; 硝苯吡啶; Ca 拮抗剂; 异丙肾上腺素; 猫心乳头肌表面心电图; 兴奋-收缩偶联

粉防己碱(Tet)有降压、抗心绞痛及抗实验性心律失常作用⁽¹⁾, 近来证明其有负性肌力及频率作用, 能延长不应期, 然对兴奋性无影响, 故推测其作用方式可能与 Ca 拮抗剂戊脉安(Ver)相似^(2,3).

本实验利用猫心乳头肌, 以收缩张力为指标, 比较 Tet, Ver, 心得安和心得宁对 ISO 量-效应曲线的影响, 并探讨 Tet 与 Ca 拮抗剂, β 受体阻滞剂在受体水平上的作用差异. 同时, 比较 Tet, Ver 和硝苯吡啶(N)在不同浓度时对 $CaCl_2$ 量-效应曲线和对心肌兴奋-收缩偶联的作用, 以期了解它们的作用方式.

方 法

离体猫心乳头肌的实验方法及条件与文献⁽³⁾相同.

ISO 的累积量效曲线 标本稳定 1 h 后, 测定收缩张力, 作为对照. 然后分次给予 ISO, 使其浓度按 $\frac{1}{2} \log M$ 递增, 给药间隔为 5 min, 累加 ISO 用量至收缩张力不再变化为止, 达到最大效应. 以最大效应与对照值之差作为 100%, 计算给 ISO 各剂量后的收缩张力与对照值之

差在其中所占的%, 求得对照的量-效应曲线. 然后用营养液冲洗标本, 待收缩张力恢复至对照水平后, 分别加入 Tet, Ver 心得安或心得宁, 给药后 30 min, 按前法再测 ISO 的量-效应曲线, 每个标本只用一种试药. 按文献⁽⁴⁾方法, 量-效应曲线平行右移者, 计算拮抗剂的 pA_2 值, 量-效应曲线非平行右移者, 计算拮抗剂的 pD'_2 . 空白对照表明, 前后两次测得的 ISO 量-效应曲线相重合.

$CaCl_2$ 的累积量-效应曲线⁽⁵⁾ 标本稳定 1 h 后, 给予递增浓度的 $CaCl_2$, 使溶液中的 $CaCl_2$ 累积浓度依次为 1, 2, 4, 8, 12 和 16 mM, 给药间隔为 10 min. $CaCl_2$ 量-效应曲线的绘制与 ISO 相同. 测毕对照并冲洗回复后, 加入某一拮抗剂的低浓度, 经 30 min

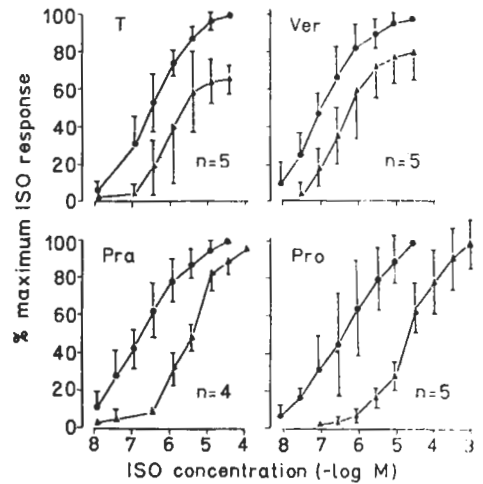


Fig 1. Effects of tetrandrine (Tet, 32.1 μM), verapamil (Ver, 1.27 μM), practolol (Pra, 8.31 μM) and propranolol (Pro, 1.96 μM) on isoproterenol mediated increase of developed tension in isolated cat papillary muscles. \bullet isoproterenol alone; \blacktriangle isoproterenol plus antagonist. $\bar{x} \pm SD$.

1981年7月31日收稿 1981年12月4日修回

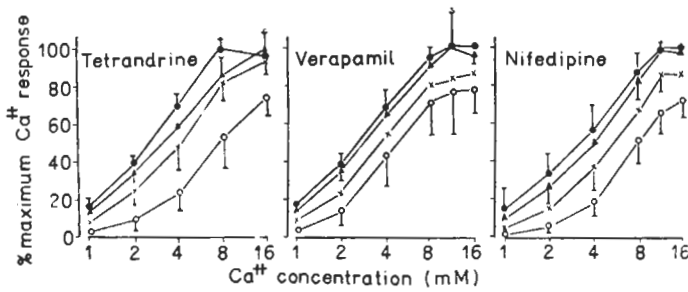


Fig 2. Influence of antagonists tetrandrine, verapamil and nifedipine on calcium mediated increase of developed tension in isolated cat papillary muscles. \bullet (\bullet) Ca^{++} alone; Ca^{++} plus antagonist in low (\blacktriangle), middle (\times) and high (\circ) concentrations (see Table 1), respectively. $\bar{x} \pm \text{SD}$

Table 1. Effects of tetrandrine(Tet), verapamil(Ver) and nifedipine(N) on developed tension (DT) and maximum Ca^{++} response (MCR), $\bar{x} \pm \text{SD}$. ** $P < 0.05$; *** $P < 0.01$

Drug	μM	DT(%)	MCR(%)
Tet	0.321	-6.1 ± 6.6	0
	3.21	$-29.2 \pm 10.9^{***}$	-8
	32.1	$-62.4 \pm 5.7^{***}$	-18
Ver	0.0127	$-20.5 \pm 1.8^{***}$	0
	0.127	$-40.5 \pm 1.9^{***}$	-19
	1.27	$-69.4 \pm 10.7^{***}$	-29
N	0.0005	$-11.9 \pm 7.5^{**}$	0
	0.005	$-34.8 \pm 15.5^{***}$	-17
	0.05	$-70.6 \pm 16.5^{***}$	-28

后, 再测 CaCl_2 量-效曲线。然后再冲洗, 依次再分别测定给予该拮抗剂两个较高浓度后的 CaCl_2 量-效曲线。即在每个标本测 4 次, 分别获得对照和给低、中、高 3 种浓度拮抗剂后的 4 条量-效曲线, 每个标本只用一种拮抗

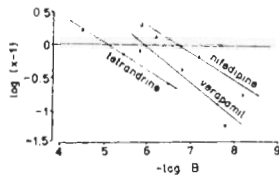


Fig 3. Antagonistic interaction of T, V and N with CaCl_2 on isolated cat papillary muscles. x: dose ratio of CaCl_2 with/without antagonist.

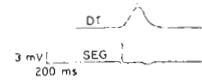


Fig 4. Normal developed tension (DT) and surface electrogram(SEG) recorded simultaneously in isolated cat papillary muscle. Paper speed 50 mm/s.

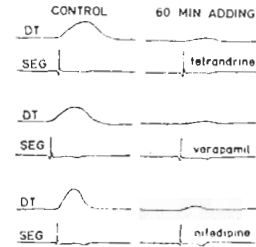


Fig 5. Effects of tetrandrine($32.1 \mu\text{M}$), verapamil ($1.27 \mu\text{M}$) and nifedipine ($0.5 \mu\text{M}$) on DT and SEG. Paper 50 mm/s.

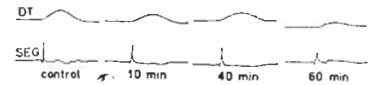


Fig 6. Effects of quinidine ($100 \mu\text{M}$) on DT and SEG. Paper speed 50 mm/s.

剂。以 $\log(x-1)$ 对 $-\log[B]$ 作图, 求各拮抗剂之回归斜率, x 是用拮抗剂前后产生同样效应所需激动剂浓度的比, $[B]$ 是拮抗剂的 M 。

乳头肌表面心电图 (SEG) 有机玻璃板长 8 cm, 宽 1.5 cm, 最下端嵌一小钩供固定标本用, 距小钩上方约 1 cm 处依次排列 5 个铂丝电极, 分别用于刺激和记录。全部电极均与标本接触良好, 而又不妨碍其收缩活动。电子刺激器经隔离器输出 2 倍阈电压的方波 (0.5 Hz , 0.1 ms) 驱动标本。记录 SEG 时, 将液面降至标本以下。标本稳定 1 h 后, 记录正常对照图形, 然后给 Tet, Ver 或 N 给药后每 10 min 记录一次, 持续观察 1 h。空白对照表明, 持续观察 3 h 以上, SEG 仍保持恒定。

结 果

Tet, Ver 心得安和心得宁对 ISO 的量-效

Table 2. Effects on amplitude and duration of R wave in SEG and the developed tension (DT) 60 min after T (32.1 μ M), Ver (1.27 μ M), N (0.5 μ M) and Qu (100 μ M) \bar{x} \pm SD. *** P < 0.01. # 40 min after adding.

Drug	n	Amplitude of R(mV)		Duration of R (ms)		DT(%)
		Control	60 min	Control	60 min	
Tet	5	6.2 \pm 1.1	6.2 \pm 1.1	18.6 \pm 2.1	19.0 \pm 2.2	-80.3 \pm 4.1***
Ver	6	5.3 \pm 1.2	5.3 \pm 1.1	17.3 \pm 1.1	17.3 \pm 1.1	-87.6 \pm 6.5***
N	6	5.7 \pm 0.8	5.7 \pm 0.8	19.2 \pm 2.0	19.1 \pm 2.0	-86.6 \pm 9.0***
Qu	5	5.3 \pm 0.4	3.0 \pm 1.5****	19.3 \pm 0.9	30.0 \pm 1.5****	

曲线的影响 Tet(32.1 μ M), Ver(1.27 μ M) 都使 ISO 量—效曲线右移, 并分别使最大效应降低 33% 和 21%, pD'_{50} 值分别为 3.82, 5.50, 即 Ver 对抗 ISO 正性肌力作用的相对强度为 Tet 的 48 倍, (图 1A, B) 心得安(1.96 μ M), 心得宁(8.31 μ M) 都使 ISO 量—效曲线平行右移, 即用心得安、心得宁后, 加大 ISO 用量, 仍能达到最大效应(图 1C, D). 心得安、心得宁拮抗 ISO 之 pA_2 值分别为 7.30, 6.90, 与文献⁽⁶⁾结果相近.

Tet, Ver, N 对 $CaCl_2$ 量—效曲线的影响 图 2A, B, C 分别是 Tet, Ver 和 N 对 $CaCl_2$ 量—效曲线的影响. 在低浓度时, 它们都使 $CaCl_2$ 量—效曲线平行右移; 在较高浓度时, $CaCl_2$ 量—效曲线右移更甚, 并伴有最大效应的降低, (表 1).

以 $\log(x-1)$ 对 $-\log[B]$ 作图, 求得 Tet, Ver 和 N 的回归斜率分别为 -0.43, -0.55, -0.42, (图 3).

Tet, Ver, N 对心肌兴奋—收缩偶联的影响 图 4 是同时记录的正常乳头肌的 SEG 及收缩张力. 测得 R 波振幅及时限的正常值分别为 5.62 \pm 0.14 mV, 18.75 \pm 0.32 ms, (n=29). 图 5 是 Tet(32.1 μ M), Ver(1.27 μ M), N(0.5 μ M) 对 SEG 和收缩张力的影响, 各组结果见表 2.

实验中曾以奎尼丁(100 μ M) 作对照, (图 6) 发现其在用药后 10 min 就使 R 波明显增宽, 提示其除极速度减慢, 此时收缩张力只降低 20% 左右; 随着作用时间的延长, R 波振

幅明显降低, R 时限明显延长(表 2), 而收缩张力的变化远不如 R 波的变化明显. 结果表明, SEG 的 R 波对奎尼丁(Qu) 是敏感的, 提示该方法可以用来区别以阻滞快 Na^+ 内流为主和以阻滞 Ca^{2+} 通道为主的药物.

讨 论

实验结果表明, Tet, Ver 与 N 有相同的药理作用. 如图 2 所示, 它们在较低浓度时都使 $CaCl_2$ 量—效曲线平行右移, 而在较高浓度时, 除使曲线更趋右移外, 还伴有最大效应的降低. 一般认为, 用回归斜率来评价拮抗剂作用的类型较为恰当. 竞争性拮抗, 其斜率应近于 -1. 本实验中 Tet, Ver 和 N 都不能满足此条件, Bristow 等⁽⁵⁾曾在离体兔左心房测得 Ver 的回归斜率为 -0.60, 与本实验所测得 -0.55 相近.

本实验中, Tet 和 Ver 使 ISO 量—效曲线右移, 最大效应的降低也极为明显. 心得安、心得宁使 ISO 量—效曲线右移程度较 Tet 和 Ver 更甚, 却并不影响最大效应. 结果提示, 在猫心乳头肌标本上, Tet 和 Ver 对 ISO 的拮抗作用不是在 β 受体水平上, 可能是在 β 受体外的某个或某些环节上.

以上结果表明, Tet, Ver 对 ISO 及 Tet, Ver 和 N 对 Ca 的拮抗方式都是非竞争性的.

心肌的机械收缩对细胞外 Ca^{2+} 的依赖性较大^(7, 8), 电生理研究表明, 兴奋过程中进入细胞内的 Ca^{2+} 主要是在动作电位 2 相平台期经电压依赖性慢通道进入细胞的, 所有哺乳动

物心肌, 在兴奋过程中进入细胞内的 Ca^{+} 无论对于直接激活心肌纤维还是促使细胞内 Ca^{+} 库释放都极为重要⁽⁹⁾ Ca 拮抗剂选择性地阻滞慢 Ca^{++} 内流, 而不影响快通道 Na^{+} 内流, 表现为典型的兴奋—收缩脱耦联⁽¹⁰⁾。

本实验成功地进行了 SEG 和收缩张力的同步记录。乳头肌组织小, 肌纤维排列整齐, 除极与复极都从同一部位开始, 即先除极的肌细胞先复极, 后除极的肌细胞后复极, 故除极波 R 与复极波 T 方向相反。在整体心脏, 心内膜下肌细胞先除极后复极, 心外膜下肌细胞后除极先复极, 故除极波与复极波同向^(11,12)。结果表明, Tet 和 Ca 拮抗剂 Ver、N 一样, 都产生兴奋—收缩脱耦联, 这提示 Tet 很可能也是选择性地阻滞了电压依赖性慢通道。

以上结果均支持粉防己碱是 Ca 拮抗剂的看法。

参 考 文 献

1 查 力、钱家庆、吕富华. 中国药理学报 1981 年

Acta Pharmacologica Sinica 1982 Jun; 3 (2): 97—101

INFLUENCE OF TETRANDRINE ON POSITIVE INOTROPIC ACTION OF ISOPROTERENOL AND CaCl_2 AND ON EXCITATION-CONTRACTION COUPLING IN ISOLATED CAT PAPILLARY MUSCLES

JIN Man-wen, FANG Da-chao, JIANG Ming-xing

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

ABSTRACT The effects of tetrandrine, verapamil, propranolol and practolol on isoproterenol dose-response relationships and the influence of tetrandrine, verapamil and nifedipine on calcium dose-response relationships and on excitation-contraction coupling were investigated on isolated cat papillary muscles.

Propranolol and practolol competitively antagonized isoproterenol. Tetrandrine and verapamil also antagonized

3 月; 2 (1):26

2 姚伟星、方达超、夏国瑾、曲 玲、江明性. 武汉医学院学报 1981 年 8 月; 10 (3):81

3 方达超、姚伟星、曲 玲、江明性. 中国药理学报 1981 年 9 月; 2 (3):163

4 van Rossum JM. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1963 Jun; 143 (3-4):299

5 Bristow MR, Green RD. *Eur J Pharmacol* 1977 Oct; 45 (3):267

6 茅玉康、杨藻宸. 中国药理学报 1980 年 9 月; 1 (1):7

7 Adams RJ, Schwartz A. *Chest* 1980 Jul; 78(1): 123

8 Langer GA. *Fed Proc* 1976 May; 35 (6):1274

9 Langer GA. *Am J Physiol* 1978 Nov; 235 (5): H461

10 Landmark K, Refsum H. *Acta Pharmacol Toxicol* 1978; 43 (Suppl 1):15

11 上海第一人民医院内科、心电图室等单位. 心电图, 心向量图学. 第 1 版. 上海: 上海人民出版社, 1976:9—10

12 Littmann D. The normal electrocardiogram. In: Littmann D, ed. *Textbook of electrocardiography*. 1st ed. NY: Harper & Row, 1972:7—13

isoproterenol but in a non-competitive manner.

Tetrandrine, verapamil and nifedipine shifted calcium dose-response curves to the right, and acted as non-competitive antagonists of calcium, as a plot of $\log(x-1)$ vs $-\log[B]$ resulted in straight lines with slopes of -0.43 , -0.55 and -0.42 , respectively.

Tetrandrine, verapamil and nifedipine resulted in excitation-contraction

uncoupling. It was suggested that tetrandrine inhibited the inward displacement of calcium through the voltage-dependent channel.

The results support our speculation that tetrandrine is a calcium antagonist

of plant origin.

KEY WORDS tetrandrine; verapamil; nifedipine; calcium-antagonist; isoproterenol; surface electrogram of cat papillary muscle; excitation-contraction coupling

* * *

* * *