

粉防己碱对强心甙肌力作用和毒性作用的影响及其与细胞外钙的关系

陈一岳 方达超 吕富华 (武汉医学院药理教研室, 汉口 430033)

提要 T的浓度为 $4.8 \mu\text{M}$, 能显著延长强心甙(羊角拗甙、哇巴因)对家兔离体左心房产生最大张力及出现毒性作用的时间; 对强心甙的正性肌力作用无明显的影响。T对强心甙作用的影响与其负性肌力作用无关。提高细胞外 Ca^{2+} 浓度, 可抵消T的作用。增加细胞外 Ca^{2+} 浓度, 哇巴因的正性肌力作用和毒性作用均增强。然而当细胞外 Ca^{2+} 浓度在 $0.9\text{--}2.4 \text{ mM}$ 内, 羊角拗甙的作用无明显变化。表明哇巴因对细胞外 Ca^{2+} 的依赖程度比羊角拗甙明显。

关键词 粉防己碱; 羊角拗甙; 哇巴因; 钙; 肌力作用; 不应期; 兔离体左心房

实验表明, 粉防己碱(tetrandrine, 简称T)有效地对抗各种实验性心律失常⁽¹⁾, 其对心脏的作用与戊脉安(verapamil, Ver)相似, 推测可能属于Ca拮抗剂^(2,3)。这种观点在整体动物⁽⁴⁾及离体心肌制备的实验^(5,6)中得到进一步验证。

合并用药是降低强心甙毒性, 保留其正性肌力作用, 扩大治疗剂量范围的手段之一。本实验研究了T对羊角拗甙(divasid, 简称D)和哇巴因(ouabain, 简称Oua)作用的影响及其与 Ca^{2+} 的关系。

材料及方法

家兔, $1.5\text{--}2.0 \text{ kg}$ 。按Levy法⁽⁸⁾剪取左心房后, 对半剪成2条扇形肌条。肌条一端置于固定钩上, 另一端用丝线与换能器相连。肌条置于 10 ml Tyrode液浴槽中, 并通以 $95\% \text{ O}_2 + 5\% \text{ CO}_2$ 的混合气体。pH $7.30\text{--}7.35$ 。溶液温度 $31 \pm 1^\circ\text{C}$ 。

用电刺激驱动心房肌收缩, 刺激波宽为 3 ms , 频率 1 Hz , 强度为阈强度的2.5倍。在平衡 1 h 期间, 每隔 20 min 调整一次心肌初长度, 直至产生最大收缩幅度为止。记录正常收缩振幅作为药前对照。

实验分为二组: 一组单用强心甙(对照组), D和Oua药液浓度分别为 $10 \text{ mg}\%$ 和 $1 \mu\text{M}$ 。每药按等比级数增加剂量, 每 30 min 加药一次, 总的给药体积不超过 0.15 ml 。另一组在用强心甙前 20 min 给T, 浓度为 $4.8 \mu\text{M}$ 。对

照和实验组所用的心肌条取自同一动物的左心房, 进行配对比较. 实验分别在 0.9, 1.8, 2.4, 3.6 mM Ca^{2+} 溶液中进行. 每 5 min 用脑电图机记录心肌收缩反应一次. 以出现最大张力的时间 (peak effect time, PET) 作为强心甙的正性肌力作用指标, 并计算收缩幅度峰值增加%; 以收缩幅度小于给药前收缩幅度的 1/10 作为强心甙中毒, 并记录其出现时间 (toxic effect time, TET). 此外还比较在给 T 的前后心房收缩幅度的变化. 心房肌不应期的测定, 用双刺激法⁽⁴⁾, 频率 0.2 Hz, 强度为 5 倍阈强度, 波宽 3 ms. 肌条平衡后, 立即更换电刺激条件, 然后逐渐改变 2 次刺激的间隔, 当后一刺激刚引起可见的收缩反应时, 测量同步输入脑电图机的 2 次刺激讯号号间的距离, 并换算为时间 (ms), 即为有效不应期.

对照组与相应的实验组之数据按配对资料处理.

结 果

T 对强心甙肌力作用的影响及其与细胞外 Ca^{2+} 的关系 在溶液中 Ca^{2+} 浓度为 0.9, 1.8, 2.4, 3.6 mM 时, D 对心房收缩幅度峰值分别增加 91, 68, 83 和 72%, 实验组分别增加 91, 74, 75 和 68%; 而 Oua 对照组的收缩幅度峰值分别增加为 130, 61, 118 和 73%, 实验组分别为 116, 60, 104 和 91%. 结果表明, 低 Ca^{2+} 情况下两种强心甙的收缩幅度峰值的增加% 均比正常 Ca^{2+} 浓度 (1.8 mM) 时为高. 当细胞外 Ca^{2+} 浓度略高于正常水平时 (2.4 mM), Oua 的收缩幅度增加% 也随之提高. 当 Ca^{2+} 浓度增至 3.6 mM 时, 其增加% 又开始降低; 而 D 在 0.9-2.4 mM 的 Ca^{2+} 浓度范围内, 其收缩幅度峰值增加% 的变化无明显的差别. 施加 T 亦不影响强心甙的收缩幅度峰值增加%.

在正常浴液中, D 和 Oua 的 PET 分别为 $34 \pm (\text{SD}) 16$ 和 34 ± 13 min. 用 T 预处理 20 min 后, 其 PET 分别延长到 44 ± 13 和 $51 \pm$

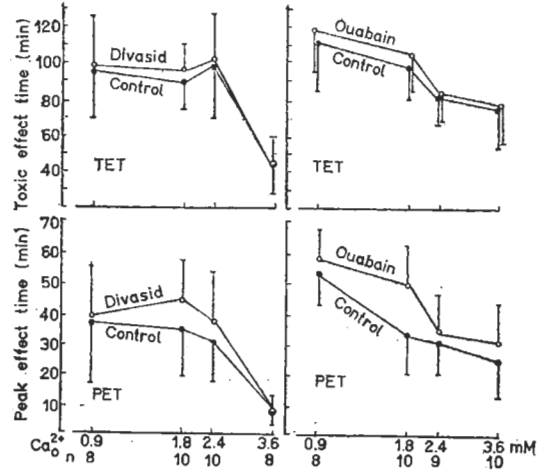


Fig 1. Effects of tetrandrine ($4.8 \mu\text{M}$) on TET and PET of cardiac glycosides at various Ca^{2+} concentrations, compared with glycosides alone (control). $\bar{x} \pm \text{SD}$,

13 min, 与对照组相比有显著差异 ($P < 0.05$). 在低或高于正常溶液 Ca^{2+} 浓度的条件下, 对照组与实验组的 PET 之间无明显差别. 但是 Oua 的 PET 随 Ca^{2+} 浓度的增加而缩短, 而 D 的 PET, 除细胞外 Ca^{2+} 为 3.6 mM 时明显缩短外, 其他 3 种细胞外 Ca^{2+} 浓度对其 PET 无明显的影响 (图 1). 由此可见, 强心甙的肌力作用对 Ca^{2+} 的依赖程度, Oua 要比 D 更明显些.

T 对强心甙毒性作用的影响及其与细胞外 Ca^{2+} 的关系 在正常的细胞外 Ca^{2+} 浓度 (1.8 mM) 时, D 对照组的 TET 为 90 ± 10 min, 实验组为 97 ± 9 min ($P < 0.05$). Oua 对照组与实验组的 TET 分别为 98 ± 10 和 108 ± 12 min ($P < 0.05$). 见图 1. 当细胞外 Ca^{2+} 从 0.9 mM 逐步增加到 3.6 mM 时, Oua 对照组的 TET 从 111 ± 15 逐步缩短到 77 ± 12 min, 实验组的 TET 也从 119 ± 13 缩短到 80 ± 13 min. 当细胞外 Ca^{2+} 为 0.9-2.4 mM 时, D 对照组的 TET 无明显的差别. 实验组中, 在细胞外 Ca^{2+} 为 0.9 mM 时 D 的 TET 与对照组相似. 在 2.4 mM 时, D 对照组与实验组的 TET 仍有明显的差别 ($P < 0.05$). 若增至 3.6 mM 时, 对照组与实验组的 TET 均有明显缩短.

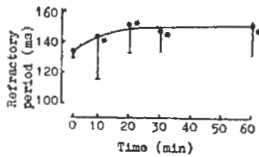


Fig 2. Effect of tetrandrine ($4.8 \mu\text{M}$) on refractory period of isolated electrically driven left atria of 6 rabbits. $\bar{x} \pm \text{SD}$, $*P < 0.05$

综上所述,两种强心甙的毒性作用对 Ca^{2+} 的依赖程度也不相同, T 在正常或略高于正常的细胞外 Ca^{2+} 浓度中可以降低强心甙的毒性,而高 Ca^{2+} 情况下 T 的这一作用消失。

T 对心房收缩力及不应期的影响 细胞外 Ca^{2+} 浓度为 $0.9\text{--}3.6 \text{ mM}$ 时,用 T 前心房肌条收缩幅度分别为 5.8 ± 2.2 , 8.9 ± 4.1 , 9.0 ± 3.7 和 $9.2 \pm 3.3 \text{ mm}$,而给 T ($4.8 \mu\text{M}$) 20 min 后心房肌收缩幅度分别为 6.1 ± 2.5 , 8.2 ± 3.5 , 9.6 ± 3.6 和 $11.7 \pm 4.8 \text{ mm}$ 。总的看来, Ca^{2+} 浓度为 $0.9\text{--}2.4 \text{ mM}$ 时,给 T 前后的心肌收缩力无明显的改变,说明该浓度的 T 并无负性肌力作用。高 Ca^{2+} 时,心肌收缩力增加,系 Ca^{2+} 本身的作用而与 T 无关。

用 T 前,心房有效不应期为 $134.7 \pm 2.5 \text{ ms}$ 。用药 10 min 后其不应期明显延长 ($144 \pm 29 \text{ ms}$, $P < 0.05$)。直至用药后 1 h,不应期仍比用药前明显延长 ($151 \pm 18 \text{ ms}$, $P < 0.05$)。见图 2。

讨 论

心肌最大张力取决于有多少“横桥”被激活,即反映着有多少 Ca^{2+} 得以与向宁蛋白-向肌凝蛋白复合物 (troponin-tropomyosin complex) 相结合;机械反应的时间反映着细胞内 Ca^{2+} 浓度超过激活所需 Ca^{2+} 量的时间⁽¹⁰⁾。因此我们以强心甙的收缩幅度峰值增加%及 PET 作为反映强心甙肌力作用的指标。

T 的临床有效量为 $3\text{--}7 \text{ mg/kg}$, 本实验所用剂量 $4.8 \mu\text{M}$, (即 $3 \mu\text{g/ml}$, 与 T 降压有效量相当⁽¹¹⁾), 并不产生负性肌力作用,但可使 D 和 Oua 的 PET 延长而不改变强心甙所引起

的收缩幅度峰值增加%。显示 T 不影响强心甙正性肌力作用的产生,仅仅是影响细胞内 Ca^{2+} 积累的时间而推迟强心甙正性肌力作用的出现。这与 Ca^{2+} 拮抗剂 Ver⁽¹²⁾ 和甲基戊脉安⁽¹³⁾ 相似。

强心甙抑制 $\text{Na}^+, \text{K}^+\text{-ATP}$ 酶, 增加细胞内 Ca^{2+} 浓度, 导致振荡后电位 (oscillatory afterpotential, OAP) 的幅度明显增高, 最终产生心律失常⁽¹⁴⁾。Ver 能预防和治疗强心甙中毒产生的心律失常, 可能与其选择性抑制慢通道 Ca^{2+} 内流和取消 OAP 相关。T 对心脏作用与 Ver 相似, 本实验所用 T 的剂量能延长强心甙的 TET, 降低其毒性, 延长心房不应期。此外提高细胞外 Ca^{2+} 浓度, T 对强心甙作用的影响减弱甚至消失, 提示 T 抗心律失常作用可能也与其抗 Ca^{2+} 作用有关, 而与其负性肌力作用无关。这将更有利于在降低强心甙毒性的同时保留强心甙的正性肌力作用, 这在临床治疗学上有一定的意义。

一般认为 Ca^{2+} 与强心甙对心脏有协同作用, 但也有认为不同的强心甙的毒性作用对细胞外 Ca^{2+} 的依赖性不同^(4,5)。本实验结果表明, D 的毒性作用和肌力作用对细胞外 Ca^{2+} 的依赖程度不如 Oua 那样明显。目前对这一现象尚无满意的解释, 是否与 D 为混合甙而 Oua 为一纯甙有关。抑或因为其他的机理仍有待于进一步阐明。

致谢 得到夏国瑾同志在技术上的协助。

参 考 文 献

- 1 查力、钱家庆、吕富华. 中国药理学报 1981 年 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 陈一岳、吕富华. 药理学报 1982 年 1 月; 17 (1):8
- 5 方达超、姚伟星、夏国瑾、江明性. 中国药理学报 待发表
- 6 金满文、方达超、江明性. 同上 1982 年 6 月; 3 (2):97

- 7 江明性、李章文、张覃沐、吕富华. 中华医学杂志 1957年5月; 44(1):25
- 8 Levy JV. Isolated atrial preparations. In: Schwartz A, ed. *Methods in pharmacology*, vol 1. 1st ed. NY: Appleton-Century-Crofts, 1971:77-100
- 9 Govier WC. *J Pharmacol Exp Ther* 1965 Apr; 148(1):100
- 10 Andersson K-E. *Acta Pharmacol Toxicol* 1978; 43(Suppl 1):5
- 11 高裕、张茂悦、毛焕元、赵华月、陈德. 中华

- 内科杂志 1965年6月; 13(6):504
- 12 Schuemann HJ, Wagner J, Springer W. *Arzneim Forsch* 1977 Dec; 27(12):2353
- 13 Nawrath H. *Prog Pharmacol* 1979; 2(4):55
- 14 Weingart R, Tsien RW, Kass RS. Effects of digitalis on ionic currents in cardiac Purkinje fibers. In: Hayase S, Murao S, MacArthur C, eds. *Cardiology*. 1st ed. Amsterdam: Excerpta Medica, 1979:808-13
- 15 Alken G, Fricke U, Klaus W. *Eur J Pharmacol* 1974 May; 26(3):331

Acta Pharmacologica Sinica 1982 Sep; 3(3):175-178

EFFECTS OF TETRANDRINE ON INOTROPIC AND TOXIC ACTIONS OF CARDIAC GLYCOSIDES AND ITS RELATION TO EXTRACELLULAR CALCIUM

CHEN Yi-yue, FANG Da-chao, LÜ Fu-hua

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

ABSTRACT The effects of tetrandrine (T) or Ca^{2+} on inotropic and toxic actions of 2 cardiac glycoside preparations, divasid and ouabain, were studied with isolated left atria of rabbits.

Divasid was extracted from *Strophanthus divaricatus* Hook. et Arn., with divaricoside as the main constituent. The inotropic and toxic effects of ouabain were enhanced as the concentration of extracellular Ca^{2+} was increased. However, divasid differs from ouabain. With 0.9-2.4 mM Ca^{2+} , the time of peak effect (PET) and toxic effect (TET) of divasid did not differ significantly. It indicated that the dependence of ouabain on extracellular

Ca^{2+} was more marked than that of divasid.

Tetrandrine at a low but still hypotensive effective concentration (4.8 μ M) prolonged PET and reduced the toxicity of the 2 preparations. No effect on the degree of contraction amplitude increment was observed. These effects of tetrandrine are not attributable to its negative inotropic action. Since they were antagonized by Ca^{2+} , it may be assumed that tetrandrine is a calcium antagonist.

KEY WORDS tetrandrine; divasid; ouabain; calcium; inotropism; refractory period; isolated left atria of rabbits