

粉防己碱对异丙肾上腺素及氯化钙在离体兔心房所致正性频率作用的影响

方达超 姚伟星 夏国瑾 江明性 (武汉医学院 药理教研组, 汉口 430033)

提要 1. 离体兔右心房标本, 比较 3 个药物对异丙肾上腺素(Iso)的正性频率作用. 心得安(Pro)使 Iso 的量效曲线平行右移, 属典型的竞争性拮抗剂, 其 pA_2 值为 7.86 ± 0.21 , 粉防己碱(Tet)和戊脉安(Ver)则使曲线呈非平行性右移, 并使最大频率反应显著降低, 属非竞争性拮抗剂, pD_2 值分别为 6.48 ± 0.45 及 4.30 ± 0.18

2. Ver($0.25 \mu M$)可显著地对抗 $CaCl_2$ ($3.3 mM$)的正性频率作用, Tet 同样有对抗作用, 但较 Ver 为弱. Tet 可能与 Ver 一样, 均属于 Ca^{++} 拮抗剂.

关键词 粉防己碱; 钙拮抗剂; 兔心房; 戊脉安; 心得安; 异丙肾上腺素.

粉防己碱(tetrandrine, Tet)有降压, 抗心绞痛及抗实验性心律失常作用⁽¹⁾, 对离体豚鼠心房⁽²⁾及猫心乳头肌⁽³⁾表现为负性肌力及频率作用; 延长功能性不应期; 抑制肾上腺素诱发的自动节律性; 而对兴奋性则无影响. 曾推论其作用机理可能近似 Ver 及硝苯吡啶等 Ca^{++} 拮抗剂. 由于 Tet 能明显提高肾上腺素诱发自动节律性的阈浓度, 且其负性肌力及频率作用能为 Ca^{++} 及 Iso 所对抗. 因此它究系一竞争性 β 受体阻断剂抑为一特异性抗 Ca^{++} 剂就成为一个需要明确的问题, 过去 Tet 也曾被认为是一个 β 受体阻断剂.

本实验用兔离体右心房标本, 以其自发性搏动频率作指标, 通过 Tet 对 Iso 的剂量反应曲线及对 $CaCl_2$ 正性频率作用的影响, 并与

Ver 及 Pro 进行比较, 以探讨 Tet 的作用机理.

方 法

家兔、不拘 $\text{♀} \text{♂}$ 、体重 1.5-3 kg, 击头处死, 取出心脏, 分离出右心房, 下端(游离端)固定于通气钩上, 移入含有 8 ml Tyrode 溶液的浴槽中($37^\circ C$, $pH 7.4$, 含 $Ca^{++} 2.5 mM$). 通 95% $O_2 + 5\% CO_2$, 心房上端与肌力换能器相联, 调整静息张力至 1 g 左右, 平衡 1 h 后开始实验.

Iso 的剂量反应曲线 用药前的心房频率作为对照, 再按累积法测定其对 Iso 的剂量反应曲线, 加入药液的总量不超过营养液体积的 5%. 2 次加药之间的间隔为 4 min, 并记录每次加药后 3 min 时的心率, 直至其达到最大反应为止. 以此心率与对照值之差作为 100%, 计算各浓度的 Iso 引起反应与对照值差的 %, 得出的累积剂量反应曲线作为对照曲线. 然后用营养液冲洗标本数次, 将 Iso 完全洗去, 并使心房率恢复到接近用药前水平, 稳定 10 min 后对不同标本分别加入 Pro, Ver 和 Tet, 30 min 后按前法重复测定 Iso 的累积剂量反

应曲线, 结果作图⁽⁴⁾求出 pD_2 , pA_2 和 pD_2' .

CaCl₂ 的正性频率作用 将心房标本悬吊在低钙(0.5 mM)的 Tyrode 液中, 稳定 1 h 后一次加入 5% CaCl₂ 0.05 ml, 使浴槽中 Ca⁺⁺ 浓度由 0.5 mM 升为 3.3 mM. 心房频率明显增加, 10 min 后, 在不同标本上分别加 Ver (0.25 μM), Tet(19 μM), 按下列时间(1, 5, 10, 15, 20, 25 和 30 min)观察并记录心率的变化.

结 果

Tet, Ver 及 Pro 对 Iso 剂量反应曲线的影响 给药前 15 只兔右心房自发搏动频率为 176 ± (SD) 36 次/min, 心率随 Iso 浓度增加而上升, 最大反应时的心房频率增至 256 ± 32 次/min ($P < 0.01$), Iso 的 $pD_2 = 7.8$

在不同标本分别加 Pro(0.84 μM), Ver (0.25 μM), Tet(26 μM) 后 30 min, 心房率分别下降 20%, 28% 和 14%. Pro 虽然降低静息

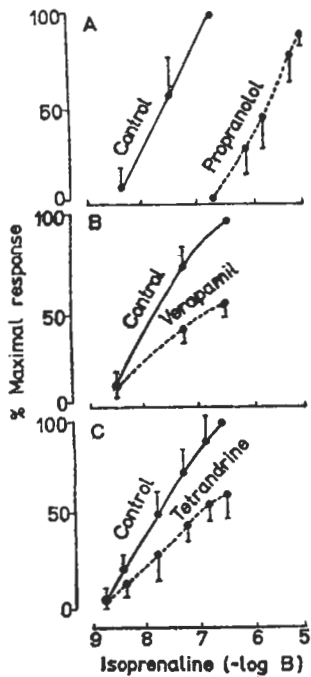


Fig 1. Dose-response curves to isoprenaline in spontaneously beating rabbit atria before(control) and 30 min after exposure to propranolol (0.84 μm), tetrandrine(26 μm) and verapamil(0.25 μm). (n = 5)

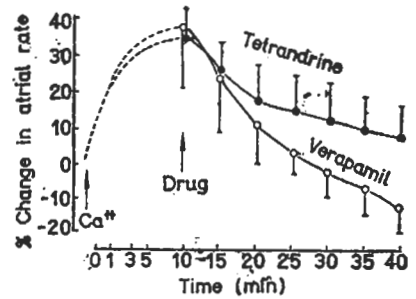


Fig 2. Antagonism by tetrandrine 19 μM and verapamil 0.25 μM of the positive chronotropic effects induced by CaCl₂ 3.3 mM in spontaneously beating rabbit atria. (n = 5)

心房率达 20%, 但加入高浓度的 Iso 后仍能获得最快心房率, 用 Pro 前为 225 ± 23 次/min, 用后为 218 ± 23 次/min, (n = 5), 即 Pro 仅使 Iso 的剂量反应曲线平行右移 (图 1) $pA_2 = 7.86 ± 0.21$.

与此相反, Ver 对 Iso 的剂量反应曲线呈非平行性右移, 并伴随着最大反应的降低(降低至最大反应的 57%, $P < 0.01$), 它对 Iso 的 $pD_2' = 6.84 ± 0.45$ (n = 5) (图 1)

Tet 与 Ver 一样, 可使剂量反应曲线非平行性右移, 并伴随着最大反应的降低(可降至最大反应的 66.3%, $P < 0.05$), 它的 $pD_2' = 4.30 ± 0.18$, 作用强度较 Ver 为弱(图 1).

Tet 和 Ver 对 CaCl₂ 所致正性频率作用的影响 增加 CaCl₂ 使 Ca⁺⁺ 浓度达 3.3 mM 之后, 可使 15 个离体右房自发频率由 136 ± 8 次/min 增至 185 ± 7 次/min, 增加了 36% ($P < 0.001$).

Ver(0.25 μM) 能对抗 CaCl₂ 的正性频率作用, 在 30 min 内可使心房率降低到给 CaCl₂ 前水平以下, 从最高点计下降 126% (n = 5).

Tet(19 μM) 和 Ver 一样, 可对抗 CaCl₂ 所致的正性频率作用, 在 30 min 内可使心房率(从最高点计)下降 71%, 然未降到对照值 (n = 5) (图 2).

讨 论

以上结果表明三种拮抗剂分别属于两种不

同类型, Pro 为一已知的典型 β 受体阻断剂, 属竞争性拮抗剂, 而 Tet 和 Ver 则属于非竞争性拮抗。本实验所测得 Pro 之 pA_2 值为 7.86, Iso 的 pD_2 值为 7.8, 与文献^(5,6) 报告者相近。

Ver 对 Iso 之 pD'_2 (为 6.62) 大于 Tet (为 4.3), 表明 Tet 之作用弱于 Ver, 在临床应用中 Tet 的剂量也远大于 Ver。

文献⁽⁶⁾ 报告大鼠心房自搏频率对 $CaCl_2$ 反应之可重复性较差, 不易求其剂量反应曲线, 在兔离体右心房我们也发现相同情况。因此仅观察了 Tet (19 μM), Ver (0.25 μM) 对单一浓度 $CaCl_2$ (3.3 mM) 之加快心率作用的影响, 实验标本经过预选, 仅当加 $CaCl_2$ 后心房率增加 30% 以上者始供试验。对照实验加 $CaCl_2$ 后连续观察 2 h, 心率始终保持在较快水平而未见变化。从对 $CaCl_2$ 的拮抗作用来看, Ver 及 Tet 均能对抗 Ca^{++} 量增加时所出现的正性频率作用, 可使心房频率逐渐减慢。其中 Ver 的作用则更强一些。

Tet 对 Iso 剂量反应曲线及对 $CaCl_2$ 正性频率作用的影响, 其曲线及图形, 与另一抗 Ca^{++} 剂 diltiazem 者⁽⁷⁾ 极为相似。

Ca^{++} 在 β 受体兴奋而产生正性频率作用时起着重要影响。儿茶酚胺类药物的作用是通过增加慢通道 Ca^{++} 内流而实现的, Ver 则抑制慢通道^(8,9) 阻 Ca^{++} 内流而对心脏发挥抑制性影响, 它对 β 激动剂的抑制反应不是一种

竞争性的特异对抗作用, 而可能是作用于 β 受体激动后所触发的一系列过程的某个环节, 如慢通道或膜内侧 Ca^{++} 游离等, 从而影响 Ca^{++} 的利用的结果。

根据以上实验, Tet 对 β 受体并无竞争性特异阻断作用, 而且它对 Iso 及 $CaCl_2$ 的影响均与典型的抗 Ca^{++} 剂一致。因此可以初步认为 Tet 是一个 Ca^{++} 拮抗剂, 其对 β 受体的抑制效应主要是拮抗或阻抑 Ca^{++} 慢通道, 而不是竞争性地阻断 β 受体, 我们在另文⁽¹⁰⁾ 猫心乳头肌的实验也支持这一观点。

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 Van Rossum JM, Van Den Brink FG. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1963 May; 143(1-2):240
- 5 茅玉康、杨藻宸. 中国药理学报 1980 年 9 月; 1(1):7
- 6 Black JW, Duncan WAM, Shanks RG. *Br J Pharmacol* 1965 Dec; 25(3):577
- 7 Briley M, Caverio I, Langer SZ, Roach AG. *Ibid* 1980 Aug; 69(4):669
- 8 Josephson IRA, Sperelakis N. *Eur J Pharmacol* 1976 Dec; 40(2):201
- 9 Nayler WG, Poole-Wilson P. *Basic Res Cardio* 1981 Jan-Feb; 76(1):1
- 10 金满文、方达超、江明性. 中国药理学报 1982 年 6 月; 3(2):97

Acta Pharmacologica Sinica 1982 Dec; 3 (4): 233—236

EFFECTS OF TETRANDRINE ON ISOPRENALINE AND CALCIUM-MEDIATED POSITIVE CHRONOTROPIC ACTION IN ISOLATED RABBIT ATRIA

FANG Da-chao, YAO Wei-xing, XIA Guo-jin, JIANG Ming-xing

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

ABSTRACT In isolated spontaneously beating atria of rabbits, tetrandrine (Tet) and verapamil (Ver) shifted the concentration-rate curves to isoprenaline(Iso) to the right in a non-parallel manner and

depressed their maxima. (\pm)-propranolol behaved as a competitive β -adrenoceptor antagonist.

The pD'_2 values of Tet and Ver were 6.48 ± 0.45 and 4.30 ± 0.18 , respectively.

Hence the antagonistic effect of Ver was stronger than that of Tet. The pA_2 of propranolol = 7.86 ± 0.21 .

Tet and Ver antagonized the positive chronotropic responses to Ca^{++} (3.3 mM) in spontaneously beating rabbit atria.

It is proposed that Tet is a calcium antagonist similar to Ver. Its inhibitory

effect on the tachycardia induced by Iso is due to its action on Ca^{++} which may be an essential modulator of the sequence of events linking β -adrenoceptor activation and heart rate response.

KEY WORDS tetrandrine, calcium antagonist, atrium of rabbit, iproveratril, propranolol, isoproterenol

* * *

* * *