

常咯啉对猫心乳头状肌的收缩性和兴奋性的影响

李锐松* 陈维洲 张月芳 丁光生 (中国科学院上海药物研究所, 上海 200031)

提要 常咯啉(CRL)的累加浓度 3, 6 和 12 $\mu\text{g/ml}$, 使猫心乳头状肌收缩振幅分别降低 21 ± 10 , 38 ± 11 和 $51 \pm 11\%$, 产生依剂量性负性肌力作用. 烟酰胺(Nic) 4.8 mg/ml 和异丙肾上腺素 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 可完全对抗 CRL 的负性肌力作用. CaCl_2 可对抗 CRL 的负性肌力, 但使电刺激引起收缩的乳头状肌标本发生间歇性或完全性停止收缩, 当提高电刺激强度后则可恢复. CRL 可使乳头状肌的强度-时间曲线上移, Nic 和 CaCl_2 均可进一步使此曲线上移. 表明 CRL 可降低乳头状肌的兴奋性, Nic 和高 Ca^{++} 可增强 CRL 降低乳头状肌兴奋性的作用.

关键词 常咯啉; 猫心乳头状肌; 收缩性; 兴奋性; 强度-时间曲线

常咯啉(changrolin, CRL)是临床口服⁽¹⁾和静脉⁽²⁾给药有效的抗心律失常新药. 静脉推注

CRL 使犬动脉压、心输出量及左心室做功量下降⁽³⁾; 对心肌收缩性能有一定的抑制作用⁽⁴⁾. 为此, 研究减免 CRL 负性肌力的合并用药有实际意义.

烟酰胺(nicotinamide, Nic)有正性肌力作用⁽⁵⁾, 增加正常和结扎冠状动脉后猫的心输出量⁽⁶⁾, 对抗实验性心律失常⁽⁷⁾, 并可改善病人房室传导阻滞⁽⁸⁾. 我们设想 Nic 有可能减免 CRL 的不良反应, 故观察 CRL 对离体猫心乳头状肌的收缩性和兴奋性的影响, 及其与 Nic 和 CaCl_2 的交互作用.

方 法

猫 32 只, 体重 $2.3 \pm (\text{SD}) 0.4 \text{ kg}$, ♀♂兼用. Ip 乌拉坦麻醉后, 取出右心室的乳头状肌,

1982年11月3日收稿 1982年12月23日修回

* 现在西安市第四军医大学药理教研室

即置于 Krebs 液 30℃ 浴槽中, 通以 95%O₂ + 5% CO₂。乳头状肌室壁端紧靠固定的刺激电极, 腱索端与换能器相联, 输入 XWT-200 型台式自动平衡记录仪, 测定乳头状肌半等长收缩以示收缩性。标本稳定 1 h 后, 用方波(波宽 3 ms, 1 Hz)刺激, 测定阈电压, 然后施以比阈电压高 20% 的电压引发收缩。

戊脉安(verapamil, Ver)粉剂, 由天津医药工业研究所合成惠赠。CaCl₂ 为 AR。烟酰胺为 BP。

结 果

对收缩性的影响 每一右室中取出两条乳头状肌, 按不完全区组设计分成 3 组: CRL, Ver 和 Krebs 液对照组, 每组 6 条。测定每次加药液后 10 min 的收缩幅度, 与对照组进行比较。结果 Ver 0.05, 0.1, 0.15 μg/ml 的 3 个浓度使收缩幅度分别降低 42±12% (p<0.01), 69±12% (p<0.01) 和 83±9% (p<0.001), 抑制收缩幅度 50% 的剂量 (ID₅₀) 为 0.06 μg/ml (图 1 左)。CRL 3, 6 和 12 μg/ml 分别降低 21±10% (p<0.05), 38±11% (p<0.05) 和 51±11% (p<0.01)。它的 ID₅₀ 为 11 μg/ml (图 1 右)。Krebs 液对照组收缩幅度无明显的改变, 结果表明 CRL 和 Ver 均产生负性肌力作用。

Nic 对 CRL 和 Ver 负性肌力作用的影响 CRL 和 Ver 组, 每组 6 条。用上述 CRL 和 Ver

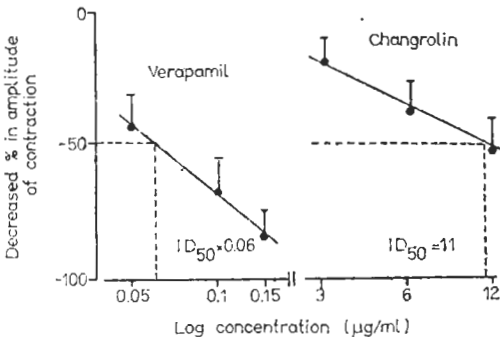


Fig 1. Effect of verapamil and changrolin on amplitude of contraction of isolated cat papillary muscles.

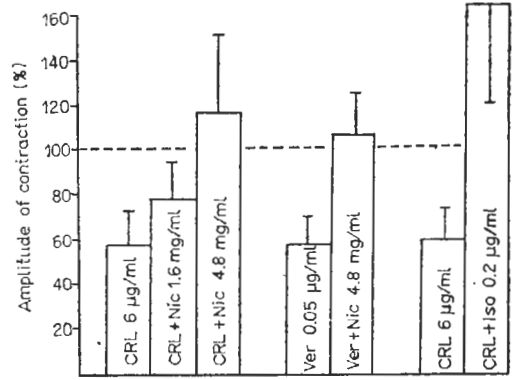


Fig 2. Antagonistic effect between changrolin or verapamil and nicotinamide or isoproterenol on isolated cat papillary muscles

使收缩幅度降低为 40% 的量, CRL 为 6 μg/ml, Ver 为 0.05 μg/ml。加药液后 10 min 时收缩幅度都降低, 再加 Nic 4.8 mg/ml, 2 min 后的收缩幅度两组均有明显增大, 恢复至原水平(图 2)。结果表明 Nic 可完全对抗 CRL 和 Nic 的负性肌力作用。

异丙肾上腺素(Iso)对 CRL 负性肌力作用的影响 6 条标本, 加 CRL 6 μg/ml 后 10 min, 收缩幅度降低, 再加 Iso 0.2 μg/ml, 收缩幅度明显增大, 超过原水平(图 2)。表明 Iso 有对抗 CRL 的负性肌力作用, 提示 CRL 不影响肾上腺素 β 受体的效应。

Ver 和 CRL 对 CaCl₂ 量-效曲线的影响 制备的乳头状肌标本稳定 1 h, 仿文献⁽⁹⁾作 CaCl₂ 的量-效曲线。CaCl₂ 浓度依次为 1, 2, 4, 8, 12 和 16 mM, 给药间隔为 10 min, 累加 CaCl₂ 至收缩幅度不再增加为止, 达到最大效应。以最大效应与对照值之差作为 100%, 计算每次给 CaCl₂ 后的效应与对照值之差在其中所占的%, 获得对照的量-效曲线。用 Krebs 液洗至收缩幅度恢复或接近原水平, 加入试药的 3 个浓度, 再作 CaCl₂ 量-效曲线。

Ver 0.05, 0.5 和 5 μg/ml, 5 条标本的 CaCl₂ 量-效曲线平行右移, 与文献结果⁽⁹⁾相似。

加入 CRL 3, 6 和 9 μg/ml 后 10 min, 再加

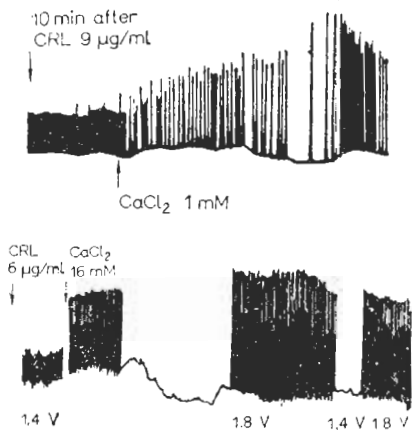


Fig 3. Effect of CaCl_2 on isolated cat papillary muscle 10 min after changrolin was added

入 CaCl_2 , 5 条标本的收缩幅度加大, 但出现间歇性(图 3 上), 甚至完全性停止收缩, 若提高电压则可恢复收缩(图 3 下)。此种现象出现的迟早与 CRL 浓度有关, 当 CRL 为 3 和 6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 时, CaCl_2 的累加浓度至 4 和 8 mM 时才发生; 而 9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 时, CaCl_2 的量为 1 mM 时就有出现。CRL 低、中和高 3 个浓度与 CaCl_2 交互作用后提高阈电压分别为 29 ± 17 , 37 ± 15 和 $46 \pm 22\%$ 。由于 CRL 和高 Ca^{++} 共同作用下, 降低了乳头状肌的兴奋性, 故无法制作 CaCl_2 的量-效曲线。提示 CRL 和 Ver 在作用方式上有明显差异。

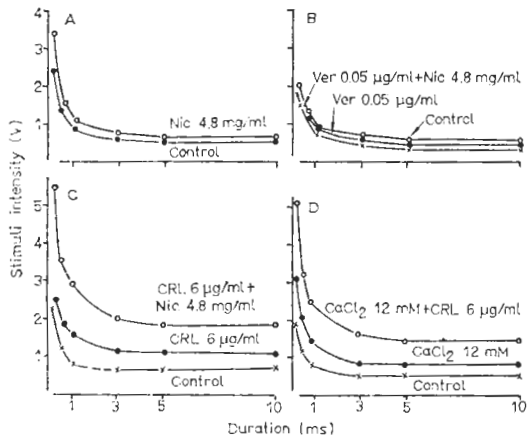


Fig 4. Effects of changrolin with nicotinamide or CaCl_2 on excitability (upward shifting of intensity-duration curve indicates a decrease in excitability) of cat papillary muscles

CRL 或 Ver 和 Nic 或 CaCl_2 对乳头状肌兴奋性的影响 以不同波宽的电刺激, 测得适可产生收缩的最小电压, 以电压为纵座标, 波宽为横座标, 即得强度-时间曲线。用药后曲线上移者表示兴奋性降低。

Nic 组 5 条标本, 测得对照曲线后加入 Nic 4.8 mg/ml , 2 min 后再次测得的曲线与对照相近(图 4 A), 表明此浓度的 Nic 对乳头状肌的兴奋性无明显影响。

Ver + Nic 组 3 条, 先加 Ver 0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 10 min 后所测得的曲线与对照相近, 再加 Nic 4.8 mg/ml , 2 min 后测得的曲线也无明显改变(图 4 B)。

CRL + Nic 组 5 条, 测得对照曲线后加入 CRL 3 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 10 min 后测得的曲线与对照相近。累加至 6 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 获得的曲线较对照有轻度的上移, 此时又加入 Nic 4.8 mg/ml , 曲线明显上移(图 4 C)。

CaCl_2 + CRL 组 5 条, CaCl_2 的浓度为 8-12 mM 时, 使曲线有轻度上移, 再加入 CRL 6 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 10 min 后测得的曲线, 较给 CRL 前明显上移(图 4 D)。

综上所述, 提示 CRL 可使乳头状肌的兴奋性下降, Nic 和高 Ca^{++} 可增强 CRL 的降低兴奋性的作用。

讨 论

前文⁽⁴⁾在麻醉犬以等容期心肌纤维收缩成分缩短速度 V_{pm} 和 V_{max} 为指标, 间接反映出 CRL 对心肌收缩性有一定的抑制作用, 且与血浆中 CRL 的浓度呈正相关。抑制 V_{pm} 50% 时血浆中 CRL 浓度为 13 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 而本实验中抑制乳头状肌收缩幅度 50% 时, CRL 的浓度为 11 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 二者甚为接近。证明 CRL 有直接抑制心肌收缩性的作用。

心肌的收缩是依赖于细胞内有效 Ca^{++} 的浓度⁽¹⁰⁾, 阻滞 Ca^{++} 内流则会产生负性肌力作用, Ver 就是通过这一机制而实现的典型药物。本实验结果显示出 CRL 与 Ver 的作用方式有

所不同: Ver 可使 CaCl_2 量-效曲线右移, 不影响乳头状肌的兴奋性, 而 CRL 使兴奋性降低, 而不明显对抗 CaCl_2 的正性肌力作用; CRL 和高 Ca^{++} 合用, 可进一步加强 CRL 的降低心肌兴奋性。已有实验证明早期快速 Ca^{++} 内流与 Na^+ 内流共用一个通道⁽¹¹⁾, 高 Ca^+ 会妨碍 Na^+ 的内流, 因而降低心肌兴奋性。高 Ca^{++} 加强 CRL 的降低兴奋性作用, 提示 CRL 不影响快速 Ca^{++} 内流的过程。最近文献报道⁽¹²⁾ CRL 可显著增大大鼠心肌细胞慢反应动作电位的时程和 V_{\max} , 认为是延缓控制 I_{si} 的 f 阀门闭合, 增加 Ca^{++} 内流, 表明 CRL 不阻滞 Ca^{++} 内流。CRL 产生的负性肌力作用机制有待进一步研究。

在研究麻醉犬心室肌强度-时间曲线与诱发心律失常关系中指出, 曲线的偏移可反映心肌兴奋性改变, 曲线下移是兴奋性提高, 易发生心律失常⁽¹³⁾。抗心律失常药普鲁卡因胺和利多卡因使曲线上移, 兴奋性下降⁽¹⁴⁾。兴奋性下降的意义可以使单向阻滞变为双向阻滞, 从而制止折返型心律失常。本文所发现 Nic 可增

强 CRL 降低兴奋性的作用, 有可能提高 CRL 抗心律失常的效果。但本实验的结果是从离体试验中得到的, 有待在整体实验及临床中证实。

参 考 文 献

- 1 陈维洲、李良泉. 新药与临床 1982; 1:16
- 2 沈幼棠、吴培明、许乃珊、顾双林、陈维洲. 中国药理学报 1983; 4:251
- 3 陈维洲、董月丽、丁光生. 药学学报 1979; 14:709
- 4 沈幼棠、吴培明、万粉娣、陈维洲、董月丽. 中国药理学报 1981; 2:23
- 5 Calder RM. *Proc Soc Exp Biol Med* 1947; 65:76
- 6 Huang TF. *Tohoku J Exp Med* 1961; 75:10
- 7 张克锦、周承明、王晓雯、郑慧琴. 中华医学杂志 1977; 57:687
- 8 夏宏器、钟卫言. 药学通报 1981; 16:59
- 9 Bristow MR, Green RD. *Eur J Pharmacol* 1977; 45:267
- 10 Nayler WG. *Circ Res* 1967; 21:213
- 11 Baker PF, Hodgkin AL, Ridgway EB. *J Physiol (Lond)* 1971; 218:709
- 12 李焱元. 中国药理学报 1982; 3:172
- 13 Harumi K, Owens J, Burgess MJ, Abildskov JA. *Circ Res* 1974; 35:464
- 14 Arnsdorf MF. *Prog Cardiovasc Dis* 1977; 19:413

Acta Pharmacologica Sinica 1984 Mar; 5 (1): 26-29

EFFECTS OF CHANGROLIN ON CONTRACTILITY AND EXCITABILITY OF ISOLATED CAT PAPILLARY MUSCLE

LI Rui-song, CHEN Wei-zhou, ZHANG Yue-fang, DING Guang-sheng

(Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031)

ABSTRACT Changrolin is a new anti-arrhythmic drug. Its effects on the contractility and excitability as well as its interaction with nicotinamide or CaCl_2 were studied on isolated cat papillary muscles driven by electrical stimuli.

The cumulative concentration of changrolin 3, 6 and 12 $\mu\text{g}/\text{ml}$ decreased the amplitude of contractions of papillary muscle by 21 ± 10 , 38 ± 11 and $51 \pm 11\%$, respectively. This negative inotropic effect was completely antagonized by nicotinamide (4.8 mg/ml) and isoproterenol (0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$).

The combination of changrolin and CaCl_2

produced intermittent or even complete cessations of papillary muscle contractions which were restored by increasing the intensity of stimulation(V). Changrolin 6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ caused the intensity-duration curve shifting upward, and CaCl_2 or nicotinamide enhanced this effect. It was suggested that nicotinamide or CaCl_2 potentiated the inhibitory effect of changrolin on excitability of papillary muscle.

KEY WORDS changrolin; papillary muscle of cat; contractility; excitability; intensity-duration curve