

粉防己碱及戊脉安对心肌收缩张力和氧耗量的影响

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

提要 用离体豚鼠左房肌条和猫右心室乳头状肌比较了粉防己碱(Tet)及戊脉安(Ver)对其收缩张力及氧耗量的影响。观察到 Tet 和 Ver 对 Ca^{++} 的收缩张力和氧耗量的增加有明显的抑制作用。但此作用能被提高外 Ca^{++} 浓度所拮抗, 且是依剂量的线性下降关系, 提示 Tet 和 Ver 与 Ca^{++} 之间具有拮抗作用。

关键词 粉防己碱; 戊脉安; 氧耗; 等长收缩; 猫心乳头状肌; 豚鼠左房条

前曾报道粉防己碱(Tet)及 Ca^{++} 拮抗剂戊脉安(Ver)对猫心乳头肌^(1,2), 豚鼠心房⁽³⁾及猪冠状动脉螺旋条⁽⁴⁾等方面的心血管作用。发现 Tet 与 Ver 均能抑制心肌收缩力, 减慢心动频率, 产生明显的兴奋-收缩脱耦联及对冠状动脉螺旋条的松弛作用等。我们现用猫右心室乳头状肌及豚鼠左房肌条为标本, 以收缩张力和与之相伴随的氧耗量为指标, 比较 Tet 和 Ver 的影响。

方 法

刺激电极由二根细铂丝固定在有机玻璃条上, 铂丝间涂 502 胶绝缘。Cy-II 型测氧仪的

氧电极直接与肌槽中 Tyrode 溶液相接触, 以连续测定氧耗量⁽⁵⁾。肌槽容量 3 ml, 上段较粗, 顶端开口直径 1 cm, 通过此开口插入带有刺激电极等的有机玻璃条, 以固定和悬挂标本用。肌槽下端直径约 0.5 cm, 但不妨碍标本的收缩, 紧接着肌槽出口管的上方安放一个氧电极, 其出口与接有注射器的细塑料管相联(图 1)。

心脏置于通 95% O_2 + 5% CO_2 的 Tyrode 液中⁽⁶⁾, pH 7.4, 32°C。标本下端固定于有机玻璃的小钩上, 上端通过不锈钢丝连接肌力换能器。阈上电压(1 Hz, 3 ms)驱动标本, 负荷 2 g, 平衡 30 min 后, 将混合气体出口管从肌槽下部提高至中部, 再继续平衡 30 min。测氧仪及肌力换能器的输出分别连接双笔平衡记录

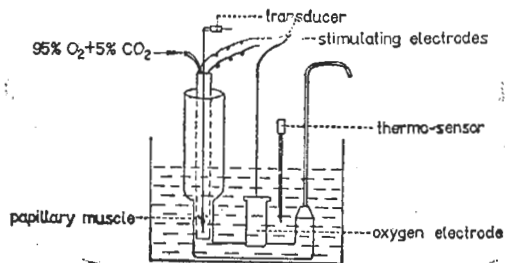


Fig 1. Diagram of the recording system

仪, 连续同步记录收缩张力和氧耗量。

结 果

Tet, Ver 与 Ca^{++} 对豚鼠左心房肌条收缩张力和氧耗量的影响 豚鼠左房肌条平衡 1 h 后, 记录正常收缩张力和氧耗, 然后加 $48 \mu M$ 的 $CaCl_2$ 于肌槽内, 可见收缩张力及氧耗明显增加(给药后 3-5 min 收缩张力达高峰, 并在 1 h 内保持不变)。连续记录给药后 10 min 内标本的总氧耗量。然后分别加 Tet $210 \mu M$ 及 Ver $2.9 \mu M$, 则收缩张力及氧耗量都下降(给药后 5-10 min 二者对心肌收缩力的抑制最明显, 且在观察的 0.5 h 内未见其恢复)。10 min 后再加 $96 \mu M CaCl_2$, 则收缩张力及氧耗均有所增加(图 2)。

Tet, Ver 对猫心乳头状肌收缩张力及氧耗量的影响 猫心乳头状肌平衡 1 h 后, 加 $12 \mu M CaCl_2$, 则见收缩张力及氧耗均增加。再分别给予递增浓度的 Tet 及 Ver, 使累积浓度依次为 $52 \mu M$, $100 \mu M$, $210 \mu M$ 及 $0.72 \mu M$, $1.4 \mu M$, $2.9 \mu M$ 。二次给药间隔为 15 min, 每次记录加药后 10 min 内收缩张力及氧耗量。可见乳头状肌收缩张力及氧耗依浓度逐渐下降, 且二者呈线性关系(表 1)。当溶液中 Ca^{++} 浓度上升时, 可见随收缩张力的加强, 氧耗曲线上升较快。而当溶液中加入不同浓度的 Tet 和 Ver 时, 则氧耗曲线上升速度变慢, 当收缩张力极度减弱时, 氧耗曲线上升极少。

计算收缩张力下降的%, 是以给 $CaCl_2$ 后收缩张力的高度为 100%, 除以给 Tet 及 Ver 后收缩张力下降的高度。

Tab 1. Effects of Tet and Ver on contractile tension and O_2 consumption in isolated cat papillary muscles. $n=5$ muscle strips. $\bar{x} \pm SD$. ** $p < 0.05$

Medication (μM)	$CaCl_2$		Tet		$CaCl_2$	Ver		
	12	52	100	210	12	0.72	1.4	2.9
O_2 consumption	0.35	0.19	0.10	0.06	0.33	0.12	0.08	0.05
Vol %/min/mg myocardial wet wt	± 0.03	± 0.05	± 0.02	± 0.02	± 0.04	± 0.03	± 0.03	± 0.01
Contractile tension %	100	69 ± 11	48 ± 12	23 ± 5	100	65 ± 11	40 ± 17	18 ± 9

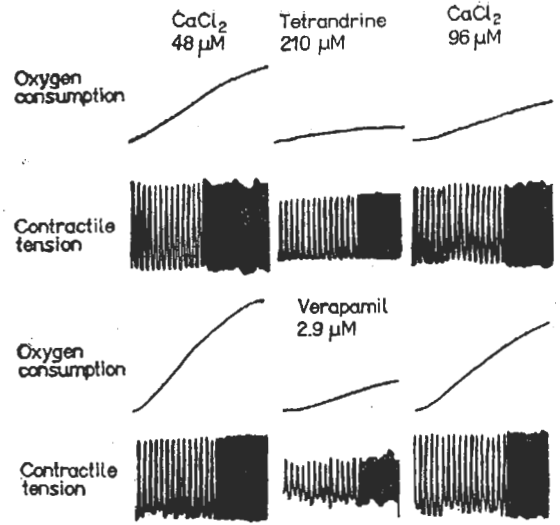


Fig 2. Antagonistic action of Tet, Ver and $CaCl_2$ on contractility and O_2 consumption in isolated left atrial strips of guinea pig

讨 论

对肌槽中不灌流台氏液, 长时间观察是否影响氧耗的问题, 我们做过多次观察。在平衡后 1 h 的空白实验, 未发现影响收缩张力的改变及氧耗基线的不稳定(图 3)。但通入肌槽中混合气体的量一定要恒定, 否则将影响实验结果。

通过对心肌标本收缩张力和氧耗量的实验, 证明 Tet 和 Ver 对心肌具有相同的药理作用, 二者均可对抗 Ca^{++} 对收缩张力和氧耗量的增加作用, 但同时 Tet 与 Ver 对收缩张力及氧耗的抑制性影响也易被提高外 Ca^{++} 浓度所对抗, 此一结果与文献^(7,8)是一致的。

Tet 及 Ver 在本实验所用剂量范围内, 对

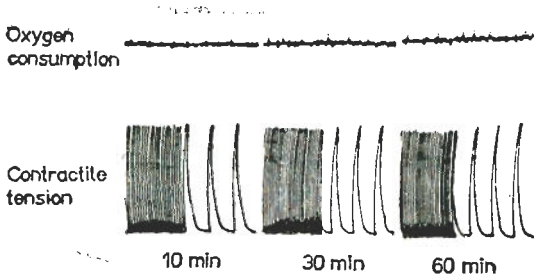


Fig 3. Contractility and O_2 consumption in isolated left atrial strips of guinea pig

收缩张力及与之相关的氧耗的抑制作用是依剂量的,而且表现出线性下降关系^(9,10),特别在高剂量时 Tet 210 μM 、Ver 2.9 μM 呈现的抑制作用最强。

以上实验结果表明,收缩张力和氧耗之间呈线性关系。增加外 Ca^{++} 浓度可发挥促进作用,使有较多的 Ca^{++} 被搏动心肌所摄取。 Ca^{++} 能使 ATP 分解加强,心肌氧代谢上升,更多的化学能转变为机械功,因此可看到收缩张力和氧耗都增加。Tet 和 Ver 二者由于阻滞 Ca^{++} 内流而发挥抑制作用,导致收缩力降低伴随着心肌对氧的摄取和利用降低⁽¹¹⁾。它们的这一作用与直接扩张冠脉⁽⁴⁾及外周血管⁽¹²⁾的作用一样,可以改善和节省氧的消耗。推测这对冠心病患者,高动力心脏病患者等应是有利的。

本文采用收缩张力和氧耗量同步连续观察

和记录的方法,用豚鼠心房和猫心乳头状肌,比较了 Tet 及 Ver 对收缩张力及氧耗量的影响。结果可见 Tet 和 Ver 的作用是相似的,综合以前的报道,从而间接地支持了 Tet 为一有效的抗 Ca^{++} 剂的看法。

参 考 文 献

- 1 方达超、姚伟星、曲 玲、江明性。中国药理学报 1981; 2:163
- 2 金满文、方达超、江明性。同上 1982; 3:97
- 3 姚伟星、方达超、夏国瑾、曲 玲、江明性。武汉医学院学报 1981; 10:81
- 4 贾菊芳、高兰兰、夏国瑾、罗启发、方达超、江明性。中国药理学报 1984; 5:32
- 5 Lee KS. *J Physiol (Lond)* 1960; 151:186
- 6 Ludwig C, Nawrath C. *Br J Pharmacol* 1977; 59:411
- 7 Fleckenstein A, Tritthart H, Doring HJ, Byon YK. *Arzneim Forsch* 1972; 22:22
- 8 Fleckenstein A, Fleckenstein GG, Byon YK, Haastert HP, Späh F. *ibid* 1979; 29:230
- 9 Magnussen I, Kudsk FN. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1974; 34:141
- 10 Fleckenstein A. *On the basic pharmacological mechanism of nifedipine and its relation to therapeutic efficiency. 3rd International Adalat symposium.* Amsterdam; Excerpta Medica, 1976:1-13
- 11 Landmark K, Refsum H. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1978; 43 (Suppl 1):15
- 12 Chen YY, Lue FH. *Acta Academiae Medicinae Wuhan* 1983; 3:123

Acta Pharmacologica Sinica 1984 Jun; 5 (2) : 97-100

EFFECT OF TETRANDRINE AND VERAPAMIL ON CONTRACTILITY AND OXYGEN CONSUMPTION IN HEART MUSCLES

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

(Dept Pharmacology, Wuhan Medical College, Hankou 430033)

ABSTRACT The effects of tetrandrine (Tet) and verapamil (Ver) on contractility and oxygen consumption were compared on isolated guinea pig left atrial strips and cat papillary

muscles. Both drugs diminished the Ca^{++} -dependent contractile force and the O_2 consumption of electrically driven preparations. These effects were antagonized by increasing the

extracellular Ca^{++} concentrations.

Under the influence of increasing doses of Tet (52–210 μM) and Ver (0.72–2.9 μM) linear reduction of isometric tension and O_2 consumption due to mechanical activity were seen. With Tet 0.21 mM and Ver 2.9 μM the tension development and contractility-dependent O_2 consumption were greatly decreased.

The results indicate that Tet is an effective Ca^{++} -antagonist very similar to Ver.

KEY WORDS tetrandrine; iproveratril; O_2 consumption; isometric muscle contraction; papillary muscles of cat; atrial strips of guinea pig