

山豆根碱对豚鼠心肌电及机械活动的影响

宗贤刚 金满文 赵定媛 胡崇家 吕富华 (武汉医学院药理教研室, 汉口 430033)

提要 Dau 对离体豚鼠心肌电及机械活动的影响结果为: (1) Dau 0.1 mM 使心乳头状肌的 Fc 降低 73.6%; APA 和 dV/dt_{max} 分别降低 24.5% 和 73.4%。RP 和 OS 亦减小。(2) Dau (1-300 μM) 浓度依赖性地延长 APD₂₀, APD₉₀ 和 FRP; 降低 dV/dt_{max} 和 Fc, 对后两者影响的程度基本相等。(3) Dau (30 μM) 能对抗 ACh (30 μM) 缩短左心房肌 APD 的作用。提示 Dau 对 Na⁺, Ca²⁺, K⁺ 的跨膜转运均有抑制作用。

关键词 山豆根碱; 心肌收缩; 电生理; 乙酰胆碱

山豆根碱(dauricine, Dau)系防己科植物蝙蝠葛(*Menispermum dauricum* DC.)根茎中提出的一种生物碱。Dau 具有降低血压和抗实验性心律失常的作用, 其降压作用是直接扩张血管, 降低外周阻力⁽¹⁾; 而抗心律失常作用则与其降低心肌自律性、兴奋性及延长不应期有关⁽²⁾。本实验以离体豚鼠右心乳头状肌和左心房肌为标本, 同步记录心肌细胞内动作电位和等长收缩, 以探讨 Dau 的作用机制。

材料和方法

豚鼠, ♀♂不拘。猛击头部, 剪断颈动脉放血致死, 取出心脏投入 Tyrode 液(K⁺ 5.4 mM, Ca²⁺ 1.8 mM), 20°C 左右, 通 95% O₂ + 5% CO₂, pH 7.2-7.4, 摘取右心室乳头状肌, 或游离左心房。将标本以水平方向固定于 1 ml 的浴槽内, 用 37°C 的 Tyrode 液循环灌流心肌标本。经肌力换能装置和固定玻璃微电极技术同步引出心肌标本之等长收缩张力和细胞内动作电位⁽³⁾。结果均以摄影记录。

心肌标本由刺激器 (SEN-3201, Nihon Kohden) 经隔离器 (SS-201 J, Nihon Kohden) 输

出的 1 Hz, 1 ms, 110% 阈电压强度的方波驱动。待标本稳定 1 h 后开始实验。给标本以双脉冲刺激, 测量引起连续两次动作电位反应之间的最短刺激间距, 即心肌功能性不应期 (FRP)⁽⁴⁾。

Dau 用武汉医学院药学系植物化学教研室所提取⁽⁵⁾。乙酰胆碱 (ACh) 由上海试剂三厂生产, 批号 750303。

结果

Dau 对豚鼠右心乳头状肌电及机械活动的影响 在 8 个豚鼠心乳头状肌标本, Dau 表现出一明显的负性肌力作用。0.1 mM 作用 20 min 后, 心乳头状肌标本之等长收缩张力 (Fc) 降低 73.6%; 同时, 动作电位零相上升的幅度 (APA) 及最大速率 (dV/dt_{max})。分别减低 24.5% (由 110 mV 降至 83 mV) 和 73.4%, 静息电位 (RP) 及超射 (OS) 均明显减小 (见表 1)。图 1 显示了在同一细胞内给药前后 (Dau 0.1 mM 作用 20 min) 所记录的动作电位、 dV/dt_{max} 和机械收缩活动的原始结果。

用累积给药法, 按 0.5 log M 递增药物浓度, 观察 Dau 1-300 μM 对心乳头状肌动作电位时程 (APD) 和 FRP 的影响, 各浓度作用时间均为 20 min, 给药总容量不超过浴液容量的 5%。结果见图 2 a, Dau 浓度依赖性地延长 20% 和 90% 的 APD (APD₂₀ 和 APD₉₀) 及 FRP。0.1 mM 以上, FRP 可超过 1 s。

用累积给药法, 观察 Dau 对 Fc 和 dV/dt_{max} 的剂量效应关系, 以便对比性地分析该药对心肌细胞膜 Ca²⁺ 及 Na⁺ 转运的影响。如图 2 b 所示, Dau 浓度依赖性地减低心肌的 Fc 和 dV/dt_{max} , 对此两项参数影响程度基本相等。

Dau 对豚鼠左心房肌电及机械活动的影响 在 5 条左心房肌标本上, 观察了 ACh、Dau

Tab 1. Effects of dauricine 0.1 mM on action potential and contractile force in the papillary muscles of 8 guinea pigs. $\bar{x} \pm SD$

	APA (mV)	dV/dt _{max} (%)	RP (mV)	OS (mV)	APD ₂₀ (ms)	APD ₉₀ (ms)	FRP (ms)	Fc (%)
Control	110 ±11	100	-84 ±5	27 ±5	63 ±26	173 ±43	184 ±46	100
Dauricine	83** ±17	27*** ±22	-77** ±6	7** ±11	98** ±47	300** ±89	290** ±28	26*** ±23

Compared to control **p<0.05, ***p<0.01.

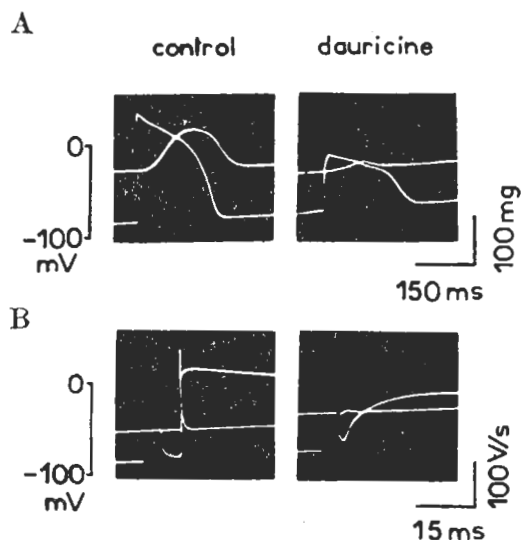


Fig 1. Effects of dauricine (0.1 mM) on action potential and force of contraction (a) and dV/dt_{max} of action potential (b) in papillary muscle of guinea pig.

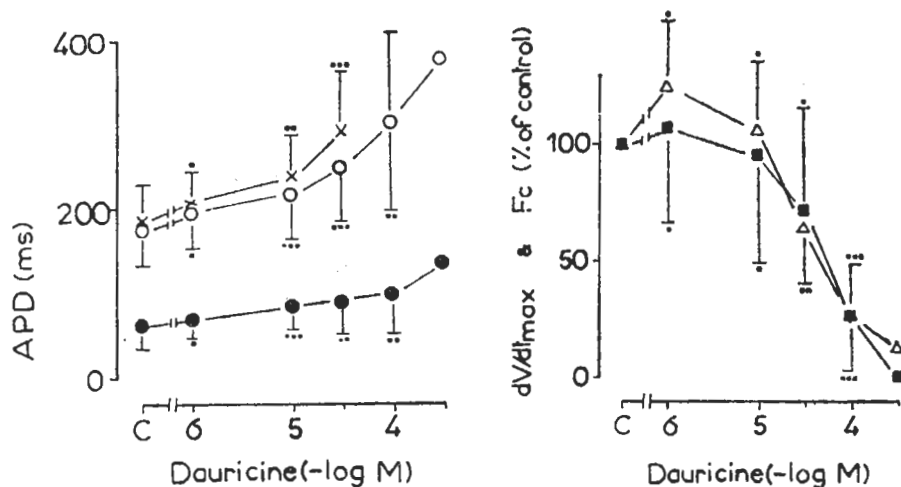


Fig 2. Dose-effect curve of dauricine on duration of action potential (● APD₂₀, ○ APD₉₀), functional refractory period (×), dV/dt_{max} (■), and force of contraction (▲) in papillary muscles of 8 guinea pigs. $\bar{x} \pm SD$. Compared to control *p>0.05, **p<0.05, ***p<0.01

及 Dau 存在时 ACh 对心房肌动作电位和收缩力的影响。图 3 显示了在同一细胞内所记录的原始结果。给浴槽内加入 ACh 30 μ M 后,心房肌 APD₉₀ 由 56 ms 缩短至 14 ms, 同时收缩力降低 85.4%; 但对 APA 和 RP 无明显影响。ACh 的作用在给药后 30 s 最强, 随后逐渐消退, 5 min 后心房肌的 APD₉₀ 基本恢复正常。加入 Dau 30 μ M 作用 30 min 后, 重复给予同等剂量的 ACh, 此时 ACh 缩短心房肌 APD 的作用减弱, APD₉₀ 由 52 ms 缩短至 42 ms, 即 Dau 对抗了 ACh 缩短心房肌 APD 的作用。

在 5 条左心房肌标本上, ACh 30 μ M 使心房肌的 APD₉₀ 由 70 \pm 8 ms 缩短至 26 \pm 11 ms (p<0.01); 在用 Dau 30 μ M 作用 30 min 后, ACh 缩短 APD₉₀ 的作用被拮抗, APD₉₀ 由 55 \pm 9 ms 缩短至 50 \pm 9 ms (p>0.05)。

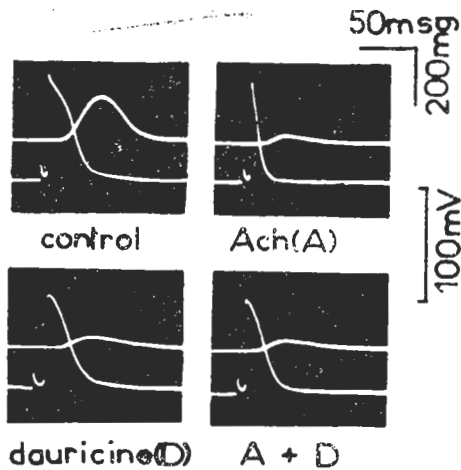


Fig 3. Effects of ACh 30 μ M and dauricine 30 μ M and ACh+Dau on action potential and force of contraction in the left auricle of guinea pig.

讨 论

本实验在豚鼠心肌所观察到的 Dau 的作用与在离体猫心乳头状肌所获结果⁽²⁾相似。Dau 具有负性肌力，减低 dV/dt_{max} ，APA，延长 APD 和 FRP 等作用。亦能对抗 ACh 缩短心房肌 APD 的作用。

Dau 能减小 APA， dV/dt_{max} 和 OS，且此作用随其浓度加大而增强。心肌细胞动作电位的零相上升幅度及速率主要由快 Na^+ 内流所致。若该电流受阻，则上升之幅度及速率均降低。可见 Dau 能抑制快 Na^+ 内流，与经典的 I 类抗心律失常药减小快 Na^+ 内流的作用⁽⁶⁾相类似。

Dau 同样也呈浓度依赖性地抑制心肌收缩力。而哺乳动物心室肌收缩力的强弱则与心肌的载 Ca^{2+} 系统密切相关，收缩力和慢 Ca^{2+} 内流的电压依赖性以及两者激活或失活的时间过程均相一致⁽⁷⁾。Dau 的负性肌力作用可能与其影响心肌细胞膜 Ca^{2+} 的转运有关。其舒张血管平滑肌的作用方式与钙拮抗剂戊脉安相似⁽¹⁾。

原则上，心肌细胞动作电位的复极相决定于内向电流与外向电流对抗的结果。当慢内向

电流受阻时，复极加速；而外向电流减小时则复极延缓⁽⁸⁾，APD 延长。ACh 显著缩短豚鼠左心房肌 APD，加速复极过程(图 3)，主要与其促外向电流有关，后者之大小又由 K^+ 外流的多少所决定。固定电压技术实验发现 ACh 能增加哺乳动物心房肌的稳态外向电流⁽⁹⁾(steady state outward current)。ACh 可使家兔心房肌 ^{42}K 的外流加速⁽¹⁰⁾。Dau 明显延长 APD₂₀ 和 APD₈₀，尚可对抗 ACh 缩短心房肌 APD 的作用，可能与其抑制心肌细胞膜复极时 K^+ 的外流有关。其抗 ACh 的作用亦与 I 类抗心律失常药奎尼丁⁽¹¹⁾相似。

综上所述，Dau 对豚鼠心肌电及机械活动的影响，可能与其无选择性地作用于跨膜离子转运有关，对 Na^+ ， Ca^{2+} ， K^+ 的转运过程均有阻抑作用，这些作用与奎尼丁⁽¹²⁾相似，可能均参与其抗心律失常作用。按现有抗心律失常药物的分类方法⁽⁶⁾，Dau 应归属于 I 类抗心律失常药，即与奎尼丁同类。

参 考 文 献

- 1 陈淑华、胡崇家。中国药理学报 1982; 3: 178
- 2 李贵荣、方达超、胡崇家、吕富华。同上 1984; 5: 20
- 3 宗贤刚、金满文、夏国瑾、方达超、江明性。同上 1984; 4: 259
- 4 Govier WC. *J Pharmacol Exp Ther* 1965; 148: 100
- 5 关雄泰、王文娟、孙晓频、赵春华、胡建夫。武汉医学院学报 1983; 12: 195
- 6 Vaughn Williams EM. *Prog Pharmacol* 1979; 2: 13
- 7 Trautwein W, McDonald TF, Tripathi O. *Pfluegers Arch* 1975; 354: 55
- 8 Beeler GW, Reuter H. *J Physiol (Lond)* 1977; 268: 177
- 9 Ten Eick R, Nawrath H, McDonald TF, Trautwein W. *Pfluegers Arch* 1976; 361: 207
- 10 Rayner B, Weatherall M. *J Physiol (Lond)* 1959; 146: 392
- 11 Nawrath H, Zong XG. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1980; 313 (suppl): R 43
- 12 Nawrath H. *J Pharmacol Exp Ther* 1981; 216: 176

EFFECTS OF DAURICINE ON ELECTRICAL AND MECHANICAL ACTIVITIES IN ISOLATED GUINEA PIG MYOCARDIUM

ZONG Xian-gang, JIN Man-wen, ZHAO Ding-yuan, HU Chong-jia, Lü Fu-hua
(Dept Pharmacology, Wuhan Medical College, Hankou 430033)

ABSTRACT The effects of dauricine (Dau) on electrical and mechanical activity were investigated in auricle and papillary muscle from guinea pigs.

Dau 0.1 mM which reduced the force of contraction by 73.6% decreased the amplitude and dV/dt_{max} of action potential by 24.5% and 73.4%, respectively. Dau (1-300 μM) increased the duration of action potential (APD) to 20% and 90% repolarization and functional refractory period in a concentration-dependent way. But dV/dt_{max} of action potential and force

of contraction were reduced almost equally by Dau also in a concentration-dependent manner.

The effect that acetylcholine 30 μM shortened the APD of auricles was antagonized by Dau 30 μM .

The effects of Dau can be explained by a non-specific inhibition of the current of Na^+ , Ca^{2+} and K^+

KEY WORDS dauricine; muscle contraction; electrophysiology, acetylcholine