

莨菪类药物对豚鼠乳头状肌电生理和机械效应的影响

任东序、可 君、翁世艾 (河南医科大学药理教研组, 郑州 450052)

提要 Atr 50 $\mu\text{mol/L}$, Sco 或 Ani 0.3 mmol/L 均使豚鼠乳头状肌细胞内 AP 的 ERP/APD₉₀ 增大, CT 延长, FC 减弱; Atr 10 $\mu\text{mol/L}$, Sco 或 Ani 0.1 mmol/L 均抑制顽固的快速自发活动; 细胞部分除极后以 Iso 或 His 诱发出慢反应 AP, Atr 0.1 mmol/L, Sco 或 Ani 0.6 mmol/L 均对慢反应 AP 呈部分抑制。结果表明: 较高浓度的 HD 具有抗心律失常作用和非特异性的钙通道阻滞作用。

关键词 阿托品; 东莨菪碱; 山莨菪碱; 乳头状肌; 动作电位; 肌肉收缩; 抗心律失常药; 钙通道阻滞剂

莨菪类药物(henbane drugs 以下简称 HD)包括阿托品(Atr), 东莨菪碱(Sco)和山莨菪碱(Ani)等。大剂量 HD 治疗感染性休克等疾病, 疗效显著, 其作用机制一般认为是由于阻断 M 受体和 α 受体⁽¹⁾。HD 的临床血浓度可高达 mmol/L 数量级水平⁽²⁾, 远远大于其特异性阻

断受体所需的浓度⁽³⁾, 故很可能具有某种非特异性的作用。HD 抗心律失常也有报道⁽⁴⁾。本文即以心肌电生理学的方法, 探讨 HD 抗心律失常的可能作用机制。

材料与 方法

阿托品(南京市医药分公司), 东莨菪碱(成都制药一厂)。山莨菪碱(北京第一制药厂)。

豚鼠, ♀♂不拘, 体重 $327 \pm \text{SD } 65 \text{ g}$ 。击头致昏, 取右室乳头状肌, 固定于 3 ml 的浴槽内, 以 32°C 台氏液($\text{K}^+ 4$, $\text{Ca}^{2+} 2 \text{ mmol/L}$)循环灌注, 流速 20 ml/min。充以 95% O_2 + 5% CO_2 , pH 为 7.4 ± 0.5 。

乳头状肌腱索端连自制的半导体应变片肌力换能器, 经前放后导入示波器以记录等长收缩; 同时取内充 KCl 3 mol/L 的玻璃微电极(电阻 20 - 40 M Ω), 用固定电极法引出动作电

位(AP), 以 Ag-AgCl 电极引导到微电极放大器(MEZ-8201, Nihon Kohden)一路显示 AP, 另一路经微分器(SDW-1, 中科院上海生理所)显示 O 期最大除极速率(V_{max})。由刺激器(SEN-7103)经隔离器(SS-102 J, Nihon Kohden)输出 1 Hz, 1 ms, 150% 阈强度的方波以驱动标本。测有效不应期(ERP)时, 每隔 8 个驱动刺激即插入 1 个期前刺激(后者强度为前者的 2 倍)。标本至少稳定 1 h。 V_{max} 和收缩力(FC)共用示波器下线, 摄影记录时两者交替显示, 前后不超过 1 min。

引导慢反应 AP 时, 先以 K^+ 4 mmol/L 台氏液灌流 1 h, 然后换以高 K^+ 22 mmol/L 台氏液(其中 Na^+ 浓度随 K^+ 浓度增加而等 mmol 地减少, 以保持灌流液渗透压不变), 使心肌细胞除极, 快 Na^+ 通道失活, 快反应 AP 消失, 静息电位降到 -45 mV 左右⁽⁵⁾。加入异丙肾上腺素(Iso)或组织胺(His) 1 μ mol/L, 同时将刺激改为 0.25 Hz, 3 ms, 150% 阈强度, 即可引出慢反应 AP。待慢反应 AP 稳定 30 min 以上才开始给药。

取在同一细胞完成实验的数据, 以 t 检验进行统计分析。

结 果

HD 对快反应 AP 和 FC 的影响 HD 对快反应 AP 和 FC 的影响基本相似。以 Atr 0.05, Sco 0.3, Ani 0.3 mmol/L 分别灌流 20 min, 可见动作电位振幅(APA)降低, V_{max} 下降, 从刺激伪迹到 AP 起点之间的距离即兴奋传导时间(CT)延长, 动作电位复极化到 20%, 50%, 90% 的时程(APD₂₀, APD₅₀, APD₉₀)同等程度地缩短。少数标本的 ERP 有所延长, 但绝大多数

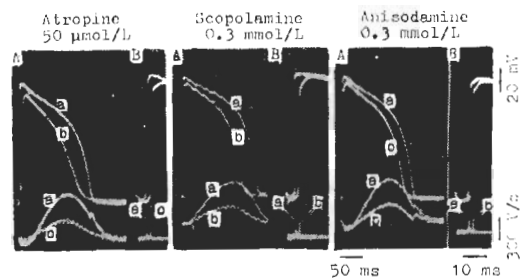


Fig 1. Effects of henbane drugs on FC (lower tracings of A) and AP (V_{max} , lower tracings of B) of guinea pig papillary muscles under slow (A) and rapid (B) sweeps. (a) control, (b) 20 min after treatment, APD is shortened, APH and V_{max} are decreased, CT is prolonged and FC is suppressed. Driving rate: 1 Hz.

Tab 1. Effects of henbane drugs on action potentials and contractile force of guinea pig papillary muscles. $n = 8$, $\bar{x} \pm SD$

	Atropine 50 μ mol/L		Scopolamine 0.3 mmol/L		Anisodamine 0.3 mmol/L	
	Before	After	Before	After	Before	After
APA(mV)	118 \pm 4	106 \pm 6	118 \pm 5	110 \pm 7	120 \pm 6	114 \pm 8
V_{max} (V/s)	211 \pm 47	169 \pm 38	224 \pm 52	175 \pm 43	220 \pm 47	175 \pm 38
CT(ms)	6 \pm 1	7.4 \pm 0.9	5.6 \pm 0.7	7.0 \pm 0.8	6.1 \pm 0.8	7.9 \pm 0.8
APD ₂₀ (ms)	88 \pm 6	71 \pm 8	88 \pm 8	79 \pm 6	88 \pm 8	75 \pm 6
APD ₅₀ (ms)	153 \pm 19	123 \pm 18	152 \pm 14	136 \pm 11	149 \pm 13	127 \pm 8
APD ₉₀ (ms)	178 \pm 23	153 \pm 23	175 \pm 16	148 \pm 12	172 \pm 17	148 \pm 10
ERP/APD ₉₀	1.01 \pm 0.05	1.09 \pm 0.05	0.97 \pm 0.02	1.12 \pm 0.03	0.98 \pm 0.07	1.08 \pm 0.09
FC	100%	55 \pm 7%	100%	59 \pm 4%	100%	61 \pm 7%

All the p values as compared with control were < 0.01 .

APA: action potential amplitude. V_{max} : maximal upstroke velocity. CT: conduction time. APD₂₀, APD₅₀ and APD₉₀: action potential duration at 20%, 50% and 90% level of repolarization, respectively. ERP/APD₉₀: the ratio of effective refractory period and APD₉₀. FC: force of contraction.

数是缩短,然缩短程度远小于 APD_{90} 缩短的程度,故仍使 ERP/APD_{90} 增大;同时可见 FC 减弱。(图 1, 表 1)

当 Atr 或 Sco 在 50-100 $\mu\text{mol/L}$, Ani 在 0.1-1 mmol/L 的浓度范围内, HD 的作用随浓度加大而增强。(图 2)当 Atr 或 Sco 的浓度大于 0.1 mmol/L , Ani 的浓度大于 1 mmol/L 时,心肌兴奋性开始有所下降,刺激强度需提高 1 倍左右。

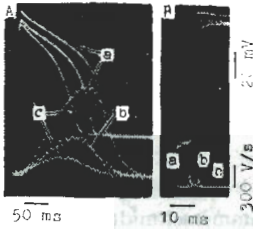


Fig 2. Dose-dependent effects of atropine on FC (lower tracing of A) and AP (V_{\max} , lower tracing of B) of guinea pig papillary muscle under slow (A) and rapid (B) sweeps. (a) control; (b) 20 min after addition of atropine 50 $\mu\text{mol/L}$; (c) 20 min after 0.1 mmol/L . Driving rate: 1 Hz.

HD 作用迅速, 10 min 内作用即达稳态。冲洗 1 h 才能恢复到接近对照值。

HD 对自律活动的影响 部分乳头状肌在实验过程中,会出现节律规则的快速自发活动,此时在 1 Hz 刺激频率下,标本出现频繁的期外反应,如以 2-3 Hz 的频率刺激 20 min,可使约 80% 这种标本重新处于 1 Hz 刺激的控制下⁽⁶⁾,表明自发活动已明显减少,但其中仍有约 20% 标本的自发活动无法以这种高频刺激所抑制。对这种有顽固的快速自发活动的标本,停刺激,以 Atr 0.01, Sco 或 Ani 0.1 mmol/L 处理,5 min 内均可有效地抑制自发活动(n 分别为 1, 1, 3),抑制率分别为 70%, 80%, $78 \pm 2\%$ 。(图 3)

HD 对慢反应 AP 的影响 HD 对慢反应 AP 的影响也基本相似。以慢反应 AP 轨迹下所围的面积 (area circumscribed by slow action potential trace, ACSAPT) 及其 V_{\max} 为观察指标。以 Atr 0.1, Sco 或 Ani 0.6 mmol/L 分别

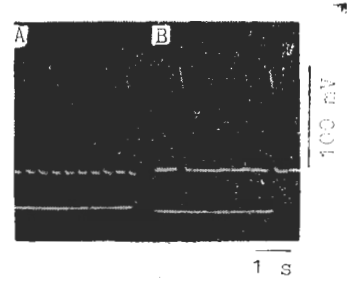


Fig 3. Inhibitory effect of anisodamine (0.1 mmol/L) on spontaneous rhythm of guinea pig papillary muscle. (A) before treatment, 200 bpm; (B) 5 min after treatment, 48 bpm.

灌流 30 min, 可见无论是以 Iso 或 His 诱发的慢反应 AP, 其 ACSAPT 均有所缩小, V_{\max} 均有所降低。(图 4, 图 5, 表 2)

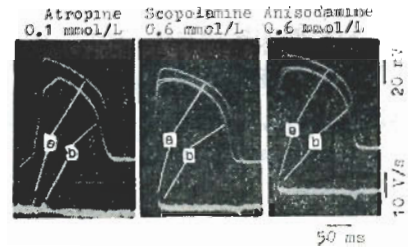


Fig 4. Effects of henbane drugs on slow AP of partially depolarized guinea pig papillary muscles in K^+ -rich (22 mmol/L) Tyrode's solution, induced by isoprenaline (1 $\mu\text{mol/L}$). Upper tracings indicate slow AP, lower ones V_{\max} . Note, the sign of V_{\max} of (b) had been moved rightwards in order to be shown conspicuously. (a) control; (b) 30 min after perfusion. Driving rate: 0.25 Hz.

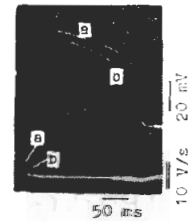


Fig 5. Inhibitory effect of atropine (0.1 mmol/L) on slow AP of partially depolarized guinea pig papillary muscle in K^+ -rich (22 mmol/L) Tyrode's solution, induced by histamine (1 $\mu\text{mol/L}$). Upper tracings indicate slow AP, lower ones V_{\max} . Note, the sign of V_{\max} of (b) had been moved rightwards in order to be shown conspicuously. (a) control; (b) 30 min after treatment. Driving rate: 0.25 Hz.

Tab 2. Effects of henbane drugs on slow action potentials of guinea pig papillary muscles induced by isoprenaline (Iso) or histamine (His) $n=6$, $\bar{x}\pm SD$. ** $p<0.05$, *** $p<0.01$ as compared with before.

		Atropine 0.1 mmol/L		Scopolamine 0.6 mmol/L		Anisodamine 0.6 mmol/L	
		Before	After	Before	After	Before	After
ACSAPT (cm^2)	Iso	10.8 \pm 0.6	8.7 \pm 1.0***	11.0 \pm 0.8	9.3 \pm 0.9***	11.3 \pm 0.7	9.5 \pm 0.4***
	His	11.2 \pm 0.7	9.1 \pm 0.9***	11.2 \pm 0.7	9.3 \pm 0.3***	11.2 \pm 0.7	9.3 \pm 0.5***
V_{max} (V/s)	Iso	3.8 \pm 1.0	2.0 \pm 0.8***	3.8 \pm 1.3	2.3 \pm 1.0**	4.8 \pm 0.5	3.5 \pm 0.6**
	His	3.5 \pm 1.3	1.8 \pm 1.5**	3.5 \pm 0.6	2.0 \pm 0.8**	4.5 \pm 0.6	3.0 \pm 0.8**

ACSAPT, area circumscribed by slow action potential trace. V_{max} , maximal upstroke velocity of the slow action potential.

讨 论

HD治疗心律失常的剂量一般比较保守⁽⁴⁾。我们的实验资料则提示：HD在较高浓度时也具有抗心律失常作用，一个较为直接的证明是它们能抑制顽固的快速自发活动。HD抗心律失常作用机制可能包括使心肌细胞CT延长，ERP/APD₉₀增大。已知CT延长及ERP/APD增大是衡量药物是否具有抗心律失常作用的两个重要指标^(7,8)。

心肌FC和慢反应AP都是Ca依赖性的。慢反应AP的ACSAPT可大致反映Ca⁺⁺内流的总量，其 V_{max} 则反映Ca⁺⁺内流的强度⁽⁹⁾。HD能抑制心肌快反应活动时的FC，HD还能使心肌慢反应活动时的ACSAPT缩小， V_{max} 降低，所有这些现象都表明HD具有Ca拮抗作用，且这种Ca拮抗作用不是 β 受体阻断的结果，因为HD对以Iso或His诱发的慢反应AP均有抑制作用。已知His是通过激活H₂受体诱发慢反应AP的； β 受体阻断剂对此没有抑制作用⁽⁹⁾。

HD在抑制FC的同时，对快反应AP也有明显影响，这说明HD的Ca拮抗作用只是在较高浓度下才具有的一种非特异性作用，其特性类似于Fleckenstein所描述的“C类Ca拮抗剂”⁽⁹⁾。鉴于临床上HD的血浓度可以达到甚或

超过本文所用的实验浓度，使得这种非特异性Ca拮抗作用具有实际意义，值得研究。

参 考 文 献

- 1 杨国栋、姚新民。莨菪类药物治疗感染性休克的新概念。中国急救医学 1984; 4 (4): 32
- 2 Xiu RJ, Hammerschmidt DE, Coppo PA, Jacob HS. Anisodamine inhibits thromboxane synthesis, granulocyte aggregation, and platelet aggregation: a possible mechanism for its efficacy in bacteremic shock. JAMA 1982; 247: 1458
- 3 Sakanashi M, Furukawa T, Horio Y. Inhibition of constrictor responses of dog coronary artery by atropine. A possible effectiveness of atropine on variant form of angina pectoris. Jpn Heart J 1979; 20: 75
- 4 陈顺寿、胡德彰。莨菪类药物在心律失常中的应用。煤矿医学 1981; 3: 53
- 5 Pappano AJ. Calcium-dependent action potentials produced by catecholamines in guinea pig atrial muscle fiber depolarized by potassium. Circ Res 1970; 27: 379
- 6 李 澈、吴健雄、程冠军。豚鼠心肌 α -肾上腺素受体的正性变力作用与细胞动作电位变化的联系。生理学报 1983; 35: 134
- 7 Wellens HJJ, Brugada P, Farre J. Ventricular arrhythmias: mechanisms and action of antiarrhythmic drugs. Am Heart J 1984; 107: 1053
- 8 Bassett AL, Hoffman BF. Antiarrhythmic drugs: electrophysiological actions. Annu Rev Pharmacol 1971; 11: 143
- 9 Fleckenstein A. Calcium antagonism in heart and smooth muscle. NY: John Wiley, 1983: 1-4, 57-64, 80-96

Effects of henbane drugs on electrophysiological and mechanical properties of guinea pig papillary muscle

REN Dong-Xu, KE Jun, WENG Shi-Ai

(Dept Pharmacology, Henan Medical University, Zhengzhou 450052)

ABSTRACT The henbane drugs (HD) had similar effects on fast action potentials (AP) and contractile force (FC) of guinea pig papillary muscle. Either atropine (Atr) 50 $\mu\text{mol/L}$ or scopolamine (Sco) 0.3 mmol/L or anisodamine (Ani) 0.3 mmol/L could increase ERP/APD₉₀ ratio, prolong CT and suppress FC. The spontaneous rhythms were almost abolished after treatment with Atr 10 $\mu\text{mol/L}$, Sco 0.1 mmol/L or Ani 0.1 mmol/L , respectively. Slow AP was induced by isoprenaline or histamine (1 $\mu\text{mol/L}$) after cardiac cells were depolarized in

K⁺ - rich (22 mmol/L) solution. Either Atr 0.1 mmol/L or Sco 0.6 mmol/L or Ani 0.6 mmol/L had partial inhibitory effect on both kinds of slow AP. The results suggest that comparative high concentration of HD possess antiarrhythmic effect and unspecific calcium channel-blocking effect.

KEY WORDS atropine; scopolamine; anisodamine; papillary muscle; action potentials; muscle contraction; antiarrhythmia agents; calcium channel blockers