

硫代脯氨酸对豚鼠心乳头状肌的作用

杨晓敏、赵德化、盛宝恒 (第四军医大学药理教研室, 西安 710015)

提要 硫代脯氨酸(T)对豚鼠心乳头状肌收缩性有剂量依赖性抑制作用;可延长乳头状肌功能不应期。低浓度对乳头状肌兴奋性和肾上腺素诱发的自律性无影响;加大浓度可对抗肾上腺素诱发的自律性。T和维拉帕米均可使CaCl₂量-效曲线非平行右移, pD₂'值分别为2.29和5.67。T虽可使异丙肾上腺素量-效曲线平行右移,但其pA₂值仅3.67,似非竞争性拮抗。

关键词 硫代脯氨酸; 异丙肾上腺素; 氯化钙; 维拉帕米; 乳头状肌; 心律失常

硫代脯氨酸(thioprolin, T)有抗实验性心律失常作用⁽¹⁾,可降低家兔实验性心肌缺血引起的不应期离散⁽²⁾。为进一步探讨其作用机理,本实验观察了T对豚鼠心乳头肌收缩性、兴奋性、不应性、自律性及对异丙肾上腺素(Iso)和CaCl₂量-效曲线的影响。

方 法

1984年11月19日收稿 1985年6月24日修回

豚鼠, 体重 318±SD 97 g, ♂♀兼用; 击

昏,取右室前壁乳头状肌,基底固定于自制电极,置 20 ml 30°C Tyrode 液浴槽,腱索端与肌力换能器相连,输入 XWT-204 台式自动平衡记录仪。仿文献(3)Tyrode 液加 5 mM Tris.用 HCl 将 pH 调至 7.35-7.40 通入纯氧.平衡 1 h 后开始实验。

仿文献(4,5),求 Iso 和 CaCl_2 量-效曲线.加入试药后,凡使量-效曲线平行右移者,计算其 pA_2 值;凡使量-效曲线非平行右移者,计算其 pD_2' 值⁽⁶⁾。

T 为针状结晶.西安制药厂药物研究所合成惠赠。

结 果

T 对收缩性的影响 电刺激诱发乳头状肌收缩,先测定阈电压,以 120% 阈电压作为引发刺激(1 Hz, 5 ms). T 累加浓度为 0.938, 1.88, 3.75, 7.50, 15.00 和 30.00 mM,分别使乳头状肌收缩幅度降低 $9 \pm 5\%$ ($p > 0.05$), $18 \pm 7\%$ ($p < 0.05$), $31 \pm 7\%$ ($p < 0.01$), $46 \pm 13\%$ ($p < 0.01$), $61 \pm 9\%$ ($p < 0.01$) 和 $74 \pm 9\%$ ($p > 0.01$) (n 均为 6). 加药 10 min 后收缩幅度下降达最大值。

T 对 FRP 的影响 用配对双脉冲技术(波宽 0.3 ms, 10 倍阈强度, 0.5 Hz)测定豚鼠心乳头状肌功能不应期.在本实验条件下,测得给药前豚鼠右室乳头状肌 FRP 为 257 ± 11 ms ($n = 9$). 给 T 0.938 mM, 5 min 后, FRP 为 289 ± 9 ms ($n = 9$) ($p < 0.01$); 15 min 后 FRP 为 278 ± 8 ms ($p < 0.01$). 可见 T 有延长豚鼠乳头状肌 FRP 的作用。

T 对兴奋性的影响 以不同波宽的电刺激测得适可产生收缩的最小电压.以波宽为横坐标,以电压为纵坐标,求得时间-强度曲线.用药后如曲线右移,示兴奋性降低;左移示兴奋性升高.乳头状肌 12 条,随机分 2 组,测得对照曲线后,分别加入 T 0.938 和 3.75 mM, 10 min 后测得时间-强度曲线和对照相近(图 1),表示在此浓度范围内, T 对豚鼠心乳

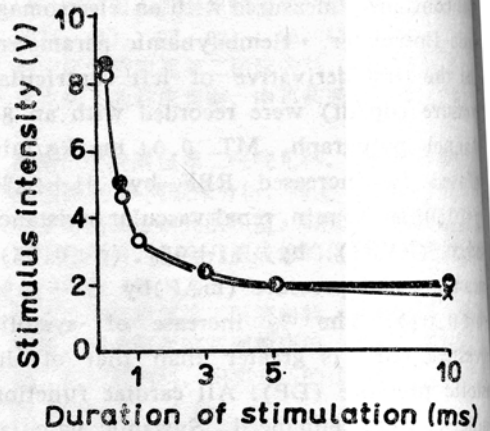


Fig 1. Effects of thioproline on the excitability of papillary muscles. (●) T 0.938 mM; (○) T 3.75 mM; (x) control

头状肌的兴奋性无显著影响。

T 对自律性的影响 调节浴槽浓度至 37°C 乳头肌静止状态不加入肾上腺素,观察 3 min,如不出现自动节律,施以阈上刺激(1 Hz, 5 ms, 10 V) 30 s;无论静止状态或在电刺激下,被肾上腺素诱发的自律性收缩,其持续时间如超过 10 s,则为阳性反应.诱发自律性所需肾上腺素阈浓度为 $12 \pm 4 \mu\text{M}$ ($n = 10$), T 0.938 和 3.75 mM 对肾上腺素诱发的自律性无显著影响;而增至 7.5 和 15.0 mM,可使诱发自律性收缩的肾上腺素阈浓度提高至 $16 \pm 3 \mu\text{M}$ ($p < 0.01$) 和 $21 \pm 3 \mu\text{M}$ ($p < 0.01$)。

T 对 Iso 量-效曲线的影响 标本稳定后,测定收缩幅度作为对照,然后,每隔 5 min 按 $\frac{1}{2} \log M$ 递加 Iso,直至收缩幅度达到最大反应.以最大反应与对照值之差值作为 100%. 计算 Iso 各剂量时收缩幅度与对照值之差值,换算成相应的%,求得对照曲线.用 Tyrode 液冲洗标本,待张力恢复到对照值之后,分别加入 T 和普萘洛尔,10 min 后再按前法求 Iso 的量-效曲线.每个标本只加一种试药。

结果如图 2 示. T 和普萘洛尔均可使 Iso 量-效曲线平行右移.以拮抗剂浓度的负对数 ($-\log M$) 对 $\log(x-1)$ 作图,求得 T 和普萘洛尔的回斜率及 pA_2 值分别为: -1.798 和 3.67 ;

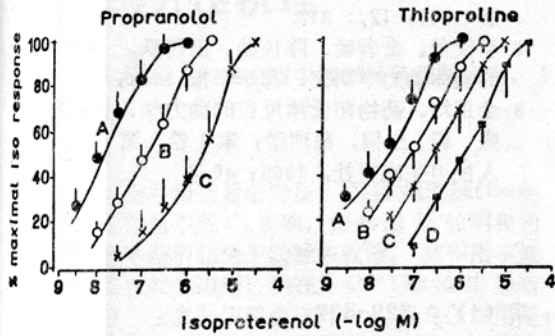


Fig 2. Effects of propranolol (Pr) and thioprolone (T) on isoproterenol-mediated increase of developed tension in isolated papillary muscles. A=control. B=Pr 0.1 μ M & T 469 μ M. C=Pr 1 μ M & T 938 μ M. D=T 2.35 mM

-0.92 和 8.05。心得安的 pA_2 值与回归斜率，符合竞争性拮抗剂的特点，与文献(5)相近。而 T 的回归斜率大于 -1， pA_2 值仅为 3.67，远弱于普萘洛尔，似非竞争性拮抗。

T 对 $CaCl_2$ 量-效曲线的影响 $CaCl_2$ 浓度依次为 1, 2, 4, 8, 12 和 16 mM, 给药间隔 10 min. 求量-效曲线的方法与 Iso 相同。结果如图 3 示。T 0.938, 4.690 和 9.38 mM 使 $CaCl_2$ 量-效曲线非平行右移，最大反应分别降低 11%，38% 和 73%，其 pD_2' 值为 2.29。维拉帕米 0.127 和 1.27 μ M 分别使最大反应降低 29% 和 43%，其 pD_2' 值为 5.67。表明 T 对

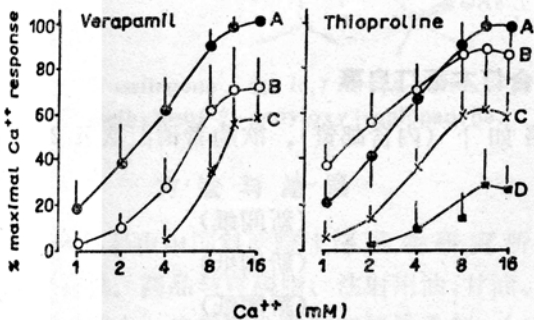


Fig 3. Effects of verapamil (Ver) and thioprolone (T) on calcium-mediated increase of developed tension in isolated papillary muscles. A=control. B=Ver 0.127 μ M & T 0.938 mM. C=Ver 1.27 μ M & T 4.69 mM. D=T 9.38 mM

$CaCl_2$ 正性肌力的拮抗作用远弱于维拉帕米。

讨 论

国内作乳头状肌实验中，浴液通以 95% $O_2 \pm 5\% CO_2$ ，仿动物体内供 pH 和提供碳酸氢盐缓冲系，以维持浴液 pH 稳定。实际工作中，严格按上述方法制备混合气体有一定困难；且体外实验是一个密闭的体系，无机体调节，靠此法提供的缓冲系的缓冲能力有限。本实验将 Tris 缓冲系用于乳头状肌实验，仅通纯 O_2 即可维持乳头状肌良好的生理特性，符合实验要求。

延长不应期和负性肌力作用，是许多抗心律失常药物共同特征。T 对豚鼠乳头状肌，具有剂量依赖性负性肌力作用，可延长其 FRP；这可能是 T 抗实验性心律失常的作用基础。

T 的负性肌力作用，似非阻断 β 受体的结果。T 虽使 Iso 量-效曲线平行右移， $-\log M$ 对 $\log(x-1)$ 作用斜率与 -1 相差较多，且 pA_2 值远比心得安小，不符合竞争性拮抗剂的特点。本实验所用 T 之浓度远大于 Iso 浓度，可基本排除化学性交互影响。T 可能作用于 β 受体以外的部位，影响 Iso 和 β 受体的结合，或者减弱 Iso 和 β 受体结合后产生的正性肌力作用。

T 对 $CaCl_2$ 量-效曲线的影响，在低浓度表现为部分激动的特点，高浓度表现为非竞争性拮抗。本实验不能从分子水平解释 T 不同浓度对 $CaCl_2$ 量-效曲线的不同影响，但 T 在较高浓度对 Ca^{2+} 的非竞争性拮抗，可能是其负性肌力作用的基础。

参 考 文 献

- 1 赵惠萍、冯高因。硫代脯氨酸对实验性心律失常的作用。中国药理学报 1984；5：30
- 2 杨晓敏、赵德化、盛宝恒。硫代脯氨酸对实验性急性心肌梗死性心律失常的作用。解放军医学杂志 1985；10：116
- 3 Isenberg G. Cardiac Purkinje fibers. Resting, action, and pacemaker potential under the influence of $[Ca^{++}]$; as modified by intracellular injection techniques. Pflugers Arch 1977;

- 371 : 51
- 4 茅玉康、杨藻宸. 六种肾上腺素能 β 受体阻滞剂对 β_1 和 β_2 受体阻滞作用的比较. 中国药理学报 1980; 1 : 7
 - 5 金满文、方达超、江明性. 粉防己碱对异丙肾上腺素及氯化钙的正性肌力作用和心肌兴奋收缩偶联的影响. 中国药理学报 1982; 3 : 97
 - 6 徐端正. 受体占领理论与参数估计. 生理科学进展 1981; 12 : 318
 - 7 李仪奎、金若敏、陈长勋、王筠默. 氯甲左箭毒的受体动力学研究. 药理学报 1984; 19 : 241
 - 8 金正均. 药物和受体反应的动力学. 见: 张昌绍、张毅, 主编. 药理学; 第1卷. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 1965; 40-3

Acta Pharmacologica Sinica 1986 Jul; 7 (4) : 329-332

Effects of thioproline on isolated guinea pig papillary muscles

YANG Xiao-min, ZHAO De-hua, SHENG Bao-heng

(Dept Pharmacology, Fourth Military Medical College, Xi-an 710015)

ABSTRACT The effects of thioproline (T) on the contractility, functional refractory period (FRP), automaticity and dose-response curves for isoproterenol as well as calcium were studied in guinea pig papillary muscles. T decreased the amplitude of contraction of papillary muscles dose-dependently. T and propranolol antagonized the inotropic effect of isoproterenol. The pA_2 values were 3.67 and 8.05, respectively. T and verapamil antagonized Ca^{++} in a

non-competitive manner. The pD_2' values were 2.29 and 5.67, respectively. T prolonged the functional refractory period of papillary muscles, but exerted no effect on the excitability. The automaticity of papillary muscles was decreased when the concentration of T reached 7.5 mM.

KEY WORDS thioproline; isoproterenol; $CaCl_2$; verapamil; papillary muscles; arrhythmia