

粉防己碱对豚鼠左心房正性梯级现象和静息后增强效应的影响

王 纲、程 斌、宗贤刚、方达超、江明性 (同济医科大学药理教研室, 汉口 430033)

提要 粉防己碱(Tet)0.32 mmol/L 和维拉帕米(Ver) 30 μ mol/L 可翻转豚鼠左心房正性梯级现象;高 K^+ (20 mmol/L)使膜部分除极后,两药的翻转作用更明显.普萘洛尔(Pro)无此作用. Tet 0.32 mmol/L 还可明显抑制左心房静息后增强效应, 给药 20 min 后使其减少 2.8 ± 0.3 g ($p < 0.01$). 结果提示, Tet 的负性肌力作用除了与抑制外钙流入胞内有关外, 还与减少胞内钙的释放有关.

关键词 粉防己碱; 维拉帕米; 普萘洛尔; 异丙肾上腺素; 心肌收缩; 细胞内钙

粉防己碱(Tet)对猫心乳头状肌具有负性肌力作用, 并引起兴奋-收缩脱耦联^(1,2). Tet 能明显缩短豚鼠心乳头状肌的 APD, 但不影响 APA, 抑制高钾去极后的慢反应电位⁽³⁾. Tet 的这些作用与钙拮抗剂维拉帕米(Ver)相同.

由于钙拮抗剂的负性肌力作用常表现为频率依赖性和电位依赖性⁽⁴⁾, 本文目的是观察 Tet 是否也具有上述特性. 本文还观察了 Tet 对心肌收缩的静息后增强效应的影响, 以探讨 Tet 负性肌力作用的机理.

材 料 与 方 法

豚鼠, 体重 $340 \pm SD 35$ g, ♀♂兼用, 击昏放血后取出心脏, 分离出左心房, 其一端与肌电换能器相连, 另一端固定在通气钩上, 用 Tyrode's 液灌流, $36 \pm 0.5^\circ C$. Tyrode's 液成份如下(mmol/L): NaCl 136.7, KCl 5.4, CaCl₂ 1.8, MgCl₂ 1.05, NaHCO₃ 11.9, NaH₂PO₄ 11, Glucose 5.5, pH 7.2-7.4. 通 95% O₂ + 5% CO₂. 心肌静息张力调到 0.5 g 后, 刺激器

(YSD-4 型生理药理多用仪)经针形电极输出方波(波宽 3 ms, 频率 0.5 Hz, 120% 阈电压)驱动左心房收缩, 四笔记录仪(日本光电产)记录收缩力(F_c)及最大张力发展速度($\pm dT/dt_{max}$), 并用 SBR-1 型双线示波器监视。

粉防己碱(tetrandrine, Tet), 粉剂, 浙江金华制药厂生产; 维拉帕米(verapamil, Ver), 5 mg/2 ml, 上海第十制药厂生产; 普萘洛尔, (propranolol, Pro), 10 mg/5 ml, 北京制药厂生产; 异丙肾上腺素(isoprenaline, Iso), 1 mg/2 ml, 北京制药厂生产。

阶梯现象 心肌标本在上述条件下平衡 45-60 min 后按以下顺序改变刺激频率: 0.5, 1, 2, 4, 8 Hz, 再回至 0.5 Hz。当以上各刺激频率驱动的心房收缩达稳态后, 再转向下一刺激频率, 整个过程可在 3 min 内完成。不论对照组或给药组, 各频率驱动下所记录的 F_c 用 g 表示, 其变化结果与变频前初始结果进行 t 检验。

观察高 K^+ (20 mmol/L) 状态下药对阶梯现象影响时, 均加入 Iso 2 μ mol/L, 以诱发左心房肌持续恒定的收缩⁽⁶⁾。

静息后增强效应(PRP) 电刺激驱动左心房收缩(波宽 3 ms, 频率 1 Hz, 150% 阈电压), 平衡 45 min 后, 停止刺激 30 s, 然后恢复电刺激, 此时第一个刺激脉冲驱动的第一个收缩幅度最大, 称为 PRP。PRP 代表着 Ca^{2+} 从心肌细胞内钙库释放动员的情况⁽⁵⁾。在测定 PRP 同时, 也测定心肌的 F_c , 均用 g 表示两者大小, 并将给药前后 PRP 及 F_c 的变化值进行 t 检查。

结 果

翻转心房肌的正性梯级现象 在对照组, 当电刺激频率增加时, 左心房的 F_c 随之呈阶梯状增强, 表现正性梯级现象, 而当刺激频率调回到 0.5 Hz 时, F_c 的幅度也恢复到起始值, 上述变化程度在灌流营养液中 K^+ 浓度为 5.4 和 20 mmol/L 时, 都基本相同(图 1)。

在给药组, 给 Tet 0.32 mmol/L 5 min 后(此 5 min 内持续 0.5 Hz 电刺激)增加电刺激

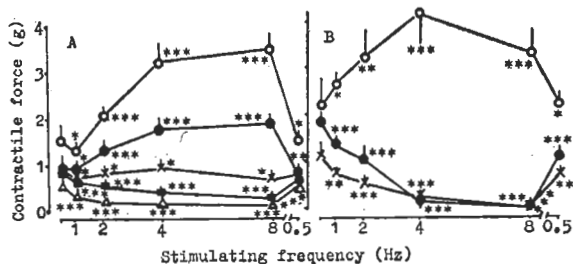


Fig 1. Contractile force and driven frequency in absence and presence of tetrandrine (Tet), verapamil (Ver) and propranolol (pro) with $(K^+)_o$ 5.4 and 20 mmol/L in isolated guinea pig left atria. **A.** With $(K^+)_o$ 5.4 mmol/L, the positive staircase phenomena were seen in absence of the drugs (\circ , $n=6$). Tet (0.32 mmol/L, \blacksquare) and Ver (30 μ mol/L, \triangle) inverted the phenomena ($n=5$), but Tet did not show such effect when the preparation rest after Tet (\times , $n=5$). Pro (12 μ mol/L) could not invert the phenomena (\bullet , $n=6$). **B.** With $(K^+)_o$ 20 mmol/L, the positive staircase phenomena were seen in absence of the drugs (\circ , $n=5$). Tet (0.32 mmol/L, \bullet) and Ver (30 μ mol/L, \times) inverted the phenomena to negative ones ($n=5$). $\bar{x} \pm SD$. * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$, vs initial amplitude.

频率, 左心房肌的 F_c 幅度则随之减弱, 但当刺激频率调回到 0.5 Hz 时, F_c 可恢复到原水平的 69%。Tet 的以上效应为负性梯级现象。给 Ver (30 μ mol/L) 5 min 后(此 5 min 内持续 0.5 Hz 刺激), 重复上述过程, 同样表现为负性梯级效应, Ver 的这一作用与文献(6)报道一致。

分别给上述剂量的 Tet 和 Ver 5 min, 此 5 min 内不给予任何电刺激, 然后增加刺激频率, 虽 Ver 仍可表现出如前同样程度的负性梯级效应, 但是 Tet 却不能明显翻转心房肌的正性梯级现象。

给予 Pro(12 μ mol/L) 5 min 后, 虽心房肌的 F_c 幅度被减弱, 但 F_c 仍随刺激频率的增加而加大, 不表现为负性梯级现象(图 1)。

当灌流液中 K^+ 浓度提高到 20 mmol/L 时, 心肌细胞膜部分去极化, 重复变频过程,

上述剂量的 Tet 或 Ver 可引起更为明显的负性梯级现象。

影响 PRP 的作用 观察给药 20 min 内, Tet 和 Ver 对左心房 PRP 和 F_c 的影响。给 Tet 0.32 mmol/L 10 min 后, PRP 明显减弱, 10 min 时减少了 1.16 ± 0.2 g, 20 min 时减少了 2.8 ± 0.3 g, p 值均 < 0.01 ; 给 Ver 30 μ mol/L 后 20 min 时, PRP 减弱了仅 1.2 ± 0.5 g, $p > 0.05$ 。给 Tet 和 Ver 20 min 时, 左心房的 F_c 分别减小了 1.2 ± 0.2 g 和 1.8 ± 0.4 g, 下降了 80 和 86%, p 值均 < 0.01 (图 2)。

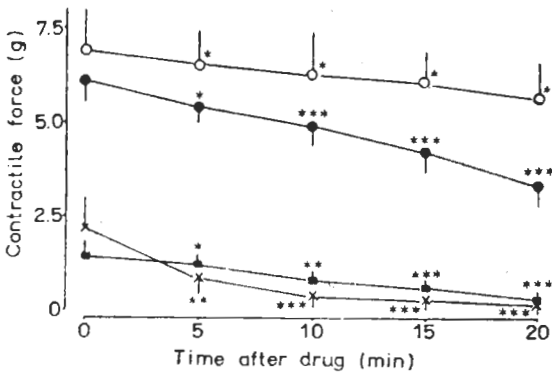


Fig 2. Effects of Tet (0.32 mmol/L) and Ver (30 μ mol/L) on post-rest potentiation (\bullet , \circ) and concomitantly on contractile force (\times , \blacksquare) in isolated guinea pig left atria ($n = 5$). $\bar{x} \pm SD$. * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$ vs the amplitudes before drugs.

讨 论

Tet 与 Ver 一样, 能翻转豚鼠左心房肌的正性梯级现象, 表现负性梯级作用, 即刺激的频率越高, Tet 和 Ver 的负性肌力作用越明显, 提示两药的作用具有频率依赖性, 或使用依赖性。迄今所发现的 Ca^{2+} 拮抗剂的负性肌力作用都表现有程度不同的使用依赖性, 其机理被认为是: 1. 被药物作用后的慢通道在低频刺激下易恢复其功能; 2. 药物对慢通道的结合, 阻断作用仅在该通道处于激活状态下才能完成⁽⁴⁾。

本文将灌流营养液中 K^+ 浓度提高至

20 mmol/L 后, 使心房肌细胞膜部分去极化⁽⁶⁾, Tet 和 Ver 表现出更明显的负性梯级效应, 提示 Tet 和 Ver 的负性肌力作用除具有使用依赖性外, 还有依膜电位的特性。

β 受体阻断剂 Pro 虽有负性肌力作用, 但不能取消或翻转心肌正性梯级现象, 说明 Tet 与 Pro 的作用机理不一样。

有人推测, Ver 的负性肌力作用呈频率依赖性的机理, 除了与它直接阻滞慢通道外, 还与其干扰心肌表面 Ca^{2+} 结合过程, 降低结合 Ca 数量有关⁽⁷⁾。本文结果表明 Ver 的负性梯级效应, 不管是给药后至改变刺激频率前的 5 min 内有无电刺激存在, 均明显表现出来, 这符合上述推论。而 Tet 的负性梯级效应则仅在给药后 5 min 内有持续电刺激时才明显表现出来, 提示 Ver 与 Tet 两药的抗钙作用方式不尽相同。

本文实验中所给 Tet 和 Ver 的剂量虽不一样。但两药对左心房肌 F_c 的抑制程度相近, 给药后 20 min 时, 它们分别使 F_c 减少了 80 和 86%, 然而, Tet 也同时明显抑制左心房肌 PRP, Ver 则对此无明显抑制作用。说明 Tet 还具有减弱心肌细胞内钙动员、释放的作用, 可能是 Tet 负性肌力作用机理之一。

参 考 文 献

- 1 方达超、姚伟星、曲玲、江明性. 粉防己碱对猫心乳头肌的作用. 中国药理学报 1981; 2: 163
- 2 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. 同上 1982; 3: 97
- 3 宗贤刚、金满文、夏国瑾、方达超、江明性. 粉防己碱对豚鼠心乳头肌动作电位和收缩力的影响. 同上 1983; 4: 258
- 4 Sperelakis N. Properties of calcium-dependent slow action potentials: their possible role in arrhythmias. In: Opie LH, ed. *Calcium antagonists and cardiovascular disease*. 1st ed. NY: Raven Press, 1984: 277-91. (Katz AM, ed. *Perspective in cardiovascular research*; vol 9)
- 5 Shaffer JE. Inotropic and chronotropic activity of berberine on isolated guinea pig atria.

J Cardiovasc Pharmacol 1985; 7 : 307
 6 Molyvdas PA, Sperelakis N. Comparison of effects of several calcium antagonistic drugs on the electrical activity of guinea pig Purkinje

fibers. *Eur J Pharmacol* 1983; 88 : 205
 7 Fleckenstein A. *Calcium antagonism in heart and smooth muscle*. 1st ed. NY: Wiley-Interscience, 1982 : 64-76

Acta Pharmacologica Sinica 1987 Nov; 8 (6) : 522-525

Effects of tetrandrine on positive staircase phenomena and post-rest potentiation of contraction of isolated guinea pig left atrium

WANG Gang, CHENG Bin, ZONG Xian-Gang, FANG Da-Chao, JIANG Ming-Xing
 (Department of Pharmacology, Tongji Medical University, Hankou 430033)

ABSTRACT Tetrandrine (Tet) 0.32 mmol/L and verapamil (Ver) 30 μ mol/L inversed positive staircase phenomena of contraction in left atrium of guinea pig. After the preparation was partially depolarized with K^+ 20 mmol/L, such effect of Tet and Ver became much greater. Propranolol could not inverse the positive staircase phenomena. In addition, after the treatment of Tet 0.32 mmol/L for 20 min the post-rest potentiation of myocardial contraction in the left

atrium was depressed by 2.8 ± 0.3 g ($p < 0.01$). The results suggest that the negative inotropism of Tet are related not only to the inhibition of Ca^{2+} influx to the cells, but also to the decrease of the intracellular Ca^{2+} release.

KEY WORDS tetrandrine; verapamil; propranolol; isoproterenol; myocardial contraction; intracellular calcium