

中国药理学报 1986年9月; 7(5): 435-438

L-缬氨酰-L-缬氨酸酐对血液灌流犬离体窦房结和乳头状肌的作用

王义雄、苗小春 (北京制药工业研究所药理室, 北京 100020)

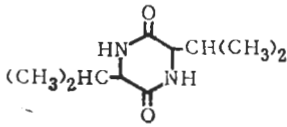
提要 用供血犬的血灌流离体犬的窦房结和乳头状肌。ia L-缬氨酰-L-缬氨酸酐(L-VVA) 0.3-10 μg ,

对窦房率, 心房肌及乳头状肌收缩力均有抑制作用, 其作用随着剂量的增加而增强。其拮抗异丙肾上腺素(Iso)的作用和普萘洛尔(Pro)相似。

1985年1月28日收稿 1986年3月14日修回
本文曾在第三届全国药理学学术会议上宣读(1984年9月, 九江)

关键词 L-缬氨酰-L-缬氨酸酐; 普萘洛尔; 异丙肾上腺素; 窦房结; 乳头状肌; 心肌收缩; 心率

天南星科植物掌叶半夏(*Pinellia pedatisecta* Schott) 的块茎是常用中药天南星的重要药材之一。L-缬氨酸-L-缬氨酸酐(L-valyl-valine anhydride, L-VVA)是从掌叶半夏氯仿提取部分,经柱层析分离而得的生物碱,该化合物从川芎中亦曾获得⁽¹⁾,现已由本所植化室合成。其结构如下:



L-valyl-valine anhydride (L-VVA)

L-缬氨酸-L-缬氨酸酐对心血管方面的作用尚未见报道。本研究在血液灌流犬离体心脏标本上首次发现 L-VVA 具有心脏生理活性。

材料和方法⁽²⁻⁴⁾

犬 5 只, ♀♂兼用, 体重 $10.9 \pm \text{SD } 1.2$ kg. iv 戊巴比妥钠 30 mg/kg 麻醉, iv 肝素钠 500 IU/kg 后, 颈总动脉放血至濒死状态, 取出心脏, 置于 $4-6^\circ\text{C}$ 的 Tyrode 液中。另 5 只犬, ♀♂兼用, 体重 15.3 ± 1.2 kg, iv 戊巴比妥钠 30 mg/kg 麻醉, iv 肝素钠 1000 IU/kg 抗凝。实验过程中用微量输液泵(WSQ-A)恒速静脉输注维持剂量的戊巴比妥钠 4 mg/kg/h 和肝素钠 100 IU/kg/h, 气管插管, 行人工呼吸。从供血犬颈总动脉引流血液, 经双路蠕动泵(SHR-1)分别输入窦房结动脉(sinus node artery, SNA)和前中隔动脉(anterior septal artery, ASA)恒速灌流右心房和前乳头状肌标本。与灌流回路平行设置 Starling 空气阻力装置, 保持灌注压恒定在 13.33 kPa(100 mm Hg)从灌流标本来的静脉血及通过 Starling 空气阻力装置的血液, 收集于血液槽内, 而后返回至供血犬的颈静脉。标本放置于与循环恒温水浴装置相连接的双层玻璃浴槽内, 37°C 恒温。使用力位移换能器测定右心房肌和乳头状肌的张力, 静止张力为 1.5 g。用双极铂金电极刺激乳头状肌中隔端(刺激电压为阈值的 1.2 倍, 刺激频率

2 Hz, 起搏频率 120 bpm,) 用电磁流量计测定 ASA 的血流量。用微量注射器经动脉注入 0.6-20 μl 。药物对心房肌及乳头状肌的作用, 以给药前后张力变化的%表示, 对窦房节律数及冠脉血流量的作用, 以给药前后绝对值的变化表示, 取给药后效应峰值与给药前相比较, 进行 t 测验。

在 3 只心房标本上观察了 L-VVA 拮抗异丙肾上腺素(Iso)的作用, 并与普萘洛尔(Pro)相比较。

配制 L-VVA 溶液时加少许冰醋酸, 加热溶解, 用生理盐水稀释, 用 0.1 N NaOH 调 pH 至 6, 以 pH 6 的生理盐水作对照。

结 果

L-VVA 及 Pro 对窦房率, 冠脉血流量, 心房肌及乳头状肌收缩力的作用 在 5 个窦房结和 5 条乳头状肌标本上, 分别经 SNA 和 ASA 注入不同剂量(0.3, 1, 3, 10 μg)的 L-VVA 和 Pro 均引起负性变时和负性肌力作用, 随着剂量增加反应增强(表 1, 图 1 和 2), 作用峰值均发生于给药后 30 s, 上述剂量的 L-VVA 和 Pro 对 ASA 的流量均无明显影响($p > 0.05$)见表 1。

用相当于 10 μg L-VVA 容量的对照液, 分

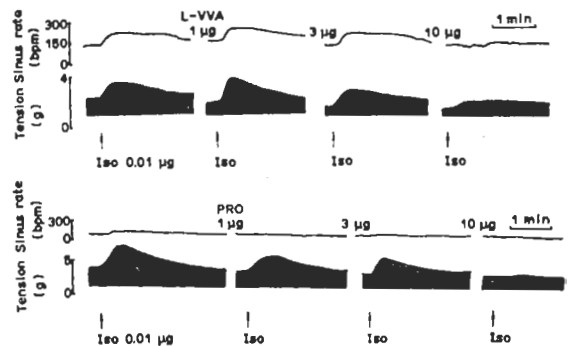


Fig 1. Effects of ia L-valyl-valine anhydride (L-VVA) 0.3, 1, 3, 10 μg on sinus rate, atrial muscle contractile force in isolated and blood-perfused canine sinoatrial node preparations

Tab 1. Effects of ia L-valyl-valine anhydride and propranolol on sinus rate, coronary blood flow, atrial contractile and papillary muscular contractile force in the isolated SA node and papillary muscle preparations of 5 dogs. $\bar{x} \pm SD$. Compared with those before ia, * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$

Drugs	Doses (μg)	Sinus rate (bpm)		Coronary blood flow (ml/min)		Contractile force (%)			
		Before	After	Before	After	Atrium		Papillary muscle	
						Before	After	Before	After
L-VVA	0.3	104 \pm 20	104 \pm 20*	6.2 \pm 2.8	6.3 \pm 2.8*	2.4 \pm 0.4	2.3 \pm 0.4*	1.4 \pm 0.7	1.2 \pm 0.6**
	1	110 \pm 17	108 \pm 19*	5.3 \pm 2.9	5.4 \pm 3.0*	2.5 \pm 0.7	2.2 \pm 0.9*	1.3 \pm 0.7	1.1 \pm 0.6***
	3	119 \pm 28	109 \pm 27**	6.1 \pm 2.4	6.2 \pm 2.4*	2.2 \pm 0.8	1.5 \pm 0.7***	1.3 \pm 0.7	1.0 \pm 0.7***
	10	113 \pm 28	73 \pm 42**	5.7 \pm 2.3	6.4 \pm 2.4*	2.3 \pm 1.0	1.2 \pm 0.6***	1.2 \pm 0.6	0.8 \pm 0.4***
Propranolol	0.3	109 \pm 13	102 \pm 15**	6.0 \pm 2.0	5.9 \pm 1.9*	1.9 \pm 0.8	1.8 \pm 0.2**	2.7 \pm 0.5	2.4 \pm 0.6*
	1	109 \pm 17	98 \pm 19***	5.0 \pm 1.7	4.9 \pm 1.7*	1.9 \pm 0.8	1.7 \pm 0.7**	2.6 \pm 0.4	2.2 \pm 0.6**
	3	103 \pm 20	89 \pm 17***	5.5 \pm 1.7	5.2 \pm 1.7*	1.9 \pm 0.8	1.7 \pm 0.8**	2.5 \pm 0.5	2.0 \pm 0.6**
	10	106 \pm 21	86 \pm 18***	6.0 \pm 1.8	5.8 \pm 2.1*	2.2 \pm 1.0	1.8 \pm 0.8***	2.5 \pm 0.5	2.0 \pm 0.7**
NS(pH 6)	20(μl)	119 \pm 13	119 \pm 13*	5.0 \pm 1.8	5.0 \pm 1.8*	2.0 \pm 0.8	1.9 \pm 0.8*	1.5 \pm 0.8	1.4 \pm 0.7*

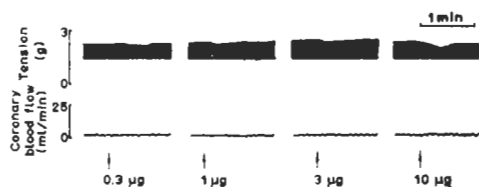


Fig 2. Effects of ia L-valyl-valine anhydride 0.3, 1, 3, 10 μg on papillary muscle contractile force and coronary blood flow in isolated and blood-perfused canine papillary muscle preparations.

别经 SNA 及 ASA 注入后, 上述指标均无明显变化($p > 0.05$)见表 1。

L-VVA 及 Pro 拮抗 Iso 的作用 在 3 个窦房结标本上, 经 SNA 注入 Iso 0.01 μg 引起正性变时和正性肌力作用, 待反应基本恢复后, 经 SNA 分别注入不同剂量的 L-VVA 及 Pro (0.3, 1, 3, 10 μg), 作用 1 min 再经 SNA 注入 Iso 0.01 μg , L-VVA 3 μg 和 Pro 1 μg 部分阻断 Iso 引起的正性变时和正性肌力作用, L-VVA 10 μg 和 Pro 10 μg 则几乎完全阻断(见图 3)

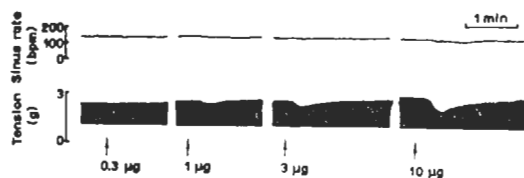


Fig 3. L-valyl-valine anhydride and propranolol antagonized positive chronotropic and inotropic effects of isoprenaline (0.01 μg ia) in isolated and blood-perfused canine sinoatrial node preparations

讨 论

在供血犬血液灌流离体犬窦房结和乳头状肌标本上, L-VVA 引起负性变时和负性肌力作用, 其拮抗 Iso 的作用与 Pro 相似。

本研究采用恒速恒压血液灌流离体窦房结和乳头状肌标本的方法, 其优点是更接近于在体心脏的生理状态, 克服了用生理溶液灌流离体心脏标本的缺点。此方法既不受反射影响, 也不受血压波动及静脉回流量变化等因素的影响, 在较长时间内(5 h 以上), 能够保持较稳

定的窦房率数, 心房肌和乳头状肌收缩力, 多次给药仍能保持标本良好的反应性。此外, 只需从动脉注入微量药物, 就能观察到药物对上述指标的作用, 是从天然药物中寻找对心血管有效化学成分的较满意的实验方法。

参 考 文 献

- 1 曹凤银、刘文心、温月笙、贺庄容、秦文娟。川芎化学成分的研究 中草药 1983; 14 : 241
- 2 Endoh M, Hashimoto K. Pharmacological evidence of autonomic nerve activities in

- canine papillary muscle. *Am J Physiol* 1970; 218 : 1459
- 3 Kubota K, Hashimoto K. Selective stimulation of the parasympathetic preganglionic nerve fibres in the excised and blood-perfused SA node preparation of the dog. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1973; 278 : 135
- 4 Hashimoto K, Kimura T, Yabuuchi Y. Comparison of newly synthesized β -adrenergic blockers, OPC 1085 and SQ 11725, with pindolol and propranolol in the blood-perfused canine SA [node and papillary muscle preparations. *Jpn J Pharmacol* 1976; 26 : 504

Acta Pharmacologica Sinica 1986 Sep; 7 (5) : 435-438

Effects of L-valyl-valine anhydride on the blood-perfused canine sinoatrial node and papillary muscle

WANG Yi-xiong, MIAO Xiao-chun

(Dept Pharmacology, Beijing Inst Pharmaceutical Industry, Beijing 100020)

ABSTRACT Experiments were conducted on the canine sinoatrial node and the papillary muscle preparation perfused with the arterial blood from the donor dog through the cannulated sinus node artery and the anterior septal artery. L-valyl-valine anhydride 0.3, 1, 3, 10 μg ia decreased sinus rate 0, 2 ± 2 , 10 ± 6 , 21 ± 12 beats/min, the atrial muscle contractile force 4 ± 5 , 16 ± 20 , 33 ± 8 , $49 \pm 9\%$ and papillary

muscle contractile force 9 ± 4 , 12 ± 4 , 17 ± 10 , $32 \pm 25\%$, respectively. The coronary blood flow did not change significantly. These antagonistic effects on isoproterenol are similar to those on propranolol.

KEY WORDS L-valyl-valine anhydride; propranolol; isoproterenol; sinoatrial node; papillary muscle; myocardial contraction; heart rate