

蝙蝠葛碱对心肌收缩力与冠脉循环的影响

朱接全、贾莉芳¹、晏鸿雯²、胡崇家 (同济医科大学临床药理研究室, 汉口 430033)

提要 蝙蝠葛碱(Dau)和硝苯啶(Nif)均增加大鼠离体心脏冠脉流量和减弱心肌收缩力, Dau明显减慢心率, Nif无减慢作用。用⁸⁶RbCl测定小鼠心肌血流量。ip Dau 50 mg/kg, Ver 7.5 mg/kg, CaCl₂ 300 mg/kg, sc

Iso 2.5 mg/kg均使心肌血流量显著增加, 而ip Pro 30 mg/kg使之降低。Pro和Ver均可对抗Iso和CaCl₂增加血流量的作用, 而Dau只对抗CaCl₂, 不对抗Iso的作用。

1985年5月6日收稿 1986年2月17日修回

¹ 同济医科大学药理教研室

² 武汉冶金医学专科学校

关键词 蝙蝠葛碱; 硝苯啶; 维拉帕米; 普萘洛尔; 异丙肾上腺素; 心肌收缩; 冠脉循环; [⁸⁶Rb]氯化铷

蝙蝠葛碱(dauricine, Dau)具有扩张血管⁽¹⁾, 降压⁽²⁾和抗心律失常作用^(3,4), 抑制心肌的电-收缩活动, 减弱心肌收缩力, 其作用与阻滞 Na^+ , Ca^{++} 内流有关⁽⁵⁾。本文进一步研究 Dau 对离体大白鼠心脏冠脉流量, 心肌收缩力及心率的影响, 用 $^{86}\text{RbCl}$ 示踪的方法观察 Dau 对心肌血流量的影响, 并与维拉帕米(Ver)和普萘洛尔(Pro)比较, 以进一步阐明 Dau 的作用和机理。

方 法

Dau 和 Nif 对离体大鼠心脏冠脉流量, 心肌收缩力和心率的影响 取体重为 $275 \pm \text{SD}$ 16 g 的大鼠, ♀♂不拘。ip 10%乌拉坦 0.8-1 g/kg 麻醉, iv 肝素 1000 IU/kg 后, 开胸取出心脏, 行 Langendorff 法灌流, 从接近心脏之橡皮管处分别给予生理盐水(NS), Dau 0.8 $\mu\text{mol/L}$, 4 $\mu\text{mol/L}$, Nif 0.025 $\mu\text{mol/L}$, 给药后 1, 2.5, 5, 7.5, 10, 15, 20 min 时, 分别用量筒收集 1 min 的冠脉流量, 用 XWT-200 型自动平衡记录仪记录心肌收缩幅度(mm)和心率, 比较给药后冠脉流量, 心率和心肌收缩幅度的变化。

氟碳(fluorocarbon, FC)可提高溶液对氧的溶解度, 具有良好的载氧能力, 用于离体器官灌流明显优于一般电解质溶液^(6,7)。为了提高灌流液的氧分压(pO_2)排除心肌供应不足对结果的影响, 我们在 Tyrode's 液中加入 2% FC(全氟三丙胺+全氟萘烷), 以 95% O_2 + 5% CO_2 饱和, pH 值为 7.35-7.45, 温度 37°C。

Dau 对小鼠心肌血流量的影响 取体重为 $20 \pm \text{SD}$ 2 g 的小鼠, 以♀为主, 共分为 11 组, 各组分别为 8-19 只不等, A-C 组单独 ip Dau 50 mg/kg, Ver 7.5 mg/kg, Pro 30 mg/kg; D 和 E 组分别 ip Dau 和 Pro 10 min 后, sc 异丙肾上腺素(Iso)2.5 mg/kg; F 组 sc Iso; G 组 sc NS; H 和 I 组分别 ip Ver 或 Dau 10 min 后, 再 ip CaCl_2 300 mg/kg; J 组 ip CaCl_2 ; K 组 ip NS, 均在给药后 30 min 时自尾静脉

iv $^{86}\text{RbCl}$ 0.1 ml(8.5-12.5 kBq), 5 s 内注完, 注完后 30 s 内断头处死, 立即取出心脏, 将其纵横切成 4 块, 用清水漂洗 3 次, 除去残留的血液, 然后放入盛有 1 ml 蒸馏水的玻璃小试管内, 用 JHS-4 型自动定标器测量 $^{86}\text{RbCl}$ 的 γ 射线强度, 时间为 1 min。以每个心脏测量的放射性占注入总放射性强度的%(即心肌对 $^{86}\text{RbCl}$ 的摄取率)为指标, 与对照组比较, 观察心肌血流量的变化。

结 果

Dau 和 Nif 对离体大鼠心脏冠脉流量、心肌收缩力和 HR 的影响 给 Dau 0.8 $\mu\text{mol/L}$, 4 $\mu\text{mol/L}$; Nif 0.025 $\mu\text{mol/L}$ 和 NS 前, 冠脉流量分别为 5.6, 5.5, 5.4 和 5.6 ml/min, 给药后冠脉流量明显增加, 2.5 min 时达到高峰(图 1), 与给药前比较, 分别增加 20 ± 2 , 42 ± 11 和 $78 \pm 5\%$, 以后逐渐下降, 在给药后 20 min 时, 仍有显著差异。

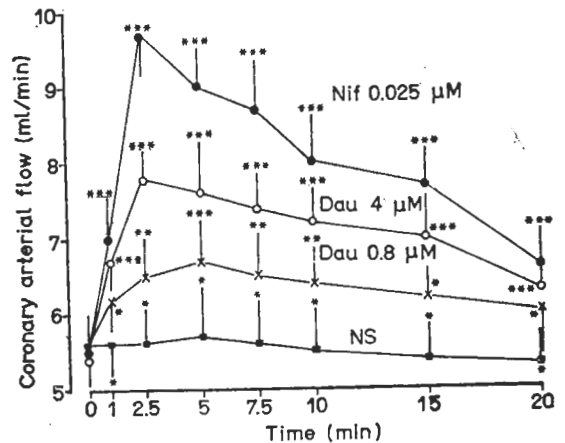


Fig 1. Effects of nifedipine 0.025 $\mu\text{mol/L}$ ($n=6$), dauricine 4 $\mu\text{mol/L}$ ($n=7$), dauricine 0.8 $\mu\text{mol/L}$ ($n=6$) and normal saline (NS) on coronary arterial flow of isolated rat hearts. $\bar{x} \pm \text{SD}$ * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$

两药明显抑制心肌收缩力(见表 1)。与给药前比较, Dau 0.8 和 4 $\mu\text{mol/L}$ 分别使心肌收缩幅度降低 27 ± 23 和 $52 \pm 17\%$, Nif 使之降低 $38 \pm 20\%$ 。

Tab 1. Effects of dauricine and nifedipine on cardiac contraction amplitude (mm) in isolated hearts of rats. Number of rats in parentheses. $\bar{x} \pm SD$. * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$

Time (min)	Saline	Dauricine		Nifedipine
	(7)	0.8 $\mu\text{mol/L}$ (6)	4 $\mu\text{mol/L}$ (7)	0.025 $\mu\text{mol/L}$ (6)
0	37 \pm 3	32 \pm 4	31 \pm 9	29 \pm 2
1	38 \pm 3*	29 \pm 2*	23 \pm 8*	24 \pm 6*
2.5	38 \pm 3*	24 \pm 7*	20 \pm 9*	22 \pm 8*
5	38 \pm 3*	23 \pm 7*	17 \pm 10**	19 \pm 7*
7.5	38 \pm 3*	25 \pm 10*	16 \pm 9**	18 \pm 6**
10	37 \pm 2*	26 \pm 10*	16 \pm 9**	16 \pm 6**
15	36 \pm 2*	28 \pm 9*	14 \pm 5**	17 \pm 8**
20	37 \pm 3*	29 \pm 9*	14 \pm 5**	21 \pm 11*

Dau 和 Nif 均可使 HR 减慢(见表 2)。与给药前比较, Dau 分别使 HR 减慢 38 \pm 9 和 52 \pm 6%, Nif 虽也使心率减慢, 但差异无显著性。

Tab 2. Effect of dauricine and nifedipine on heart rate (beat/min) in isolated hearts of rats. Number of rats in parentheses. $\bar{x} \pm SD$. * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$ *** $p < 0.01$

Time (min)	Saline	Dauricine		Nifedipine
	(7)	0.8 $\mu\text{mol/L}$ (6)	4 $\mu\text{mol/L}$ (7)	0.025 $\mu\text{mol/L}$ (6)
0	259 \pm 81	256 \pm 72	272 \pm 67	235 \pm 83
1	257 \pm 80*	216 \pm 58*	199 \pm 58***	225 \pm 64*
2.5	261 \pm 82*	177 \pm 38***	183 \pm 62***	226 \pm 69*
5	261 \pm 82*	167 \pm 33***	168 \pm 53***	221 \pm 74*
7.5	261 \pm 82*	159 \pm 23***	143 \pm 21***	225 \pm 72*
10	261 \pm 82*	161 \pm 25***	141 \pm 18***	219 \pm 65*
15	264 \pm 81*	161 \pm 25***	136 \pm 25***	203 \pm 56*
20	252 \pm 91*	163 \pm 25***	130 \pm 16***	169 \pm 66*

Dau 对小鼠心肌血流量的影响 ip NS, Dau, Ver, CaCl_2 和 sc Iso 后, 小鼠心肌对 $^{86}\text{RbCl}$ 的摄取率分别为 2.06 \pm 0.3, 2.40 \pm 0.19, 2.40 \pm 0.22, 2.95 \pm 0.42 和 3.0 \pm 0.4%, 与 NS 组比较, 分别增加 17 \pm 9, 17 \pm

11, 43 \pm 20 和 45 \pm 19%。给 Pro 后, 摄取率为 1.65 \pm 0.30%, 较对照组降低 20 \pm 14%, 均具有显著性差异(图 2)。

将 Iso 与 Pro 或 Dau 合用时, 摄取率分别为 1.44 \pm 0.23 和 3.19 \pm 0.34%。 CaCl_2 分别与 Ver 或 Dau 合用时, 摄取率分别为 2.4 \pm 0.32 和 2 \pm 0.09%。分别与单独使用 Iso 或 CaCl_2 组比较, Pro 可翻转 Iso 所引起的 $^{86}\text{RbCl}$ 摄取率增加, 而 Dau 则不影响 Iso 的作用, 但可对抗由 CaCl_2 所致的摄取率增加(图 2)。

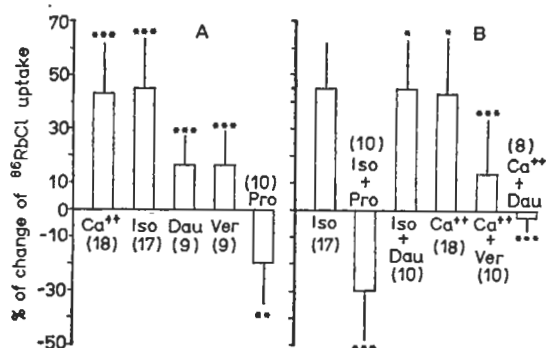


Fig 2. Effects of (A) ip dauricine, verapamil, CaCl_2 , propranolol and sc isoprenaline and (B) ip CaCl_2 after verapamil, dauricine and sc isoprenaline after propranolol, dauricine on $^{86}\text{RbCl}$ uptake in myocardium. Number of mice in parentheses. $\bar{x} \pm SD$, * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$

讨 论

结果表明, Dau 呈剂量依赖性抑制离体心脏收缩力, 减慢心率, 增加冠脉流量和整体动物心肌血流量。

Ca^{++} 是维持心肌功能必不可少的, 任何因素引起的心肌功能(收缩性)变化都与影响 Ca^{++} 有关⁽⁸⁾。Dau 可阻止心肌 Ca^{++} 跨膜转运, 对猫、豚鼠乳头状肌收缩力的抑制作用呈浓度依赖性^(5,9)。松弛血管平滑肌也与其抗钙作用有关而与 α 受体阻断和 β 受体兴奋无关⁽¹⁾。提示 Dau 抑制心脏收缩力, 增加冠脉流量与其抗钙作用有关。在本实验条件下, 已知的钙通道阻滞剂 Nif 与 Dau 具有类似的减弱心肌收缩力, 增加冠脉流量的作用, 结果与

文献(10,11)报道一致。另一方面, Dau 明显减慢 HR, Nif 虽也使 HR 减慢, 但无显著性, 提示 Dau 对心脏的作用与 Nif 不完全相同。

在整体情况下, Iso 和 Ver 分别通过兴奋心脏及冠状血管的 β 受体和抗钙作用使冠状血管扩张, CaCl_2 使心肌代谢活动加强, 使冠状血管短时扩张^(12,13), 它们均使心肌血流量增加。Pro 阻断心脏和血管的 β 受体, 使 α 受体的作用相对占优势, 引起冠状血管收缩, 心肌血流量减少。本实验证明 Pro 能完全对抗 Iso 增加心肌血流量的作用, 而 Dau 对其无影响, 提示 Dau 对 β 受体无阻断作用。另一方面, Dau 和 Ver 对抗 CaCl_2 的作用显然是抑制 Ca^{++} 内流的结果。

Dau 无论是单独使用还是与 Iso 或 CaCl_2 合用, 其作用均与已知的抗钙剂 Ver 相似而不同于 β 受体阻滞剂 Pro, 提示 Dau 增加冠脉流量和心肌血流量与其抗钙作用有关。

致谢 中国科学院上海有机化学研究所提供氟碳, 实验中承蒙夏国谨技师, 叶维新副教授给予帮助

参 考 文 献

- 1 陈淑华、胡崇家。山豆根碱对主动脉条的作用。中国药理学报 1982; 3 : 178
- 2 陈淑华、胡崇家。蝙蝠葛碱的降压作用及其机理分析。武汉医学院学报 1982; 3 : 75
- 3 Li GR, Hu CJ, Lu FH. Antagonistic effect of experimental arrhythmias. *J Trad Clin Med* 1984; 4 : 25

- 4 冯克燕、周际安、龚培力, 等。蝙蝠葛碱治疗心律失常的临床观察。中华心血管病杂志 1984; 12 : 265
- 5 李贵荣、方达超、胡崇家、吕富华。蝙蝠葛碱对异丙肾上腺素和 Ca^{2+} 量-效反应及猫乳头肌电-机械活动的影响。药理学报 1983; 18 : 660
- 6 Tomera JF, Geyer RP. Perfluorochemical perfusion of the rat heart: *in vivo* and *in vitro*. *J Mol Cell Cardiol* 1982; 14 : 573
- 7 Kanter KR, Jaffin JH, Ehrlichman RJ, et al. Superiority of perfluorocarbon cardioplegia over blood or crystalloid cardioplegia. *Circulation* 1981; 64 (suppl 2) : 75
- 8 Dhara NS, Pierce GN, Panagia V, et al. Calcium movements in relations to heart function. *Basic Res Cardiol* 1982; 77 : 117
- 9 宗贤刚、金满文、赵定媛, 等。山豆根碱对豚鼠心肌电及机械活动的影响。中国药理学报 1985; 6 : 30
- 10 Fleckenstein A, Tritthart H, Döring H-J, Byon KY. BAY a 1040 ein hochaktiver Ca^{++} -antagonistischer Inhibitor der elektro-mechanischen Koppelungsprozesse im Warmblüter-Myokard. *Arzneimittelforsch* 1972; 22 : 22
- 11 Grun G, Fleckenstein A. Die elektromechanische Entkoppelung der glatten Gefäßmuskulatur als Grundprinzip der Coronardilatation durch 4-(2'-Nitrophenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäure-dimethylester (BAY a 1040, Nifedipine). *Ibid* 1972; 22 : 334
- 12 Feinberg H, Boyd E, Katz LN. Calcium effect on performance of the heart. *Am J Physiol* 1962; 202 : 643
- 13 Pitt B, Sugishita Y, Gregg DE. Coronary hemodynamic effects of calcium in the unanesthetized dog. *Ibid* 1969; 216 : 1456

Acta Pharmacologica Sinica 1986 Nov; 7 (6) : 543-547

Effect of dauricine on myocardial contraction force and coronary circulation

ZHU Jie-quan, JIA Ju-fang¹, YAN Hong-wen², HU Chong-jia

(Dept Clinical Pharmacology, Tongji Medical University, Hankou 430033)

ABSTRACT In isolated rat hearts, dauricine (Dau) increased coronary arterial flow, inhibited myocardial contraction force and

slowed heart rate in a dose-dependent manner.

Effects of Dau, verapamil (Ver) and

propranolol (Pro) on myocardial blood flow of mice were studied by $^{86}\text{RbCl}$ -extraction method. Ip Dau 50 mg/kg, Ver 7.5 mg/kg increased the blood flow, whereas Pro 30 mg/kg decreased it. Pro counteracted the increase of myocardial blood flow by isopreterenol, while Dau did not. On the other hand, Dau and Ver markedly antagonized the increase of myocardial blood flow by CaCl_2 .

The results indicate that the effect of Dau on myocardial blood flow differs from

the β -receptor blocking agent Pro, but is similar to Ver and probably related to the antagonism to calcium.

KEY WORDS dauricine; nifedipine; verapamil; propranolol; isoproterenol; myocardial contraction; coronary circulation; $^{86}\text{rubidium}$ chloride

¹ Dept Pharmacology, Tong Ji Medical University, Hankou

² Medical School in wuhan Metallurgical Industry