

action of methylflavonolamine hydrochloride. *Ibid* 1987; 22 : 465

5 Zhang MS, Zhou EF. Methylflavonolamine hydrochloride inhibits contractions induced by noradrenaline, calcium and potassium in rabbit isolated aortic strips. *Br J Pharmacol* 1988; 94 : 1184

6 Wang YX, Yao XJ, Tan YH. Effects of berberine on physiologic properties of isolated guinea pig myocardium. *Acta Pharmacol Sin* 1987; 8 : 220

7 Pappano AJ. Calcium-dependent action potentials produced by catecholamines in guinea pig atrial muscle fibers depolarized by potassium. *Circ Res* 1970; 27 : 379

8 Reuter H, Scholz H. A study of the ion selectivity and the kinetic properties of the calcium dependent slow inward current in mammalian cardiac muscle. *J Physiol (Lond)* 1977; 264 : 17

9 Henry PD. Comparative pharmacology of calcium antagonists: nifedipine, verapamil and diltiazem. *Am J Cardiol* 1980; 46 : 1047

10 Sperelakis N. Effects of calcium slow channel blockers on the slow action potentials of cardiac muscle and vascular smooth muscle. In: Sperelakis N, ed *Calcium antagonists*. Boston : Martinus Nijhoff Publ, 1984 : 21-9

11 Fleckenstein A. *Calcium antagonism in heart and smooth muscle*. NY: A Wiley Interscience Publ, 1983: 1-4, 57-64

中国药理学报 *Acta Pharmacologica Sinica* 1990 May; 11 (3) : 235-238

前胡丙素对离体豚鼠心房及人体心肌顺应性的影响

吴欣¹、饶曼人 (南京医学院心血管药理研究室, 南京 210005, 中国)

Effects of praeruptorin C on isolated guinea pig atrium and myocardial compliance in patients

WU Xin¹, RAO Man-Ren
(Department of Cardiovascular Pharmacology, Nanjing Medical College, Nanjing 210005, China)

ABSTRACT Praeruptorin C (Pra-C, 2-methyl-, 10-(acetyloxy)-9,10-dihydro-8,8-dimethyl-2-oxo-2H, 8H-benzo[1,2-b:3,4-b'] dipyran-9-ol ester of 2-butenic acid) was first isolated by Chinese researcher. Pra-C 10 μmol/L reduced automatic rhythm and positive chronotropic effects of CaCl₂ in right atrium. Its antagonistic effects on isoproterenol-mediated increase in beat rate were non-competitive with a pD'₂ of 4.8. Pra-C 5-50 μmol/L shortened functional refractory period with little effects on the excitability and epinephrine-induced ectopic automaticity. Modification of myocardial compliance during 2 wk oral Pra-C therapy in patients with

hypertrophic cardiomyopathy was also investigated.

KEY WORDS coumarins; heart atrium; heart rate; myocardial contraction; neurologic refractory period

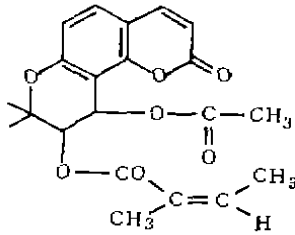
提要 前胡丙素(Pra-C)明显抑制离体豚鼠心房的自律性及 CaCl₂ 的正性频率作用; 抑制左房收缩力的 IC₅₀ 值为 49 μmol/L; 缩短功能性不应期; 对左房兴奋性、肾上腺素诱发的异位自律性无影响, Pra-C 对异丙肾上腺素的正性频率作用, 表现为非竞争性拮抗, pD'₂ = 4.8. 临床研究显示 Pra-C 治疗 2 wk 后, 肥厚性心肌病患者心肌顺应性有一定改善.

关键词 香豆素; 心房; 心率; 心肌收缩; 神经性不应期

前胡丙素(praeruptorin C, Pra-C)的化学名是 10-乙酰氧基-9,10-二羟基-8,8-二甲基-2-氧代 2H, 8H-苯并[1,2-b: 3,4-b']二吡喃-9-醇-2-甲基-2-丁烯酸酯, 是我国首次从伞形科白花前胡中提取的有效成分⁽¹⁾. 它明显抑制 KCl、CaCl₂ 引起的兔主动脉条收缩, 对离体血管和心肌收缩力的抑制作用均与拮抗细胞外钙内流有关. 本文进一步研究它对离体豚

Received 1989 May 29 Accepted 1990 Jan 22
¹ Now in Chinese Pharmacy Research Department, Nanjing College of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210005, China

鼠心房生理特性及肥厚性心肌患者心肌病顺应性的影响。



Praeruptorin C (Pra-C)

2-methyl-,10-(acetyloxy)-9,10-dihydro-8,8-dimethyl-2-oxo-2H,8H-benzo[1,2-b:3,4-b']dipyran-9-ol ester of 2-butenol acid

MATERIALS

Pra-C 由中山植物所提供, 用 100% 聚乙二醇 400 加温溶解, 配制成 10 mmol/L 的贮存液, 避光保存, 临用前用生理盐水稀释。硫酸异丙肾上腺素(isoproterenol, Iso)、普萘洛尔(propranolol, Pro)注射液由北京制药厂生产。盐酸肾上腺素为无锡第四制药厂生产, Pra-C 片剂(商品名为安心片)由淮阴市中药厂提供。每片含 Pra-C 10 mg。

METHODS AND RESULTS

Pra-C 对豚鼠心房的影响 豚鼠, 体重 $378 \pm \text{SD } 54 \text{ g}$, 雌雄不拘, 击昏取心, 分离左右心房, 分别置于 $37 \pm 0.5 \text{ }^\circ\text{C}$ (右) 和 $31 \pm 0.5 \text{ }^\circ\text{C}$ (左) 的含 20 ml Krebs 液的浴槽中, 持续通入 95% O_2 + 5% CO_2 , pH 为 7.2-7.4, 心肌收缩力经肌力换能器连于 YSD-5 型台式自动平衡记录仪, 用 YSD-5 型药理生理多用仪提供电脉冲, 用 SBR-1 型双线示波器监测刺激参数。静息张力为 0.5 g, 稳定 1 h 后开始实验。

对收缩性的影响 以波宽 3 ms, 1 Hz 电刺激找出阈电压, 标本稳定后, 按累加浓度加入 Pra-C, 给药后 20 min 开始记录, 至收缩

稳定后再加入另一浓度, 求出各浓度药物时收缩所占的 %, 绘制量-效曲线, 结果如 Fig 1 所示。Pra-C 具有浓度依赖性负性肌力作用, 直线回归方程: $r = -0.99 (P < 0.01)$, $\hat{Y} = -0.90 + 0.36X$, $\text{IC}_{50} = 49 \mu\text{mol/L}$ 。

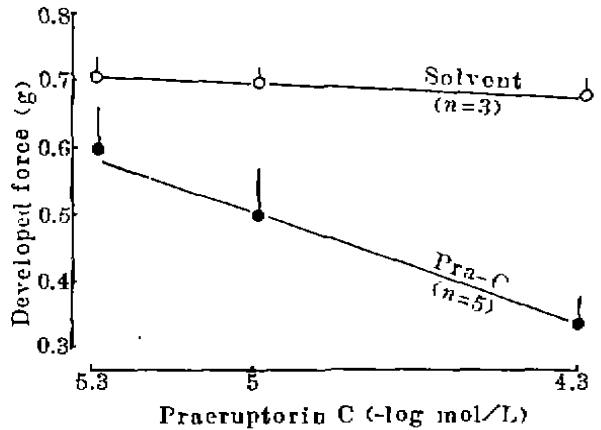


Fig 1. Effects of praeruptorin C (Pra-C) on the contractility in isolated guinea pig left atria stimulated at 1 Hz. $\bar{x} \pm \text{SD}$.

对自律性的影响 以给药前频率为 100%, 加入 Pra-C $10 \mu\text{mol/L}$, 观察 50 min 给药后 10 min, 右房自律性下降为 $86 \pm 8 \%$ ($P < 0.05$), 40 min 后抑制作用趋于稳定, 频率下降为 $71 \pm 5 \%$ ($P < 0.01$), 溶剂对频率没有显著影响 ($P > 0.05$)。

对 CaCl_2 正性频率作用的影响 右房置于低钙 (0.5 mmol/L) Krebs 液中稳定 1 h 后记录其频率作为对照, 加入 5% CaCl_2 , 使浴槽中 CaCl_2 浓度达 2.5 mmol/L , 右房频率由 $144 \pm 6 \text{ bpm}$ 增至 $194 \pm 8 \text{ bpm}$ 。一次加入 Pra-C $10 \mu\text{mol/L}$ 后频率逐渐下降, 60 min 时基本恢复至对照水平 (Fig 2)。

对 Iso 正性频率作用的影响 以标本稳定后频率为对照, 按累加剂量加入 Iso, 至频率不再随剂量增加为止, 得到最大反应值, 以最大值与对照值之差作为 100%, 求出 Iso 各剂量组产生的效应值与对照值之差在其中所占的

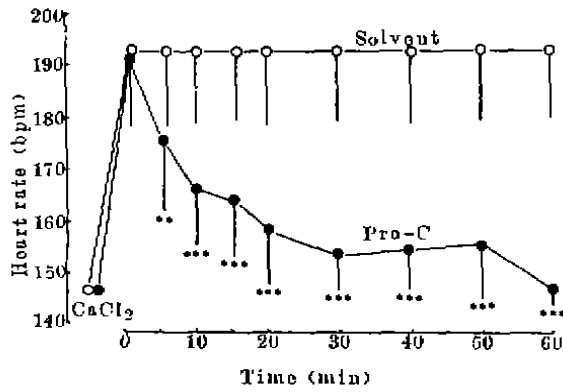


Fig 2. Antagonism by Pra-C on the positive chronotropic effects induced by CaCl_2 2.5 mmol/L in the right atria of guinea pig. $n=5$, $\bar{x} \pm \text{SD}$. * $P > 0.05$, ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$ vs solvent.

%, 绘制 Iso 的量-效曲线, 冲洗标本, 待频率恢复近对照值时, 分别加入 Pra-C 和 Pro 后重复上述步骤. 结果如 Fig 3 所示. Pra-C 10 $\mu\text{mol/L}$ 抑制 Iso 的正性频率作用, 最大反应下降 $17 \pm 3\%$ ($P < 0.01$), pD'_2 值为 4.81, 相应溶剂不影响 Iso 的效应. Pro 竞争性拮抗 Iso 正性频率的作用, 最大反应不降低, $pA_2 = 8.3$ (Fig 3).

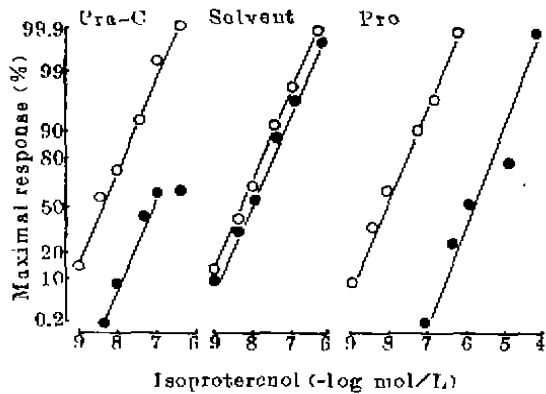


Fig 3. Effects of Pra-C 10 $\mu\text{mol/L}$, solvent and propranolol 0.5 $\mu\text{mol/L}$ on isoproterenol-mediated increase of heart rate in guinea pig right atria. $n=5$, $\bar{x} \pm \text{SD}$.

对兴奋性的影响 以强度-时间法⁽²⁾测定药物对心肌兴奋性的影响. 取两次均值为对照, 累积加入 Pra-C 5-50 $\mu\text{mol/L}$, 20 min 后重

复测定, 所试 3 个浓度的 Pra-C 对心肌兴奋性无明显影响.

对功能性不应期的影响 采用连续双刺激法⁽³⁾, 测定心肌收缩时功能性不应期 (FRP). 测定两次 FRP 求均值, 累计加入 Pra-C 5, 10, 50 $\mu\text{mol/L}$, 20 min 后重复测定, 结果如 Tab 1 所示, 3 个浓度 Pra-C 均明显缩短 FRP.

Tab 1. Effects of Pra-C on the functional refractory period (FRP) in isolated guinea pig left atria. $n=6$, $\bar{x} \pm \text{SD}$. * $P > 0.05$, ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$ vs control.

Drug		FRP (ms)
Control		110 \pm 5
Pra-C	5	104 \pm 3**
($\mu\text{mol/L}$)	10	95 \pm 3***
	50	87 \pm 4***
Solvent	0.5%	109 \pm 3*

对异位自律性的影响 按 Dresel 法测定肾上腺素诱发的异位自律性⁽⁴⁾. 肾上腺素的浓度按等比级数递增, 诱发自律性的最低浓度经两次测定不变时作为阈浓度, 给药后 20 min 重测阈浓度的变化. 结果表明, 肾上腺素诱发自律性的阈浓度为 $1.6 \pm 0.6 \mu\text{mol/L}$, Pra-C 5, 10 $\mu\text{mol/L}$ 分别使阈浓度增加到 6.4 ± 2.5 和 $36 \pm 0 \mu\text{mol/L}$, 但药物与相应溶剂间比较无显著差异 ($P > 0.05$), 即 Pra-C 提高阈浓度的作用可能是溶剂的影响. 提示 Pra-C 不降低肾上腺素诱发的自律性.

Pra-C 对人体心肌顺应性的影响 选择肥厚性心肌病患者 7 例, 平均年龄 47 yr, 心功能 2 级, Pra-C 90 mg/d, 3 次分服, 疗程 2 wk. 治疗前用 Mingograf 82 型多导生理记录仪同步记录 ECG (II 导联)、PCG、ACG 及其一阶导数图 (dA/dt) CPT. 测量并计算主动脉舒张时间指数 (TRTI), 舒张期振幅时间指数 (DATI), A 波与舒张期总振幅之比 (A/D), RF 波相对振幅 (F/H). 每个指标均

取 3-5 个基点平稳的心动振幅的比值。服药后 2wk, 重复测定上述指标, 以同样比较的 *t* 检验进行统计学处理, 比较治疗前后指标的变化。

经过 2 wk 治疗, 患者自觉心悸、气急症状改善, 运动耐受力增强, F/H、DATI 值均明显增大, A/D 显著下降 ($P < 0.05$, Tab 2)。

Tab 2. The changes of F/H, DATI, A/D values after 2 wk Pra-C therapy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. $n = 7$, $\bar{x} \pm SD$. ** $P < 0.05$.

	Before	After
F/H	0.06 ± 0.05	0.13 ± 0.08**
DATI	0.24 ± 0.09	0.36 ± 0.16**
A/D	0.73 ± 0.22	0.54 ± 0.16**

F/H: The ratio of the RF wave to the total apexcardiogram amplitude; DATI: The diastolic amplitude time index; A/D: The ratio of the A wave to the total diastolic amplitude of the apexcardiogram.

DISCUSSION

Pra-C 明显抑制右房自律性和 $CaCl_2$ 的正性频率作用, 对异丙肾上腺素的正性频率作用, 不同于普萘洛尔的竞争性拮抗, 而类似异搏定^(5,6), 使最大反应压低, 表现为非竞争性拮抗, 提示它抑制心率的作用不是竞争性拮抗 β 受体, 可能与异搏定相似, 抑制慢钙内流等, 即可能通过拮抗 Ca^{2+} 实现。Pra-C 抑制左房的自发性节律, 但对肾上腺素诱发的异位自律性缺乏抑制作用, 可能是肾上腺素引起的异位自律性机理与窦性节律不同的缘故。Pra-C 这一作用提示它对非钙性因素引起的自律性无拮抗作用。

实验表明 Pra-C 与硝苯啶⁽⁷⁾相似, 对心肌兴奋性没有影响, 提示它们不影响 Ca^{2+} 膜稳定作用、阈电压和钠通道。Pra-C 浓度依赖性缩短 FRP 的作用, 也类似硝苯啶⁽⁸⁾, 可能与阻钙内流有关。

一般认为, 钙拮抗剂通过抑制心肌摄钙, 降低心肌劲度, 从而改善心肌顺应性。根据本室离体实验提示的 Pra-C 在血管和心脏有一

定的钙拮抗作用, 我们初步研究了它对肥厚性心脏病患者心肌顺应性的影响。临床结果表明治疗后 2 wk, F/H, DATI 明显增大, A/D 明显减小, 提示 Pra-C 对心肌顺应性有一定的改善作用, 这一作用可能与其心肌钙拮抗作用有关。Pra-C 的作用机理及临床应用价值尚有待于进一步探索。

ACKNOWLEDGMENTS 中山植物所叶锦生提供 Pra-C。江苏省人民医院心内科李汉康主任医师对临床实验作了具体指导和帮助

REFERENCES

- 1 Chen ZX, Huang BS, She QL, Zeng GF. The chemical constituents of Bai-Hua-Qian-Hu, the root of *Peucedanum praeruptorum* Dunn. (Umbelliferac)—four new coumarins. *Acta Pharm Sin* 1979; 14 : 486
- 2 Li NY, Li WH, Li YX. Effects of berbamine on isolated myocardium in guinea pigs and humans. *Acta Pharmacol Sin* 1986; 7 : 222
- 3 Govier WC. The mechanism of the atrial refractory period change produced by ouabain. *J Pharmacol Exp Ther* 1965; 148 : 100
- 4 Dresel PE, Duncan DG. Induction of automaticity in cat papillary muscles by sympathomimetic amines. *Ibid* 1961; 133 : 70
- 5 Briley M, Cavero I, Langer SZ, Roach AG. Evidence against β -adrenoceptor blocking activity of diltiazem, a drug with calcium antagonist properties. *Br J Pharmacol* 1980; 69 : 669
- 6 Fang DC, Yao WX, Xia GJ, Jiang MX. Effects of tetrandrine on isoprenaline and calcium-mediated positive chronotropic action in isolated rabbit atria. *Acta Pharmacol Sin* 1982; 3 : 233
- 7 Reuter N, Heeg E, Haller U. Beeinflussung der funktionellen Refraktärzeit und der Kontraktionskraft elektrisch gereizter MeerschweinchenVorhöfe durch Antiarrhythmica und β -Rezeptorenblocker. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1971; 268 : 323
- 8 Landmark K, REfsum H. The effect of calcium and beat interval on the contractile force and refractoriness of the isolated rat atrium in the absence and presence of nifedipine : a possible mechanism for the negative staircase phenomenon. *Acta Pharmacol Toxicol* 1977; 40 : 505