

洛贝林对豚鼠乳头状肌慢反应电位及收缩力的作用

张汝丽、汤树本 (河南医科大学生理教研室, 郑州 450052, 中国)

Effects of lobeline on slow action potential and force of contraction of guinea pig papillary muscle

ZHANG Ru-Li, TANG Shu-Ben

(Department of Physiology, He-nan Medical University, Zhengzhou 450052, China)

ABSTRACT Intracellular microelectrode techniques were used to study the effects of N_1 -receptor agonist lobeline on the slow action potentials (SAP) and the force of contraction (FC), induced by histamine, $BaCl_2$ and aminophylline, in catecholamine-depleted guinea pig papillary muscles in the presence of an M-cholinergic receptor antagonist atropine ($3 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$). In these preparations lobeline ($1-64 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) suppressed, in a dose-dependent manner, the action potential amplitude (APA), the action potential duration (APD), the maximal upstroke velocity (V_{max}) and FC. Elevation of calcium concentration outside the myocardial cells to $3.6 \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ antagonized the effects of lobeline in different degrees. These results suggest that the lobeline inhibits the slow inward current I_{si} of myocardial cells.

KEY WORDS lobeline; papillary muscles; action potentials; myocardial contraction

提要 应用细胞内微电极记录技术, 发现在儿茶酚胺耗竭及 M 受体阻断情况下, N_1 受体激动剂洛贝林 ($1-64 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 分别抑制组胺、氯化钡及氨茶碱诱发的豚鼠乳头状肌慢反应电位 (SAP) 的 APA、 APD_{50} 、 APD_{90} 、 V_{max} 及收缩力 (FC), 且呈剂量依赖性; 提高细胞外液中 Ca^{2+} 浓度至 $3.6 \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 可不同程度的拮抗洛贝林的上述作用。提示洛贝林抑制心肌的慢内向电流 I_{si} 。

关键词 洛贝林; 乳头状肌; 动作电位; 心肌收缩力

文献报道烟碱对正常兔⁽¹⁾、豚鼠⁽¹⁾和猫⁽²⁾乳头状肌动作电位的影响, 发现低浓度

($0.6 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 使动作电位时程 (APD) 缩短, 而高浓度 ($604 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 使 APD 延长。严干新等观察了另一 N 受体激动剂洛贝林对豚鼠乳头状肌快反应电位的影响, 所得结果⁽³⁾ 与烟碱的效应^(1,2) 不同, 即洛贝林低浓度 ($0.5-8 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 使 APD 显著延长, 而高浓度 ($>8 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 使 APD 趋向缩短。本实验观察洛贝林对不同方法诱发的豚鼠右心室乳头状肌慢反应电位及收缩力的影响。

MATERIALS AND METHODS

试剂 盐酸洛贝林 (上海天丰药厂, 批号: 880810); 利血平 (上海医科大学红旗药厂, 批号: 880120); 二盐酸组胺 (中科院上海生物化学研究所, 批号: 8605146); 氨茶碱 (上海信谊药厂, 批号: 881006); 硫酸阿托品 (上海第十制药厂, 批号: 871110)。

豚鼠, 由本校实验动物室提供, 体重 $250 \pm s 60 \text{g}$, ♂ ♀ 不拘。实验前 15 h ip 利血平 $2.5 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 以耗竭体内儿茶酚胺类物质。击头致昏后, 取出豚鼠右心室乳头状肌, 置于容量为 2 ml 的恒温肌槽内, 用含 95% O_2 + 5% CO_2 , pH 7.3, 温度为 $35 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 的高钾台氏液灌流。高钾台氏液成分为 ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$): NaCl 116; KCl 22; $MgCl_2$ 1.05; $CaCl_2$ 1.8; $NaHCO_3$ 12.0; NaH_2PO_4 0.42; glucose 5.5。乳头状肌腱膜端固定于机械换能器的臂上记录其等长收缩, 调节乳头状肌至最适长度以获得最大收缩。同时采用标准玻璃微电极 (阻抗 10-30 M Ω) 技术记录动作电位, 动作电位经 SDW-1 微分器微分以显示最大除极速率 (V_{max})。刺激参数: 波宽 4 ms, 频率 0.5 Hz, 加大刺激强度至阈强度的 120%, 获得稳定的慢反应电位 1 h 后进行实验。

Received 1990 Aug 14

Accepted 1991 Apr 3

实验分三组, 分别加组胺 $0.6 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、氯化钡 $0.5 \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 和氨茶碱 $0.75 \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 以诱发慢反应动作电位。每次实验前均预先加阿托品 $3 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 以排除心肌 M 受体的影响。洛贝林按累计浓度计算, 每隔 15 min 加入, 相邻剂量呈倍数关系, 加洛贝林前为对照, $64 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 洛贝林加入、观察记录后用无洛贝林台氏液冲洗 0.5 h 或加入氯化钙 $1.8 \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 观察细胞外液 Ca^{2+} 浓度增加对洛贝林作用的影响。

心肌收缩力及动作电位各参数 APA、 APD_{90} 、 APD_{50} 和 V_{max} 由示波器照相得到。实验数据的统计学处理采用配对 *t* 检验。

RESULTS

洛贝林对组胺诱发的慢反应动作电位的作用 儿茶酚胺耗竭的豚鼠右心室乳头状肌, 预先用阿托品 $3 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 阻断 M 受体后, 洛贝林 $< 4 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 对组胺诱发的慢反应动作电位无明显影响, 但在较高浓度下, APA、 APD_{90} 、 APD_{50} 及 V_{max} 随洛贝林浓度的增加而呈剂量依赖性降低(Tab 1)。洛贝林 $64 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 使 6 例中的 5 例慢反应电位完全阻断。更换无洛贝林高钾台氏液灌流 0.5 h 后, APA、 APD_{90} 、 APD_{50} 及 V_{max} 均恢复到

Tab 1. Effects of lobeline on histamine-induced slow action potentials of guinea pig papillary muscles. $n=6$, $\bar{x} \pm s$. * $P > 0.05$, ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$ vs control.

Lobeline $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	APA mV	APD_{90} ms	APD_{50} ms	$V_{\text{max}}^{(1)}$ V/s
0	83 ± 3	130 ± 7	113 ± 6	4.6 ± 1.5
1	$83 \pm 3^*$	$128 \pm 5^*$	$113 \pm 6^*$	$4.6 \pm 1.5^*$
2kx	$82 \pm 2^*$	$127 \pm 5^*$	$112 \pm 6^*$	$3.9 \pm 1.2^*$
4	$80 \pm 3^{**}$	$126 \pm 7^*$	$109 \pm 6^{**}$	$3.6 \pm 1.4^*$
8	$76 \pm 6^{**}$	$120 \pm 9^*$	$104 \pm 7^{***}$	$3.3 \pm 1.4^{**}$
16	$74 \pm 7^{***}$	$108 \pm 16^{***}$	$90 \pm 13^{***}$	$2.9 \pm 1.0^{***}$
32	$70 \pm 7^{***}$	$99 \pm 21^{***}$	$78 \pm 21^{***}$	$1.8 \pm 1.4^{***}$

(1): $n=4$

对照组水平。

洛贝林对氯化钡诱发的慢反应动作电位的作用 由 Fig 1 可见, 洛贝林对氯化钡诱发的豚鼠乳头状肌慢反应电位各参数亦呈浓度依赖性抑制作用。洛贝林 $32 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 使 APA 从对照的 $75 \pm 3 \text{mV}$ 下降到 $66 \pm 5 \text{mV}$ ($n=6$, $P < 0.01$); APD_{90} 从对照的 $270 \pm 31 \text{ms}$ 缩短到 $208 \pm 29 \text{ms}$ ($n=6$, $P < 0.01$); APD_{50} 从对照的 $208 \pm 32 \text{ms}$ 缩短到 $143 \pm 25 \text{ms}$ ($n=6$, $P < 0.01$); 洛贝林 $64 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 使 6 例慢反应电位全部消失(Fig 1)。经 0.5 h 无洛贝林台氏液灌流, 可使消失的动作电位重新恢复到正常水平。

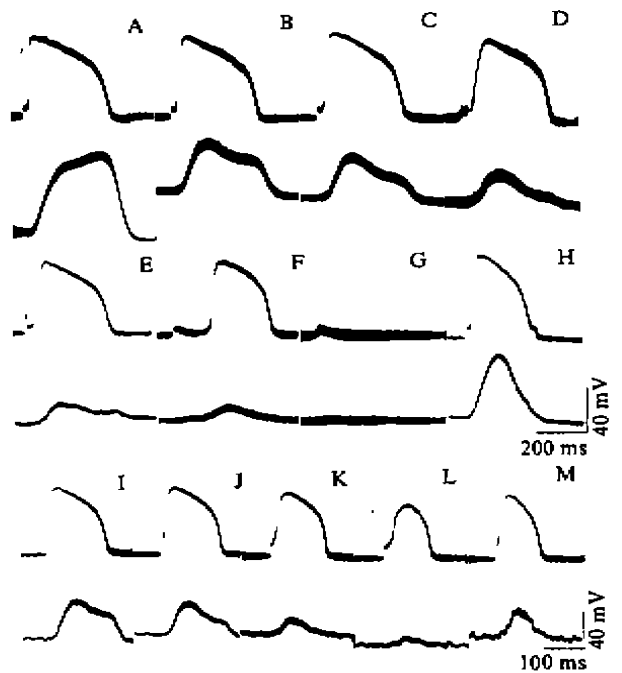


Fig 1. Effects of lobeline on BaCl_2 (A-H) and aminophylline (I-M) induced slow action potentials (upper tracing) and force of contraction (lower tracing) in guinea pig papillary muscles. A-G: lobeline 0, 2, 4, 8, 16, 32, $64 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; I-L: lobeline 0, 4, 16, $64 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; H and M: CaCl_2 $1.8 \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, when slow action potentials and force of contraction disappeared.

洛贝林对氨茶碱诱发的慢反应动作电位的作用 洛贝林可显著抑制氨茶碱诱发的慢反应动作电位, 且呈浓度依赖性(Fig 1). 洛贝林 $32 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 使 APA 从对照的 $81 \pm 3 \text{ mV}$ 下降到 $75 \pm 4 \text{ mV}$ ($n=6, P<0.01$); APD_{90} 从对照的 $145 \pm 8 \text{ ms}$ 缩短到 $125 \pm 8 \text{ ms}$ ($n=6, P<0.01$); APD_{50} 从对照的 $129 \pm 8 \text{ ms}$ 缩短到 $104 \pm 8 \text{ ms}$ ($n=6, P<0.01$). 6 例动作电位中有 1 例被洛贝林 $64 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 完全阻断.

洛贝林对豚鼠乳头状肌收缩力的作用 本文观察了与组胺和氯化钡诱发的慢反应电位伴随的豚鼠乳头状肌收缩力对不同浓度洛贝林的反应. 洛贝林对乳头状肌收缩力呈明显的剂量依赖性抑制作用(Fig 2). 洛贝林 $32 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 使 6 例组胺诱发的收缩力下降到对照的 $15 \pm 12\%$ ($n=6, P<0.01$); 使 BaCl_2 诱发的收缩力下降到对照的 $17 \pm 11\%$ ($n=6, P<0.01$). 洛贝林 $64 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 完全抑制两种方法诱发的豚鼠乳头状肌收缩力.

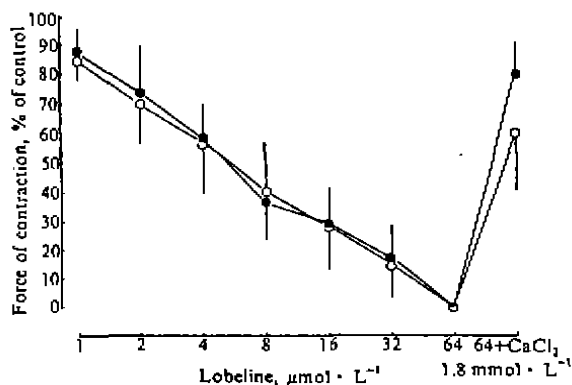


Fig 2. Effects of lobeline on histamine- and BaCl_2 -induced force of contraction in guinea pig papillary muscles. $n=6, \bar{x} \pm s$. Histamine group (○); BaCl_2 group (●).

氯化钙对洛贝林作用的影响 洛贝林 $64 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 使豚鼠乳头状肌动作电位和收缩力完全消失后, 增加台氏液中的氯化钙浓度至 $3.6 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 以观察 Ca^{2+} 对洛贝林作用的影

响. 结果发现, 在组胺组, 氯化钙可使慢反应电位 APA、 APD_{90} 、 APD_{50} 和 FC 分别恢复到对照的 $94 \pm 11\%$ 、 $81 \pm 10\%$ 、 $73 \pm 10\%$ 和 $61 \pm 20\%$. 在氯化钡组, 增加细胞外液中氯化钙浓度亦可使 2 例洛贝林所致的慢反应动作电位和收缩力消失得到不同程度的恢复(Fig 1). 另外, 台氏液中氯化钙浓度增加可使洛贝林明显抑制的氨茶碱所诱发的慢反应电位和伴随的收缩力有一定的恢复(Fig 1).

DISCUSSION

本实验由于预先应用利血平耗尽了体内的儿茶酚胺类物质, 消除了儿茶酚胺的影响, 洛贝林对豚鼠乳头状肌电活动和机械活动的抑制作用显然不是由于间接地通过心脏内交感神经系统而实现的. 为排除 M 受体的影响, 我们在实验时预先加入 M 受体阻断剂阿托品 $3 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 可完全取消洛贝林可能引起的内源性 ACh 释放在豚鼠乳头状肌上的 M 受体效应. 这表明洛贝林的心肌抑制作用不是通过 M 受体介导.

本实验采用组胺、氯化钡和氨茶碱作为慢通道促进剂, 促进或加强高钾台氏液灌流的豚鼠乳头状肌细胞慢内向电流, 诱发慢反应动作电位产生. 洛贝林对这三种物质诱发的慢反应动作电位均呈明显的抑制作用, 提高细胞外液中 Ca^{2+} 浓度, 对洛贝林所致的完全消失或明显受抑制的慢反应动作电位及收缩力具有明显的拮抗作用, 提示洛贝林可能直接作用于心肌细胞膜的 Ca^{2+} 通道, 抑制心肌细胞的慢内向电流 I_{si} .

经典 N 受体兴奋剂烟碱, 除了能通过儿茶酚胺类物质间接兴奋心肌细胞外⁽⁴⁾, 大剂量 ($0.62-6.2 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) 时对儿茶酚胺耗竭及 β 受体阻断的心肌细胞具有直接作用, 引起 Ca^{2+} 内流增加, 导致心室肌 APD 延长, 心肌收缩力增加^(2,5). 我们曾经观察了大剂量洛贝林 ($128 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 对心肌慢反应电位的影

响, 并未发现有兴奋作用(资料未发表), 表明烟碱对心肌电活动的作用与洛贝林不同。

REFERENCES

1 Wang QS, Yin JX, Liu TF. Effects of nicotine on action potentials of guinea pig and rabbit papillary muscles. *Acta Pharmacol Sin* 1990; 11 : 143

2 Bassett AL, Gelband H. Nicotine and the action potential of cat ventricle. *J Pharmacol Exp Ther* 1974; 188 : 157

3 Yan GX, Tang SB, Zhang HY. Influence of cholinergic N_1 -receptor agonist lobeline on electrical and mechanical responses in guinea pig papillary muscle. *Acta Physiol Sin* 1986; 38 : 604

4 Westfall TC, Brasted M. The mechanism of action of nicotine on adrenergic neurons in the perfused guinea-pig heart. *J Pharmacol Exp Ther* 1972; 182 : 409

5 Koley J, Saha JK, Koley B. The role of calcium channel in the effect of nicotine on contractility in isolated toad ventricle. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1987; 335 : 86

BIBLID: ISSN 0253-9756 中国药理学报 *Acta Pharmacologica Sinica* 1991 Nov; 12(6) : 522-525

山莨菪碱抗大鼠实验胃溃疡作用

雍定国、耿宝琴、顾刚果、钟凤鸣、俞伟红 (浙江医科大学药理教研室, 杭州 310006, 中国)

Anti-ulcer effect of anisodamine in rats

YONG Ding-Guo, GENG Bao-Qing, GU Gang-Guo, ZHONG Feng-Ming, YU Wei-Hong (Department of Pharmacology, Zhejiang Medical University, Hangzhou 310006, China)

ABSTRACT Anisodamine, an analog of atropine, was isolated first in China. anisodamine 12.5, 25, 50 mg · kg⁻¹ ig protected the gastric mucosal damage induced by indomethacin, restraint, pyloric ligation or absolute ethanol in rats. Pretreatment with anisodamine 25 mg · kg⁻¹ ig bid for 3 d decreased the incidence of ulcers in all of these models. The inhibitory rates were 27.4%, 75.9%, 80% and 65.4%, respectively. The secretion and activity of pepsin, the content of hexosamine in gastric tissue, the production of malondialdehyde and activity of superoxide dismutase were not affected by anisodamine except the secretion of gastric acid. It increased output of basal bicarbonate from 0.255 ± 0.01 to 0.285 ± 0.01 μmol · min⁻¹ (P < 0.05) and pH of content of stomach from 4.3 ± 0.3 to 5.1 ± 0.5 (P < 0.05) when given by anisodamine 20 mg · kg⁻¹

ig. It is apparent that both the inhibition on gastric acid secretion and augmentation of basal bicarbonate content of stomach are related to anti-ulcer effect of anisodamine.

KEY WORDS anisodamine; atropine derivatives; stomach ulcer; malondialdehyde; superoxide dismutase; gastric acid; bicarbonates; pepsin

提要 山莨菪碱 ig 能抑制吲哚美辛、束缚水浸应激、结扎幽门、无水乙醇引起的胃粘膜损伤及胃酸分泌, 增加胃 HCO₃ 分泌, 升高胃内容物 pH, 不影响胃蛋白酶分泌, 活力和胃粘膜己糖胺含量, 不减少胃粘膜脂质过氧化产物(丙二醛)含量和提高胃粘膜超氧化物歧化酶活力, 故其抗大鼠实验性胃溃疡作用可能与抑制胃酸分泌和增加胃 HCO₃ 分泌有关。

关键词 山莨菪碱; 阿托品衍生物; 胃溃疡; 丙二醛; 超氧化物歧化酶; 胃酸; 碳酸氢盐类; 胃蛋白酶

山莨菪碱(anisodamine)为中国首先自唐古特山莨菪中提得的一种生物碱, 作用类似阿托品, iv 治疗胃及十二指肠溃疡病获满意疗效⁽¹⁾, 本文研究其对大鼠实验性胃溃疡的作用

Received 1990 Jul 5 Accepted 1991 Jun 11