

271-273

苄基四氢巴马汀对大鼠门静脉和豚鼠心肌的作用¹

夏国瑾、姚伟星、宋达、江明性 (同济医科大学药理教研室, 汉口 430030, 中国)

R 965.1

Effects of benzyltetrahydropalmatine on rat portal vein and guinea pig myocardium

XIA Guo-Jin, YAO Wei-Xing, SONG Da, JIANG Ming-Xing (Department of Pharmacology, Tongji Medical University, Hankou 430030, China)

ABSTRACT In isolated rat portal vein, benzyltetrahydropalmatine (BTHP) 0.3-100 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ dose-dependently increased the spontaneous mechanical activity. However, BTHP 300 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ showed an inhibitory effect on the spontaneous contraction. BTHP 200 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ reversed positive staircase phenomenon to negative ones in left atrium of guinea pig and inhibited the amplitude and V_{max} and shortened the action potential duration (APD_{50}) of the slow action potentials induced by high K^+ (24 $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) in guinea pig papillary muscles. BTHP reduced also the contractile force in papillary muscles of guinea pig. These results suggest that BTHP possesses calcium antagonistic effect in high concentration.

KEY WORDS berberines; tetrahydropalmatine; portal vein; heart atrium; action potentials; papillary muscles; myocardial contraction

提要 苄基四氢巴马汀(BTHP) 0.3-100 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 依剂量地增加离体大鼠门静脉自发性收缩活动, 当剂量在 300 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时, 则明显地抑制自发性收缩。BTHP 200 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 能翻转豚鼠左心房的正阶梯现象; 亦能抑制高 K^+ 去极化诱发的慢反应跨膜电位的 APA 和 V_{max} , 缩短 APD_{50} , 同时还显著减弱乳头状肌的收缩力。结果表明, BTHP 在高剂量时具有钙拮抗作用。

关键词 小檗碱类; 四氢巴马汀; 门静脉; 心房; 动作电位; 乳头状肌; 心肌收缩

Received 1991 Mar 13

Accepted 1991 Dec 28

¹ Project supported by National Natural Science Foundation of China, No 3880735.

苄基四氢巴马汀(benzyltetrahydropalmatine, BTHP)为四氢巴马汀的衍生物, 具有抗多种实验性心律失常作用⁽¹⁾, 剂量大于 100 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时可使豚鼠左心房收缩力下降, 提示该药在高浓度时可能有钙拮抗作用。本文采用大鼠门静脉及豚鼠心肌标本, 以探讨该药的钙拮抗作用。

MATERIALS AND METHODS

药物 BTHP 由中国药科大学药化研究室提供。Bay k 8644 由 Germany Bayer AG 赠送。

离体大鼠门静脉实验⁽²⁾ 雄性大鼠(约 4 月龄)体重 195 ± 5 g 击头处死, 分离门静脉, 将 4 mm 长的静脉环放入含 10 ml Krebs' 溶液的浴槽内(37°C, pH 7.2-7.4)连续通入 95% O_2 +5% CO_2 , 其上端与肌力传感器相联, 静息张力 1 g, 平衡 30 min, 门静脉的自发性收缩活动经传感器输至 LMS-2B 型二道生理记录仪记录。

离体豚鼠心房实验 豚鼠体重 302 ± 42 g, 雌雄兼用, 击头致昏后放血, 分离左心房并悬于含 10 ml Tyrode 溶液的浴槽内(32 \pm 0.5°C, pH 7.4), 通入 95% O_2 +5% CO_2 , 静息张力 0.5 g, 平衡 1 h, 以频率 0.5 Hz, 波宽 3 ms, 120% 阈电压方波刺激左心房使其收缩, 用二道生理记录仪(LMS-2B 型)记录其收缩幅度。实验前 10 min 将频率改为 0.1 Hz, 依次用 0.1, 0.2, 0.5, 1, 2 Hz 的频率刺激左房, 俟前一标本的收缩幅度达稳态后再变换一下刺激频率, 最后再回至 0.1 Hz。

高 K^+ 诱发的乳头状肌慢动作电位及收缩力实验 豚鼠体重 319 ± 15 g, 雌雄不拘, 右

心室乳头状肌标本水平固定于心肌槽内, 标本的一端与肌力传感器相连, 经放大后记录其收缩力(Fc). 用 37°C, 95% O₂+5% CO₂ 饱和的改良 Tyrode 液灌流(5-6 ml·min⁻¹, pH 7.2-7.4). 心肌标本由刺激器经隔离器(SEN 3201, Nihon Kohden)输出 1 Hz, 3 ms, 110%阈电压方波驱动乳头状肌收缩, 以内含 3 mol·L⁻¹ KCl 的玻璃微电极(电阻 10-30 MΩ)记录细胞内动作电位(AP). 待稳定记录正常快反应 AP 15 min 后, 将 Tyrode 液中 K⁺离子浓度提高至 24 mmol·L⁻¹, 阈强度改为 150%, 使心肌细胞部分去极化, 膜电位减小, 诱发出慢反应跨膜电位.

RESULTS

BTHP 对大鼠门静脉自发性收缩的影响

BTHP 和 Bay k 8644 都能浓度依赖性地增强大鼠门静脉标本的自发性收缩活动, 其剂量范围分别为 0.3-100 μmol·L⁻¹ 及 30-300 nmol·L⁻¹, 当剂量进一步增加时, 标本的自发性收缩逐渐受到抑制(Fig 1). 从 Fig 1 可见两药对大鼠门静脉自发性收缩的影响呈双相性, 且 BTHP 极弱于 Bay k 8644. 二药增强

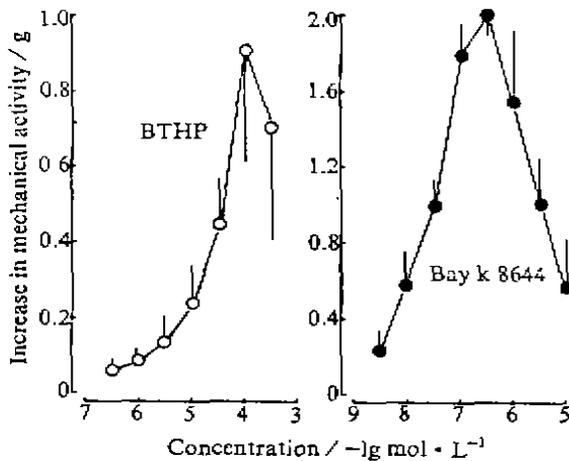


Fig 1. Effect of BTHP and Bay k 8644 on spontaneous activity in rat portal vein. n=6. $\bar{x} \pm s$.

标本自发性收缩的作用, 在无钙溶液中被取消, 但加钙后又可恢复.

BTHP 对豚鼠左心房正阶梯现象的影响

在对照组, 当电刺激频率增加时, 左心房的收缩幅度也随之升高, 表现为正阶梯效应. 当刺激频率调回至 0.1 Hz 时, 收缩幅度可回至起始值. 加入生理盐水或 BTHP 200 μmol·L⁻¹, 孵育 40 min 后(在此期间, 给标本施予 0.5 Hz 的电刺激), 重复变频过程, 则见左心房的收缩张力随刺激频率的增加而减弱, 但当刺激频率调回至 0.1 Hz 时, 收缩幅度又恢复到起始值. BTHP 的这一作用与文献^[3]报道相符(Fig 2).

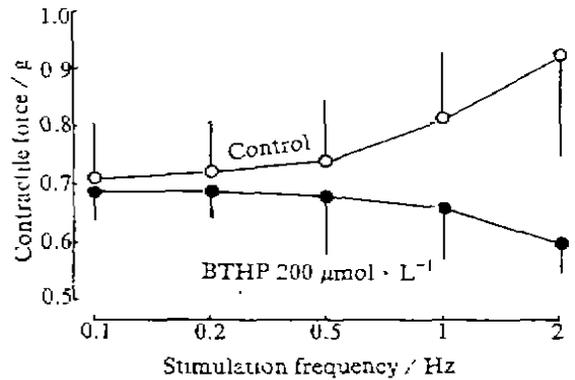


Fig 2. Effect of BTHP on positive staircase phenomenon in left atrium of guinea pig. n=6. $\bar{x} \pm s$.

BTHP 对高 K⁺诱发的慢反应跨膜电位和收缩力的影响

当 Tyrode 液中 K⁺离子浓度提高至 24 mmol·L⁻¹ 时, 诱发的慢反应跨膜电位, 静息电位(RP)由 -78 ± 2 mV 减小到 -51 ± 2 mV (n=6). 同时亦可见动作电位振幅(APA), 超射(OS)及慢反应跨膜电位的零相上升最大速度(V_{max})减小, APD₅₀ 缩短. 这种改变在提高 K⁺离子浓度 3-5 min 后达稳态. 由于内向快 Na⁺通道失活后, 此时 AP 主要为 Ca²⁺所中介的慢反应跨膜电位^[4]. 加入 50 nmol·L⁻¹ 钙通道激动剂 Bay k 8644 后 AP 的 V_{max} 从 47 ± 15 V·s⁻¹ 增大至 59 ± 17 V·s⁻¹.

证明是高 K^+ 诱发的慢反应跨膜电位。

BTHP $200 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 作用于乳头状肌 20 min 后, 可见慢反应跨膜电位的 APA、 V_{max} 和 OS 均受显著抑制, 同时 APD_{50} 缩短, 乳头状肌收缩力也明显受抑 (Tab 1)。

Tab 1. Effect of BTHP $200 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ on slow action potential and contractility induced by $\text{KCl } 24 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ in guinea pig right ventricle papillary muscles. $n=6$, $\bar{x} \pm s$. * $P > 0.05$, ** $P < 0.01$ vs control.

	Control	BTHP
APA / mV	75 ± 7	$70 \pm 7^*$
$V_{\text{max}} / \text{V} \cdot \text{s}^{-1}$	57 ± 10	$48 \pm 7^*$
RP / mV	-51 ± 2	$-51 \pm 2^*$
OS / mV	13 ± 3	$8 \pm 3^{**}$
$\text{APD}_{50} / \text{ms}$	148 ± 23	$139 \pm 23^*$
$\text{APD}_{90} / \text{ms}$	175 ± 24	$174 \pm 23^*$
Fc / mg	55 ± 11	$41 \pm 12^{**}$

DISCUSSION

BTHP 与 Bay k 8644 在低剂量时均能增强门静脉的收缩张力, 但可能机制不同, 前者通过阻 K^+ 外流, 使膜电位下降而导致 Ca^{2+} 道开放, Ca^{2+} 内流增加^[5]。而后者直接通过促 Ca^{2+} 内流而使收缩张力增加。在高剂量时二者通过各自的钙拮抗作用, 而抑制大鼠门静脉的收缩。

离体豚鼠左心房实验表明, BTHP 能翻转左心房的正阶梯现象, 即在一定频率范围内, 刺激频率越快, BTHP 的负性肌力作用越明显。这与迄今发现的多数钙拮抗剂的负性肌力作用表现出不同程度的频率依赖性^[6]相似。

高 K^+ ($24 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) 诱发的慢反应跨膜电位, 其 APA 和 V_{max} 可间接地作为测定

I_{si} 的指标^[7], 一般认为 I_{si} 主要是慢 Ca^{2+} 内流所形成, 故可用来分析 BTHP 对心肌 Ca^{2+} 跨膜运动的影响。BTHP 抑制豚鼠乳头状肌慢反应跨膜电位的 APA 和 V_{max} , 以及缩短 APD_{50} 表明它对 Ca^{2+} 跨膜运动具有抑制作用。上述结果提示高剂量的 BTHP 可能具有钙拮抗作用。

REFERENCES

- Zhang JS, Yao WX, Xia GJ, Jiang MX, Huang ZY. Anti-arrhythmic action of benzyltetrahydropalmatine. *Acta Univ Med Tongji* 1988; 17: 118-21.
- Shimamura K, Sunano S. Effects of sodium vanadate on the smooth muscle of the rat portal vein. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1988; 337: 347-53.
- Baumann KL. On the action of nifedipine under conditions of variable stimulation patterns and $[\text{Ca}^{2+}]_0$ in guinea-pig atrium. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1976; 294: 161-8.
- Tritthart H, Volkman R, Weiss R, Fleckenstein A. Calcium-mediated action potentials in mammalian myocardium. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1973; 280: 239-52.
- Zeng WZ, Xia GJ, Yao WX, Zong XG, Jiang MX. Effects of benzyltetrahydropalmatine on action potentials of myocardium and transmembrane K^+ and Ca^{2+} currents in Purkinje fibers. *Acta Pharmacol Sin* 1990; 11: 314-7.
- Bayer R, Hennekes R, Kaufmann R, Mannhold R. Inotropic and electrophysiological actions of verapamil and D 600 in mammalian myocardium I. Pattern of inotropic effects of the racemic compounds. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1975; 290: 49-68.
- Thyrum PT. Inotropic stimuli and systolic transmembrane calcium flow in depolarized guinea-pig atria. *J Pharmacol Exp Ther* 1974; 188: 166-79.