

用缺乏选择性; 比值愈大, 血管选择性愈高; 反之, 则血管选择性愈低, 也即较易抑制心肌。我们在 WKY 和 SHR 上所得结果, Ver 的血管选择性接近于 1, 说明 Ver 对心肌和血管抑制作用缺乏选择性; Nef 和 Tet 的血管选择性远小于 1, 说明 Nef 和 Tet 较易抑制心肌的收缩。这既不同于 Ver 缺乏选择性, 也不同于具有血管选择性的尼非地平类(nifedipine-like)钙拮抗剂<sup>(1)</sup>, 这可能由于 Nef 和 Tet 除了对乳头状肌的钙通道有阻滞作用外, 对钠通道也有阻滞作用, 有待证实。

SHR 的血管平滑肌对 Ver, Nef 和 Tet 的反应性有无改变未见报道, 本文结果 Tet 抑制 SHR 门静脉的 IC<sub>50</sub> 比 WKY 几乎高一个数量级, 提示 SHR 的门静脉对 Tet 的反应性降低。

REFERENCES

1 Ljung B. Vascular selectivity of felodipine. *Drugs* 1985; 29 Suppl 2 : 46-58.

2 Fang DC, Yao WX, Qu L, Jiang MX. Effects of tetrandrine on cat papillary muscle. *Acta Pharmacol Sin* 1981; 2 : 163-6  
 3 Hu WS, Zhou ZH, Hu CJ, Lü FH. Effects of tetrandrine on seven vascular smooth muscles. *Acta Pharmacol Sin* 1984; 5 : 257-60.  
 4 Hu WS, Guo LJ, Feng XL, Jiang MX. Hypotensive effects of neferine. *Chin J Pharmacol Toxicol* 1990; 4 : 107-10.  
 5 Li GR, Luo FH, Qian JQ. Effects of neferine on physiologic properties and the dose-effect response of isoprenaline and Ca<sup>2+</sup> in guinea pig atria. *Acta Pharm Sin* 1988; 23 : 241-5.  
 6 Clozel M, Kuhn H, Hefti F. Effects of angiotension converting enzyme inhibitors and of hydralazine on endothelial function in hypertensive rats. *Hypertension* 1990; 16 : 532-40.  
 7 Nagamine F, Murakami K, Mimura G, Sakanashi M. Effects of beta-adrenoceptor blocking agents on isolated atrial and papillary muscles from experimentally diabetic rats. *Jpn J Pharmacol* 1989; 49 : 67-76.  
 8 Mikkelsen EO, Nielsen TJ. Effects of the optical isomers of a novel 5-HT<sub>2</sub> antagonist and (-)-Bay k 8644 on spontaneous mechanical activity in rat portal veins. *Drug Exptl Clin Res* 1990, 16 : 225-9.

BIBLID: ISSN 0253-9756 中国药理学报 *Acta Pharmacologica Sinica* 1992 Jul; 13 (4) : 361-363

361-363

儿茶酚胺在烟碱对豚鼠乳头状肌慢反应电位影响中的作用

朱进霞、汤树本、吴筱茵、姜波<sup>1</sup> (河南医科大学生理教研室, <sup>1</sup>药理教研室, 郑州 450052, 中国)

Role of catecholamines in action of nicotine on slow action potentials in guinea pig papillary muscles

ZHU Jin-Xia, TANG Shu-Ben, WU Xiao-Yin, JIANG Bo<sup>1</sup> (Department of Physiology and <sup>1</sup>Department of Pharmacology, He-nan Medical University, Zhengzhou 450052, China)

**ABSTRACT** The action potential duration (APD) of histamine-induced slow action potentials (SAP) and force of contraction (FC) were potentiated by nicotine (0.6-1.0 mmol · L<sup>-1</sup>) on guinea pig papillary muscles in a concentration-dependent manner. In the presence of atropine, nicotine concentration dependently suppressed the action potential amplitude (APA), APD, the maximal upstroke velocity

(V<sub>max</sub>), and FC in catecholamine-depleted (reserpine 2.5 mg · kg<sup>-1</sup> ip, 15 h prior to the experiment) muscles. Nicotine (0.6 mmol · L<sup>-1</sup>) itself induced SAP and enhanced FC. These 2 effects were antagonized by verapamil. A linear relationship existed between APA of nicotine-induced SAP and lg [Ca<sup>2+</sup>]<sub>o</sub> with a slope of 23.2 mV for a 10-fold change in [Ca<sup>2+</sup>]<sub>o</sub>. These results suggested that the effects of nicotine on enhancing I<sub>Ca</sub> were mediated by the release of catecholamines in myocardium.

**KEY WORDS** nicotine; catecholamine; reserpine; papillary muscles; action potentials; myocardial contraction; ion channels

**提要** 烟碱使组胺诱发的豚鼠乳头状肌慢反应电位(SAP)的动作电位时程(APD)及收缩力(FC)呈剂量依赖性增加。在儿茶酚胺耗竭情况下, 烟碱使动作电位

Received 1991 Jul 17

Accepted 1992 Mar 6

烟碱

儿茶酚胺

乳头状肌

幅值(APA), APD, 最大除极速率( $V_{max}$ )及 FC 均呈剂量依赖性抑制. 烟碱诱发 SAP 的 APA 与  $\lg [Ca^{2+}]_0$  呈直线关系, 斜率为 23.2 mV. 提示烟碱加强慢内向电流的作用可能是通过心肌内儿茶酚胺释放所介导的.

关键词 烟碱; 儿茶酚胺类; 利血平; 乳头状肌; 动作电位; 心肌收缩; 离子通道

烟碱增强 FC, 使 APD 延长是心肌内儿茶酚胺释放所致<sup>(1)</sup>. 亦有报道烟碱直接作用于心肌细胞<sup>(2-4)</sup>. 高浓度烟碱可促进心肌细胞钙内流<sup>(5)</sup>. 张汝丽等观察到另一  $N_1$  受体激动剂洛贝林抑制儿茶酚胺耗竭的豚鼠乳头状肌的慢内向电流, 所得结果<sup>(6)</sup>与烟碱不同. 本实验观察烟碱对正常及儿茶酚胺耗竭的豚鼠乳头状肌 SAP 和 FC 的影响.

MATERIALS AND METHODS

试剂 烟碱(nicotine, Merck 产品); 维拉帕米(verapamil, Finland, Orion-Yhthma 产品); 二盐酸组胺(histamine 中科院上海生物化学研究所, 批号: 8605146); 利血平(reserpine 上海医科大学红旗药厂, 批号: 880120); 硫酸阿托品(atropine 上海第十制药厂, 批号: 871110); 普萘洛尔(propranolol 北京制药厂, 批号: 780605).

豚鼠, 雌雄不拘, 体重  $230 \pm 540$  g, 击头致昏后取右心室乳头状肌, 每鼠取一个标本, 固定于 2 ml 的肌槽内, 用充以 95%  $O_2$  + 5%  $CO_2$  pH 7.4  $\pm$  0.5,  $34.0 \pm 0.5^\circ C$  的高钾台氏液灌流,  $8 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ . 高钾台

氏液成份为 (mmol  $\cdot$  L<sup>-1</sup>): NaCl 113, KCl 25, MgCl<sub>2</sub> 0.5, CaCl<sub>2</sub> 2.0, NaHCO<sub>3</sub> 12, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0.42, 葡萄糖 5.5. 乳头状肌腱膜端固定于机械-电换能器记录乳头状肌 FC, 调节前负荷, 使 FC 达最大. 同时采用玻璃微电极(阻抗 15-25 M $\Omega$ )技术记录动作电位. 动作电位经微分器(北大生理教研室制)显示 0 期最大除极速率( $V_{max}$ ). 向高钾(K<sup>+</sup> 25 mmol  $\cdot$  L<sup>-1</sup>)台氏液中加组胺( $6 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )诱发慢反应电位. 刺激参数: 波宽 3 ms, 频率 0.5 Hz, 加大刺激强度至阈强度的 150%, 获得稳定的 SAP 1 h 后进行实验. 将烟碱用上述台氏液分别稀释成 0.6, 0.8 和 1.0 mmol  $\cdot$  L<sup>-1</sup>, 调节溶液 pH 值至 7.4. 灌流 15 min, 观察烟碱对 FC 和 SAP 各参数(RP, APA, APD, 和  $V_{max}$ )的影响, 实验数据用配对  $t$  检验进行统计学处理.

RESULTS

烟碱对组织胺诱发的慢反应电位的影响

烟碱 0.6-1.0 mmol  $\cdot$  L<sup>-1</sup> 使组胺诱发的正常豚鼠乳头状肌复极至 50%, 90% 的时程 (APD<sub>50</sub>, APD<sub>90</sub>)和 FC 呈剂量依赖性增加, APA 和  $V_{max}$  无明显变化(Tab 1). 在阿托品 ( $3 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 阻断 M 受体的情况下, 烟碱 0.6-1.0 mmol  $\cdot$  L<sup>-1</sup> 使儿茶酚胺耗竭<sup>(1)</sup> (实验前 15 h, ip 利血平  $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 的豚鼠的组织胺诱发的乳头状肌 SAP 的 APD<sub>50</sub>, APD<sub>90</sub>, APA,  $V_{max}$  及 FC 均呈剂量依赖性抑制(Tab 1), 将台氏液中 CaCl<sub>2</sub> 的浓度增至  $5.6 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , APA 及 FC 分别恢复到 69

Tab 1. Effects of nicotine on histamine-induced slow action potentials in normal and catecholamine-depleted guinea pig papillary muscles.  $\bar{x} \pm s$ . \* $P > 0.05$ , \*\* $P < 0.05$ , \*\*\* $P < 0.01$  vs control.

	Nicotine (mmol $\cdot$ L <sup>-1</sup> )	$V_{max}$ / V $\cdot$ s <sup>-1</sup>	APA / mV	APD <sub>50</sub> / ms	APD <sub>90</sub> / ms	FC / %
Normal (n = 5)	0	28 $\pm$ 5	75 $\pm$ 4	131 $\pm$ 17	153 $\pm$ 17	100
	0.6	27 $\pm$ 6*	75 $\pm$ 7*	144 $\pm$ 19**	166 $\pm$ 20**	95 $\pm$ 15*
	0.8	25 $\pm$ 3*	75 $\pm$ 7*	148 $\pm$ 15**	173 $\pm$ 16**	110 $\pm$ 12**
	1.0	21 $\pm$ 3*	73 $\pm$ 8*	152 $\pm$ 13**	179 $\pm$ 12**	109 $\pm$ 5**
Catecholamine- depleted (n = 7)	0	19 $\pm$ 6	67 $\pm$ 6	136 $\pm$ 29	157 $\pm$ 27	100
	0.6	17 $\pm$ 7***	64 $\pm$ 8*	122 $\pm$ 31**	144 $\pm$ 30**	72 $\pm$ 17**
	0.8	17 $\pm$ 8***	63 $\pm$ 6***	119 $\pm$ 32**	141 $\pm$ 32**	58 $\pm$ 13***
	1.0	16 $\pm$ 7***	60 $\pm$ 7**	114 $\pm$ 35***	136 $\pm$ 35***	45 $\pm$ 10**

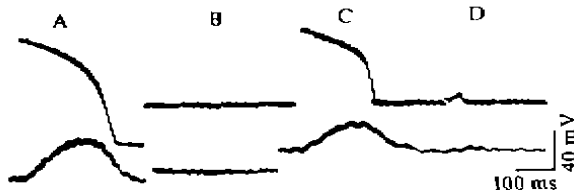


Fig 1. Induction of SAP and contraction in depolarized guinea pig papillary muscle by nicotine. Upper tracing = SAP; Lower tracing = FC. A) fast action potential and accompanying contraction in Tyrode solution ( $K^+$   $4.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ); B) depolarization (to  $40 \text{ mV}$ ) and loss of excitability, with loss of accompanying contractions, in Tyrode solution ( $K^+$   $25 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ); C) SAP was induced by nicotine  $0.6 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  within 8 min, accompanied by contraction; D) 6 min after verapamil  $2 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , SAP and accompanying contraction were abolished.

$\pm 7 \text{ mV}$  和  $158 \pm 57\%$ 。

**烟碱诱发豚鼠乳头状肌慢反应电位** 烟碱  $0.6 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  经 2 min 可诱发高钾除极, 钠通道失活的豚鼠乳头状肌 SAP 和 FC, 6-8 min 达稳定状态。加入维拉帕米  $2 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  后, 6 min 内 SAP 及 FC 逐步消失(Fig 1)。如用预先在台氏液内加入普萘洛尔  $1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  的正常乳头状肌( $n=3$ ), 或用儿茶酚胺耗竭的乳头状肌( $n=2$ )实验, 则烟碱均不能诱发 SAP 和 FC。

**烟碱诱发慢反应电位的钙依赖性** 用含  $[\text{Ca}^{2+}]_0$  为  $0.5, 1.0, 2.5, 5.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  ( $n=6$ )的高钾台氏液观察改变  $[\text{Ca}^{2+}]_0$  对烟碱  $0.6 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  诱发的 SAP 的影响, 发现 SAP 的 APA 与  $\lg[\text{Ca}^{2+}]_0$  呈直线关系,  $[\text{Ca}^{2+}]_0$  加大 10 倍, APA 增加  $23.2 \text{ mV}$  (Fig 2)。

## DISCUSSION

本实验表明高浓度烟碱可以加强由组织胺诱发的正常豚鼠心室乳头状肌 SAP 及 FC, 与文献结果<sup>(5)</sup>基本相符。若预先应用利血平耗竭体内儿茶酚胺, 烟碱对 SAP 及 FC 均具有抑制效应, 与文献结果<sup>(6)</sup>相似。烟碱可以在正常豚鼠乳头状肌诱发 SAP 及 FC, 此效应并

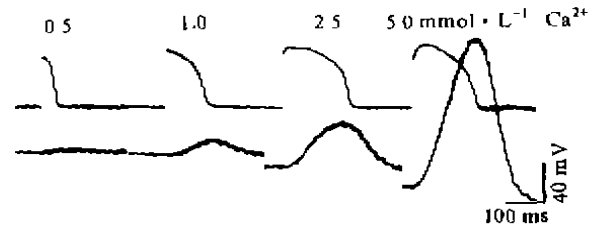


Fig 2. Elevation of  $[\text{Ca}^{2+}]_0$  increased APA of nicotine-induced SAP and FC in guinea pig papillary muscles. Nicotine-induced SAP (upper tracing) and FC (lower tracing) were shown at  $[\text{Ca}^{2+}]_0$   $0.5-5.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ .

可被维拉帕米所阻断, 但不能在儿茶酚胺耗竭或普萘洛尔阻断  $\beta$  受体的乳头状肌上诱发 SAP 及 FC, 说明烟碱的上述作用可能与心肌内儿茶酚胺含量有关。

本实验还证实烟碱诱发的 APA 与  $\lg[\text{Ca}^{2+}]_0$  呈直线关系, 斜率为  $23.2 \text{ mV}$  这再一次提示, 烟碱可能通过心肌内儿茶酚胺促进心肌细胞的慢内向电流。

大剂量烟碱使猫<sup>(3)</sup>及蟾蜍<sup>(4)</sup>儿茶酚胺耗竭及  $\beta$  受体阻断的心肌细胞的 APD 延长, FC 增强, 是烟碱对心肌细胞的直接作用, 与本文结果不一致。是否与动物种属及实验条件不同有关, 尚待研究。

## REFERENCES

- 1 Bhagat B Response of isolated guinea-pig atria to various ganglion-stimulating agents *J Pharmacol Exp Ther* 1966; **154** : 264-70
- 2 Wiggins JR, Danilo P, Gelband H, Bassett AL. Nicotine and potassium chloride contracture in mammalian ventricle. *J Pharmacol Exp Ther* 1973; **185** : 457-67
- 3 Bassett AL, Gelband H. Nicotine and action potentials of cat ventricles. *J Pharmacol Exp Ther* 1974; **188** : 157-65
- 4 Koley J, Saha JK, Koley B The role of calcium channel in the effect of nicotine on contractility in isolated toad ventricle *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1987; **335** : 86-90.
- 5 Wang QS, Yin JX, Liu TF Effects of nicotine on action potentials of guinea pig and rabbit papillary muscles. *Acta Pharmacol Sin* 1990; **11** : 143-6.
- 6 Zhang RL, Tang SB Effects of lobeline on slow action potential and force of contraction of guinea pig papillary muscle. *Acta Pharmacol Sin* 1991; **12** : 519-22.