

羊角拗甙对猫心乳头肌的收缩性、兴奋性、自律性、不应期、及表面心电图的影响

金满文 方达超 江明性 (武汉医学院药理教研室, 汉口 430033)

提要 羊角拗甙(Div)和哇巴因(Oua)对电刺激引发离体猫心乳头肌产生剂量依赖性的正性肌力作用。Div 0.0365 mg/l和Oua 0.029 mg/l对功能性不应期(FRP)无明显作用。当Div 0.365 mg/l和Oua 0.292

mg/l浓度时, FRP明显缩短。在此浓度产生正性肌力的早期, 对乳头肌表面心电图(SEG)的R-T间期无

1981年12月16日收稿 1982年5月12日修回

影响, 延长药物作用时间, R-T 间期明显缩短. 两种强心甙在相当于治疗浓度时不影响兴奋性, 中毒早期兴奋性略升高, 中毒严重时兴奋性明显降低. Div 0.365 mg/l 和 Oua 0.292 mg/l 都提高心室肌的自律性. Div 和 Oua 中毒时, 在等长收缩张力 (DT) 和 SEG 图相中分别记录到后收缩及 O 波, 并认为 O 波是振荡后电位在 SEG 中的反映.

关键词 羊角拗甙; 哇巴因; 收缩性; 自律性; 兴奋性; 功能性不应期; 猫心乳头肌表面电图

已在整体动物及灌流心脏证明 Div 的强心作用、吸收、蓄积和毒性等都和毒毛旋花子甙相似^(1,2). 临床研究也肯定 Div 的作用和疗效类似毒毛旋花子甙⁽³⁾.

本实验利用固定频率起搏的猫心乳头肌, 研究 Div 对心肌收缩性、FRP、兴奋性及自律性的直接作用, 并与 Oua 比较. 此外, 通过同步记录 DT 和 SEG, 比较 Div 和 Oua 对心肌电-机械活动的影响及中毒后的表现.

方法和结果

离体乳头肌的实验方法及条件见前文⁽⁴⁾. SEG 和 DT 的同步记录见文献⁽⁶⁾. 本实验所用 Div 系本教研室提制, 猫生物效价为 $151 \pm$ (SD) $17 \mu\text{g}/\text{kg}$, Oua 是中华人民共和国药品检验所提供的标准品, 猫生物效价为 $120 \mu\text{g}/\text{kg}$. Oua 的用药浓度为 0.0292 mg/l, 0.292 mg/l 和 2.92 mg/l, 按等效猫生物效价折算, 相应的 Div 浓度为 0.0365 mg/l, 0.365 mg/l 和 3.65 mg/l.

对收缩性的影响 本实验分别在给药前及药物峰效时测定乳头肌激活所产生的 DT, 张力上升的最大速率 ($+dT/dt_{\text{max}}$), 张力下降

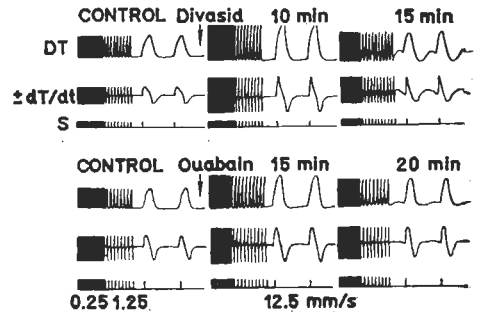


Fig 1. Effects of divide (3.65 mg/l) and ouabain (2.92 mg/l) on DT and $\pm dT/dt$ in cat papillary muscle. S: stimulation

的最大速率 ($-dT/dt_{\text{max}}$), 并以这些参数的变化来反映收缩性的变化. 结果表明, Div 和 Oua 一样, 明显加强心肌收缩性, 表现为 DT, $\pm dT/dt_{\text{max}}$ 都明显增加, 见表 1. 提高药物浓度, 其正性肌力作用更强, 峰效应也出现得更早. Div 3.65 mg/l 和 Oua 2.92 mg/l 分别于给药后 15 min 和 20 min 中毒, 中毒后 DT $\pm dT/dt_{\text{max}}$ 都降低, 图 1.

对 FRP 的影响 以前在完整心脏上测定强心甙对 FRP 的影响, 由于自动节律的干扰所得结果参差不齐, 甚至相反⁽⁶⁾. 本实验采用 Govier 氏法测定 FRP. 即给标本以等强度的双刺激 (0.25 Hz, 0.3 ms, 5 倍阈电压) 调节 2 个刺激之间的间隔, 测出 2 个刺激所引起的功能反应的最小间隔, 即为 FRP. 在本实验条件下, 测得猫心乳头肌 FRP 的正常值为 $389 \pm 41 \text{ ms}$ ($n = 40$). Div 0.0365 mg/l 和 Oua 0.0292 mg/l 虽明显加强收缩力, 但对 FRP 无明显影响, 在较高浓度时, 正性肌力作用更强, 并伴有 FRP 的明显缩短, 详见表 1.

Table 1. Effects of divaside and ouabain on DT, $\pm dT/dt_{\text{max}}$ and FRP in isolated cat papillary muscles, $n = 5$. $\bar{x} \pm \text{SD}$.

Drug	mg/l	DT (%)	$+dT/dt_{\text{max}}$ (%)	$-dT/dt_{\text{max}}$ (%)	FRP (%)
Div	0.0365	$+35 \pm 15^{**}$	$+44 \pm 16^*$	$+20 \pm 12^*$	$+3 \pm 8$
	0.365	$+41 \pm 17^{**}$	$+71 \pm 38^*$	$+29 \pm 19^*$	$-29 \pm 14^{**}$
	3.65	$+46 \pm 22^*$	$+67 \pm 38^*$	$+31 \pm 18^*$	$-39 \pm 16^{**}$
Oua	0.0292	$+30 \pm 16^*$	$+38 \pm 8^{**}$	$+21 \pm 10^{**}$	$+4 \pm 9$
	0.292	$+34 \pm 14^{**}$	$+46 \pm 15^{**}$	$+24 \pm 15^{**}$	$-9 \pm 6^{**}$
	0.92	$+47 \pm 20^{**}$	$+66 \pm 18^{**}$	$+31 \pm 21^*$	$-37 \pm 10^{**}$

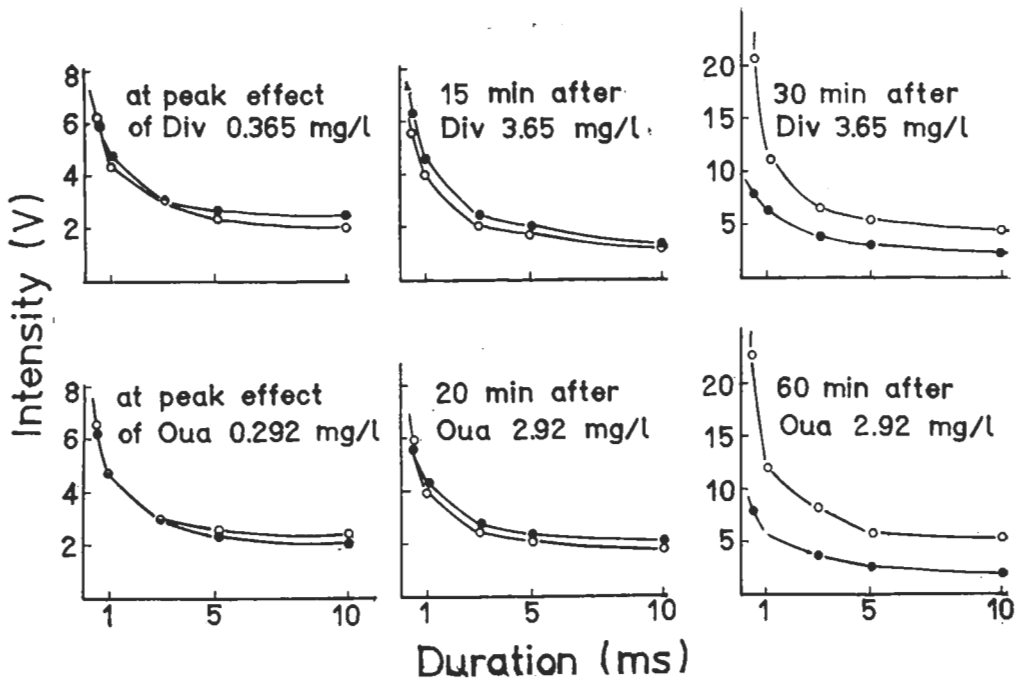


Fig 2. Influence of divaside and ouabain on intensity-duration curves. Control (•); after adding drugs (○)

对兴奋性的影响 以强度-时间曲线的位移表示兴奋性的变化, 即分别在给强心甙前后测定刺激时程为 0.5, 1, 3, 5, 10 ms 时的阈电压, 以此绘成强度-时间曲线。曲线左移为兴奋性升高, 曲线右移为兴奋性降低。结果表明, Div 0.0365 mg/l, 0.365 mg/l 和 Oua 0.0292 mg/l 在峰效时对强度-时间曲线无影响, 兴奋性无变化。Div 3.65 mg/l 和 Oua 2.92 mg/l 在中毒早期, 曲线稍左移, 兴奋性略升高; 中毒严重时, 曲线明显右移, 兴奋性降低, 见图 2。

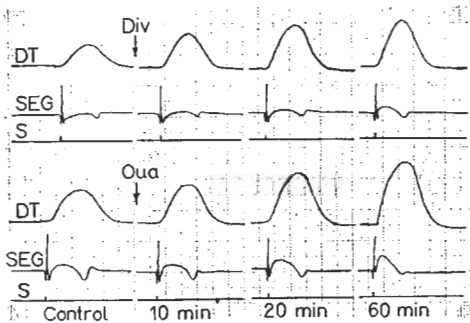


Fig 3. Effects of divaside (0.365 mg/l) and ouabain (0.292 mg/l) on DT and SEG. Paper speed 50 mm/s, S: stimulation.

对自律性的影响 乳头肌本身无自动节律性, 但可被儿茶酚胺类药物所诱发。本实验观察给强心甙后诱发乳头肌自动节律的肾上腺素阈浓度的变化, 以此表示自律性变化的趋势。在给药前所测得的肾上腺素阈浓度范围与文献相同。Div 0.365 mg/l 和 Oua 0.292 mg/l 在峰效时, 可使诱发自动节律的肾上腺素阈浓度降低 20-100 倍, 表明它们都提高心室肌的自律性。

对 SEG 和 DT 的影响 图 3 是同步记录的 DT 和 SEG, 在 SEG 中, 向上的波是除极波 R, 向下的波是复极波 T, R-T 间期代表整个电兴奋过程, 相当于细胞内记录的动作电位时程。图 3 表明, Div 0.365 mg/l 和 Oua

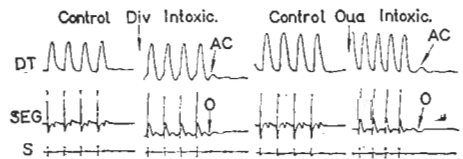


Fig 4. SEG and DT recorded simultaneously before and after intoxication of divaside (3.65 mg/l) and ouabain (2.92 mg/l) on cat papillary muscles. AC: After contraction. O: O wave. Paper speed 12.5 mm/s.

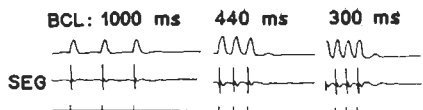


Fig 5. Effect of basic cycle length (BCL) on amplitude of aftercontraction and O wave induced by divaside. Paper speed; 12.5 mm/s.

0.292 mg/l 在使 DT 增加的早期, SEG 的 R-T 间期无改变, 延长药物作用时间, DT 进一步增加, R-T 间期则明显缩短。

Div 和 Oua 中毒后, 采用快速连续刺激, 突然停止刺激后, 在 DT 曲线中可见后收缩, 在 SEG 图象中相应方向向下的小波, 我们称之为 O 波, 图 4。随着基础周期长度的缩短, 后收缩和 O 波振幅增加, 图 5。

讨 论

Div 和 Oua 都产生剂量依赖性的正性肌力作用, 提高药物浓度, 正性肌力作用更强, 峰效应出现更快, 过大量则引起中毒。在 DT, $\pm dT/dt_{max}$ 3 个指标中, $+dT/dt_{max}$ 对药物的反应更为敏感, 其次为 DT, $-dT/dt_{max}$, 但它们的变化趋势是一致的, 与文献⁽⁸⁾报道相符。

Div 和 Oua 在较低有效浓度时不影响 FRP, 随着药物浓度的增加, FRP 明显缩短。此外, Div 0.365 mg/l 和 Oua 0.292 mg/l 在作用早期, 尽管收缩力已明显增加, 但反映动作电位时程的 SEG 的 R-T 间期却无改变; 以后收缩力进一步增加, R-T 间期明显缩短。一般认为, 动作电位时程与不应期的变化是相平行的。本实验结果说明, 这两种强心甙的正性肌力作用与它们对动作电位时程和不应期的影响之间没有直接关系。此外, 实验尚看到 Div 和 Oua 对兴奋性和自律性的影响只与它们的毒性有关, 从而支持有关强心甙的正性肌力作用与其电生理效应是可以分离的看法⁽⁹⁾。

强心甙中毒可诱发振荡后电位和收缩, 它们的振幅随着基础周期长度的缩短而加大⁽¹⁰⁾。我们在 SEG 和 DT 的同步记录中, 观察到了

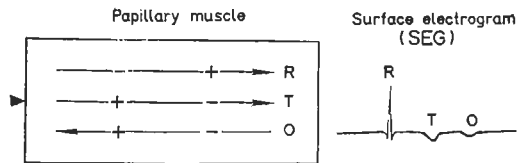


Fig 6. Schematic diagram of conductible direction (arrow) of depolarization, repolarization and oscillatory after potential and relevant R, T and O waves of SEG on cat papillary muscle. + or - : surface polarity.

Div 和 Oua 中毒后的后收缩和 O 波, 且后收缩和 O 波的振幅也随着基础周期长度的缩短而加大。从而可以认为, O 波是振荡后电位在 SEG 中的反映。电压固定法证明, 振荡后电位产生于一个瞬时尚内向电流⁽¹¹⁾。若认为振荡后电位的传导方向与正常动作电位的传导方向是一致的, 则 O 波应与 R 同向。但所测得的 O 波与 R 波却反向, 与上述看法不符。鉴于文献中对此尚无报道, 因而设想, 在乳头肌上振荡后电位的传导方向与正常动作电位的传导方向是相反的, 如图 6 所示。这对于理解振荡后电位的发生或许有所帮助, 也值得进一步探讨。

参 考 文 献

- 1 江明性、李章文、张覃沐、吕富华. 中华医学杂志 1957 年 1 月; 43 (1):25
- 2 江明性、李章文. 生理学报 1958 年 10 月; 22 (4):294
- 3 樊万福、徐钰琤、林泽华. 中华内科杂志 1959 年 7 月; 7 (7):638
- 4 方达超、姚伟星、曲玲、江明性. 中国药理学报 1981 年 9 月; 2(3):163
- 5 金满文、方达超、江明性. 中国药理学报 1982 年 6 月; 3 (2):97
- 6 Méndez C, Méndez R. *J Pharmacol Exp Ther* 1957 Dec; 121 (4):402
- 7 Govier WC. *Ibid* 1965 Apr; 148 (1):100
- 8 Taubert K, Templeton G, Willerson JT, Shapiro E. *Am J Physiol* 1976 Jul; 231 (1):66
- 9 Ten Eick RE, Bassett AL, Okita GT. *J Pharmacol Exp Ther* 1973 Apr; 185 (1):12
- 10 Ferrier GR. *Circ Res* 1976 Mar; 38 (3):156
- 11 Kass RS, Lederer WJ, Tsien RW, Weingart R. *J Physiol (Lond)* 1978 Aug; 281:187

EFFECTS OF DIVASIDE ON CARDIAC CONTRACTILITY, EXCITABILITY, AUTOMATICITY, REFRACTORY PERIOD AND SURFACE ELECTROGRAM ON CAT PAPILLARY MUSCLES

JIN Man-wen, FANG Da-chao, JIANG Ming-xing

(Department of Pharmacology, Wuhan Medical College, Hankou 430033)

ABSTRACT The direct effects of divaside on the contractility, excitability, automaticity and functional refractory period were studied in comparison with those of ouabain. In addition, electrical and mechanical behaviors were observed simultaneously before and after divaside and ouabain intoxications.

1) Divaside and ouabain increased cardiac contractility significantly and dose-dependently. 2) Divaside (0.365 or 3.65 mg/l) and ouabain (0.292 or 2.92 mg/l) shortened functional refractory period significantly. But divaside (0.0365 mg/l) and ouabain (0.0292 mg/l) had no signifi-

cant effect. 3) Divaside (0.0365 or 0.365 mg/l) and ouabain (0.0292 or 0.292 mg/l) exerted no significant influence on excitability. Excitability was slightly increased and significantly decreased during early and late intoxication, respectively. 4) Divaside (0.365 mg/l) and ouabain (0.292 mg/l) increased automaticity induced by adrenaline. 5) An O wave and after contraction were seen after divaside and ouabain intoxications.

KEY WORDS divaside; ouabain; contractility; automaticity; excitability; functional refractory period; surface electrogram of cat papillary muscle