

粉防己碱、戊脉安及心得安对兔左房肌条的收缩力和 cAMP 含量的作用

姚伟星 夏国瑾 方达超 江明性 (武汉医学院药理教研室, 汉口 430033)

提要 本文观察粉防己碱(Tet)、戊脉安(Ver)和心得安(Pro)对异丙肾上腺素(Iso)所致的左心房收缩张力及 cAMP 含量的变化. 单用 Iso 能使左房肌条的收缩张力增加为原水平的 190%, 使其 cAMP 的含量增加为原水平的 146%. 预先给 Pro 能拮抗 Iso 增加左房收缩张力的作用和增加心肌 cAMP 含量的作用. Tet 和 Ver 不能拮抗 Iso 的增加收缩张力和提高 cAMP 含量的作用, cAMP 含量分别为原水平的 142% 及 153%.

结果提示, Tet 的作用和 Pro 不同而与 Ver 相似, 说明 Tet 并不能竞争性阻滞 β 受体, 推测它可能是一种 Ca^{++} 拮抗剂.

关键词 粉防己碱; 钙拮抗剂; 戊脉安; 心得安; 环核苷酸; 兔心房肌条

粉防己碱能降低猫心乳头肌的机械收缩张力, 并使兴奋-收缩脱耦联⁽¹⁾, Tet 还能降低离体兔右房的自动起搏性, 减慢右房频率⁽²⁾.

Tet 与 Ver 可使 Iso 的量效曲线非平行性右移, 并降低最大效应. 而 Pro 则使 Iso 的量

1981年9月16日收稿

1982年3月15日修回

效曲线平行性右移,表现出竞争性拮抗的特性。因此从作用方式上看, Tet 和 Ver 是相似的,而不同于 Pro。

本文系用离体兔左房肌条标本观察其收缩张力,并应用蛋白结合法测定 cAMP,对 Tet、Ver 及 Pro 的作用进行比较,以期进一步探讨它们在分子水平上的作用方式是否也有所不同。

方 法

左房肌条的制备见文献⁽³⁾,兔(1.5—2 kg)处死后立即取出左房并剪成肌条,移入浴槽,内含 32°C 的 Krebs 溶液 10 ml, pH = 7.6. 通 95% O₂ + 5% CO₂. 通过换能器并以脑电记录仪记录等长收缩,肌条静息张力约为 0.5 g,用矩形波(波宽 3 ms, 1 Hz, 比阈电压高 10% 的电压)进行电刺激驱动,经 1 h 平衡稳定后,试验药物的作用。

左房肌条 cAMP 含量测定 在完成了药物对左房肌条收缩张力影响的实验后,立即将肌条置于干冰中,称取冷冻组织,加 1 N HClO₄ 磨成匀浆、离心,取上清液,用 20% KOH 溶液中和,离心,上清液在 <70°C 蒸干,用蛋白结合法测定心房肌条中 cAMP 含量(是利用 cAMP 与特异性蛋白激酶结合时,标记及非标记 cAMP 竞争抑制的原理),用 FJ-353 G₁ 型双道液体闪烁计数器测定结合 [³H]cAMP 的放射活性,从结合 [³H]cAMP 的放射强度计算组织中 cAMP 的含量。

结 果

Iso 对左房肌条收缩张力的影响 左房肌条加 Iso 3 μM 后,约 15 s 就出现正性肌力作用,2 min 左右作用达高峰,收缩张力为正常值的 190%。3 min 末取下肌条,置于冰中保存,供测 cAMP。

对照组(不加 Iso)加等体积的生理盐水,观察 3 min,未见收缩张力发生变化,图 1。

6 个左房肌条分别加 Tet 30 μM、Ver 10 μM 及 Pro 26 μM 后,在 5 min 内均可使收

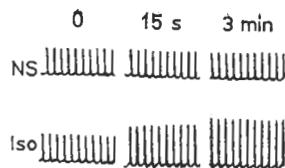


Fig 1. Effect of isoprenaline (Iso) 3 μM and normal saline (NS) on contractile force of isolated left atrial strips of rabbits

缩张力下降,15 min 作用最显著,分别平均下降 3.8 ± (SD) 0.8, 5.8 ± 2.2 及 4.4 ± 2.1 mm. 在 15 min 末分别加 Iso 3 μM,结果在给上述剂量之 Tet 及 Ver 的左房标本中,给 Iso 后 30 s 左右其收缩张力就逐渐增加,约至 2 min 时作用达高峰,为原水平 130% (图 2)。

在给 Pro 的左房标本中,虽然 Pro 的用量较小,但其收缩张力却逐渐减弱,15 min 后给同样量(3 μM)的 Iso 未能使收缩张力增加(图 2)。

药物对左房肌条中 cAMP 的影响 对照组(给生理盐水)15 min 末测得左房肌条中 cAMP 含量为 0.84 ± 0.13 pmol/mg w w (n = 6)。

单给 Iso 3 μM 的左房标本中 cAMP 含量显著升高为 1.23 ± 0.25 pmol/mg w w (n = 6, P < 0.05) 为对照组的 146%。

给 Tet 30 μM 及 Ver 10 μM 后 15 min,再加 Iso 的心房标本中测得 cAMP 的含量分别为 1.20 ± 0.38 及 1.30 ± 0.37 pmol/mg w w,与单用 Iso 时测得的 cAMP 值相近(P > 0.05),为对照组的 142% 及 153%,说明在本实验所用剂量范围内 Tet 及 Ver 对组织中 Iso 所致的

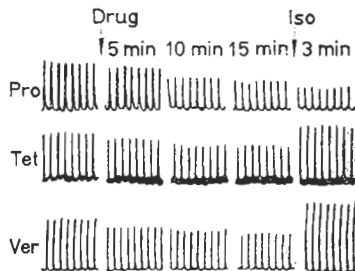


Fig 2. Effects of tetrandrine (Tet) 30 μM, verapamil (Ver) 10 μM, propranolol (Pro) 26 μM and isoprenaline (Iso) 3 μM on contractile force of isolated left atrial strips of rabbits.

cAMP 水平的升高并无影响。

而给 26 μM Pro 后 15 min, 再给 Iso 的心房标本中测得 cAMP 的量为 $0.86 \pm 0.16 \text{ pmol/mg w w}$ ($n=6$), 和对照组 cAMP 值相近。说明 Pro 阻止了心房中 Iso 所致的 cAMP 量的升高, 如同其阻滞 Iso 对收缩张力的作用一样⁽⁴⁾。二者结果是一致的。

讨 论

已知 Iso 的正性肌力作用是通过 cAMP 的调节(中介)而实现的⁽⁶⁾。用 Iso 后 15 s 内就可使兔离体乳头肌的 cAMP 含量上升, 在 30 s 内达最高水平, 其收缩张力也在给药 15 s 时逐渐增加, 在 90 s 时达到最大值, 表明 β 受体兴奋所致的正性肌力作用是在 cAMP 上升之后才出现的⁽⁶⁾。Pro 可与 Iso 竞争 β 受体, 能特异地阻滞 Iso 所致的 cAMP 水平的升高及收缩张力的增强, 本实验结果与此相符。

Tet 与 Ver 则与 Pro 不同, 此两者对 Iso 所致的收缩张力的增加和对组织 cAMP 水平的提高均无影响。在 Tet 或 Ver 明显抑制左房肌条收缩张力的情况下加 Iso 后, 收缩张力在 30 s 内就很快增强, 而所测得的 cAMP 水平和单用 Iso 时也相近, 说明两者并不影响儿茶酚胺兴奋 β 受体时所表现的增加组织中 cAMP 水平的能力。

以上结果表明 Tet, Ver 与 Pro 的作用部位显然不同, 前两者主要是在 β 受体以外的部位上发生作用。Ver 通过阻 Ca^{++} 内流而使肌条收缩张力降低, 而 Iso 兴奋 β 受体促 Ca^{++}

内流, 故可相互呈功能性对抗, 而 Tet 及 Ver 不直接影响 β 受体, 对 cAMP 的形成并无作用。

至于给 Ver 后再给 Iso 组织中 cAMP 较单用 Iso 者略高 0.07 pmol/mg w w , 推测其原因可能是 Ver 对磷酸二酯酶(PDE)的抑制作用, 曾有报道⁽⁶⁾用高浓度的 Ca^{++} 拮抗剂 ($10 \mu\text{M}$) 对 PDE 有抑制作用。

结合我们过去实验结果^(1,2,7), 并通过 Tet 和 Ver 对左房标本 cAMP 水平及对收缩张力影响的研究, 进一步证明这两个药在作用性质和方式上的类同性, 表明 Tet 不是 β 受体阻滞剂而可能为一 Ca^{++} 拮抗剂。

注: cAMP 分析药盒为北京中国科学院原子能研究所提供。

参 考 文 献

- 1 金满文、方达超、江明性. 中国药理学报 1982 年 6 月; 3 (2): 97
- 2 方达超、姚伟星、夏国瑾、江明性. 同上 1982 年 12 月; 3 (4): 233
- 3 Levy JV. Isolated atrial preparations. In: Schwartz A, ed. *Methods in pharmacology*, vol 1. 1st ed. NY: Meredith Corp, 1971: 77-104
- 4 Watanabe AM, Besch HR Jr. *J Pharmacol Exp Ther* 1974 Jul; 191 (2): 241
- 5 Endoh M, Nakamura M. *Eur J Pharmacol* 1980 Mar; 62 (1): 63
- 6 Schümann HJ, Endoh M, Brodole OE. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1975 Jun; 289 (3): 291
- 7 方达超、姚伟星、曲玲、江明性. 中国药理学报 1981 年 9 月; 2 (3): 163

Acta Pharmacologica Sinica 1983 Mar; 4 (1): 29-32

EFFECTS OF TETRANDRINE, VERAPAMIL AND PROPRANOLOL ON CONTRACTILITY AND cAMP LEVEL OF ISOLATED RABBIT LEFT ATRIA

YAO Wei-xing, XIA Guo-jin, FANG Da-chao, JIANG Ming-xing
(Department of Pharmacology, Wuhan Medical College, Hankou 430033)

ABSTRACT A comparison of the effects of tetrandrine (Tet), verapamil (Ver) and

propranolol (Pro) on cAMP level and force of contraction was made on isolated left atrial strips of rabbits.

Pro antagonized the increase of cAMP and force of contraction caused by isoprenaline, but Tet and Ver did not. This indicates that Tet and Ver do not react with β -adrenergic receptor.

These results are in accordance with

our previous experiments on cat papillary muscle and rabbit right atrium and support further that Tet may be a Ca^{++} antagonist, not a β -receptor blocker.

KEY WORDS tetrandrine; Ca^{++} antagonist; iproveratril; propranolol; cAMP; atrial strips of rabbits