

## 粉防己碱对豚鼠心乳头肌动作电位和收缩力的影响

宗贤刚 金满文 夏国瑾 方达超 江明性 (武汉医学院药理教研室, 汉口 430033)

**提要** 用离体豚鼠心乳头肌观察了 Tet 对正常及高  $K^+$  除极之心肌细胞动作电位和收缩力的影响。结果表明, 当细胞外  $K^+$  为生理浓度时, Tet 产生浓度依赖性的负性肌力作用; 同时明显缩短  $APD_{20}$  和  $APD_{90}$ , 但不影响 RP 及 APA, 即产生兴奋—收缩偶联脱节。在用高  $K^+$  除极的乳头肌, Tet 能降低 APA, 抑制机械收缩。而  $Na^+$  通道阻滞剂 Qui, 在细胞外  $K^+$  为生理浓度和高浓度时, 对 APA 的影响恰与 Tet 相反。此外, Tet 不影响心肌兴奋性, 而 Qui 却使之明显降低。结果提示, Tet 是一个慢通道阻滞剂。

**关键词** 粉防己碱; 奎尼丁; 乳头状肌; 动作电位; 收缩力; 细胞外钾; 兴奋—收缩偶联

粉防己碱(Tet)有降压, 抗心绞痛及抗实验性心律失常的作用<sup>(1)</sup>。其作用方式可能与  $Ca^{++}$  拮抗剂戊脉安等相似<sup>(2, 3)</sup>。

戊脉安在使豚鼠心乳头肌的机械收缩抑制 95% 时, 对心肌动作电位振幅(APA), 静息膜电位(RP) 及动作电位 O 相上升最大速率等却无明显影响, 即产生所谓兴奋—收缩偶联脱节,

是一个  $\text{Ca}^{++}$  拮抗剂<sup>(4)</sup>。 $\text{Ca}^{++}$  拮抗剂主要是阻滞了电压依赖性的慢通道<sup>(5-7)</sup>。

同步观察 Tet 对心肌细胞动作电位和收缩力的作用,对进一步阐明其作用机制是有帮助的。为此,本工作研究了 Tet 对正常及高  $\text{K}^+$  除极的豚鼠心乳头肌动作电位和机械收缩力的影响。

## 材 料 和 方 法

豚鼠体重 300-450 g, ♀ ♂ 兼用。猛击头部致死,迅速取出心脏并投入经 95%  $\text{O}_2$  + 5%  $\text{CO}_2$  饱和的 Tyrode (20℃ 左右) 液中。打开右心室,迅速摘取乳头肌并将其水平固定于 1 ml 的恒温浴槽内。浴槽内盛有经 95%  $\text{O}_2$  + 5%  $\text{CO}_2$  饱和的 37℃ 的 Tyrode 液 (pH 7.2-7.4), 并与贮液瓶内之相同溶液相循环。实验所用高  $\text{K}^+$  Tyrode 液中的  $\text{Na}^+$  浓度随  $\text{K}^+$  浓度提高的 mM 数而等量地降低。

标本的一端固定于浴槽内,另一端连于肌力换能器,经医用生物前置放大器导入 SBR-1 型双线示波器的下线,显示心肌的等长收缩张力。

取充满 3 M KCl 溶液的玻璃微电极 (电阻约为 10-40 MΩ)。用固定电极法引出心肌细胞内的动作电位,以 Ag-AgCl 丝连接到 FW-2 微电极放大器上,导入 SBR-1 型示波器的上线,显示动作电位。等长收缩张力及动作电位都同时输入另一长余辉双线示波器作监视用。

由 ES-103 刺激器经隔离器输出 1 Hz, 3 ms, 110% 阈强度的方波驱动标本。待标本稳定 1 h 后,开始实验。全部结果均摄影记录。在大多数情况下 (8 个标本上) 是在同一细胞内完成对照和药物作用的观察。

## 结 果

**正常豚鼠心乳头肌细胞动作电位及机械收缩的特点** 对 13 个豚鼠心乳头肌的观察结果,其动作电位的各参数及收缩力见表 1。其参数值及动作电位图形均属正常范围 (图 1 对照)。

Tab 1. Normal values of membrane potential and contractile force (Fc) in guinea pig papillary muscles. (n = 13)

|           | APA<br>(mV) | RP<br>(mV) | OS<br>(mV) | APD <sub>20</sub><br>(ms) | APD <sub>90</sub><br>(ms) | Fc<br>(mg) |
|-----------|-------------|------------|------------|---------------------------|---------------------------|------------|
| $\bar{x}$ | 109         | -82        | 27         | 72                        | 194                       | 63         |
| SD        | 5           | 3          | 3          | 32                        | 45                        | 36         |

**Tet 对正常豚鼠心乳头肌动作电位及机械收缩力的影响** 图 1 表明, Tet (0.1 mM) 作用 30 min 后使乳头肌收缩力降低约 85% 时,动作电位的 2 相平台消失, APD<sub>20</sub> 和 APD<sub>90</sub> 都明显缩短, 但 RP、APA 及动作电位的超射 (OS) 均无明显变化 (表 2)。

采用累积给药法,使溶液药物浓度从 3  $\mu\text{M}$  开始,按 1/2 log M 递增至 300  $\mu\text{M}$ , 给药间隔为 20 min, 给药容积不超过浴液总容积的 5%。实验发现, Tet 产生浓度依赖性的负性肌力作用, 半效抑制浓度为 28.7  $\mu\text{M}$ 。但 RP 始终无变化, APA 只是在高浓度 (0.1 mM) 时才开始降低, 但与对照值相比较统计学上无差异 (图 2, 表 2)。

实验中还对对照观察了  $\text{Na}^+$  通道阻滞奎尼丁 (Qui) 对动作电位及收缩力的影响 (图 1), 发现其负性肌力作用较 Tet 为弱, 但 APA 从 110 mV 降低至 84 mV, RP 从 -84 mV 减小到 -74 mV, 对乳头肌的电活动的作用却极为明显。此外,

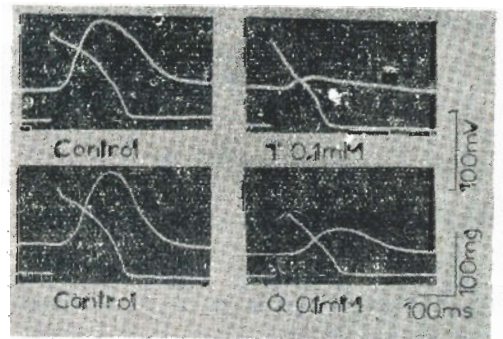


Fig 1. Effects of tetrandrine (T 0.1 mM) and quinidine (Q 0.1 mM) on action potential and contractile force in isolated guinea pig papillary muscles

Tab 2. Effects of tetrandrine 0.1 mM on the action potential and contractile force (Fc) in 2 guinea pig papillary muscles. ( $\bar{x} \pm SD$ ). \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.05$ , \*\*\* $p < 0.01$

|             | APA<br>(mV) | RP<br>(mV) | OS<br>(mV) | APD <sub>20</sub><br>(ms) | APD <sub>90</sub><br>(ms) | Fc<br>(mg)     |
|-------------|-------------|------------|------------|---------------------------|---------------------------|----------------|
| control     | 109<br>±5   | -82<br>±3  | 27<br>±3   | 69<br>±29                 | 185<br>±47                | 50<br>±28      |
| tetrandrine | 101*<br>±11 | -81*<br>±3 | 21*<br>±10 | 35***<br>±22              | 127***<br>±36             | 7.4***<br>±7.9 |

在给标本加用 Qui 后 3 min, 心肌需提高刺激强度方能激动, 然而此现象在观察 Tet 的量效关系中的所有浓度范围内均未发生。

**对用高 K<sup>+</sup> 除极之豚鼠心乳头肌动作电位及机械收缩力的影响** 提高细胞外 K<sup>+</sup> 浓度, 使心肌细胞膜除极, 造成快 Na<sup>+</sup> 通道失活, 此时动作电位可能主要由 Ca<sup>2+</sup> 荷载的慢内向电流所致。这种模型被广泛用于研究药物对慢通道的作用。在本实验条件下, 当细胞外 K<sup>+</sup> 浓度从 5.4 mM 增至 15 mM 时, RP 从 -84 mV 左右降至 -60 mV 左右(图 3), 此与 Nernst 公式所计算之理论值 (-59.7 mV) 相近。此时收缩力减弱, APA 降低, O 相斜率减小, 提示此种动作电位的上升枝是由慢内向电流所产生。Tet (0.1 mM) 在完全取消收缩力的同时, 能明显抑制这种慢反应的电活动, APA 由 82 mV 减小至 38 mV, 动作电位的形状改变, 表明能阻滞慢通道。而 Qui (0.1 mM) 对这种电活动的

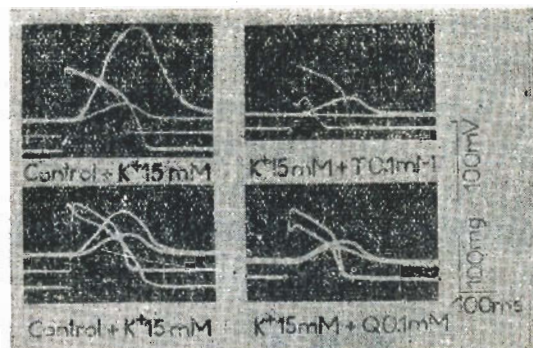


Fig 3 Effects of tetrandrine (T 0.1 mM) and quinidine (Q 0.1 mM) on Ca<sup>2+</sup>-mediated action potential and contractile force in K<sup>+</sup>-rich solution.

作用极弱, APA 由 88 mV 减小至 82 mV, 略有压低, 而其它动作电位参数均无显著改变, 与 Tet 的作用明显不同。

## 讨 论

有人报道, 用微电极从豚鼠心肌细胞内记录的动作电位的稳定性较差<sup>(8)</sup>。但在本实验条件下, 大多情况可在同一细胞内完成对照和药物作用的观察, 所以豚鼠心乳头肌仍可作为观察药物电生理效应的标本。本实验成功地进行了细胞内动作电位和心肌收缩力的同步记录, 认为以此观察药物对心肌电-机械活动的影响比较准确、直观。

心肌细胞动作电位的 O 相主要由快 Na<sup>+</sup> 内流所致, 而 2 相平台期与慢内向电流密切相关, 如果该电流受阻, 可使平台期电压幅度降低, 持续时间缩短, 甚至完全消失。Ca<sup>2+</sup> 是慢内向电流的主要离子, 并且在兴奋-收缩偶联中起着关键作用。我们的结果表明, 在正常实验条件下, Tet 明显抑制心肌收缩力, 使 2 相平台期缩短或消失, 但不影响心肌的 RP 和 APA, 产生典型的兴奋-收缩偶联脱节。此结果与文献报道的经典慢通道阻滞剂戊脉安等<sup>(9,10)</sup> 相似。

细胞外高 K<sup>+</sup> 引起细胞膜除极, 致使快 Na<sup>+</sup> 通道失活, 此时的电活动属慢反应电活动, 它需要在慢通道开放的条件下才能发生。给予儿茶酚胺类药物或提高细胞外 Ca<sup>2+</sup> 浓度, 都能加大这种动作电位的振幅, 而慢通道阻滞剂却使

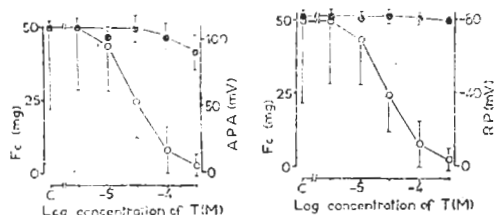


Fig 2. Effects of tetrandrine (T) on relationships between contractile force (Fc, o—o) and amplitude of action potential (APA, ●—●) and between contractile force (Fc, o—o) and resting potential (RP, ●—●).

其降低。Tet 能明显抑制这种慢反应电活动，明显降低 APA，表明它对慢通道有阻滞作用。

本实验尚观察到，经典的快  $\text{Na}^+$  通道阻滞剂 Qui，在细胞外  $\text{K}^+$  浓度正常时，可明显减小快反应的 APA、RP；而在高  $\text{K}^+$  时，却并不明显影响慢反应的 APA。此效应恰与 Tet 相反。此外实验中尚发现，Qui 作用乳头肌标本 3 min 后，必需提高刺激强度才能驱动标本收缩反应，提示它明显降低心肌组织的兴奋性，而 Tet 则否。这些结果均从另一角度表明，Tet 不是快通道阻滞剂。

慢通道阻滞剂缩短动作电位时程，此效应归因于 2 相平台期的缩短<sup>(11,12)</sup>。Tet 除显著缩短豚鼠心乳头肌  $\text{APD}_{20}$  外，也能明显缩短  $\text{APD}_{90}$ 。其对细胞动作电位复极过程的影响主要是由于它阻  $\text{Ca}^{++}$  内流，但不能排除 Tet 对复极期  $\text{K}^+$  外流发生作用的可能性，有待研究。

### 参 考 文 献

1 查力、钱家庆、吕富华。中国药理学报 1981 年

- 3 月；2(1):26  
 2 方达超、姚伟星、曲玲、江明性。同上 1981 年 9 月；2(3):126  
 3 金满文、方达超、江明性。同上 1982 年 6 月；3(2):97  
 4 Fleckenstein A, Tritthart H, Fleckenstein B, Herbst A, Gruen G. *Pfluegers Arch* 1969 Jun; 307(4):R25  
 5 Tritthart H, Volkmann R, Weiss R, Fleckenstein A. *Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1973 Mar; 280(3):239  
 6 Arita M, Saikawa T, Nagamoto Y. *Jpn Heart J* 1976 Mar; 17(2):246  
 7 Kohlhardt M, Fleckenstein A. *Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1977 Mar; 298(3):267  
 8 王彬尧、俞国瑞、郑道声、黄铭新、顾培堃、陈延年、尚鸣、金正均。中国药理学报 1982 年 6 月；3(2):112  
 9 Stone PH, Antman EM, Muller JE, Braunwald E. *Ann Intern Med* 1980 Dec; 93(6):886  
 10 宗贤刚。中国药理学报 1982 年 6 月；3(2):108  
 11 Dangman KH, Hoffman BF. *Am J Cardiol* 1980 Dec; 46(6):1059  
 12 Saikawa T, Nagamoto Y, Arita M. *Jpn Heart J* 1977 Mar; 18(2):235

*Acta Pharmacologica Sinica*

1983 Dec; 4(4): 258-261

## EFFECTS OF TETRANDRINE ON ACTION POTENTIAL AND CONTRACTION OF ISOLATED GUINEA PIG PAPILLARY MUSCLES

ZONG Xian-gang, JIN Man-wen, XIA Guo-jin, FANG Da-chao, JIANG Ming-xing

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

**ABSTRACT** The effects of tetrandrine on action potential and contraction were studied in isolated guinea pig papillary muscles in normal and  $\text{K}^+$ -rich Tyrode's solution.

Tetrandrine produced concentration-dependent negative inotropic effects and shortened  $\text{APD}_{20}$  and  $\text{APD}_{90}$ . But resting potential and amplitude of action potential were not influenced. Thus, an excitation-contraction uncoupling was seen. Tetrandrine decreased the

amplitude of  $\text{Ca}^{++}$ -mediated slow action potential induced by high  $\text{K}^+$ . These results are in contrast with those of quinidine and indicate that tetrandrine can be considered as a blocker of the slow channel.

**KEY WORDS** tetrandrine; quinidine; papillary muscle; action potential; contractile force; extracellular  $\text{K}^+$ ; excitation-contraction coupling