

甲基莲心碱对离体兔心肌的影响

李贵荣、钱家庆、吕富华 (同济医科大学药理教研室, 汉口 430033)

提要 甲基莲心碱(30 $\mu\text{mol/L}$)对离体兔心乳头状肌能明显抑制收缩性、肾上腺素诱发的自律性, 延长功能性不应期, 降低兴奋性; 在离体兔左心房, 甲基莲心碱 0.3 mmol/L 明显抑制其正阶梯现象, 而不同于维拉帕米(0.03 mmol/L), 使之翻转为负阶梯现象。结果表明, 甲基莲心碱的抗心律失常作用可能与其抑制 Na^+ 内流和 Ca^{2+} 转运有关。

关键词 甲基莲心碱; 乳头状肌; 功能性不应期; 左心房

甲基莲心碱(neferine, Nef)系睡莲科植物莲(*Nelumbo nucifera* Gaertn)的成熟种子的绿色胚芽中提出的一种生物碱, 具有抗实验性心律失常作用⁽¹⁾。为研究 Nef 的抗心律失常机理,

1986年11月17日收稿 1987年7月31日接受

本工作用离体兔乳头状肌进行 Nef 对心肌生理特性：收缩性、自律性、不应期及兴奋性影响的研究，并以离体兔左心房测定 Nef 对心肌收缩力之正阶梯现象和静息后增强效应的影响。

方 法

兔 $2.1 \pm SD 0.5$ kg, 击头开胸, 取右心室乳头状肌⁽²⁾或左心房置 10 ml Tyrode 液 ($34 \pm 0.5^\circ\text{C}$) 的浴槽中, 通 95% $\text{O}_2 + 5\%$ CO_2 . 标本前负荷 0.5-0.8 g, 用 3 ms, 1 Hz, 2 倍阈电压的矩形波驱动收缩. 收缩幅度通过力-电换能器描记在双道生理记录仪(成都仪器厂 LMS-2 A)上。

Nef 由中国预防医学科学院卫生研究所提供, 为微黄色结晶, 用稀 HCl 溶解, 再用 NaOH 0.5 mol/L 调 pH 至 5.7。

结 果

对收缩性的影响 先测定乳头状肌给药前收缩幅度, 然后加 Nef $30 \mu\text{mol/L}$ 于浴槽中, 每 5 min 记录一次收缩幅度, 观察 30 min 乳头状肌收缩性变化. 给药 5 min 开始发生作用, 使收缩性降低到给药前的 94%, 15 min 时降到 87%, 20-30 min 作用基本稳定在 75% 左右, 30 min 时收缩幅度降到给药前的 $60 \pm 10\%$ ($n = 6, p < 0.01$).

对自律性的影响 乳头状肌无自动节律, 将浴槽温度升高到 37°C , 用肾上腺素诱发自动节律^(2,3), 并测定其诱发自动节律的阈浓度; 加肾上腺素时停止刺激, 加入肾上腺素 3 min 若不出现自动节律, 于第 3 min 末给予电刺激 30 s 引发, 肾上腺素直接诱发或电刺激引发的自动节律, 持续 10 s 以上者为阳性, 否则为阴性, 阴性者递增肾上腺素浓度。

实验诱发乳头状肌自律性的肾上腺素阈浓度为 $5 \pm 3 \mu\text{mol/L}$ ($n = 6$), 加 Nef $30 \mu\text{mol/L}$, 30 min 后, 肾上腺素浓度增至 $64 \mu\text{mol/L}$ ($p < 0.01$), 6 例乳头状肌标本仅 1 例出现自律性, 图 1 是其中一例。

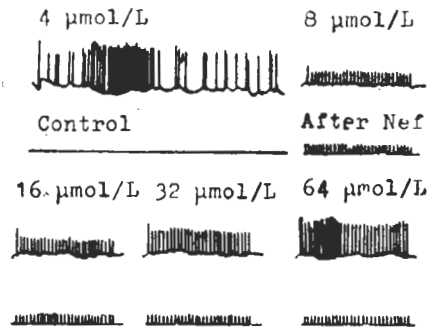


Fig 1. Influence of neferine $30 \mu\text{mol/L}$ on epinephrine-induced automaticity in the rabbit papillary muscle. Control: automaticity appeared after $4 \mu\text{mol/L}$ epinephrine. After Nef: automaticity did not occur at epinephrine 8, 16, 32, $64 \mu\text{mol/L}$.

对不应性的影响 用双脉冲技术^(4,5)测定乳头状肌功能性不应期(FRP), 连续给乳头状肌 1 Hz、3 ms、5 倍阈电压的两个矩形脉冲刺激, 延长两个脉冲间的时间间距, 直至两个刺激都可引起可见的收缩反应, 此时两脉冲间的最短时间间距即为 FRP。

先测定给药前的 FRP, 然后给予 Nef $30 \mu\text{mol/L}$, 给药前乳头状肌的 FRP 为 196 ± 8 ms, 给药后 5, 10, 20 min 和 30 min 的 FRP 分别为 210 ± 7 , 219 ± 6 , 227 ± 5 和 238 ± 4 ms ($n = 6, p$ 均 < 0.01), FRP 明显延长, 图 2 是其中一例。

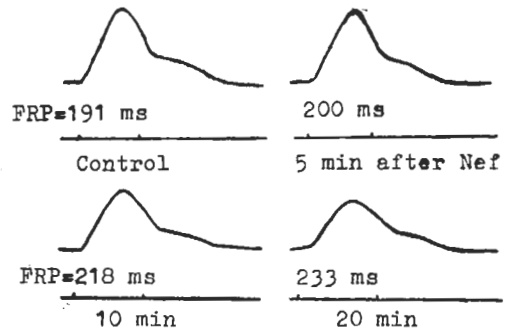


Fig 2. Influence of neferine $30 \mu\text{mol/L}$ on functional refractory period in rabbit papillary muscle.

对兴奋性的影响 以时间-强度曲线的位移情况来判断药物对心肌兴奋性的影响⁽²⁾: 用波宽 0.5, 1, 3, 5, 10 ms 的矩形波刺激, 测定各刺激引起心肌收缩的最小电压, 绘制时间-强度曲线, 药物使曲线左移者为兴奋性升高,

右移者为兴奋性降低。

先测定给药前时间-强度曲线,用 Nef 30 $\mu\text{mol/L}$ 后 30 min,再次测定,曲线明显右移 ($p < 0.01$),如图 3。

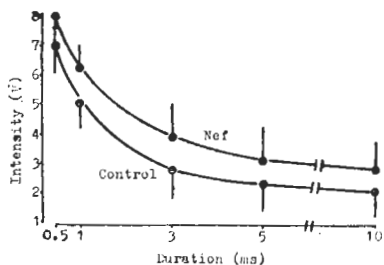


Fig 3. Influence of neferine 30 $\mu\text{mol/L}$ on excitability of rabbit papillary muscles ($n = 6$, $\bar{x} \pm \text{SD}$).

对正阶梯现象的影响 在 0.5-4 Hz 的刺激频率的范围内,随着刺激频率的增加,心肌收缩性逐步增强,此为正阶梯现象^(6,7)。0.5, 1, 2, 4 Hz, 3 ms, 2 倍阈电压脉冲刺激离体兔左心房,先测定给药前的正阶梯现象,再观察给药后的影响。

给 Nef 0.3 mmol/L 10 min 后,能明显抑制正阶梯现象 ($p < 0.01$),但不能使之翻转,维拉帕米 0.03 mmol/L 则能使兔左房正阶梯现象翻转为负阶梯现象,如图 4 所示。图中各刺激频率的数据分别由给药前、后 0.5 Hz 时收缩幅度作为 100% 求得。

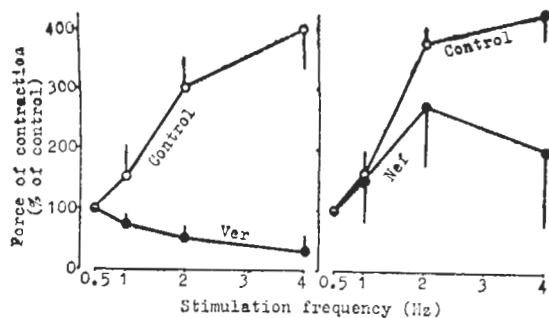


Fig 4. Influence of neferine 0.3 mmol/L and verapamil 0.03 mmol/L on positive staircase phenomena in rabbit left atria ($n = 5$, $\bar{x} \pm \text{SD}$).

对静息后增强效应的影响 心肌标本在静息一定时间后,突然给予阈上刺激,刺激引起

的第一个收缩幅度最大,此为静息后增强效应^(6,7)。左心房标本静息 2 min 进行测定,给药后每 5 min 测定一次,观察给药 20 min 静息后增强效应的变化,如图 5,给药 20 min 时 Nef 0.3 mmol/L 使静息后增强效应抑制到给药前的 $27 \pm 16\%$ ($n = 5$, $p < 0.01$),维拉帕米 0.03 mmol/L 则使之抑制到给药前的 $64 \pm 15\%$ ($p < 0.01$)。

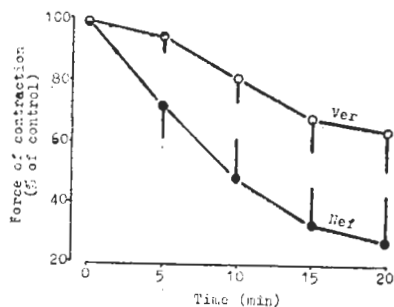


Fig 5. Influence of neferine 0.3 mmol/L and verapamil 0.03 mmol/L on post-rest potentiation in rabbit left atria ($n = 5$, $\bar{x} \pm \text{SD}$).

讨 论

实验结果表明, Nef 30 $\mu\text{mol/L}$ 能明显降低兔心乳头状肌收缩性,抑制肾上腺素诱发的自律性,延长 FRP,降低兴奋性;0.3 mmol/L 显著抑制兔左心房正阶梯现象和静息后增强效应。

引起心肌功能(收缩性)变化的因素往往与影响 Ca^{2+} 有关⁽⁸⁾,Nef 抑制心肌收缩性,也可能与影响 Ca^{2+} 转运有关。为研究其是否具有钙拮抗剂的特点,用较高浓度 (0.3 mmol/L, 抑制肌力 80% 以上) 与钙拮抗剂维拉帕米 (0.03 mmol/L, 亦抑制肌力 80% 以上) 进行比较。Nef 0.3 mmol/L 显著抑制正阶梯现象和静息后增强效应,但不能象维拉帕米那样使正阶梯现象翻转,而且,对静息后增强效应的抑制强于维拉帕米;使正阶梯现象翻转是钙拮抗剂作用特点之一⁽⁷⁾,Nef 无此作用,说明它并非是非特异性钙拮抗剂。静息后增强效应主要依赖细胞内贮 Ca^{2+} 的释放⁽⁶⁾,Nef 对此效应的显著抑

制似主要与影响细胞内贮 Ca^{2+} 的释放有关。
Nef 对肾上腺素诱发的乳头状肌自律性的抑制，可能也与影响 Ca^{2+} 的转运有关。

Nef 延长 FRP，显著抑制兴奋性，说明 Nef 对心肌 Na^+ 内流可能有抑制作用。

总之，Nef 的抗心律失常作用可能在于其对心肌自律性和兴奋性的抑制，以及 FRP 的延长，而这可能与 Nef 不但影响 Ca^{2+} 转运，而更重要的可能与对 Na^+ 内流的抑制有关。

参 考 文 献

- 1 夏国瑾、刘玉芬、吕富华。甲基莲心碱对实验性心律失常的影响。同济医科大学学报 1986; 15 : 200
- 2 郭兆贵、方达超、吕富华。酒石酸锶钾对猫心乳头肌的影响。生理学报 1966; 29 : 43
- 3 Dresel PE, Duncan DG. Induction of auto-

- 4 Govier WC. The mechanism of the atrial refractory period change produced by ouabain. *Ibid* 1965; 148 : 100
- 5 Brunner H, Gross F. Cardiovascular pharmacology. In: Zbinden G, Gross F, eds. *Pharmacological methods in toxicology*. 1st ed. Oxford: Pergamon Press, 1979 : 73-5
- 6 Katz AM. *Physiology of the heart*. 1st ed. NY: Raven Press, 1977 : 175-82
- 7 Fleckenstein A. *Calcium antagonism in heart and smooth muscle; experimental facts and therapeutic prospects*. 1st ed. NY : Wiley-Interscience, 1983 : 64-6
- 8 Dhalla NS, Pierce GN, Panagia V, Singal PK, Beamish RE. Calcium movements in relation to heart function. *Basic Res Cardiol* 1982; 77:117

Acta Pharmacologica Sinica 1988 Mar; 9 (2) : 139-142

Effects of neferine on isolated rabbit myocardium

LI Gui-Rong, QIAN Jia-Qing, LÜ Fu-Hua

(Department of Pharmacology, Tongji Medical University, Hankou 430033)

ABSTRACT Neferine (Nef), an alkaloid extracted from the green bud of *Nelumbo nucifera* Gaertn, possesses anti-arrhythmic action⁽¹⁾. Its effects upon the physiologic properties and the positive staircase and post-rest potentiation of myocardium were studied on isolated rabbit papillary muscles or left atria.

30 min after adding neferine 30 $\mu\text{mol/L}$, the contractility of the papillary muscle decreased from 100% of control to $60 \pm \text{SD} 10\%$ and the duration-intensity curve was shifted to the right (indicating the decrease of excitability, $p < 0.01$) while the concentration of epinephrine inducing automaticity was increased 12 ± 1 times ($p < 0.01$) and the functional refractory period (FRP) was

prolonged from 196 ± 8 ms to 238 ± 4 ms ($p < 0.01$). 10 min after neferine 0.3 mmol/L was administrated the positive staircase of the left atrium was markedly inhibited, and the post-rest potentiation was decreased to $27 \pm 16\%$ 20 min later. The negative inotropism and the inhibition of the automaticity, positive staircase and post-rest potentiation suggest that neferine may influence Ca^{2+} movement, while the suppression of excitability and prolongation of FRP indicate that it may be due to its inhibition on Na^+ influx.

KEY WORDS neferine; papillary muscles; functional refractory period; left heart atrium