

柯楠次碱在豚鼠左心房上的抗钙作用

程 斌、王 钢、方达超、江明性 (同济医科大学药理教研室, 汉口 430033)

提要 柯楠次碱(Cor)的负性肌力作用不被 Pra拮抗。Cor和 Ver 使 Iso 量-效曲线右移并压低, pD'_2 值分别为 3.4 和 5.4, 并能非竞争地右移 $CaCl_2$ 量-效曲线, pD'_2 值分别为 3.8 和 6.1。Cor 0.3 mmol/L 和 Ver 30 μ mol/L 都能将频率递增引起的正性梯级现象翻转为负性梯级现象。提示 Cor 除阻断 α_1 受体外, 在豚鼠左心房上还和 Ver 类似, 具有抗钙作用。

关键词 心肌收缩; 柯楠次碱; 哌唑嗪; 维拉帕米; 普萘洛尔; 异丙肾上腺素; 钙通道阻滞剂; 药物剂量-效应关系

柯楠次碱(corynanthine, Cor)系非洲伪金鸡纳树(*Pseudocinchona africana* Cher)树皮所含的一种生物碱。它能扩血管、降血压, 特异性地阻断 α_1 受体⁽¹⁻⁴⁾。最近我们发现大剂量的 Cor 能抑制豚鼠心房收缩性、自律性, 延长功能性不应期, 不影响兴奋性⁽⁵⁾, 其原理尚不清楚。为此, 以哌唑嗪(prazosin, Pra), 维拉帕米(verapamil, Ver), 普萘洛尔(propranolol, Pro)等作对照, 探讨它是否具有抗钙作用。

材 料 和 方 法

豚鼠 47 只, 雌雄不拘, 体重 $400 \pm SD$ 56 g。击头处死, 分离心房, 上端与肌力换能器相连, 下端固定于通气钩上, 移入 Tyrode 液 ($31 \pm 1^\circ C$, 10 ml, pH 7.2-7.4) 槽中。通 95% $O_2 + 5\% CO_2$ 。静息张力为 0.5 g。用波宽 3 ms, 1 Hz, 120% 阈电压的矩形波驱动标本。平衡 1 h 后描记收缩张力。制作量-效曲线⁽⁶⁾。

异丙肾上腺素(Iso)的累积量-效曲线 先作对照量-效曲线, 然后用营养液冲洗标本, 待收缩张力恢复至对照水平后, 分别加入 Cor, Ver 和 Pro。给药后 30 min, 按前法再测 Iso 的量-效曲线。每个标本只用一种试药。计算拮抗剂的 pA_2 或 pD'_2 值⁽⁷⁾。

$CaCl_2$ 的累积量-效曲线 测完对照, 冲洗标本待回复后, 加入 Cor 和 Ver, 再重测 $CaCl_2$ 的量-效曲线。每个标本只用一个拮抗剂。以 $\log(x-1)$ 对 $-\log[B]$ 作图, 求各拮抗剂之回归斜率。x 是用拮抗剂前后的 ED_{50} 之比, [B] 是拮抗剂的摩尔浓度。

频率依赖性梯级试验⁽⁸⁻⁹⁾ 首先记录正常收缩力, 然后观察收缩力的依赖频率变化。对照试验时, 改变刺激频率, 依次为 0.5, 1, 2, 4, 8 Hz, 同时记录各频率下的收缩力变化, 整个过程在 2 min 内完成。给 Cor 和 Ver 后 5 min, 再按上述步骤制作梯级曲线。

药品 柯楠次碱系西德 Serva 药厂产品, 盐酸哌唑嗪为北京制药工业研究所供给; 维拉帕米 5 mg/2 ml 为上海第十制药厂产品; 普萘洛尔 10 mg/5 ml 为北京制药厂生产。

结 果

α_1 受体阻断剂 Pra 预处理后对 Cor 负性肌力作用的影响 用 Pra 0.1 μ mol/L 预处理后 20 min, 再给 Cor 30 μ mol/L, 仍见收缩幅度逐渐下降, 15 和 30 min 时收缩振幅分别下至给 Cor 前的 54 和 37% ($n=6, p<0.01$)。

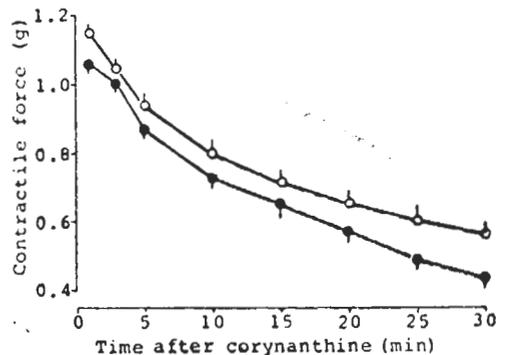


Fig 1. Influence of 20 min pretreatment of prazosin (Pra) on the negative inotropism of corynanthine (Cor). (○) Cor 30 μ mol/L alone; (●) Cor 30 μ mol/L + Pra 0.1 μ mol/L. $n=6, \bar{x} \pm SD$

从图1可看出,有无Pra时Cor的负性肌力作用的两条时-效曲线十分接近,差异不显著($n=6, p>0.05$).

Cor, Ver和Pro对Iso量-效曲线的影响
Cor 0.1 mmol/L和Ver 1 $\mu\text{mol/L}$ 都使Iso量-效曲线右移,分别使最大效应压低20和22%($n=5, p<0.01$). pD'_2 值分别为3.40和5.43,即Ver对抗Iso正性肌力作用的相对强度为Cor的107倍. Pro 1 $\mu\text{mol/L}$ 使Iso的量-效曲线平行右移,不压低最大反应,其 pA'_2 为6.9(图2).

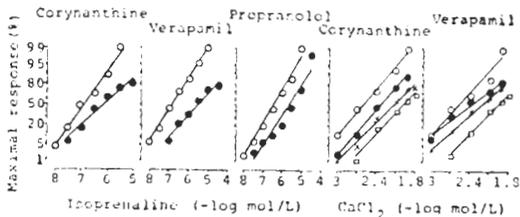


Fig 2. Effects of Cor 0.1 mmol/L, verapamil 1 $\mu\text{mol/L}$ and propranolol 1 $\mu\text{mol/L}$ on isoprenaline or Cor 10 (\bullet), 30 (\times), 100 (\square) $\mu\text{mol/L}$ and verapamil 0.01 (\bullet), 0.1 (\times), 1 (\square) $\mu\text{mol/L}$ on calcium-mediated increase of developed tension in isolated guinea pig left atria. (\circ) Isoprenaline or CaCl_2 alone. $n=5, \bar{x}\pm\text{SD}$

Cor和Ver对 CaCl_2 量-效曲线的影响 从图3看出Cor和Ver都使 CaCl_2 量-效曲线右移,并压低最大反应. Cor 10, 30和100 $\mu\text{mol/L}$ 分别使最大反应压低12%($n=5, p>0.05$), 23和32%($n=5, p<0.01$). Ver 0.01, 0.1和1 $\mu\text{mol/L}$ 分别使最大反应压低18.6, 25.7和32.9%($n=5, p<0.01$). Cor和Ver的 pD'_2 值分别为3.83和6.11,即Ver拮抗 CaCl_2 正性肌力的相对强度为Cor的190倍.以 $\log(x-1)$ 对 $-\log B$ 作图,求得Cor和Ver的回归斜率分别为-0.58和-0.50(图2,3).

Cor和Ver翻转豚鼠左心房肌频率依赖性正性梯级现象 对照组左心房的收缩幅度随刺激频率的增加而增加,8 Hz时的收缩幅度是0.5 Hz时的230%($n=5, p<0.01$)(正性梯级现象).给Cor 0.3 mmol/L和Ver 30 $\mu\text{mol/L}$

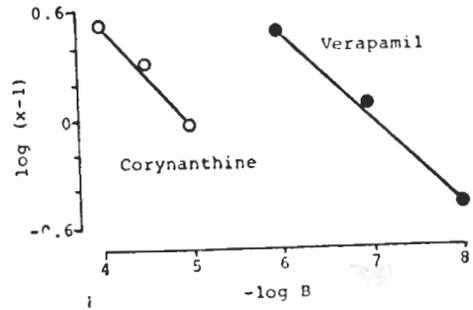


Fig 3. Antagonism of Cor and Ver to Ca^{2+} in isolated guinea pig left atria. x: dose ratio of CaCl_2 with/without antagonist.

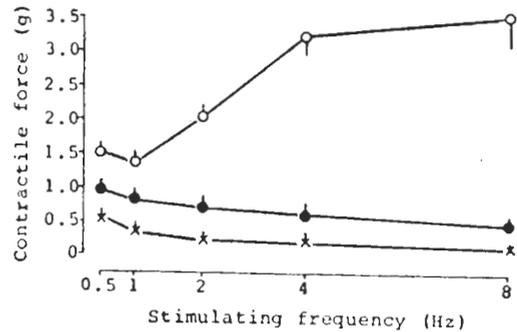


Fig 4. Effects of Cor 0.3 mmol/L (\bullet) and Ver 30 $\mu\text{mol/L}$ (\times) on contractile force with the increase of the driven frequency in isolated guinea pig left atria. Cor and Ver reversed the positive staircase phenomenon to negative one. (\circ) control $n=5, \bar{x}\pm\text{SD}$

后5 min,见左心房的收缩幅度随刺激频率的增加而减弱,刺激频率为8 Hz时达最低,为对照水平的44和20%($n=5, p<0.01$)(图4).

讨 论

Cor 30 $\mu\text{mol/L}$ 对豚鼠左心房收缩性有抑制作用,而Pra 0.1-10 $\mu\text{mol/L}$ 则无负性肌力作用⁽⁵⁾.本实验用Pra 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 充分阻断左心房 α_1 受体后,仍见Cor有负性肌力作用,且其时-效曲线与单用Cor者基本接近($p>0.05$).这提示,Cor的负性肌力作用不是阻断心肌 α_1 受体所致.

从Cor, Ver和Pro对Iso量-效曲线的实

验结果看, Cor, Ver 与 Pro 不同, 它们不作用于 β 受体. 其负性肌力作用原理不在 β 受体.

Cor 和 Ver 使 CaCl_2 的量-效曲线右移, 高浓度使最大反应压低, 二者的回归斜率分别为 -0.58 和 -0.50 , 后者与文献(7)中 Ver 的斜率 -0.55 接近. 一般认为竞争性拮抗其斜率应近于 -1 . 这提示 Cor 拮抗 CaCl_2 的方式亦属非竞争性.

钙通道阻滞剂对心肌的负性肌力作用的特性之一是频率依赖性(使用依赖性)⁽⁹⁾, 表现为负性梯级现象. Cor 和 Ver 均能将豚鼠左心房的正性梯级现象翻转为负性梯级现象, 表现为频率依赖性. 结果表明 Cor 的某些作用性质与 Ver 类似, 在豚鼠心房肌上具有轻度抗钙作用.

参 考 文 献

- 1 Weitzell R, Tanaka T, Starke K. Pre- and postsynaptic effects of yohimbine stereoisomers on noradrenergic transmission in the pulmonary artery of the rabbit. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1979; 308 : 127
- 2 Rockhold RW, Gross F. Yohimbine diastereo-

isomers : cardiovascular effects after central and peripheral application in the rat. *Ibid* 1981; 315 : 227

- 3 Doxey JC, Lane AC, Roach AG, Virdee NK. Comparison of the α -adrenoceptor antagonist profiles of idazoxan (RX 781094), yohimbine, rauwolscine and corynanthine. *Ibid* 1984; 325: 136
- 4 王 钢、程 斌、方达超、江明性. 柯楠次碱对家兔离体血管条的作用. 同济医科大学学报 1986; 15 : 277
- 5 程 斌、王 钢、方达超、江明性. 柯楠次碱和哌唑嗪对豚鼠心房的作用. 同上 1986; 15 : 431
- 6 金满文、方达超、江明性. 粉防己碱对异丙肾上腺素及氯化钙的正性肌力作用和心肌兴奋-收缩偶联的影响. 中国药理学报 1982; 3 : 97
- 7 van Rossum JM. Cumulative dose-response curves II. Technique for the making of dose-response curves in isolated organs and the evaluation of drug parameters. *Arch Int Pharmacol Ther* 1963; 143 : 299
- 8 王 钢、程 斌、宗贤刚、方达超、江明性. 粉防己 碱对豚鼠左心房正性梯级现象和静息后增强效应的影响. 中国药理学报 1987; 8 : 522
- 9 Sperelakis N. Properties of calcium-dependent slow action potentials : their possible role in arrhythmias. In: Opie LH, ed. *Calcium antagonists and cardiovascular disease*. NY : Raven Press, 1984 : 277-91. (Katz AM, ed. *Perspective in cardiovascular research*; vol 9)

Acta Pharmacologica Sinica 1988 Jul, 9 (4) : 327-329

Calcium antagonistic action of corynanthine in isolated guinea pig left atria

CHENG Bin, WANG Gang, FANG Da-Chao, JIANG Ming-Xing

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

ABSTRACT It was found that the negative inotropic action of corynanthine (Cor) was unaffected by pretreatment of prazosin. Cor and verapamil (Ver) non-competitively shifted isoprenaline (Iso) dose-response relationships to the right ($\text{pD}'_2 = 3.40, 5.43$, respectively) and calcium dose-response curves to the right ($\text{pD}'_2 = 3.83, 6.11$, respectively), although propranolol competitively shifted Iso dose-response curve ($\text{pA}_2 = 6.90$). Cor 0.3 mmol/L and Ver $30 \text{ } \mu\text{mol/L}$

reversed the frequency-dependent positive staircase phenomenon to negative one. The results suggest that Cor, like Ver, is able to block the Ca^{2+} inward flow through slow channel.

KEY WORDS myocardial contraction; corynanthine; prazosin; verapamil; propranolol; isoproterenol; calcium channel blockers; drug dose-response relationship