

## 三七总皂甙的负性变频和变力作用

伍杰雄、陈俊秀 (中山医科大学药理教研室, 广州 510089)

**提要** 用离体豚鼠左、右心房、右心室乳头状肌, 探讨三七总皂甙(PNS)负性变频和变力作用的机理。PNS 1-6 mg/ml 减慢HR、抑制心肌收缩力, 拮抗CaCl<sub>2</sub>, Iso的正性变频、变力作用和缩短AP 2相时程, 且表现出明显的剂量依赖性和频率依赖性。Ver表现出类似效应。表明PNS的负性变频和变力作用与抗Ca<sup>2+</sup>有关, 作用性质与Ver相似。

**关键词** 三七; 皂甙; 维拉帕米; 氯化钙; 离体心房; 心率; 心肌收缩; 动作电位

三七总皂甙(*Panax notoginseng* saponins, PNS)能降低麻醉猫心肌的收缩性<sup>(1)</sup>, 抑制离体豚鼠心房肌的收缩力和减慢离体豚鼠右心房的窦性节律<sup>(2)</sup>。为进一步明确PNS对心肌的作用性质和机理, 本文用离体豚鼠左、右心房肌、右心室乳头状肌标本, 以心率(HR)、收缩反应和动作电位(AP)为指标进行研究, 并与钙拮抗药维拉帕米(verapamil, Ver)比较。

## 方法与结果

豚鼠, 体重 351±SD 68 g, ♀♂兼用。击头致昏, 取心置4℃, O<sub>2</sub>饱和的Krebs液中, 剪下左、右心房, 分别悬吊于盛20 ml Krebs液的浴皿里, 一端固定在底部的钩上, 另一端挂于拉力换能器, 与XWT-264型自动平衡仪相连。心肌负荷1.0 g, 浴液31±1℃, 通95%O<sub>2</sub>+5%CO<sub>2</sub>。PNS溶于0.9% NaCl液, 其来源及薄层鉴定结果同前文<sup>(3)</sup>。

**对右心房窦性HR的影响** 右心房平衡1 h后, 实验组给PNS或Ver, 对照组给与药物等容量的0.9%NaCl, 观察15 min。比较两组HR的变化。给药前HR为150±30 bpm (n=24), 给PNS 1, 2 mg/ml 和 Ver 0.1 μmol/L

后15 min, HR分别减慢45±21, 81±13和18±7%, 各p<0.01, (n=6); 而对照组仅减慢2±2%(p>0.05, n=6)。

**对CaCl<sub>2</sub>正性变频效应的影响** 按文献(4)方法观察PNS, Ver对CaCl<sub>2</sub>正性变频效应的影响。在低Ca<sup>2+</sup>(0.5 mmol/L)溶液中, 右心房的HR为98±7 bpm(n=16), 加入CaCl<sub>2</sub> 4.0 mmol/L 10 min后, HR加快到154±13 bpm (+57±13%, p<0.01, n=16)。PNS 1 mg/ml使CaCl<sub>2</sub> 4.0 mmol/L的正性变频作用基本被对抗, 使HR从156±19 bpm (+58±14%)减到104±28 bpm (+4±15%, p<0.01, n=4); PNS 3 mg/ml与Ver 0.3 μmol/L均不仅能消除CaCl<sub>2</sub> 4.0 mmol/L的正性变频效应, 而且还能减慢静息HR。前者使HR从157±16 bpm (+67±11%)减到38±30 bpm (-61±23%, p<0.01, n=4); 后者使HR从148±10 bpm (+55±12%)减到74±7 bpm (-23±9%, p<0.01, n=4)。0.9%NaCl对CaCl<sub>2</sub>正性变频作用无影响(p>0.05, n=4)。(图1)。

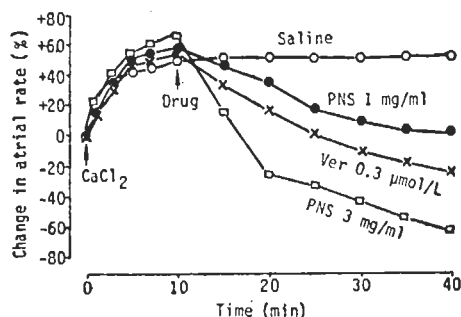


Fig 1. Effects of *Panax notoginseng* saponins (PNS) and verapamil (Ver) on CaCl<sub>2</sub>-induced increase in guinea pig right atrial rate. n=4.

**对异丙肾上腺素(Iso)正性变频作用的影响** 制做Iso加快右心房HR的累积量-效曲

线<sup>(4)</sup>。在重复制做量-效曲线前 15 min, 给 PNS 或 Ver, 测定给药后曲线的变化, 分别计算  $pD'_2$ 。PNS 1, 2 mg/ml 和 Ver 0.1, 1  $\mu\text{mol/L}$  均能减慢静息 HR 和对抗 Iso 的正性变频作用, 使 Iso 量-效曲线右移、最大效应压低, 右移与压低的程度与剂量成正相关, 是为非竞争性拮抗(图 2)。两者的  $pD'_2$  分别为  $2.5 \pm 0.6$  ( $-\log \text{ g/ml}$ ) 和  $6.0 \pm 0.6$  ( $-\log \text{ g/ml}$ ) 和  $6.0 \pm 0.6$  ( $n = 10$ )。

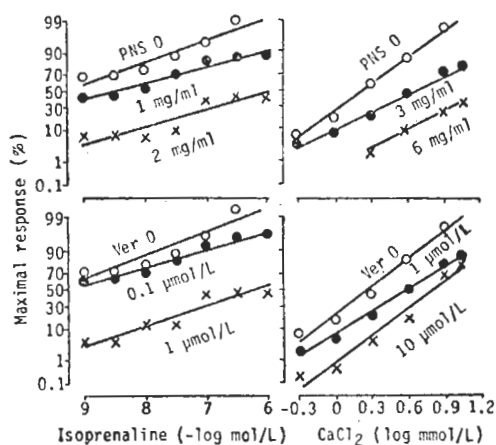


Fig 2. Effects of PNS and Ver on isoprenaline-induced increase in guinea pig right atrial rate ( $n = 5$ ) or on  $\text{CaCl}_2$ -induced increase in guinea pig left atrial contraction ( $n = 4$ ).

**对左心房肌收缩力的影响** 左心房静平衡 30 min 后, 用频率 1 Hz、波宽 3 ms、刺激强度比阈电压高 30% 的方波, 以场刺激方式刺激左心房收缩, 再平衡 30 min。然后, 给 PNS 1 或 3 mg/ml, 观察 30 min。比较给 PNS 前后心房肌收缩力的变化。结果显示: PNS 1, 3 mg/ml 均使左心房肌收缩力降低, 分别降低了  $21 \pm 7$  和  $81 \pm 6\%$  ( $p < 0.01$ ,  $n = 4$ )。

**对 Iso,  $\text{CaCl}_2$  正性变力作用的影响** 制做 Iso,  $\text{CaCl}_2$  增强左心房肌收缩力的累积量-效曲线<sup>(5)</sup>。在重复制做量-效曲线前 30 min, 给 PNS 或 Ver, 测定给药后曲线的变化。PNS 能抑制 Iso,  $\text{CaCl}_2$  增强左心房肌收缩力的作用, 使其正性变力作用的量-效曲线右移、最大效应压低, 右移与压低的程度与剂量成正相关, 是为非

竞争性拮抗(图 2, 3)。其  $pD'_2$  ( $-\log \text{ g/ml}$ ) 分别为  $2.7 \pm 0.3$  和  $2.3 \pm 0.4$ 。Ver 亦非竞争性地拮抗  $\text{CaCl}_2$  的正性变力作用(图 2)。其  $pD'_2$  为  $4.9 \pm 0.4$  ( $n$  均为 8)。

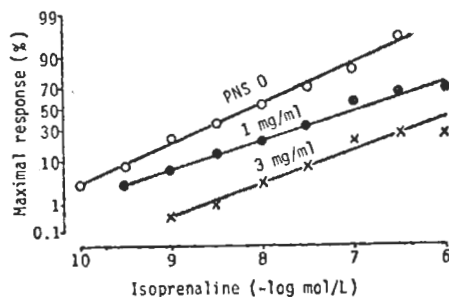


Fig 3. Effects of PNS on isoprenaline-induced increase in guinea pig left atrial contraction. ( $n = 4$ )

**PNS, Ver 抑制心肌收缩的频率依赖性** 制做左心房肌收缩力随刺激频率的增加而增加的量-效曲线<sup>(6)</sup>。在重复制做量-效曲线前 30 min, 给 PNS 或 Ver。可见在未加 PNS 或 Ver 时, 以 12, 30, 60, 120 bpm 的频率次序驱动心肌收缩, 则随着频率的增加, 左心房肌收缩力也增加。但在给 PNS 6 mg/ml 或 Ver 30  $\mu\text{mol/L}$  后, 则上述各频率的正性肌力作用受抑制, 受抑率分别为:  $25 \pm 13$ ,  $63 \pm 7$ ,  $75 \pm 2$ ,  $78 \pm 4\%$  ( $p < 0.01$ ) 或  $8 \pm 14$  ( $p > 0.05$ ),  $46 \pm 16$ ,  $66 \pm 10$ ,  $84 \pm 3\%$  ( $p < 0.01$ ),  $n$  均为 4。显示频率越高, PNS, Ver 抑制左心房肌收缩的作用越强, 表现出明显的频率依赖性。

**对右室乳头状肌 AP 高度和时程的影响** 右室乳头状肌水平固定于 3 ml 浴槽内, 用  $37^\circ\text{C}$ , pH 7.4、通以纯氧的 Tyrode 氏液恒速 (5 ml/min) 灌流。由 SEN-7103 型刺激器经 SS-201 J 隔离器输出 1 Hz、波宽 1 ms、强度为阈值 2 倍的方波驱动标本, 稳定 1 h 后开始记录 AP。将充满 KCl 3 mol/L 的玻璃微电极插入心肌细胞内引出 AP。经银丝、跟随器、MEZ-7101 型微电极放大器导入 Vc-9 示波器显示 AP。微电极插入后 30 min, 观测给 PNS 前后 AP 在同一细胞内的变化。图 4 是 PNS 对 AP

影响的一例原始结果。以  $APD_{90}$  作为 AP 时程、 $APD_{20}$  作为 AP 2 相时程的估计值。给 PNS 后 7 min(表 1), 可见  $APD_{90}$  和  $APD_{20}$  均缩短, AP 振幅(APA)、0 相上升最大速率( $V_{max}$ )也减少, 但静息电位(RP)无影响。表明 PNS 除抑制慢  $Ca^{2+}$  内流外, 可能还抑制快  $Na^{+}$  内流及影响其他离子的功能。

Tab 1. Effects of PNS 1 mg/ml on the action potentials of guinea pig papillary muscle cells.  $n=6$ ,  $\bar{x} \pm SD$ . \* $p > 0.05$ , \*\* $p < 0.05$ , \*\*\* $p < 0.01$

	Control	PNS
RP(mV)	81 ± 5	83 ± 5*
APA(mV)	118 ± 9	107 ± 12**
$V_{max}$ (V/s)	276 ± 37	211 ± 54***
$APD_{90}$ (ms)	193 ± 16	177 ± 22**
$APD_{20}$ (ms)	82 ± 26	70 ± 25**

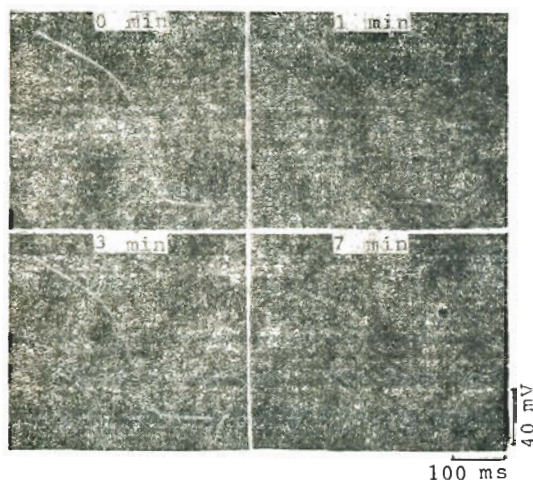


Fig 4. Effect of PNS 1 mg/ml on the action potential of guinea pig isolated papillary muscle cells.

## 讨 论

窦房结、房室结的 AP 0 相, 心房肌、心室肌的 AP 2 相及心肌收缩时的胞内  $Ca^{2+}$  升高均主要由慢钙通道荷载的慢  $Ca^{2+}$  内流( $I_{s1}$ )形成; 而慢钙通道的开放可由电的兴奋(如电刺激)或

化学的兴奋(如  $CaCl_2$ , Iso 激动)引起, 其关闭可由钙拮抗剂(如 Ver)诱发。本实验得到 PNS 剂量依赖性地减慢 HR、抑制心肌收缩力、拮抗  $CaCl_2$ , Iso 的正性变频、变力作用和缩短心室肌 AP 2 相时程等结果, 可见其具有明显的抑制  $I_{s1}$  作用。由于这种作用性质与 Ver 相似, 且结合考虑 PNS 扩张血管平滑肌的作用机理亦与抗  $Ca^{2+}$  相关<sup>(1,3)</sup>, 因此, PNS 的负性变频、变力作用的机理很可能为阻断慢钙通道、抑制  $I_{s1}$ 。此外, PNS 对心肌的抑制作用与 Ver 一样具有明显的频率依赖性, 表明其对慢钙通道的作用方式与 Ver 相同, 即能改变慢钙通道的动力学性质<sup>(7)</sup>。此特点提示 PNS 对室上性心律失常尤其阵发性室上性心动过速的防治可能有益。

致谢 承孙家钧教授指正; 梧州第三制药厂赠送 PNS

## 参 考 文 献

- 1 王甲东、陈俊秀. 三七总皂甙对心脏血流动力学的作用. 中国药理学报 1984; 5: 181
- 2 刘 赛、陈俊秀. 三七总皂甙的抗心律失常作用同上 1984; 5: 100
- 3 伍杰雄、陈俊秀. 三七皂甙对血管平滑肌的作用同上 1988; 9: 147
- 4 Briley M, Cavero I, Langer SZ, Roach AG. Evidence against  $\beta$ -adrenoceptor blocking activity of diltiazem, a drug with calcium antagonist properties. *Br J Pharmacol* 1980; 69: 669
- 5 Bristow MR, Green RD. Effect of diazoxide, verapamil and compound D600 on isoproterenol and calcium-mediated dose-response relationships in isolated rabbit atrium. *Eur J Pharmacol* 1977; 45: 267
- 6 Bayer R, Rodenkirchen R, Kaufmann R, Lee JH, Hennekes R. The effects of nifedipine on contraction and monophasic action potential of isolated cat myocardium. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1977; 301: 29
- 7 Opie LH. Calcium ions, drug action and the heart-with special reference to calcium antagonist drugs. *Pharmacol Ther* 1984; 25: 271

*Acta Pharmacologica Sinica* 1988 Sep; 9 (5) : 409-412

## Negative chronotropic and inotropic effects of *Panax notoginseng* saponins

WU Jie-Xiong, CHEN Jun-Xiu

(Department of Pharmacology, SUN Yat-Sen University of Medical Sciences, Guangzhou 510089)

**ABSTRACT** The automatic beating rate of guinea pig isolated right heart atrium was slowed down and the positive chronotropic effect of  $\text{CaCl}_2$  or isoprenaline was attenuated by *Panax notoginseng* saponins (PNS) 1-3 mg/ml. The force of contraction of isolated left atrium and the positive inotropic effect of  $\text{CaCl}_2$  or isoprenaline were inhibited by PNS 1-6 mg/ml. The inhibitory effects were dose- and frequency-dependent. Verapamil showed a similar effects to PNS. The electrophysiological study of transmem-

brane potential of isolated right papillary muscle cells revealed that both the plateau phase and duration of the action potentials were shortened by PNS 1 mg/ml. The results indicate that PNS is probably a calcium antagonist similar to verapamil.

**KEY WORDS** *Panax notoginseng*; saponins; verapamil; calcium chloride; isolated heart atrium; heart rate; myocardial contraction; action potentials