

脂布福吉宁对兔在体心脏单相动作电位及心肌收缩力的影响¹

解景田、谢来华、李翠兰、梁娜、封洙 (南开大学医学研究中心, 天津 300072)

提要 应用记录单相动作电位(MAP)技术研究了蟾酥中的强心成份脂布福吉宁(脂蟾毒配基, RBG)对兔在体心脏的电活动及收缩力的药理学效应。结果表明, RBG 0.3 mg/kg 能逐渐降低 MAPA, 减慢心率, 缩短 MAPD, 增加心缩力。另外, 于在体兔心上, 首次用 RBG 诱发出延时性后去极化。这些结果与 RBG 对单个心肌细胞的作用一致。文中讨论了 RBG 对于 MAPD 的双相性作用。

关键词 脂布福吉宁; 单相动作电位; 心肌收缩; 心律失常; 延缓后去极化

蟾酥为我国的传统医药, 临床应用已有千余年的历史。对于其中有效成分的提取、合成及药理作用已有文献报道⁽¹⁾。这些成分中的脂布福吉宁(脂蟾毒配基 resibufogenin, RBG)具有强心、兴奋呼吸与升高动脉血压三重药理作用^(2,3)。RBG 为脂溶性的甾族化合物, 分子式为 $C_{24}H_{32}O_4$, 结构类似于洋地黄毒甙配基。前文^(4,5)报道了 RBG 对人和动物离体心肌细胞电活动的影响。本实验采用自制压电换能式接触电极, 以兔在体心脏的单相动作电位(monophasic action potential, MAP)⁽⁶⁾作为指标, 对 RBG 的电药理作用进行研究, 以了解 RBG 对在体心脏电活动及心肌收缩力的影响。

方 法

杂种兔 20 只, ♀♂兼有, 体重 $2.6 \pm SD$ 0.3 kg, 耳缘 iv 氨基甲酸乙酯 1 g/kg 麻醉后, 开胸, 缝制心包床, 以暴露并固定心脏。

MAP 用改良压电换能式接触电极⁽⁷⁾测定, 应用单极方式引导。引导电极为一乏极化银球, 位于应变梁顶部。实验用微操纵器调节电极位置, 使其以适当压力与左心室中上部外膜接触。

参考电极通过一乏极化银片与胸壁肌肉相连。引导出的 MAP 信号输入 MEZ-8201 微电极放大器后分别输入 DSS-6251 记忆示波器和 SBR-1 示波器上线。接触电极应变梁上的电阻应变片与其它元件组成惠斯通电桥, 以实现压电换能。其信号输入示波器下线, 观察心肌收缩力变化。全部实验用示波器照像记录。

RBG 系天津市第一中药厂惠赠(商品名蟾立苏)注射液 1 mg/ml。在 MAP 稳定后 10 min, 耳缘 iv RBG 0.3 mg/kg。于给药后 1, 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30 min (个别动物延长至 40-60 min) 记录 MAP 及心肌收缩力的变化。

结 果

RBG 对兔在体心脏 MAP 的影响 由表 1、图 1 可以看出, RBG 对 MAP 的振幅具有明显的影响。在给药后 1 min, MAP 振幅略有增高($p > 0.05$)。3 min 后, 逐渐明显降低, 30 min 时降至最低, 这一结果与在离体心肌标本上对跨膜动作电位振幅的作用⁽⁴⁾完全一致。由于心率变化的影响, 使 RBG 对单相动作电位间期(MAPD)的作用出现双相性改变。给药后

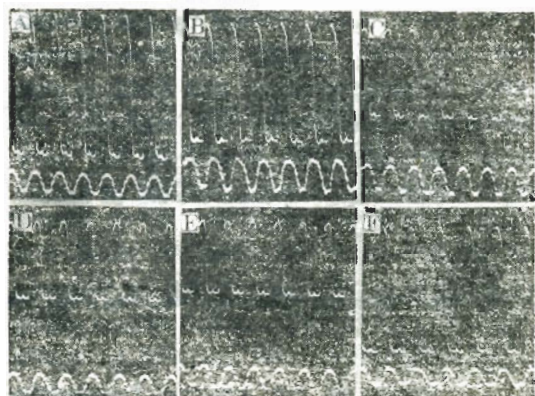


Fig 1. Effects of resibufogenin (RBG 0.3 mg/kg) on MAP (upper trace) and F_c (lower trace) in rabbit heart *in situ*. A, Control, B-F: 3, 10, 20, 30 and 50 min after iv RBG.

1987年10月8日收稿 1988年5月28日接受

¹ 中国科学院科学基金资助的课题(85)№ 52

Tab 1. Effects of resibufogenin (0.3 mg/kg, iv) on monophasic action potential (MAP) and contractile force in rabbits. n=20, $\bar{x}\pm SD$. * $p>0.05$, ** $p<0.05$, *** $p<0.01$

	Before	1 min	5 min	10 min	20 min	30 min
MAPA(mV)	30±6	31±5*	27±5***	24±5***	19±5***	17±4***
MAPD ₅₀ (ms)	92±13	98±15***	95±12**	92±13*	90±14*	87±17**
MAPD ₉₀ (ms)	117±15	124±16***	123±17***	117±14*	111±14**	109±16***
HR(bpm)	280±24	249±38***	254±34***	263±26**	267±23**	276±23*
F _C (g)	23±5	28±6***	26±6***	25±5**	24±5*	23±4*

MAPA = monophasic action potential amplitude; MAPD_{50 or 90} = 50 or 90% monophasic action potential duration; HR = heart rate; F_C = cardiac contractile force.

1-5 min, MAPD₅₀与MAPD₉₀均随心率的减慢而明显增加。10 min后, RBG的作用使之逐渐缩短,直至30 min, MAPD缩小到最短。

RBG对心率的影响 RBG可以明显减慢兔的心率(表1)。给药后立即发挥作用,3 min时降至最低,其后逐渐恢复。约25 min后,基本恢复至正常水平。

RBG对心肌收缩力的影响 在15 min内, RBG对兔的心肌收缩力(F_C)具有明显的增强作用,其峰值在给药后1 min,至20 min,心缩力逐渐恢复。30 min时基本恢复至正常水平。采用压电换能式接触电极所得到的这一结果,与先前的报道^(1,2)基本一致。

RBG诱发在体兔心延时性后去极化 采用接触电极记录MAP的新技术^(6,7),首次用RBG诱发出在体兔心左室心肌细胞的延时性后去极化(delayed afterdepolarization, DAD)。

结果表明,在20只兔中,有4只被诱发出DAD,诱发率为20%。由图2可以看出,DAD于iv RBG后0.5-1 min出现,持续时间约为20-30 min,振幅为1.8±SD 0.9 mV,变化范围为1.0-2.5 mV,并随时间而逐渐降低。由于DAD的振幅较低,尚未达到阈值,因此未记录到触发性心律失常⁽⁸⁾。另外,RBG所诱发的在体兔心DAD均发生在MAP的3相末期,发展成小的去极化,表现为短暂、规律和时相性去极化过程,在体兔心DAD的这些特征与离体心肌细胞所诱发的DAD⁽⁹⁾基本相同。

讨 论

RBG对动物在体和离体心脏具有明显的增强心肌收缩力的作用^(2,3)。本实验用不同的实验方法再度证明RBG的强心作用,RBG对在体心脏电活动的影响与对离体心肌细胞跨膜动作电位完全一致。如RBG可使MAP振幅降低,MAPD最后缩短。但因实验方法的不同,有两点差别需予说明。1) 使用接触电极记录MAP需要对心脏施加适当的压力,而且MAP振幅随着压力的增加而增高,两者呈函数关系⁽⁷⁾。由于RBG对心肌收缩力具有快速增强的作用,这就使接触电极对心脏的压力相对增加,MAP振幅随之升高。随着时间的推移,强心作用高峰期过后,RBG逐渐显示出对MAP振幅的降低作用。2) 前已述及,RBG对MAPD具有明显的双相性作用即先延长后缩短。作者认为,MAPD的延长是RBG减慢心率的继发效应,而不是RBG对MAPD的直接作用,MAPD

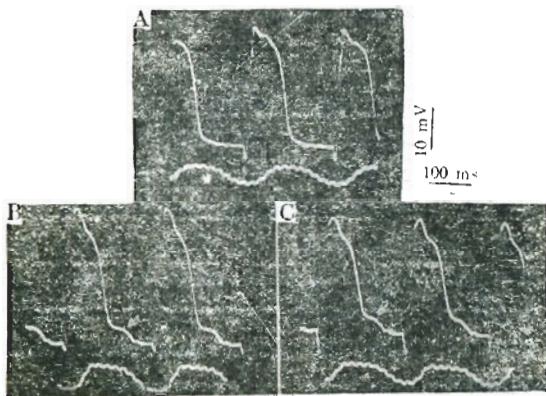


Fig 2. RBG-induced delayed afterdepolarization (DAD) from rabbit heart *in situ*. MAP and DAD (upper trace), F_C (lower trace). A: Control; B and C; 3 and 10 min after iv RBG 0.3 mg/kg.

与刺激周期呈函数关系,刺激周期长,MAPD亦长,反之则缩短⁽¹⁰⁾。本实验是在维持自然心率的条件下进行,由于RBG使心率减慢,MAPD也随之延长。RBG对MAPD的直接作用只有在心率基本恢复以后才逐渐表现出来。

DAD是心肌细胞最常见的一种后电位⁽⁸⁾,它可以诱发触发性心律失常(triggered arrhythmia)。但到目前为止,后电位的研究多在离体心肌细胞上进行,未能于在体心脏得到证实,因此,触发性活动的观点长期未获公认⁽⁹⁾。本实验在RBG诱发离体心肌细胞产生DAD的基础上采用MAP新方法首次用RBG于在体兔心左室诱发出DAD。其基本特征与从离体心肌细胞诱发的DAD相同。但由于DAD振幅较低,尚无触发性心律失常出现。

致谢 袁国骏参加统计处理,任丽萍参加部分实验。

参 考 文 献

- 1 薛开先. 关于蟾酥的实验研究与临床应用的综述. 新医药学杂志 1974; (1): 39
- 2 南开大学生物系中草药专业. 中药蟾立苏的药

- 理实验研究. 南开大学学报 1977; (1): 71
- 3 塚田欣司. センイ(蟾酥)の生化学的作用. その強心作用について. 代谢 1973; 10(临时增刊号): 775
 - 4 解景田, Belic N, McCullough J, Singer DH. 脂蟾毒配基对犬和豚鼠心肌纤维动作电位的影响. 中国药理学报 1985; 6: 169
 - 5 解景田, Belic N, McCullough J, Singer DH. 脂蟾毒配基对人和犬心肌细胞膜反应性与后电位的影响. 同上 1985; 6: 254
 - 6 Franz M, Schöttler M, Schaefer J, Seed WA. Simultaneous recording of monophasic action potentials and contractile force from the human heart. *Klin Wochenschr* 1980; 58: 1357
 - 7 解景田, 谢来华, 毕 泉. 接触电极的压力、面积与心脏单相动作电位形成的关系. 广东生理学通报 1987; 4: 57
 - 8 Cranefield PF. Action potentials, afterpotentials and arrhythmias. *Circ Res* 1977; 41: 415
 - 9 Cranefield PF. Triggered arrhythmias. In: Rosenbaum MB, ed. *Frontiers of cardiac electrophysiology*. Boston: Martinus Nijhoff Publishers, 1983: 182-94
 - 10 Franz MR. Long-term recording of monophasic action potentials from human endocardium. *Am J Cardiol* 1983; 51: 1629

Acta Pharmacologica Sinica 1988 Nov; 9 (6): 536-538

Effects of resibufogenin on monophasic action potential and contractile force of rabbit heart *in situ*

XIE Jing-Tian, XIE Lai-Hua, LI Cui-Lan, LIANG Na, FENG Xu
(Medical Research Center, Nankai University, Tianjin 300072)

ABSTRACT The pharmacological effects of resibufogenin (RBG), an effective cardio-tonic obtained from the traditional Chinese medicine chansu, on the electrical activity and cardiac contractile force of the rabbit heart (n=20) *in situ* were studied using a new technique for recording monophasic action potential (MAP). RBG (0.3 mg/kg, iv) reduced the MAP amplitude, decreased the heart rate, shortened the MAP duration and gradually increased the cardiac contractile force. In addition, the reduction of the delayed afterdepolarizations (DADs)

by RBG were observed for the first time in the left ventricle of the rabbit heart *in situ*. The characteristics of the DADs were similar to those previously described in cardiac fibers *in vitro*. The above results are identical to the *in vitro* effects of RBG on single cardiac fibers. The double direction effects of RBG on the monophasic action potential duration are discussed.

KEY WORDS resibufogenin; monophasic action potentials; myocardial contraction; arrhythmia; delayed after-depolarization