

179-182

(24)

**Alpha 受体介导的正常血压及自发高血压大鼠离体右心房正性频率作用<sup>1</sup>**龚 俭, 王晓良, 郑永芳<sup>2</sup>, 王晓芳<sup>2</sup> (中国医学科学院药物研究所药理室, 北京 100050, 中国)**Alpha-adrenoceptor stimulation mediated positive chronotropic effect in isolated right heart atria of normotensive and SHRsp rats**GONG Jian, WANG Xiao-Liang, ZHENG Yong-Fang<sup>2</sup>, WANG Xiao-Fang<sup>2</sup>  
(Department of Pharmacology, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100050, China)

**ABSTRACT** Concentration-dependent positive chronotropic response to phenylephrine (Phe) mediated by  $\alpha_1$ -adrenoceptor in isolated normotensive and SHRsp rat right atria was determined under normal or depressed beat rate by stimulation of cholinergic M-receptor. The spontaneous beat rate was increased from  $223 \pm 18$  to  $271 \pm 16$  bpm by Phe  $100 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  in the presence of propranolol  $1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ . When the basal rate was lowered by stimulation of cholinergic M-receptor with carbachol, PE-induced increment of beat rate was enhanced to  $101 \pm 23$  bpm, accompanied by an increase of the force of contraction from  $45 \pm 14\%$  to  $125 \pm 56\%$  (vs control response). However,  $\beta$ -adrenoceptor mediated positive chronotropic effect was attenuated in the presence of carbachol, and no positive inotropic effect was detected. PE-induced increase in beat rate in SHRsp ( $31 \pm 9$  bpm) was lower than that in WKY ( $41 \pm 10$  bpm). After pretreatment with carbachol, Phe caused increments in beat rate in SHRsp and WKY were  $70 \pm 18$  bpm and  $114 \pm 17$  bpm, respectively. It is suggested that in SHRsp, the function of cardiac  $\alpha_1$ -adrenoceptor is lower than that in WKY.

**KEY WORDS** isoproterenol; phenylephrine; propranolol; carbachol; inbred SHR rats; inbred

Received 1991-04-18

Accepted 1992-08-27

<sup>1</sup> Project supported by the National Natural Science Foundation of China, No 38900068.<sup>2</sup> Department of Physiology, Institute of Basic Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China.

WKY rats; heart atrium; heart rate

**摘要** Phe 激动  $\alpha$  受体所致正常及 SHRsp 大鼠离体右心房正性频率作用的比较。Pro 存在下, Phe 引起的正性频率作用仅为 Iso 的 1/3。激动 M 胆碱能受体致心率降低时, Phe 的正性频率和正性肌力作用均增强, Iso 作用减弱。在以上两种不同实验条件下, SHRsp 大鼠  $\alpha$  受体的正性频率作用分别低于 WKY 对照 26% 和 38%。提示 SHRsp 大鼠的心脏  $\alpha$  受体功能降低。

**关键词** 异丙肾上腺素; 苯福林; 普萘洛尔; 氯化氨甲酰胆碱; 近交自发性高血压大鼠; 近交 Wistar-Kyoto 大鼠; 心房; 心率

普萘洛尔存在下, 苯福林(phenylephrine, Phe)可以激动心脏肾上腺素能  $\alpha$  受体。已知  $\alpha$  受体激动可以引起心脏的正性频率作用<sup>(1,2)</sup>, 但  $\beta$  受体在心肌中的作用是占主要地位的。因此  $\alpha$  受体正性频率作用的意义值得研究。本文以离体大鼠右心房为标本, 对生理状况下及胆碱能 M 受体激活导致自主收缩频率下降的情况下,  $\alpha$  及  $\beta$  受体的正性频率作用进行了比较; 同时研究了脑卒中型原发性高血压大鼠(SHRsp)心脏  $\alpha$  受体的正性频率作用。

**MATERIALS AND METHODS**

**药品** 苯福林(*l*-phenylephrine hydrochloride, Phe), 异丙肾上腺素(*(±)*-isoprenaline hydrochloride, Iso), 普萘洛尔(propranolol, Pro), 氯化氨甲酰胆碱(carbachol, Car), 均为 Sigma 公司产品。Iso 用前溶于 0.05% 抗坏血酸液中, 其余药物用前溶于蒸馏水中, 药物配制及保存都在冰浴中。

**离体右心房模型** Wistar 大鼠, 体重  $240 \pm 5$  18 g, 医科院动物中心提供。将大鼠断头后速取右心房(含窦房结)并置于  $35^\circ\text{C}$  含 15 ml Krebs 液的浴槽中, 溶液中通入 95%  $\text{O}_2$ +5%  $\text{CO}_2$  的混和气体。将右

心房经小钩及丝线与 LW-1 型压力换能器相连, 心房的自发收缩由与换能器相连的记录仪(YEW 3066)记录, 调节静息张力至 0.3 g. 三次换液平衡 1 h 后, 加入 Phe 观察心房自主频率的变化, 以每次增加 0.5 lg 单位的累积加药方式做出 Phe 的剂量-效应曲线. 为比较心房自主频率降低时的  $\alpha$  受体作用, 同一样品换液清洗 1 h 后, 自发频率恢复至初始水平, 此时加入 Car 0.5  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  并重复以上实验. 上两实验在加入 Phe 前 15 min 均加入 Pro, 最终浓度 1  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  以完全阻断  $\beta$  受体. 用同样方法研究  $\beta$  受体的作用, 加 Iso 前不加 Pro.

**Krebs 液组成** NaCl 118, KCl 4.7,  $\text{NaHCO}_3$  25,  $\text{MgSO}_4$  0.45,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  1.03, *D*-(+)-glucose 11.1 ( $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ), 调 pH 至 7.4, 临用前加入  $\text{CaCl}_2$  至 2.5  $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ .

**结果统计** 用组间 *t* 检验比较各组数据间的显著性差异.

**RESULTS**

**$\alpha$  受体介导的正性频率作用** Pro 1  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  存在时, Phe 可引起明显的浓度依赖的离体大鼠右心房自发频率改变: Phe 100  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  使自发频率由  $223 \pm 18$  bpm 增加到  $271 \pm 16$  bpm ( $n=9$ ); 在同样条件下, Iso 的正性频率作用明显大于 PE 的作用, Iso 0.1  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  使自发频率由  $238 \pm 18$  bpm 增至  $374 \pm 20$  bpm ( $n=8$ ) (Fig 1).

**Car 对  $\alpha$  受体作用的影响** 已知 M 胆碱能受体激动剂可明显抑制心脏自主频率. 加入 Car 0.5  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 自发频率及收缩力均下降约 50%.  $\alpha$  受体的正性频率作用增强, Phe 引起的心率净增加最高达 101 bpm. 而对照组最高仅为 48 bpm (Tab 1). 而 Iso 通过  $\beta$  受体引起的正性频率作用明显减弱 (Tab 1).

此外, 加入 Car 后, 随着 Phe 浓度的提高在频率增加的同时, 还引起显著的正性肌力; 而在相同条件下,  $\beta$  受体兴奋不引起收缩力的改变 (Fig 2).

**SHRsp 大鼠离体右心房** Phe 激动  $\alpha$  受体引起的正性频率作用较 WKY 对照组有所减弱, Phe 100

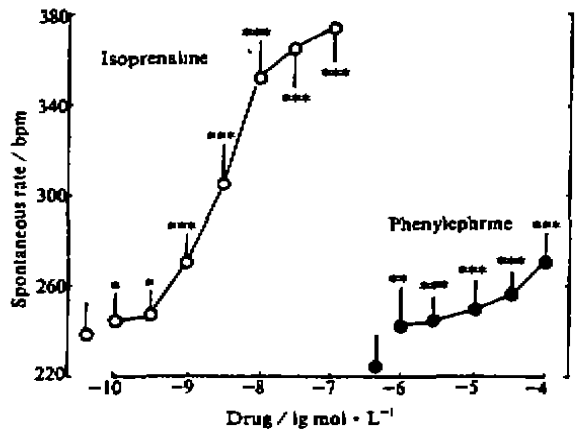


Fig 1. Effects of isoprenaline (○,  $n=8$ ) and phenylephrine (●, in the presence of propranolol 1  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $n=9$ ) on spontaneous heart rate of isolated rat heart atria.  $\bar{x} \pm s$ . \*  $P > 0.05$ , \*\*  $P < 0.05$ , \*\*\*  $P < 0.01$  vs control.

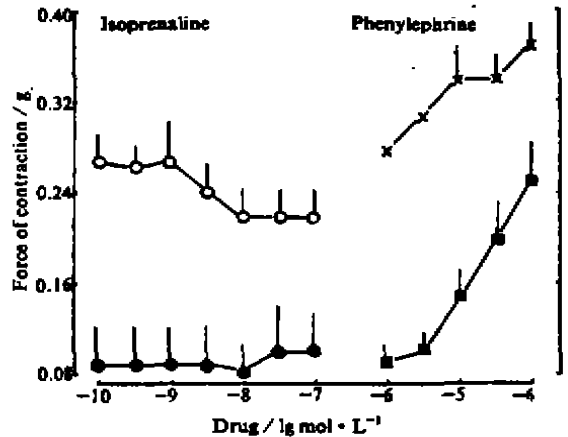


Fig 2. Force of contraction when spontaneous beat rate was increased by  $\beta$  or  $\alpha$  receptor stimulation. Control atria (○) and carbachol-treated atria (●) stimulated by isoprenaline. Control atria (□) and carbachol-treated atria (■) stimulated by phenylephrine in the presence of propranolol.

$\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  引起 SHRsp 组自发频率净增加值为  $31 \pm 9$  bpm ( $n=7$ ), 而 WKY 组为  $41 \pm 10$  bpm. 在 Car 存在时, Phe 100  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  引起 SHRsp 组大鼠自发频

**Tab 1. Effects of phenylephrine or isoprenaline on spontaneous beat rate in isolated right atria of rat.  $n=9$ .  $\bar{x} \pm s$ . \* $P < 0.05$ . \*\* $P < 0.05$ . \*\*\* $P < 0.01$  vs control (without carbachol).**

	Agonists / mol · L <sup>-1</sup>	Without carbachol		With carbachol	
		bpm	Δbpm	bpm	Δbpm
PE	0	223 ± 18		110 ± 11	
	10 <sup>-6</sup>	244 ± 13	21 ± 19	145 ± 28	35 ± 19*
	3 × 10 <sup>-6</sup>	245 ± 16	22 ± 23	179 ± 40	69 ± 32**
	10 <sup>-5</sup>	250 ± 12	27 ± 22	195 ± 33	85 ± 26***
	3 × 10 <sup>-5</sup>	257 ± 16	34 ± 22	207 ± 28	96 ± 20***
	10 <sup>-4</sup>	271 ± 16	48 ± 22	211 ± 30	101 ± 23***
Iso	0	238 ± 18		120 ± 5	
	10 <sup>-10</sup>	245 ± 13	7 ± 8	126 ± 5	6 ± 3*
	3 × 10 <sup>-10</sup>	249 ± 14	11 ± 10	136 ± 13	16 ± 9*
	10 <sup>-9</sup>	270 ± 17	32 ± 21	143 ± 9	23 ± 9*
	3 × 10 <sup>-9</sup>	305 ± 23	67 ± 24	155 ± 12	35 ± 11**
	10 <sup>-8</sup>	354 ± 20	116 ± 18	173 ± 20	53 ± 18***
	3 × 10 <sup>-8</sup>	366 ± 21	128 ± 14	194 ± 29	74 ± 27***
	10 <sup>-7</sup>	374 ± 20	136 ± 12	228 ± 44	108 ± 42†
	3 × 10 <sup>-7</sup>			249 ± 52	129 ± 49
	10 <sup>-6</sup>			259 ± 48	139 ± 46

**Tab 2. Alpha-adrenoceptor mediated positive chronotropic effect in isolated right atria of WKY and SHR rats.  $n=7$ .  $\bar{x} \pm s$ . † $P < 0.05$ . \*\* $P < 0.05$ . \*\*\* $P < 0.01$  vs WKY.**

	Phenylephrine / mol · L <sup>-1</sup>	Inbred WKY rats		Inbred SHR rats	
		bpm	Δbpm	bpm	Δbpm
Without carbachol					
	0	247 ± 12		221 ± 8	
	10 <sup>-6</sup>	263 ± 8	16 ± 5	233 ± 12	12 ± 11†
	3 × 10 <sup>-6</sup>	274 ± 14	27 ± 8	242 ± 9	21 ± 11†
	10 <sup>-5</sup>	277 ± 13	30 ± 11	247 ± 10	26 ± 9*
	3 × 10 <sup>-5</sup>	279 ± 9	32 ± 11	249 ± 15	28 ± 12*
	10 <sup>-4</sup>	288 ± 11	41 ± 10	252 ± 13	31 ± 9*
With carbachol					
	0	87 ± 11		109 ± 23	
	10 <sup>-6</sup>	152 ± 45	65 ± 45	138 ± 35	29 ± 14†
	3 × 10 <sup>-6</sup>	181 ± 33	94 ± 30	155 ± 33	46 ± 12**
	10 <sup>-5</sup>	195 ± 16	108 ± 19	174 ± 28	65 ± 12***
	3 × 10 <sup>-5</sup>	203 ± 20	116 ± 19	179 ± 23	70 ± 11***
	10 <sup>-4</sup>	201 ± 18	114 ± 17	179 ± 22	70 ± 18**

率增加幅度为 70 ± 18 bpm, 明显低于 WKY 组的 114 ± 17 bpm ( $P < 0.05$ ) (Tab 2).

## DISCUSSION

α 受体也可参与心率的调节<sup>[1-4]</sup>, 但其生理意义和机制不清. 我们的结果表明, 在接近生理条件的体外实验中, 大鼠心脏 α 受体的正性频率作用仅为 β 受体

作用的 1/3. 但当基础心率降低时 α 受体的作用明显增强. 在实验中我们还发现, Phe 引起心率增加的同时还使心房的收缩力增加, 尤其在 Car 抑制心率的情况下, 而 Iso 刺激 β 受体则不具有这一特性. 另外, PE 通过 α 受体介导的正性频率作用, 在 Car 存在时可增强一倍以上, 而 β 受体的正性频率作用则减弱, 其最大效应所需的 Iso 浓度增加约 10 倍. 其主要原因

可能是 Car 激活心房胆碱能 M 受体后, 抑制了腺苷酸环化酶(AC)的活性. 已知  $\beta$  受体的作用是由于激活 AC, 使 cAMP 的产生增加, 进一步磷酸化钙通道, 使其活性增加. 而  $\alpha$  受体的作用与 cAMP 无关<sup>15</sup>, 主要由于磷脂分解后产生  $IP_3$  等第二信使<sup>16</sup>, 后者可促使内质网中的储存钙释放到胞浆中, 因而在心房受到 Car 抑制时, 可产生很强的正性肌力和正性频率作用. 此外, 心脏 M 受体激活除引起腺苷酸环化酶抑制外, 还引起窦房结细胞膜  $K^+$  外流增加<sup>17</sup>, 动作电位 4 期自动除极的速度减慢, 最大舒张期电位增大呈超极化状态, 这些都导致窦房结自律性降低, 心率减慢. 我们已发现, 心脏  $\alpha$  受体可减少心肌细胞外向  $K^+$  电流<sup>18</sup>, 这一作用可直接对抗 M 受体的影响, 因而可能是在 Car 存在时  $\alpha$  受体正性频率作用增强的另一重要原因. 我们最近的工作(待发表)已经证实了这一推测.

本研究结果证明:  $\alpha$  受体在心脏中主要起代偿和调节作用. 正常情况下  $\alpha$  受体的正性频率作用极微; 但在某些异常情况下, 心脏受到明显抑制时,  $\alpha$  受体可能起到维持心率和收缩力的重要作用. 但在 SHRsp 大鼠这种代偿作用被减弱, 说明自发高血压可能伴有心脏  $\alpha$  受体的功能减低.

**ACKNOWLEDGMENTS** Carbachol 由军事医学科

学院药物所汪海同志惠赠.

## REFERENCES

- 1 Flavahan NA, McGrath JC.  $\alpha_1$ -Adrenoceptors can mediate chronotropic responses in the rat heart. *Br J Pharmacol* 1981; 73 : 586-8.
- 2 Tung LH, Rand MJ, Louis WJ. Calcium antagonists inhibit positive chronotropic responses to  $\alpha_1$ -adrenoceptor activation in rat isolated atria. *Eur J Pharmacol* 1987; 133 : 177-84.
- 3 Camilion de Hurtado MC, Gende OA. Alpha-adrenoceptor-mediated chronotropic responses: Influence of temperature and basal spontaneous rate. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1989; 339 : 315-9.
- 4 Tung LH, Rand MJ, Louis WJ. Cardiac  $\alpha$ -adrenoceptors involving positive chronotropic responses. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985; 7(6 Suppl) : 121S-4S.
- 5 Wagner J, Brodde OE. On the presence and distribution of  $\alpha_1$ -adrenoceptors in the heart of various mammalian species. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1978; 302 : 239-54.
- 6 Berridge MJ. Inositol triphosphate and diacylglycerol as second messengers. *Biochem J* 1984; 220 : 345-60.
- 7 Pfaffinger PJ, Martin JM, Hunter DD, Nathanson NM, Hill B. GTP-binding proteins couple cardiac muscarinic receptors to a  $K^+$  channel. *Nature* 1985; 317 : 536-8.
- 8 Ravens U, Wang XL, Wettwer E. Alpha adrenoceptor stimulation reduces outward currents in rat ventricular myocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 250 : 364-70.

## Symposium on Medicinal Plant Exploration Utilization and Conservation in Asia

1993 Nov 2-4

Shanghai, China

Please contact Prof BAI Dong-Lu,  
Shanghai Institute of Materia Medica,  
294 Tai-yuan Road,  
Shanghai 200031,  
China.

Phone 86-21-431-1833. Fax 86-21-437-0269.