

蝙蝠葛碱对猫心乳头状肌生理特性的影响

李贵荣* 方达超 胡崇家 吕富华 (武汉医学院药理教研室, 汉口 430033)

提要 蝙蝠葛碱 $32\mu\text{M}$ 明显抑制猫乳头状肌收缩力和肾上腺素诱发的自律性, 延长功能性不应期, 降低心肌兴奋性; 降低浓度到 $5\mu\text{M}$, 仍明显抑制兴奋性。结果说明蝙蝠葛碱对心肌不但具有抗 Ca^{++} 作用, 而且更重要的是可能具有抑制 Na^+ 内流的作用, 其比较广泛的抗心律失常作用可能就在于此。

关键词 蝙蝠葛碱; 猫心乳头状肌; 兴奋性; 功能性不应期

蝙蝠葛碱(dauricine, 以下简称D)系防己科植物蝙蝠葛(*Menispermum dauricum* DC.)根茎中提出的一种生物碱, 具有降压⁽¹⁾和抗实验性心律失常⁽²⁾作用。降压原理与抗 Ca^{++} 作用有关^(1,3), 但抗心律失常作用比与之化学结构相似而可能为抗 Ca^{++} 剂^(4,5)的粉防己碱更为广泛⁽²⁾, 说明二者机理不尽相同。本文用猫乳头状肌进行D对心肌生理特性: 收缩性、自律性、不应性及兴奋性影响的研究。

方 法

猫 $2.6 \pm (\text{SD}) 0.6 \text{ kg}$, 乌拉坦(1 g/kg) ip 麻

醉, 猫心乳头状肌制备⁽⁶⁾取右心室乳头状肌置 10 ml Tyrode 液的 $31 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 浴槽中, 通 $95\% \text{O}_2 + 5\% \text{CO}_2$ 。标本前负荷 $0.6-0.8 \text{ g}$, 用波宽 $3 \text{ ms}, 1 \text{ Hz}$, 2 倍阈电压的矩形波驱动收缩。收缩幅度经换能后, 以日本产脑电描记器记录。

蝙蝠葛碱用 HCl 盐, pH 6.8。

结 果

对收缩性的影响 先测定给药前收缩幅度, 然后加 D $32\mu\text{M}$ 于浴槽中, 每 5 min 记录一次收缩幅度, 观察给药 30 min 乳头状肌收缩力变化。给药 5 min 开始发生作用, 使收缩力降低, $15-20 \text{ min}$ 作用达高峰, $20-30 \text{ min}$ 作用基本稳定。 30 min 时收缩幅度降至给药前的 $72 \pm 6\% (p < 0.01)$, 见图 1。

对自律性的影响 猫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⁽⁷⁾, 并测定其阈浓度。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

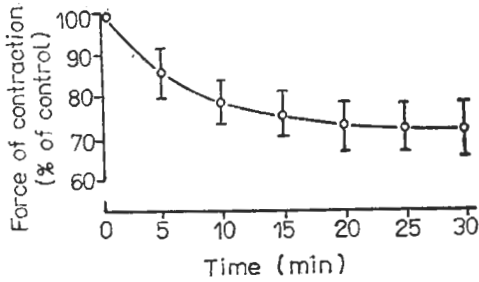


Fig 1. Influence of dauricine ($32 \mu\text{M}$) on force of contraction in cat papillary muscles ($n = 6, \bar{x} \pm \text{SD}$)

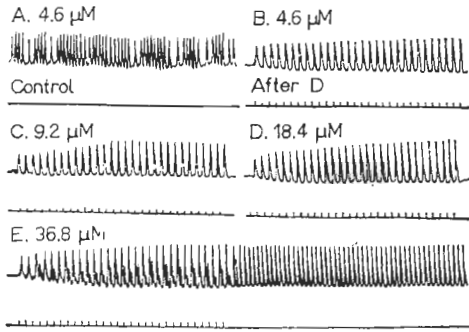


Fig 2. Influence of dauricine on epinephrine-induced automaticity in cat papillary muscles. A) Control: automaticity appeared after $4.6 \mu\text{M}$ epinephrine. B, C, D, E) After dauricine $32 \mu\text{M}$: automaticity did not occur until $36.8 \mu\text{M}$ epinephrine.

时间超过 10 s 者为阳性, 否则为阴性, 阴性者递增肾上腺素浓度, 直至出现阳性。

实验诱发乳头状肌自律性的肾上腺素阈浓度为 $7.3 \pm 5.2 \mu\text{M}$ ($n = 9$), 加 D $32 \mu\text{M}$ 20 min 后, 诱发自律性的肾上腺素阈浓度升至 $40 \pm 7 \mu\text{M}$ ($p < 0.01$), 升高 4.6 ± 3.1 倍, 图 2 是其中一例。

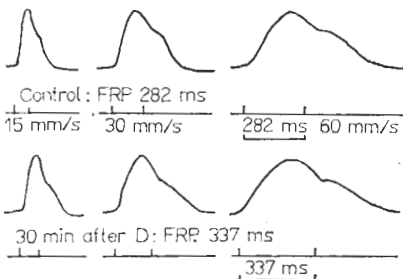


Fig 3. Influence of dauricine ($32 \mu\text{M}$) on functional refractory period in cat papillary muscles.

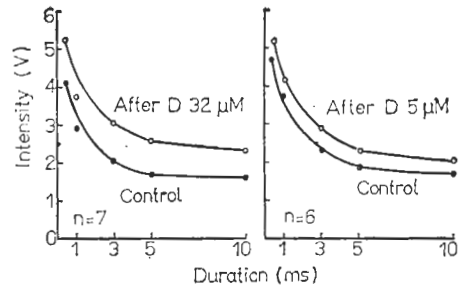


Fig 4. Influence of dauricine on the excitability of cat papillary muscles.

对不应性的影响 用双脉冲技术^(8,9)测定乳头状肌功能性不应期 (FRP)。连续给乳头状肌 1 Hz, 波宽 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, 直至两刺激都可引起可见收缩反应, 即为 FRP。

给药前, 猫乳头状肌的 FRP 为 $315 \pm 13 \text{ ms}$, 给 D $32 \mu\text{M}$ 后 20 和 30 min, FRP 分别为 $343 \pm 24 \text{ ms}$ 和 $362 \pm 44 \text{ ms}$ ($n = 6, p < 0.02$), FRP 明显延长。图 3 是其中一例。

对兴奋性的影响 以时间-强度曲线位移情况来判断药物对心肌兴奋性的影响⁽⁸⁾: 用波宽 0.5, 1, 3, 5, 10 ms 的矩形波刺激, 测定各刺激引起收缩的最小电压, 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。

用 D $32 \mu\text{M}$ 后 20 min 再次测定时间-强度曲线, 曲线明显右移 ($n = 7, p < 0.01$), 降低 D 浓度到 $5 \mu\text{M}$ 时, 曲线右移仍较明显 ($n = 6, p < 0.05$), 见图 4。

讨 论

实验结果说明, D $32 \mu\text{M}$ 能明显降低猫心乳头状肌收缩性, 抑制肾上腺素诱发的自律性, 延去 FRP, 降低兴奋性。对收缩性、自律性、FEP 的影响与粉防己碱⁽⁴⁾类似, 但提高肾上腺素诱发自律性的阈浓度不及粉防己碱。另一方面, D 显著降低猫心乳头状肌的兴奋性, 即使降低浓度到 $5 \mu\text{M}$, 对兴奋性的抑制仍较明显。这与

粉防己碱不同,因为粉防己碱不影响兴奋性⁽⁴⁾。

Ca^{++} 是维持心肌生命和功能活动必不可少的,任何因素引起的心肌功能(收缩性)变化,都与影响 Ca^{++} 有关⁽¹⁰⁾。粉防己碱与戊脉安同类,可能是一抗 Ca^{++} 剂^(4,5),一般剂量对 Na^+ 通道无影响,因而不影响兴奋性,只影响收缩过程⁽⁴⁾。D 也明显抑制心肌的收缩性,说明也具有抗 Ca^{++} 作用,其抗 Ca^{++} 作用在血管平滑肌已经得到了证实^(1,3)。但是, D 显著抑制心肌兴奋性说明对 Na^+ 内流可能有抑制作用。

总的来说, D 比较广泛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,而这与 D 可能不但抑制 Ca^{++} , 而且更重要的可能与对 Na^+ 内流的抑制有关。

致谢 得到夏国瑾同志技术上的协助。

参 考 文 献

- 1 陈淑华、胡崇家。中草药 1981; 12:18
- 2 李贵荣、胡崇家、吕富华。中医杂志(英文版) 1984; 待发表
- 3 陈淑华、胡崇家。中国药理学报 1982; 3:178
- 4 方达超、姚伟星、曲玲、江明性。同上 1981; 2:163
- 5 金满文、方达超、江明性。同上 1982; 3:97
- 6 郭兆贵、方达超、吕富华。生理学报 1966; 29:43
- 7 Dresel FE, Daucau DC. *J Pharmacol Exp Ther* 1961; 133:70
- 8 Goier WC. *Ibid* 1965; 148:100
- 9 Brunner H, Gross F. *Cardiovascular Pharmacology*. In: Zbinden G, Gross F, eds. *Pharmacological methods in toxicology*. Oxford: Pergamon, 1979:73
- 10 Dhalla NS, Pierce GN, Panagia V, Singal PK, Beamish RE. *Basic Res Cardiol* 1982; 77:117

Acta Pharmacologica Sinica 1984 Mar; 5(1):20-22

EFFECTS OF DAURICINE ON PHYSIOLOGIC PROPERTIES OF MYOCARDIUM

LI Gui-rong, FANG Da-chao, HU Chong-jia, LÜ Fu-hua

(Department of Pharmacology, Wuhan Medical College, Hankou 430033)

ABSTRACT Dauricine (D), the alkaloid isolated from *Menispermum dauricum* DC, possesses anti-arrhythmic and hypotensive actions. Its effects upon the physiologic properties of myocardium were studied on cat papillary muscles.

20-30 minutes after dauricine 32 μM was added, the contractility was decreased to $72 \pm (SD)6\%$, and the duration-intensity curve was shifted to the right ($p < 0.01$) while the epinephrine concentration inducing automaticity was

increased 4.6 ± 3.1 times ($p < 0.01$), and the functional refractory period (FRP) was prolonged from 315 ± 13 ms to 362 ± 44 ms ($p < 0.02$). The negative inotropism and automatism suggest that dauricine may be antagonistic to Ca^{++} , while the decrease of excitability and the prolongation of FRP indicate that it may be due to its inhibition on Na^+ current.

KEY WORDS dauricine; papillary muscles of cat; excitability; functional refractory period