

脂蟾毒配基对犬和豚鼠心肌纤维动作电位的影响*

解景田**, N Belic, J McCullough, D H Singer

(Reingold ECG Center, Northwestern University Medical School, Chicago IL 60611, USA)

提要 犬46条的PF电生理学作用表明, RBG能逐渐降低APA和RP, 减慢 \dot{V}_{max} , 缩短APD和ERP; 并能增加舒张期去极化斜率, 使自律性增高, 有时可诱发自发节律。RBG对PF的作用具有浓度依赖性, 其最低有效浓度为 $0.6 \mu M$ 。另外, RBG对犬和豚鼠VF的作用结果表明, RBG对同一动物心脏的不同组织和不同动物的同样心肌纤维有基本相同的作用。

关键词 脂蟾毒配基; 浦肯野氏纤维; 动作电位; 膜电位; 有效不应期;

脂蟾毒配基(resibufogenin, RBG)系从中国传统中药蟾酥中提取的强心有效成份, 其结构式类似于洋地黄毒甙配基(digitoxigenin)^(1,2)。临床与动物实验已证明, 它具有兴奋呼吸, 升高动脉血压和强心等三重药理作用⁽³⁻⁶⁾。目前, 它以呼吸兴奋剂应用于日本。以兴奋呼吸和升压药物应用于我国临床。本文之目的是研究RBG于哺乳动物心肌纤维电活动的影响。

方 法

成年杂种犬60只, ♀♂兼有, iv戊巴比妥钠30mg/kg麻醉后, 取出心脏在充O₂台氏液中洗去血液。其中46只犬分离浦野氏纤维(PF), 另14犬取其右心室纤维(RVF), 用不锈钢针固定于浴槽底部, 同时以台氏液6ml/min灌流。台氏液37±1℃, 通以95%O₂+5%CO₂。稳定45-60min, 给药后观察30-40min, 再以台氏液灌流40-60min, 使其恢复。

成年豚鼠15只, ♀♂兼有, 击昏后取左心室肌纤维(LVF), 其它步骤同上。

刺激电极为一对Ag-AgCl电极。驱动刺

激由波形和脉冲发生器(Tektronix 162)提供, 刺激方波的周长为900ms, 波宽为2ms, 强度为阈值2倍。用微分仪测定动作电位(AP)的最大上升速率(\dot{V}_{max})。

用阻抗约为20MΩ的玻璃微电极引导AP和 \dot{V}_{max} 至双通道示波器(Tektronix RM-565, 用示波照像机(Grass C4 JR)记录。

RBG系天津第一中药厂惠赠的蟾立苏注射液, 1mg/ml, 用台氏液配制成6种浓度、0.15, 0.3, 0.6, 0.9, 1.4和2.9 μM 。

结 果

RBG对犬PF动作电位的影响 用6种浓度RBG灌流犬PF(n=36), 并测定AP的4项参数: 振幅(APA); \dot{V}_{max} ; 静息电位(RP)和75%间期(APD₇₅)。

结果表明, RBG对PF作用的最低有效浓度为 $0.6 \mu M$, 它对AP的基本作用是使APA和RP减小, \dot{V}_{max} 减慢, APD₇₅缩短, 并使复极化的电压-时间过程加快。

RBG对PF的作用具有浓度依赖性。当浓

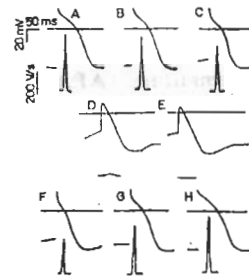


Fig 1. Action potential (AP, upper tracing) and \dot{V}_{max} (lower tracing) on a Purkinje fiber after resibufogenin $1.4 \mu M$. A: control. B-E: superfusion with RBG for 10, 20, 30 and 40 min, respectively. F-H: 10, 20 and 50 min respectively after washout, showing a return to the control level. Cycle length: 900 ms.

1984年1月5日收稿 1984年9月29日修回

* 本文少量内容摘要发表于 Fed Proc 1983; 42:1112

** 南开大学生物系生理组, 天津 300072

度为 0.15 和 0.3 μM 时, 在观察的 40 min 内, AP 各参数均无明显变化。随着浓度的递增, RBG 的作用逐渐表现出来, 且作用时间逐渐提前。当浓度增至 2.9 μM 时, 10 min 即出现明显效应, 平均 14 min 即 AP 消失, 表现出明显毒性。

图 1 为一典型的实验记录。它不仅表现出 RBG (1.4 μM) 对 AP 各参数的影响, 而且可见 RBG 能使舒张期去极化的斜率增加, 最大舒张期电位逐渐降低, 有时可达到阈电位而诱发自发节律。由于复极化的电压-时间过程加速, 引起 2,3 相期斜率的增加, 使 2 相期逐渐缩短而最后消失(图 1, D, E)。在重新灌流台氏液以后, AP 又逐渐恢复。

图 2 为 5 种浓度 RBG 对 APA(%) 作用的比较, 当药物浓度超过最低有效浓度时, 随着浓度的增大, 出现作用的时间愈缩短, 愈明显。

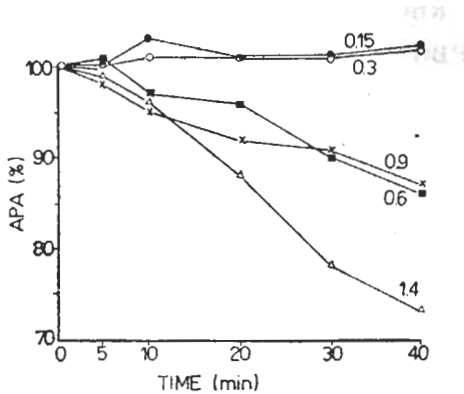


Fig 2. Effects of resibufogenin 0.15-1.4 μM on action potential amplitude (APA) of Purkinje fibers of 34 dogs.

Tab 1. Effects of resibufogenin (1.4 μM) on action potential of right ventricular fibers of 14 dogs ($\bar{x} \pm \text{SD}$) * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$

Parameters	Control	2 min	10 min	20 min	30 min
APA(mV)	106 \pm 8	101 \pm 11*	98 \pm 13**	92 \pm 13**	89 \pm 10**
\dot{V}_{max} (V/s)	248 \pm 38	227 \pm 52*	205 \pm 73*	197 \pm 71**	187 \pm 68**
RP(mV)	89 \pm 3	86 \pm 5*	83 \pm 6**	81 \pm 7**	81 \pm 6**
APD ₂₅ (ms)	75 \pm 9	68 \pm 7*	63 \pm 11**	51 \pm 12**	40 \pm 13**
APD ₅₀	148 \pm 30	137 \pm 19*	125 \pm 21**	108 \pm 20**	96 \pm 23**
APD ₇₅	188 \pm 41	169 \pm 26*	170 \pm 31*	154 \pm 27**	137 \pm 28**
APD ₉₀	216 \pm 54	204 \pm 45*	190 \pm 44**	174 \pm 33**	161 \pm 33**

在 \dot{V}_{max} , RP 和 APD 的比较中也观察到类似的现象。

RBG 对犬 PF 有效不应期的影响 利用两次刺激间隔逐渐缩短的方法, 获得给药前有效不应期 (ERP) 为 330 \pm SD 38 ms, 而给 RBG (0.6 μM) 后为 250 \pm 31 ms, $p < 0.01$ 。可见 RBG 明显地缩短了 PF 的 ERP, 这与 2,3 相期的缩短是一致的。

RBG 对犬心肌纤维 AP 的影响 在 RBG

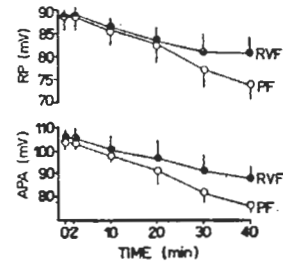


Fig 3. Effects of resibufogenin 1.4 μM on resting potential (RP) and action potential amplitude (APA) of right ventricular fibers ($n = 14$) and Purkinje fibers ($n = 8$). $\bar{x} \pm \text{SD}$.

(1.4 μM) 的作用下, 犬 RVF ($n = 14$) 的 AP 出现类似于 PF 的变化, 诸如 APA 和 RP 的逐渐降低, \dot{V}_{max} 的减慢以及 APD 的缩短(表 1)。提示 RBG 对同一动物的不同心肌组织有基本相同的作用。但在 RVF 标本上观察不到 4 相期斜率的改变。

RBG 对豚鼠心肌纤维 AP 的影响 豚鼠 LVF ($n = 15$) 在 RBG (1.4 μM) 作用下, APA, \dot{V}_{max} 和 RP 表现出类似犬 RVF 的改变。所不同的是 RBG 对豚鼠 APD₅₀, APD₇₅, 和 APD₉₀ 具

有双相性作用,即在给药后 5 min, APD 明显延长,随后又逐渐缩短,到 20 min 时又显著缩短。

讨 论

RBG 对犬 PF 动作电位的作用表明,它可使 APA 和 RP 减小, \dot{V}_{max} 减慢, APD 缩短,并呈明显的浓度依赖关系(图 2),这一结果与其它强心甙对 AP 的作用⁽⁷⁾完全一致。RBG 的这些作用可能是对细胞膜上 Na^+-K^+-ATP 酶抑制作用的结果⁽⁸⁾。这种抑制作用可导致膜内 Na^+ 积聚而 K^+ 浓度降低,使膜内外浓度差变小,致使 RP 减小,并续发 \dot{V}_{max} 减慢,APA 降低,同时也使自律性升高,甚至出现自发节律。

RBG 对同一动物的不同心肌纤维(犬 PF 和 VF)虽有大致相同的电生理作用,但存在两点主要的差别。其一,尽管 RBG 可降低 RVF 的 RP,但观察不到 4 相期斜率的任何改变,更不能诱发自发节律。其二, RBG 和 PF 动作电位各参数的作用比对 RVF 更为快速,更为明显,提示心脏特殊传导组织的自律细胞比心肌工作细胞更为敏感。这些特点与洋地黄类药物在不

同心肌纤维所得到的结果^(7,9)完全一致。

RBG 对犬和豚鼠的 VF 有基本相同的作用,如使 APA, RP 降低; \dot{V}_{max} 减慢等。所不同的是对 APD 有双相性作用,即先延长而后缩短。这种双相性作用以及对平台期的影响是否与 Ca^{2+} 有关,有待研究。

参 考 文 献

- 1 塚田欣司. 代謝 1973; 10(臨時增刊号): 775
- 2 天津市第一中药厂、南开大学生物系. 中草药通讯 1974; (2): 27
- 3 Iwatsuki K, Yusa T, Kataoka Y, Sato K. *Tohoku J Exp Med* 1965; 86: 93
- 4 Leigh JM, Caldwell ADS. *J Pharm Pharmacol* 1969; 21: 708
- 5 天津市中药一厂、南开大学生物系. 中草药通讯 1975; (5): 33
- 6 南开大学生物系中草药专业,南开大学学报 1977; (1): 74
- 7 Hoffman BF, Singer DH. *Prog Cardiovasc Dis* 1964; 7: 226
- 8 王开理、林其谁. 生物化学与生物物理进展 1976; (4): 40
- 9 Vassalle M, Karis J, Hoffman BF. *Am J Physiol* 1962; 203: 433

Acta Pharmacologica Sinica 1985 Sep; 6 (3): 169-171

EFFECTS OF RESIBUFOGENIN ON ACTION POTENTIAL OF MYOCARDIAL FIBERS OF DOG AND GUINEA PIG

XIE Jing-tian, N Belic, J McCullough, D H Singer

(Reingold ECG Center, Northwestern University Medical School, Chicago IL 60611, USA)

ABSTRACT The electrophysiological actions of resibufogenin (RBG) on Purkinje fiber (PF) specimens of 46 dogs showed that there were 1) progressive decreases in action potential amplitude, resting potential, \dot{V}_{max} , action potential duration and effective refractory period; 2) increases in the slope of depolarization of phase 4 and the automatic rhythmicity of PF. The spontaneous action potential was sometimes induced by RBG. The effects of RBG on PF were concentration-dependent. The minimum effective concentration was 0.6 μM .

The effects of RBG on the ventricular fibers (VF) of dogs and guinea pigs were similar to those on dog PFs.

There were similar effects in the different tissues (PF and VF) of dogs and the same tissue of different species of animals (dog and guinea pig) by RBG.

KEY WORDS resibufogenin, Purkinje fibers, action potentials, membrane potentials, effective refractory period