

# 萘甲异喹对离体豚鼠心肌的作用

杨黄恬 杨毓麟

(南通医学院药理教研室, 南通 226001)

**提要** 萘甲异喹 (NI) 呈浓度依赖性地降低离体豚鼠心房收缩力和频率。其拮抗豚鼠左房肌 Iso 阳性肌力作用的  $PD_2$  值为 5.4,  $Ver$  为 5.8。NI  $10 \mu\text{mol/L}$  明显降低豚鼠乳头肌收缩力; 缩短快反应 APD, 以对  $APD_{20}$  影响最大, 但不影响 APA 和  $V_{\text{max}}$ 。对高  $K^+$  去极化慢反应动作电位, NI 产生浓度依赖性负性肌力作用, 同时明显降低 APA,  $V_{\text{max}}$ , 缩短 APD; 提高细胞外液  $Ca^{2+}$  浓度可使其抑制作用逆转。结果提示 NI 具有钙通道阻滞作用。

**关键词** 萘甲异喹; 心肌动作电位。

萘甲异喹 (naphthylmethyl isoquinoline, NI) 系由中国药科大学药化研究室将粉防己碱结构简化合成的化合物。研究证明它能扩张血管、降低外周阻力而降压, 其作用机理可能和钙拮抗作用有关<sup>(1)</sup>。本实验观察了 NI 对离体豚鼠心房肌收缩性、自律性的影响和对右心室乳头状肌动作电位及等长收缩的影响, 以探讨 NI 对心肌的直接作用及可能的作用机理。

## 方法与结果

### 一. NI 对豚鼠心房肌收缩性和自律性的影响

(一) NI 对豚鼠左房肌收缩力的影响 按文献<sup>(2)</sup>制备离体豚鼠左房标本, 雌雄不拘。测左房收缩的阈电压, 然后以 120% 的阈电压驱动标本产生收缩。NI 浓度以 10, 30,  $100 \mu\text{mol/L}$  递增。实验发现 NI 具有浓度依赖性的负性肌力作用, 给药后 10, 20 和 30 min 时 NI 半效抑制浓度 ( $IC_{50}$ ) 分别为 73, 38 和  $31 \mu\text{mol/L}$ 。

(二) NI 对豚鼠右房肌收缩力和频率的影响 方法基本同测左房收缩力, 唯不给电驱动。NI 对右房亦有负性肌力和负性频率作用 (图 1)。给药后 10, 30 及 50 min 时, NI 抑制右房收缩力的  $IC_{50}$  分别为 337, 21 及  $12 \mu\text{mol/L}$ ; 抑制右房频率的  $IC_{50}$  分别为 200, 22 及  $14 \mu\text{mol/L}$ 。

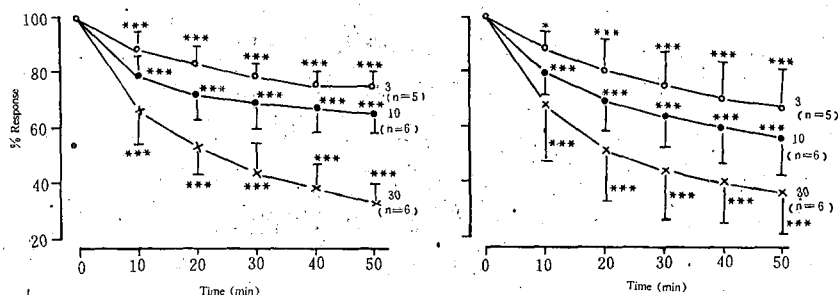


Fig 1. Negative chronotropic (left) and inotropic (right) effect of naphthylmethyl isoquinoline ( $\mu\text{mol/L}$ ) on the isolated guinea pig right atria. ( $\bar{x} \pm \text{SD}$ ) \*  $p > 0.05$ ; \*\*\*  $P < 0.01$ .

## 二. NI 对豚鼠左房肌异丙肾上腺素 (Iso) 正性肌力作用的影响

标本平衡 1 h 后用累积法测定 Iso 量效曲线, 其浓度按  $3 \times 10^{-9} \sim 10^{-5}$  mol/L 递增, 给药间隔 4 min, 测得对照量效曲线后分别加入普萘洛尔 (Pro), 戊脉安 (Ver) 及 NI, 15 min 后再测 Iso 量效曲线。每一标本只给一种拮抗剂, 按 Van Rossum 法<sup>(3)</sup>, 量效曲线平行右移者计算  $pA_2$  值, 不平行右移者计算  $pD_2'$ 。结果 NI 和 Ver 均使 Iso 量效曲线非平行右移, 最大反应压低,  $pD_2'$  值分别为 5.4 和 5.8。Pro 则使 Iso 量效曲线平行右移,  $pA_2$  值为 7.5 (图 2)。

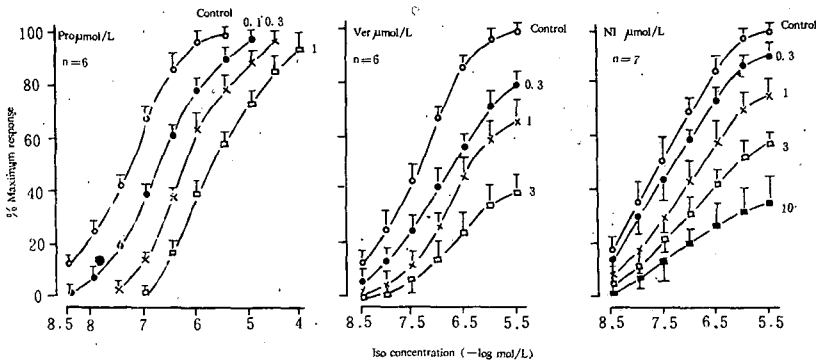


Fig 2. Effect of propranolol (Pro), verapamil (Ver) and naphthylmethyl isoquinoline (NI) on positive inotropic effect of isoproterenol in isolated guinea pig left atria.  $\bar{x} \pm SD$ .

## 三. NI 对豚鼠心乳头状肌动作电位和收缩力的影响

豚鼠  $403 \pm 32$  g, 雌雄兼用。击头致昏后速取心脏, 制备右室乳头状肌标本, 水平固定于 2.5 ml 肌槽内, 腱索端连肌力换能器, 用  $35^\circ\text{C}$  氧饱和 Tyrode 液恒速灌流 (8 ml/min), pH 7.2 ~ 7.4。实验所用高  $K^+$  Tyrode 液中的  $Na^+$  浓度随  $K^+$  浓度提高的 mmol/L 数等量降低。

取内充 3 mol/L KCl 溶液的玻璃微电极 (电阻  $10 \sim 20$  M $\Omega$ ), 用固定电极法引出心肌细胞内动作电位信号, 经微电极放大器导入 SBR-1 型示波器上线, 经电子微分器导出的 O 相上升最大速率 ( $V_{\max}$ ) 和心肌收缩力信号交替输入示波器下线。

由 DCQ-2 型电子刺激器经隔离器输出 0.5 Hz, 2 ms, 2 倍于阈强度的方波驱动标本。标本稳定 1 h 开始给药。每一标本均在同一细胞内完成对照和药物作用的观察。全部结果均摄影记录。

(一) NI 对正常豚鼠心乳头状肌动作电位及收缩力的影响 NI  $10 \mu\text{mol/L}$  使动作电位时程 (APD) 缩短, 以对  $APD_{20}$  影响最大, 乳头状肌收缩力 ( $F_c$ ) 降低, 随药物作用时间延长, 对上述指标抑制增强, 但动作电位振幅 (APA) 及  $V_{\max}$  始终无明显变化, 表现为兴奋-收缩脱耦联 (表 1)。

(二) NI 对豚鼠心乳头状肌慢反应动作电位及收缩力的影响 将细胞外液 KCl 浓度由 5 mmol/L 增至 22 mmol/L, 此时静息电位由  $-90$  mV 降至  $-55 \sim -60$  mV, 快通道基本失活, 而慢通道被激活。加入  $1 \mu\text{mol/L}$  Iso 诱出慢反应动作电位, 稳定 1 h 后用累积法使浴槽内 NI 浓度从  $3 \mu\text{mol/L}$  递增至  $30 \mu\text{mol/L}$ , 给药间隔 30 min。结果 NI 对 APA,  $V_{\max}$  及  $F_c$  均有抑制作用, 且呈剂量依赖性。将浴槽内  $CaCl_2$  浓度由原 2 mmol/L 提高至 5 mmol/L 后, NI 的抑制作用可被部分逆转 (表 2, 图 3)。

**Tab 1. Effect of naphthylmethyl isoquinoline 10  $\mu\text{mol/L}$  on the fast action potential and contractile force in guinea pig papillary muscles.**

Time (min)	APA (mV)	$V_{\text{max}}$ (V/s)	APD <sub>20</sub> (ms)	APD <sub>50</sub> (ms)	APD <sub>90</sub> (ms)	F <sub>c</sub> (%)
0	130 $\pm$ 4	144 $\pm$ 16	101 $\pm$ 34	188 $\pm$ 51	234 $\pm$ 51	100
10	127 $\pm$ 6	144 $\pm$ 6	96 $\pm$ 34	182 $\pm$ 54	227 $\pm$ 56	73 $\pm$ 9
20	128 $\pm$ 5	145 $\pm$ 5	86 $\pm$ 32	170 $\pm$ 52	221 $\pm$ 56	58 $\pm$ 14
40	128 $\pm$ 4	145 $\pm$ 5	80 $\pm$ 25	159 $\pm$ 33	213 $\pm$ 46	41 $\pm$ 18

APA : action potential amplitude .  $V_{\text{max}}$  : maximal upstroke velocity . APD<sub>20</sub> , APD<sub>50</sub> , APD<sub>90</sub> : action potential duration at 20 , 50 and 90% level of repolarization , respectively . F<sub>c</sub> : force of contraction .

$n=7$  ,  $\bar{x} \pm \text{SD}$  . \*\*  $P < 0.05$  . \*\*\*  $P < 0.01$  .

**Tab 2. Effect of naphthylmethyl isoquinoline (NI) on the slow action potential and contractile force in guinea pig papillary muscles**

NI dose ( $\mu\text{mol/L}$ )	n	APA (mV)	$V_{\text{max}}$ (V/s)	APD <sub>20</sub> (ms)	APD <sub>50</sub> (ms)	APD <sub>90</sub> (ms)	F <sub>c</sub> (%)
CaCl <sub>2</sub> 2 mmol/L	7	91 $\pm$ 6	21 $\pm$ 7	114 $\pm$ 19	175 $\pm$ 24	197 $\pm$ 20	100
Control	4	88 $\pm$ 7	17 $\pm$ 7	109 $\pm$ 5	172 $\pm$ 10	197 $\pm$ 12	74 $\pm$ 20
3	7	81 $\pm$ 10	14 $\pm$ 7	96 $\pm$ 17	155 $\pm$ 20	187 $\pm$ 16	40 $\pm$ 18
10	7	70 $\pm$ 12	10 $\pm$ 5	73 $\pm$ 22	134 $\pm$ 31	183 $\pm$ 20	22 $\pm$ 10
30							
CaCl <sub>2</sub> 5 mmol/L	6	89 $\pm$ 7	14 $\pm$ 4	86 $\pm$ 20	144 $\pm$ 27	188 $\pm$ 29	37 $\pm$ 29
30							

$\bar{x} \pm \text{SD}$  . \*\*  $P < 0.05$  . \*\*\*  $P < 0.01$  .

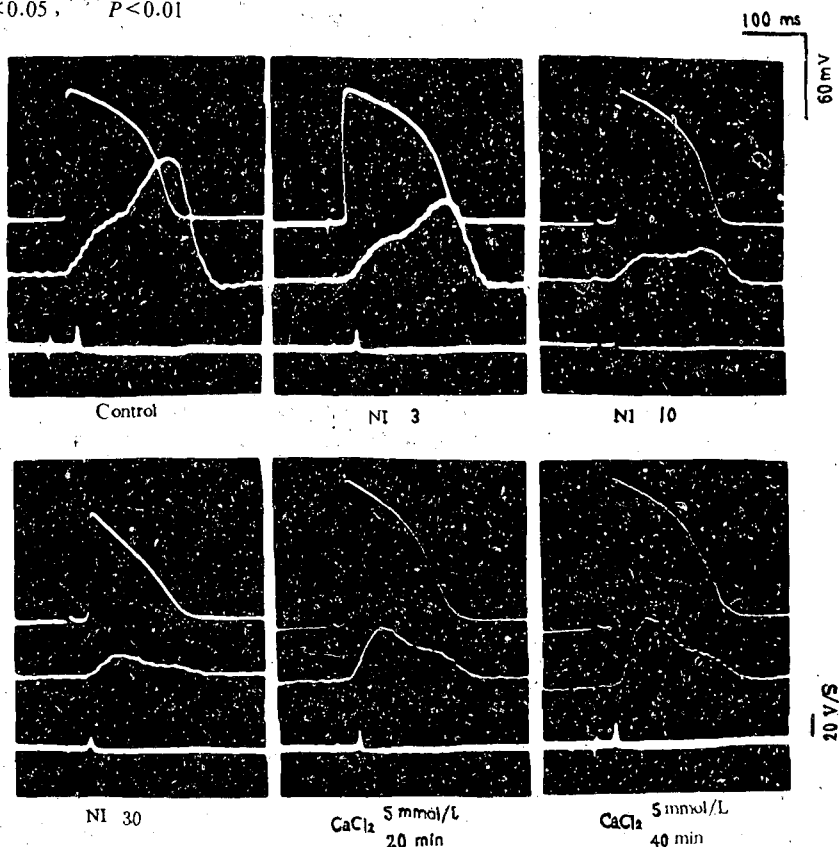


Fig 3. Effect of naphthylmethyl isoquinoline (NI  $\mu\text{mol/L}$ ) on slow action potential and contraction force of isolated guinea pig papillary muscle in  $\text{K}^+$  - rich solution.

## 讨 论

实验结果表明 NI 能抑制离体豚鼠心房的收缩性和自律性, 且呈剂量和时间依赖性。但在整体动物实验这一抑制作用并不明显<sup>(4)</sup>, 可能整体时血压的降低减轻了心脏后负荷或反射性兴奋心脏从而掩盖了其直接的抑制作用。

NI 和 Ver 使 Iso 正性肌力作用的量效曲线不平行右移, 最大反应降低, 表明两药是 Iso 的非竞争性拮抗剂。Pro 使 Iso 量效曲线平行右移, 其程度强于 NI 和 Ver, 但不影响最大效应。结果提示在豚鼠左房标本上, NI 对 Iso 的拮抗不在  $\beta$  受体, 可能类似于 Ver 通过影响钙浓度实现的<sup>(5)</sup>。

心肌细胞动作电位的 O 相主要由快  $\text{Na}^+$  内流所致, 故 APA,  $V_{\max}$  常被看作快  $\text{Na}^+$  内流的指标<sup>(6)</sup>, 而 2 相坪台期与慢内向电流密切相关, 该电流受阻, 可使坪台期电压幅度降低, 持续时间缩短甚至完全消失<sup>(7)</sup>。 $\text{Ca}^{2+}$  是慢内向电流的主要离子, 又是诱发心肌收缩的先决条件<sup>(8)</sup>。NI 使豚鼠右室乳头状肌动作电位的 2 相坪台期缩短, 收缩力降低, 但不影响 APA 和  $V_{\max}$ , 呈兴奋-收缩脱耦联, 此结果类似于经典的钙拮抗剂 Ver<sup>(9)</sup>, 提示 NI 可能抑制  $\text{Ca}^{2+}$  的跨膜转运, 但不影响  $\text{Na}^+$  内流。

高  $\text{K}^+$  除极可使  $\text{Na}^+$  通道失活, 此时的电活动主要由  $\text{Ca}^{2+}$  内流产生的慢钙电流形成, 其  $V_{\max}$  与细胞外  $\text{Ca}^{2+}$  呈高度相关, 反映  $\text{Ca}^{2+}$  内流的强度, 故可作为  $\text{Ca}^{2+}$  内流的间接指标<sup>(10,11)</sup>。Iso 通过增加  $\text{Ca}^{2+}$  内流使慢反应动作电位易于诱发<sup>(12)</sup>。IN 呈浓度依赖性地抑制慢反应动作电位的  $V_{\max}$  和 APA, 表明它对钙通道有阻滞作用。提高细胞外  $\text{Ca}^{2+}$  浓度, 其抑制作用可被部分逆转, 提示 NI 除了影响  $\text{Ca}^{2+}$  内流外, 可能对细胞内钙亦有影响。

本文结果表明 NI 负性肌力作用原理可能与其钙拮抗作用有关。

致谢 心肌动作电位实验在苏州医学院药理教研室进行, 得到石琳教授等的指导。

## 参 考 文 献

1. 杨黄恬, 等. 萘甲异喹的降压作用. 药学报 1990; 25: 550.
2. 高云端, 等. 细叶小檗有效成分药理研究. 哈尔滨医科大学学报 1983; 17: 11.
3. Van Rossum JM. Cumulative dose-response curve. Techniques for the making of dose-response curve in isolated organs and evaluation of drug parameters. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1963; 143: 299.
4. Opie LH. Calcium ions, drug action and the heart-with special reference to calcium antagonist drugs. *Pharmacol Ther* 1984; 25: 271.
5. Sperelakis N. Properties of calcium-dependent slow action potentials, and their possible role in arrhythmias. In: Opie LH, ed. *Calcium Antagonists and Cardiovascular Disease*. Vol 9. 1st ed. New York: Raven Press, 1984: 277.
6. Weidmann S. The effect of the cardiac membrane potential on the rapid availability of the sodium-carrying system. *J Physiol (Lond)* 1955; 127: 213.
7. Dangman KH, Hoffman BF. Effect of nifedipine on electrical activity of cardiac cells. *Am J Cardiol* 1980; 46: 1059.
8. Beeler GW, Reuter H. Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibers. *J Physiol (Lond)* 1977; 268: 177.
9. Fleckenstein A. Specific pharmacology of calcium in myocardium, cardiac pacemakers and vascular smooth muscle. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1977; 17: 149.
10. Windisch H, Tritthart HA. Calcium ion effects on the rising phases of action potentials obtained from guinea pig papillary muscles at different potassium concentrations. *J Mol Cell Cardiol* 1981; 13: 457.
11. Woods JP, West TC. Frequency-dependence of  $V_{\max}$  in K-depolarized guinea pig ventricle: effects of nifedipine

and verapamil . *J Cardiovasc Pharmacol* 1985 ; 7 : 197 .

- 12 . Pappano AJ . Calcium - dependent action potentials produced by catecholamines in guinea pig atrial muscle fibers depolarized by potassium . *Cir Res* 1970 ; 27 : 379 .

## EFFECT OF NAPHTHYLMETHYL ISOQUINOLINE ON THE ISOLATED GUINEA PIG MYOCARDIUM

HT Yang and YL Yang

(Department of Pharmacology , Nantong Medical College , Nantong , 226001)

**ABSTRACT** The effect of naphthylmethyl isoquinoline on amplitude of contraction and automaticity of guinea pig atria were investigated . The compound was found to markedly inhibit the force of contraction and automaticity in a concentration - dependent way . Propranolol competitively antagonized the effect of isoproterenol with  $pA_2$  of 7.5 . Naphthylmethyl isoquinoline and verapamil antagonized isoproterenol , but in a noncompetitive manner with the  $pD_2'$  of 5.4 and 5.8 , respectively .

The effect of the compound on action potential and contractile force of guinea pig papillary muscles were also studied . It was shown to produce negative inotropic effects and shorten the fast action potential duration , but the maximal upstroke ( $V_{max}$ ) and amplitude of action potential were not affected . Thus , an excitation - contraction uncoupling was observed . It also depressed the amplitude .  $V_{max}$  and duration of  $Ca^{2+}$  - mediated slow action potential induced by high  $K^+$  . Elevation of the  $CaCl_2$  concentration from 2 to 5 mmol/L reversed its inhibition partially .

These results indicate that naphthylmethyl isoquinoline has a blocking effect on calcium channels .

**Key words** Naphthylmethyl isoquinoline ; Myocardium ; Action potential