

石房蛤毒素外周降压作用的研究

刘洁生¹ 彭志英¹ 陈矿安²

(¹ 华南理工大学食品工程学系 广州 510641)

(² 香港大学动物学系)

提要 采用心血管导管术,研究了石房蛤毒素对外周血压的降低作用是否与心脏有关。结果表明,0.4 MU/kg STX 即对鳗鱼外周血压具有明显的降低作用,这种降低的作用与心脏收缩力下降呈平行关系。STX 对心脏的作用在于阻滞其传导系统,阻滞部位最易发生在房室结,其次为心室和心房肌细胞间,对心肌本身并无明显的影响。肾上腺素预处理不能对抗 STX 降压作用,但可使血压恢复时间加快。 α 受体阻断剂酚妥拉明(0.5 mg/kg)预处理可使 STX 降压作用加强,恢复时间延长,表明儿茶酚胺可能参与 STX 降压后的恢复过程。

关键词 石房蛤毒素(STX), 心脏, 血压, 鳗鱼

目前,我国有关赤潮的研究主要集中在赤潮形成的机理及控制方法方面,有关赤潮毒素的毒理和药理研究甚少。石房蛤毒素(Saxitoxin, STX)是由海洋生物膝沟藻属双鞭毛藻产生的小分子量非蛋白质的神经毒素,毒性很大,对小鼠 ip LD₅₀ 约为 10 μ g/kg,对人类致死量约为 1 mg。STX 可被贝类等水生物富集至危险水平,当每 100 g 贝类组织中含有的 STX 达到或超过 80 μ g 时,在许多国家均禁止捕捞和出售。

哺乳动物实验表明,STX 可特异性地阻断可兴奋膜的钠通道,对呼吸和循环系统具有广泛的影响。由于 STX 分子带正电荷,许多研究者认为 STX 不可能穿过血脑屏障,对中枢产生任何作用,因此,多数学者认为,STX 致死的主要原因是呼吸肌麻痹,其次归因于血管低张引起的缺氧^[1]。

有关 STX 的毒理作用的实验多采用哺乳动物,且都是在麻痹和限制的条件下进行的,有关 STX 对水生生物生理机能的影响,尤其是对自由运动状态下,鱼类生理机能的影响报道很少。水生动物与陆栖动物因栖息的环境和生理机能的差异对 STX 的敏感和反应不一定相同。因此加强这方面的研究对于进一步了解 STX 的作用机制,保护海洋渔业资源具有重要意义。

1 材料和方法

1.1 实验材料

1.1.1 药品

STX 是 1989 年在香港海域有毒赤潮发生期间,

从扇贝 (*Atria pectinata*) 中提取。肾上腺素 (Adrenaline, ADR), 酚妥拉明 (Pentolamine) 为美国 Sigma 公司产品。

1.1.2 实验动物

日本鳗鲡 (*Anguilla japonica*) 22 条, 体重 600 \pm 50 g, 雌雄兼有, 暂养期间不投食。

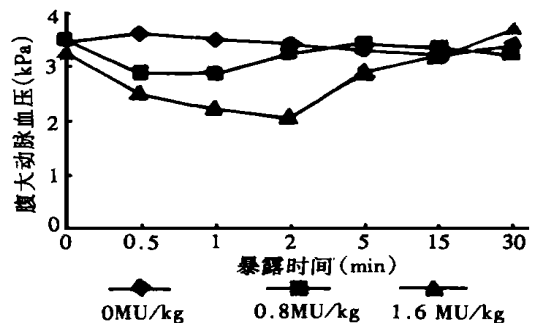


图 1 石房蛤毒素处理时间对日本鳗鱼腹大动脉血压的影响 ($n=10$)

Fig. 1 Effect of STX on the blood pressure of bulbous arteries of Japanese eel ($n=10$)

1.2 实验方法

1.2.1 血压测定

10 条鳗鱼用 0.1% MS222 溶液麻醉,在腹大动脉和气管静脉中植入导管,观察 STX 及其他药物对外周血压的影响。另外 3 条鳗鱼在心房、心室和气

道管静脉内植入导管,以观察在STX作用下,心房、心室内压力变化与外周血压的关系。药物或毒素经气道管静脉注入,容量为10 μl,推动药物或毒素通过导管的任氏液为0.1 ml,对照注射等量的任氏液。导管与多道生理仪连接,记录血压变化。

1.2.2 离体灌流心脏,心肌收缩实验

10条鳗鱼离体心脏用于研究STX对心脏收缩力的影响,灌流液为任氏液,灌流瓶高距离心脏50 cm。在恒压充氧的条件下,以4.0 ml/m in流速经肝静脉灌流心脏。另外3条鳗鱼的离体心脏剪下心肌条,用充氧任氏液滴浸,用2倍阈刺激同时驱动心室肌条和心房肌条,波宽1 ms,频率为0.5 Hz,产生受控制的收缩幅度和频率,观察STX对心室肌条和心房肌条收缩性的影响。记录前心房和心室肌条以0.5 g负荷

予以平衡,稳定20 m in。

STX以老鼠单位(MU)表示。一个老鼠单位定义为在15 m in内杀死一只小白鼠所需的最小剂量。

2 结果

2.1 STX对外周动脉血压的影响

静脉注射STX导致鳗鱼腹主动脉血压剂量依赖性下降,0.4 MU/kg即可引起明显变化($P < 0.05$)。随着剂量的增加,血压下降幅度增大和恢复所需的时间延长(见图1),在持续的降压过程之后(约1~2 m in)往往有一个血压补偿时期,这时期血压升高,心率加快,使血压恢复或暂时超过中毒前的水平。

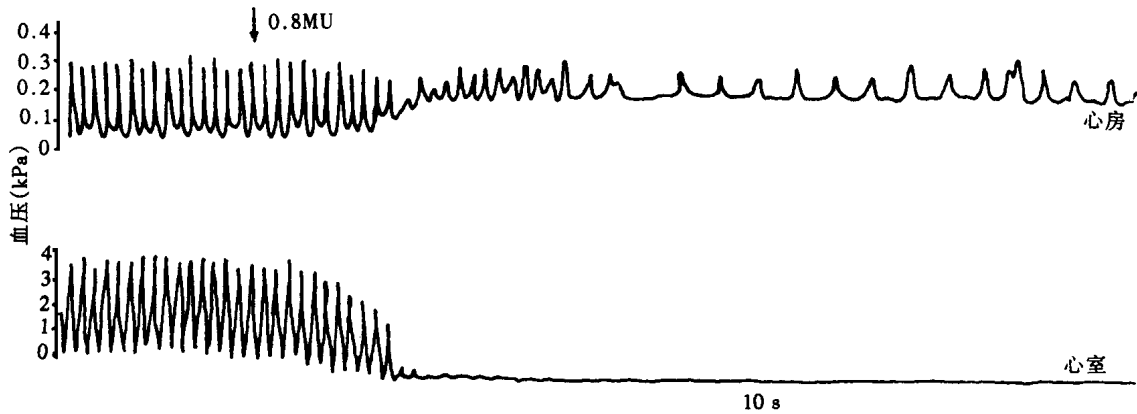


图2 石房蛤毒素对日本鳗鱼心室和心房内压的影响

Fig. 2 Effect of STX on the pressure of the ventricle and atrium of the Japanese eel, *Anguilla japonica*

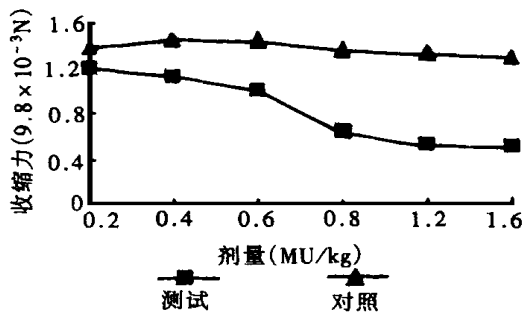


图3 石房蛤毒素对日本鳗鱼离体灌流心脏收缩力的影响($n = 10$)

Fig. 3 Effect of STX on the contractile force of the perfused heart of Japanese eel, *Anguilla japonica* ($n = 10$)

2.2 STX对整体心脏和离体心脏的影响

STX对自由游泳状态下的鳗鱼的心房和心室具

有不同的影响,当心室停止跳动,心房仍保持搏动,但频率有所下降(图2)。在离体情况下,心脏收缩力随STX剂量增加而减弱,恢复时间也延长(图3)。

2.3 STX对心房和心室肌条收缩的影响

以2倍阈刺激同时驱动心房肌条和心室肌条并使之保持一定的收缩频率和幅度,然后加入1.6 MU/kg STX后,心房肌和心室肌收缩的幅度均下降,但心室肌收缩的幅度下降更为明显。STX不影响人工控制的心房或心室肌条收缩频率。

在STX作用后5 m in,心房肌收缩幅度早已恢复,心室肌收缩幅度仍未完全恢复,表现出大小不同的收缩幅度,显示心肌之间出现传导阻滞(图4)。

2.4 肾上腺素和酚妥拉明对STX降压作用的影响

0.3 μg/kg Adr 静脉预注射虽然不能对抗STX的降压作用,但可使STX降压作用后的恢复时间加

快。0.5 mg/kg 酚妥拉明预注射,可使 STX 降压幅度进一步加大,恢复时间延长(见表 1)。

STX 在短期内对心率有一定的影响,这种影响随剂量增加而加大,但在 1~5 min 内可基本恢复(表 2)。

2.5 STX 对心率的影响

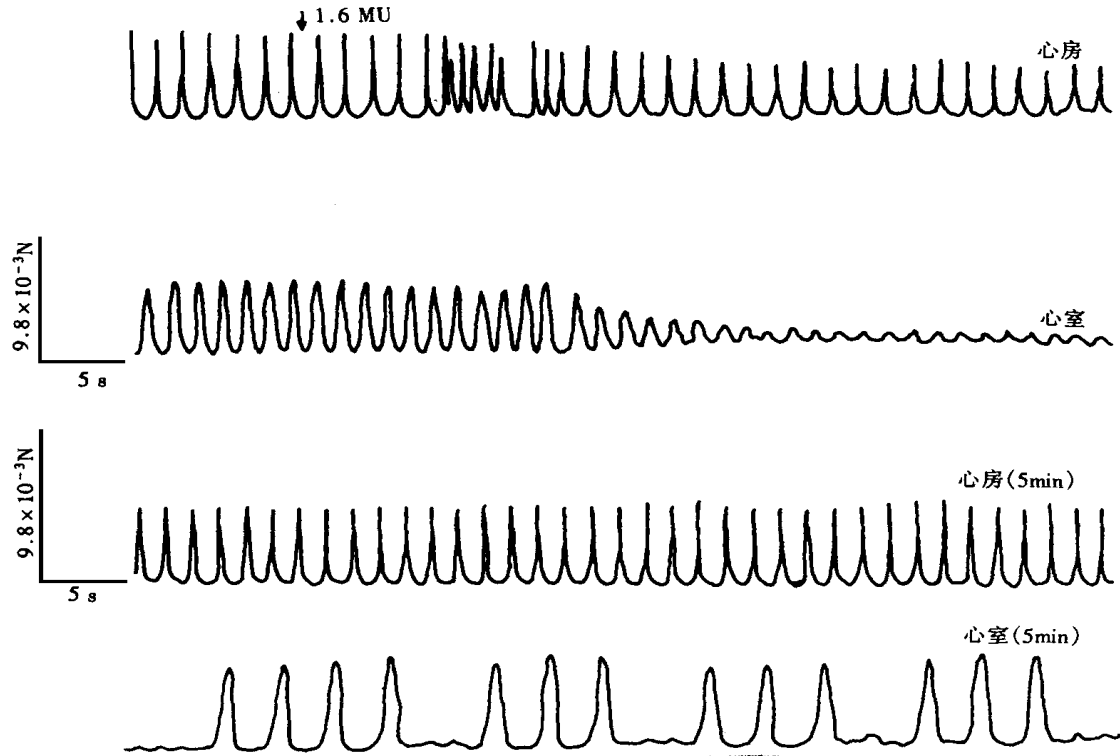


图 4 STX 对心房肌条和心室肌条收缩的影响

Fig. 4 Effect of STX on the contractive force of the atrium muscle strip and the ventricle muscle strip of the eel

表 1 肾上腺素和酚妥拉明对石房蛤毒素降压作用的影响

Tab 1 Effect of Adrenaline and phentolamine on the STX's hypotension in Japanese eel, *Anguilla japonica*

注射前	STX(MU/kg)	腹主动脉(kPa)		下降百分比(%)	恢复时间(m in) ³⁾
		对照值 ¹⁾	测试值 ²⁾		
任氏液(10 μl)	1.2	3.80±0.26	2.86±0.22	24.7	4.5±0.5
肾上腺素(3 μg/kg)	1.2	4.98±0.43	3.31±0.41	33.5	2.9±0.36
酚妥拉明(0.5 mg/kg)	1.2	3.09±0.09	1.74±0.38	43.7	8.8±1.0

1)对照值为注射 STX 前测定值($n=6$); 2)测试值是注射 STX 后血压最低值; 3)恢复值是注射 STX 后血压达到注射前 95% 以上的数值。

表 2 STX 对日本鳗鱼心率的影响¹⁾

Tab 2 Effect of STX on the heart rate of Japanese eel, *Anguilla japonica*

STX 剂量(MU/kg)	注射后时间(m in)				
	0	0.5	1	5	15
0.1	87.42±10.08	84.14±13.80	88.53±13.90	87.93±13.12	89.50±13.78
0.4	85.44±13.11	66.75*±14.15	83.26±7.52	87.74±10.40	89.67±10.76
0.8	88.18±12.11	61.26*±24.20	75.50±23.04	90.03±9.12	89.70±11.28
1.2	88.39±11.52	51.45*±27.90	76.05±16.59	85.11±7.53	88.56±12.31
1.6	79.2±7.84	50.16*±25.81	71.00±9.26	78.20±5.86	81.10±7.29

1) $n=6$; * $P < 0.01$ 。

3 讨论

STX 可阻断可兴奋细胞电压依赖性门控通道,对钠离子通道具有高亲和性^[2]。由于心房肌和心室肌属于快反应细胞,其特点是细胞的兴奋由钠离子快速内流引起。在 STX 的作用下,钠通道被阻断,心房和心室肌收缩因此下降。心房和心室肌对 STX 的敏感性有所不同。心房肌的敏感性较心室肌对 STX 的敏感性要低,在能完全阻断心室肌的 STX 剂量,心房肌节律虽有所减慢,但仍能维持,表明心房肌和心室肌钠通道的类型可能有所不同。

心室收缩能力下降并不是心肌本身的收缩特性受到影响,因为在心室收缩完全阻断的情况下,心肌条仍可对 2 倍阈强度的电刺激起反应,这表明心脏传导阻滞主要发生在心房与心室之间的传导组织,其次在心肌细胞之间。近年来的研究表明 STX 仅作用于钠通道的外表面,但并不改变通道的门控行为^[2]。

由于在 STX 作用下,心脏传导随剂量增加逐渐阻断,参与兴奋与收缩反应的肌纤维逐渐减少,故心肌收缩不断减弱,但心肌降至一定幅度时不再下降,因为与电极接触的那部分心室肌纤维直接接受外界电

刺激发生兴奋和收缩反应,故心肌条收缩幅度不再发生变化。由于在 STX 作用下,心脏传导被阻断,外周血压因失去原动力而下降,这可能是外周血压下降的主要原因。

在 STX 作用下,血压下降后往往跟随一个血压上调时期。 α -受体阻断剂和激动剂实验结果表明,儿茶酚胺参与了这一上调过程,这与文献报道结果相一致。

STX 的致死作用虽然公认为主要是呼吸肌麻痹,但在许多中毒事例中,中毒的人和动物即使及时给予人工呼吸,也往往不能奏效,这可能归因于心肌功能失调使外周血压下降至不足以维持充足的血气交换所致。因此,在 STX 中毒抢救时,应充分注意心脏传导阻滞引起的不良作用。

参考文献

- 1 Chang, FT, Bauer, RM, *et al.*. *Toxicol*, 1996, **34**(6): 671 ~ 690
- 2 Strichartz, GR and Hall, S, *et al.*. *Toxicol*, 1995, **33**(6): 723~ 737

STUDIES ON THE CARDIOVASCULAR ACTIONS OF SAXITOXIN

LIU Jie-sheng¹ PENG Zhirying¹ CHAN, DKO²

(¹Department of Food Engineering, South China University of Technology, Guangzhou 510641)

(²Department of Zoology, University of Hong Kong)

Received: Feb. 24, 1998

Key Words: Saxitoxin, Heart, Blood pressure, Eel

Abstract

Effects of STX on the cardiovascular functions of Japanese eel *in vivo* and *in vitro* were studied by implanted cannulae technique. The results showed that STX caused the depression of peripheral blood pressure, which was parallel to the depression of the contractile force of myocardium. STX blocked the conductive system of the heart. The blockage occurred chiefly at the atria-ventricular node and, to a less extent, between cells of the myocardium. Adrenaline (0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$) did not antagonize the STX's hypotension, but shortened the recovery time of blood pressure. Phentolamine (0.5 mg/kg), α -receptor blocker, increased STX's hypotension and prolonged the recovery time of blood pressure. This showed that catecholamine may be contributed to the recovery process after STX treatment.