

3,4-二羟基苯乙酮缩短心肌细胞动作电位持续期的作用

范世藩 周念辉 胡式冷 徐森根 (中国科学院上海生理研究所, 上海 200031)

提要 3,4-二羟基苯乙酮能使心肌细胞动作电位第2相的电位水平降低, 持续期缩短, 甚至基本消失; 使动作电位第3相复极化提前, 速率明显加快, 以至动作电位持续期大大缩短; 并能增加有效不应期与动作电位持续期之比值, 减少甚至消除心肌的自发活动, 抑制心肌收缩张力, 上述效应都是可逆的。此药对乌头碱引起的异常自律性活动没有明显影响。文中最后讨论了药物作用的可能机制, 认为它可能部分阻塞缓慢内向离子通道, 提前激活快速外向 K^+ 通道, 并推迟其失活过程的发展。

关键词 3,4-二羟基苯乙酮; 动作电位持续时间; 有效不应期; 乌头碱; 兴奋阈值; 潜伏期

秃毛冬青(*Ilex pubescens* Hook. et Arn. var. *glaber* Chang) 叶能使狗的冠脉血流量明显增加, 冠脉阻力明显降低。从中分离出的3,4-二羟基苯乙酮⁽¹⁾ (以下简称 DHAP), 经临床试用, 能减轻冠心病患者胸闷, 心绞痛等症状, 部分伴有心律失常的患者症状也得到改善。我们从观察 DHAP 单独作用及它与环维黄杨星 D (CVB)⁽⁴⁾ 共同作用对心肌细胞电活动的作用出发, 探讨其抗心律失常作用的机理。

材料与 方法

材料、方法与实验装置同前文⁽²⁾。

取出的标本先稳定 1 h, 然后开始记录。给药方式是按所需要的浓度加入整个灌流液中, 灌流液以 4 ml/min 的流速循环。

收缩张力的测定是在左心室乳头肌上进行的, 肌肉的两端用手术线扎紧, 心室端固定在

有机玻璃支架上, 肌腱连到换能器的挂钩上⁽³⁾。肌肉浸在 34°C, 并通有 95% O_2 + 5% CO_2 在不流动的台氏液中, 用一对紧贴肌肉近心室端的不锈钢针作刺激电极。

DHAP 结晶由解放军 157 医院提供。

结 果

一、DHAP 对心肌细胞动作电位作用的观察

心肌经 DHAP 处理后, 动作电位最明显的变化是 2 相压低, 平台几乎消失, 复极化速率明显加快, 动作电位持续期 (APD) 大大缩短。这个效应是可逆的。图 1 是两例实验结果。每张记录中分别包括扫描速度各为 20 ms 与 200 ms 的两次记录。肌肉持续接受 140 次/min 的刺激。从慢扫描记录中看到 DHAP 0.5 mg/ml 作用 3 min 后, 在动作电位最大幅值的 50% 处的持续时间 ($D_{50\%}$) 缩短约 5%, 22 min 后已缩短达 50%。虽然 APD 明显缩短, 但动作电位幅值与 0 相最大上升速率 (V_{max}) 都几乎不变, 22 min 时变化不到 1%。从快扫描的记录中可以看到, 动作电位产生的潜伏期从对照的 10 ms 延长到 30 ms, 由于 V_{max} 没有明显变化, 这一结果提示心肌细胞兴奋阈值升高。直接测定兴奋阈值的结果证实了这一点。本实验结果的各项参数具体值列于表 1。增

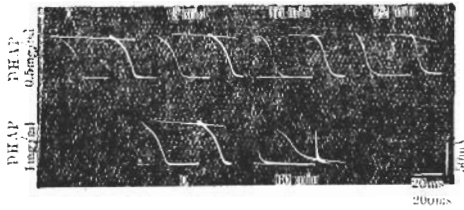


图 1 Effect of DHAP on the action potential, with particular reference to its second phase.

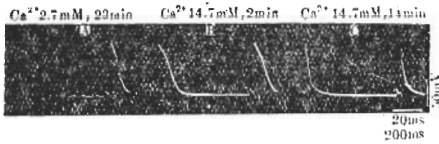


图 2 The influence of increase of extracellular Ca^{2+} concentration upon the effect of DHAP

表 1 Effect of DHAP on the action potential of myocardial cell

Treating course (min)	0	3	10	22
Maximum amplitude of action potential (mV)	141.6	138.7	129.8	129.8
V_{max} (V/s)	430	420	420	390
Latent period (ms)	10	14	30	30
$D_{50\%}$ (ms)	200	190	150	100

加药物浓度, APD 的缩短更为明显, 同时 V_{max} 也明显减小。DHAP 1 mg/ml 作用 60 min 后, $D_{50\%}$ 约缩短为 90%, V_{max} 也减小 60%。再继续提高药物浓度, 标本往往在几分钟内便丧失其兴奋性。这个效应也是可逆的。

二、 Ca^{2+} 和 CVB 对 DHAP 作用的影响
DHAP 作用使 2 相缩短后, 增加外液 Ca^{2+} 浓度, APD 仅在短时期内稍有增加, 此后, $D_{50\%}$ 将进一步缩短, 见图 2。

在另一实验中我们发现, CVB 能使心肌细胞 APD 大大延长⁽⁴⁾。在 DHAP 作用已使 APD 明显缩短后, CVB 仍能使之延长。DHAP 与 CVB 持续作用可使动作电位 V_{max} 显著减慢, 膜电位降低, 细胞兴奋性下降, 在动作电



图 3 CVB prolonged the duration of action potential which had already been shortened under the action of DHAP. A: control; B: DHAP 0.25 mg/ml, 35 min; C: add CVB $2.4 \times 10^{-5} M$, 35 min; D: CVB $2.4 \times 10^{-5} M$, 76 min; E: prolonged treatment.

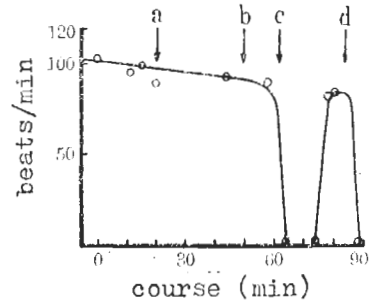


图 4 The inhibiting effect of DHAP on spontaneous activity of myocardial cell. Arrows indicated the addition of DHAP; a, 0.2 mg/ml, b, 0.2 mg/ml, c, 0.6 mg/ml, d, 1 mg/ml

位去极化支可以清楚看到由先兴奋细胞来的局部电流引起的电紧张电位。见图 3

三、DHAP 对心肌细胞自发活动的作用
较高浓度 DHAP 能显著减少心肌标本的自发活动, 图 4 是结果的一例。标本在未加刺激条件下出现频率约为 100 次/min 的自发活动, 在溶液中加入 DHAP 至浓度为 0.4 mg/ml 后, 心肌活动频率并不变化, 当加至浓度为 1 mg/ml 后 2 min, 自发活动完全消失, 将 DHAP 洗去后 10 min 内活动频率又上升至 80 次/min。再加入浓度为 1 mg/ml 的 DHAP, 自发活动又很快消失。然而, 对由乌头碱诱发的异常节律活动, 无论在整体动物或在离体标本, DHAP 都不能使之减少。

DHAP 作用使心肌细胞 APD 明显缩短, 但有效不应期 ERP 并不随之成比例地减小, 有时甚至有延长, 因而使 ERP 与 $D_{50\%}$ 之比值大大增加。见图 5



图 5 Effect of DHAP in increasing ERP/D_{50%}.

A and B: 7 min before and after the action of DHAP 1 mg/ml, the value of ERP/D_{50%} increased from 1.89 to 3.14. After withdrawal of DHAP, the ratio recovered nearly to the control level. When DHAP was added again, D_{50%} decreased to 60 ms (shown in C) in 3 min, while this ratio increased to 6.33.

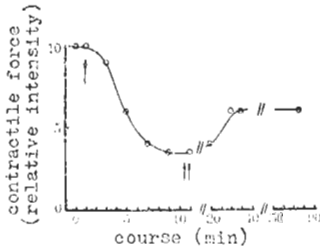


图 6 DHAP attenuated the contractile force of papillary muscle
↑: DHAP, ↑↑: Tyrode solution

四、DHAP 使心肌收缩力减小 见图 6。

DHAP 0.5 mg/ml 作用后, 乳头肌收缩张力减小达 70% 左右。洗去 DHAP 后, 张力可以恢复。在本实验条件下, 从处在正常台氏液中的乳头肌上所记到的收缩张力往往随时间而缓慢下降, 因此洗去 DHAP 后张力不能完全恢复, 并不能否定 DHAP 的可逆性。

讨 论

一、DHAP 加速动作电位复极化的机理

DHAP 0.5 mg/ml 处理的心肌细胞动作电位最大幅值与 V_{max} 没有明显变化, 提示这时 DHAP 对快速内向离子通道的激活过程几乎没有影响。

从心肌细胞的平台电位压低来看, DHAP 可能部分阻塞 Ca^{2+} 通道, 使平台期的 Ca^{2+} 电导减小。已经知道, 对心室肌而言, 缓慢内向 Ca^{2+} 电流 (I_{si}) 的失活是平台终止的主要原因⁽⁵⁾。DHAP 使心肌细胞平台持续期显著缩短, 显示它使 I_{si} 失活过程加快, 从而加快 2 相

复极化速率。但如果 DHAP 只对 Ca^{2+} 通道有作用, 并不能解释 3 相复极化速率也明显加快这一现象。由此看来, DHAP 还对膜的快速外向电流 I_{x_1} 有显著作用。 I_{x_1} 可用下式唯象描述:

$$I_{x_1} = x_1^2 \{ \exp[0.04(E_m + 95)] - 1 \} / \{ \exp[0.04(E_m + 45)] \}$$

它表现明显的外向整流特性, 在动作电位平台期, 它的激活时间常数约为 1 s⁽⁶⁾。可能 DHAP 使它激活的时间常数大大减小, 使门控参数 x_1 在较短时间内就增加到足以引起膜电位复极化的数值, 从而提高 3 相复极化速率。心肌细胞复极化到 -50 mV 时 I_{x_1} 已开始减活⁽⁷⁾。经 DHAP 处理过的心肌细胞, 当动作电位复极化至该水平时, 复极化速率仍很高, 亦即 x_1 的值在动作电位复极化支的大部分时间里都比较大, 这样 I_{x_1} 可能较长时间处于高度激活状态, 使复极化进程大大加速。

增加外液 Ca^{2+} 浓度, 由于 Ca^{2+} 内流增加, 似乎应使平台去极化水平升高, 持续时间延长。但实验结果显示, 这方面作用并不明显。其原因之一可能是由于外液高 Ca^{2+} 会增加肌膜的 K^+ 电导, 而使 APD 缩短⁽⁸⁾; 再者, 提高外液 Ca^{2+} 浓度后平台去极化水平升高本身会加速 I_{x_1} 的激活与发展, 并使不随时间变化的外向背景电流 I_k 增加, 这些因素都会使平台缩短, 复极化进程加快⁽⁸⁾。由此看来, 外液 Ca^{2+} 浓度增加引起的 Ca^{2+} 流的增加效应可能为由之引起的 K^+ 流增加的效应所抵消, 但 K^+ 流增加可能比 Ca^{2+} 流增加有一短暂的时间延搁, 表现在实验中, 在外液 Ca^{2+} 浓度增加的初期 APD 有微小增加, 几分钟后, DHAP 作用就不再受到外液高 Ca^{2+} 的影响。

二、DHAP 抗心律失常作用的机理问题

心肌异常自发活动中, 折返兴奋被认为是一个重要因素。DHAP 加大 ERP/APD 的值有利于阻断折返兴奋。目前认为, 乌头碱可能使心肌细胞维持数值较大的稳态 Na^+ 电导而诱发异常节律活动⁽⁹⁾。DHAP 不能对抗这一作用,

提示它对心肌细胞膜 Na^+ 电导可能没有明显的作用, 这同 DHAP 浓度不太高(如 0.5 mg/ml 时)对 V_{\max} 与动作电位幅值没有明显作用是符合的。

三、DHAP 减低心肌收缩张力的可能机制

一般情况下肌肉的收缩张力同肌浆 Ca^{2+} 浓度成正比。心肌细胞活动时肌浆 Ca^{2+} 浓度升高的主要来源为: 肌浆网系贮存 Ca^{2+} 的释放和 Ca^{2+} 从外液跨膜扩散入肌浆。DHAP 分子带两个亲水的 OH 基, 看来不易通过肌膜的疏水双分子层进入细胞膜而直接作用于肌浆网系膜的。因此 DHAP 减小收缩张力的作用可能主要是通过缩短 APD, 以减少心肌每次活动时由外液进入细胞的 Ca^{2+} 量而引起的。

Acta Pharmacologica Sinica 1981 Jun; 2 (2) : 107—110

EFFECTS OF 3,4-DIHYDROXYACETOPHENONE IN SHORTENING OF ACTION POTENTIAL DURATION OF CARDIAC CELLS

FAN Shi-fan, ZHOU Nian-hui, HU Shi-ling, XU Sen-gen

(Shanghai Institute of Physiology, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031)

ABSTRACT The effects of 3,4-dihydroxyacetophenone (DHAP), extracted from *Ilex pubescens* Hook. et Arn. var. *glaber* Chang, on the electrical activity of isolated ventricular septum of guinea pig heart were studied by means of intracellular record with glass capillary microelectrode. DHAP 0.5—1 mg/ml depressed markedly or even abolished phase 2, accelerated the repolarization course and greatly shortened the duration of action potential (APD). It increased the ratio of effective refractory period (ERP) to APD and inhibited the spon-

参 考 文 献

- 1 秦文娟、焦钟音、范志同、陈邦钦、林秀云、姚家星. 药学报 1980 年 11 月; 15(11):669
- 2 范世藩、徐森根、周念辉. 生理学报 1979 年 4 月; 31(2):175
- 3 朱德行、倪紫美. 同上, 1979 年 4 月; 31(2):203
- 4 胡式冷、周念辉、范世藩. 中国药理学报 1981 年 6 月; 2(2) : 101
- 5 Trautwein W, McDonald TF, Tripathi O. *Pflügers Arch Ges Physiol* 1975 Jan 29; 354(1):55
- 6 Noble D, Tsien RW. *J Physiol(Lond)* 1969 Jan; 200(1):205 & 233
- 7 Hauswirth O. *Pharmacol Rev* 1978 Mar; 30 (1):5
- 8 Kass RS, Tsien RW. *J Gen Physiol* 1976 May; 67(5):599
- 9 Peper K, Trautwein W. *Pflügers Arch Ges Physiol* 1967 Sep 1; 296(3):328

taneous activity of the cardiac cells. It had little effect on the rhythmic activity induced by aconitine. DHAP attenuated the contractile force of papillary muscle. All these effects, however, were reversible. It is supposed that DHAP may partially block the slow inward current (I_{sl}) and delay the inactivation of fast outward K^+ current.

KEY WORDS 3,4-dihydroxyacetophenone; duration of action potential; effective refractory period; aconitine; excitation threshold; latent period