

裸翠雀亭对心室肌细胞动作电位的影响及对乌头碱性自发节律的抑制作用

刘泰捷 董琍雯 (北京大学生物学系生理学教研室, 北京 100871)

提要 用微电极记录了离体猪心室肌细胞动作电位。D浓度为30 mg/l时, 降低动作电位上升枝幅度及 dV/dt_{max} 并能缩短APD及ERP, 但不能抑制Ac诱发的节律性活动。当剂量增到150 mg/l时, 动作电位上升枝降低更明显, 动作电位图形趋向慢反应电位, 此时能完全抑制Ac的作用。

关键词 裸翠雀亭; 乌头碱; 心室肌动作电位; 有效不应期

裸翠雀亭(denudatine, 简称D)是四川省金阳乌头(*Aconitum jinyangense* W T Wang)中的一种生物碱。金联孙等报道D能预防乌头碱(Ac)引起的心律失常。

狗心室肌纤维⁽²⁾及Purkinje纤维⁽³⁾在Ac作用下均能诱发出节律活动。Ac使心肌细胞产生自发节律是通过在复极化时增强 Na^+ 内流⁽⁴⁾。我们从D对Ac的电生理学作用来探讨D的抗心律失常作用机制。

方 法

猪心20个, 用玻璃微电极插入右心室调节带(moderator band)或乳头肌记录心室肌细胞的动作电位。微电极直径 $0.5 \mu m$ 左右, 电阻值20-60 M Ω , 具体方法见前文⁽⁵⁾。实验过程中除由Ac引起自发活动外, 心室肌标本一直由1/s次的驱动刺激维持活动。

结 果

1. Ac对心室肌动作电位的影响 将300 $\mu g/ml$ Ac取0.2 ml(60 μg)直接加入容积为30 ml浴槽台氏液内, 最终浓度为2 mg/l, 并在浴槽内停留4 min。在药物作用下, 一般经3 min左右在所观察的4个猪心上心室肌细胞均出现自发电活动。用500 ml台氏液连续冲洗后, 这种自发活动依然维持。

在出现自发活动之前, 首先在动作电位复极化到60%左右(约在-60 mV左右)的下分支上出现一个小凸起, 以后这个小去极化电位逐渐增高而成一去极化波(图1), 由此而成自发节律。这种节律活动一旦出现, 可在4 h的观察中一直保持。如果将此标本放在0-4 $^{\circ}C$ 保存24 h后, 再复温时仍然呈现自发活动。这种在短期高浓度Ac作用下诱发的节律活动, 有时能自动停止, 但膜电位只有-60 mV左右, 即处于部分去极化状态。如果再给与较强刺激时, 还可以产生动作电位, 但立即出现自发节律。

另一实验用Ac 100 $\mu g/l$ 台氏液灌流标本, 直到出现自发活动为止。诱发自动节律出现较迟(经5-24 min), 而且在观察4 h中不易自动停止。

2. D对心室肌细胞动作电位的作用 事先用台氏液将D配成一定浓度后进行灌流。当D的浓度为30 mg/l时灌流15 min后, 5个心室肌标本的动作电位幅度及 dV/dt_{max} 下降, 动作电位时程(APD), 特别是复极50%(D₅₀)

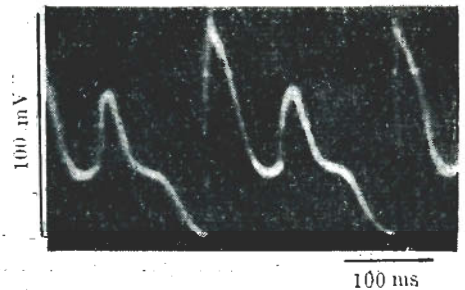


Fig 1. Effect of aconitine on action potential of porcine ventricular fiber. A little bulge appeared on the repolarization phase about -60 mV level.

Table 1. Effects of denudatine on electrical activities of porcine hearts. ($\bar{x} \pm SD$)

	Amplitude of action potential (mV)	Effective refractory period (ms)	Duration of action potential (ms)		dV/dt_{max} (V/s)
			D_{50}	D_{100}	
Denudatine 30 mg/l: (N = 5)					
Control	94 ± 4	212 ± 22	189 ± 38	308 ± 9	125 ± 45
Change after denudatine	-14 ± 4	-38 ± 22	-64 ± 25	-63 ± 22	-40 ± 34
P value	<0.01	<0.05	<0.01	<0.01	<0.05
Denudatine 150 mg/l: (N = 6)					
Control	100 ± 7	270 ± 27	175 ± 25	295 ± 56	120 ± 37
Change after denudatine	-18 ± 5	$+35 \pm 70$	-41 ± 36	-27 ± 39	-60 ± 12
P value	<0.01	>0.05	<0.05	>0.05	<0.01

的时程, 以及有效不应期(ERP)显著缩短(表1)。该药的后作用较短, 停止给药后动作电位很快恢复。

在实验中 D 150 mg/l 作用下 ERP 的变化不明显, 甚至反略有延长之势。这主要因为在该剂量作用下动作电位幅度显著降低, 6 例中有 2 例幅度分别降为 70 及 74 mV, 其图形近似慢反应电位, 而 ERP 显著延长。这一点与慢反应电位的特点⁽¹⁰⁾是一致的。而当动作电位在 80 mV 以上时仍能保持快反应电位的特点, 则 ERP 缩短, 因之经统计学处理其变化不显著。

从动作电位的图形来看, 在大剂量 D 作用下, 上升枝幅度逐渐降低, 以致快成分明显下降, 有向慢反应电位转变的趋势(图2)。

3. D 对 Ac 性自发节律的抑制作用 在灌流 D(150 mg/l)10 min 后, 于 500 ml 该灌流液中加入 250 μ g/ml Ac 溶液 0.2 ml 使其中 Ac 浓度为(100 μ g/l)进行灌流 30 min, 结果表明, 无自发活动产生, 只呈现 D 作用的逐步加强, 甚至在个别实验中动作电位有消失的趋势。因此经 30 min 作用就用台氏液冲洗。冲洗以后动作电位很快增高, 图形随之恢复, 而无自发活动。

在 D 100 mg/l 作用下, 动作电位的改变与 30 mg/l 作用时相似, 只是程度上更强些, 但动作电位仍呈典型的快反应电位。如果在停止 D 灌流后再用 Ac 100 μ g/l 灌流, 仍能诱发自动节律。若在这个剂量下加入 Ac 共同作用时, 也不能抑制 Ac 的作用。因此可以看出 D 对 Ac 的抑制作用与其抑制动作电位上升枝, 即快速内向 Na^+ 流有密切关系。当这种抑制相当明显时, Ac 的作用即被抑制, 而与有效不应期的变化似无明显关系。

讨 论

D 的作用有两个特点。首先它明显抑制 dV/dt_{max} , 因此它具有抑制快速 Na^+ 内流的作用。Ac 对心肌动作电位的作用只是促进 Na^+ 内流而对其他离子流无影响⁽⁴⁾, 因之 D 很可能是作为一种拮抗剂而抑制 Ac 的作用。

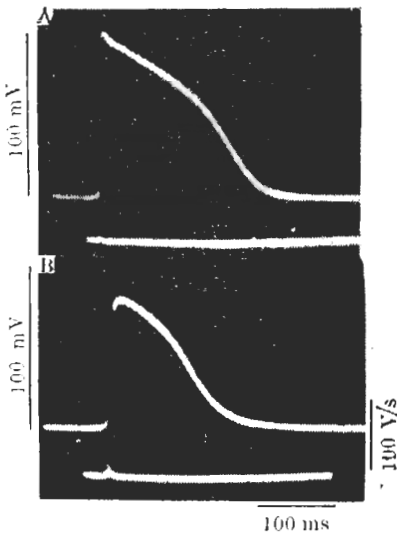


Fig 2. Effect of denudatine 150 mg/l on action potential of porcine ventricular fiber. Lower trace: dV/dt_{max} . A) Control; B) After denudatine.

其次,在D的作用下APD明显缩短,这与奎尼丁作用完全不同⁽⁶⁾。APD缩短的机制目前尚难断定,在已知能缩短APD的药物中,以细胞外高Ca⁺⁺,肾上腺素及利多卡因作用机制研究得较为深入。Arnsdorf和Bigger⁽⁷⁾在研究利多卡因对Purkinje纤维的作用时指出,治疗剂量的利多卡因使K⁺电导(gk_i)增高而使APD缩短。细胞外高Ca⁺⁺或肾上腺素是使平台期电位增高从而加速I_{x1}使早期复极化缩短⁽⁸⁾。在大剂量Ca⁺⁺内流抑制剂,如D₆₀₀作用下也能缩短APD⁽⁹⁾。因此抑制缓慢内向电流(I_{s1})或增强K⁺外流是缩短APD的主要因素。在大剂量D作用下不仅APD缩短而且平台期幅度下降,意味着I_{s1}也受到抑制。但从抑制Ac的作用来看,APD缩短及对平台期电位抑制似不起主要作用。

结果表明,D与奎尼丁等抗心律失常药物机制不同,它更象是一种Na⁺内流的抑制剂而抑制Ac的作用。

Acta Pharmacologica Sinica 1982 Mar; 3 (1): 32-34

EFFECTS OF DENUDATINE ON ACTION POTENTIAL OF VENTRICULAR FIBERS AND ITS INHIBITION ON ARRHYTHMOGENIC ACTION OF ACONITINE

LIU Tai-feng, DONG Li-wen

(Section of Physiology, Department of Biology, Peking University, Beijing 100871)

ABSTRACT The effects of denudatine and aconitine on the action potential of isolated ventricular fibers were studied in 20 porcine hearts and the inhibitory action of denudatine on arrhythmogenic action of aconitine was observed. Denudatine (30 mg/l) depressed the amplitude and the maximal rate of rise of the action potential, reduced the action potential duration and the effective refractory period, but did not inhibit the arrhythmogenic action of aconitine. Denudatine

致谢 中国医学科学院药物所宋维良和陈迪华同志提供D及Ac;赵以炳、曾贵云及张宝恒三位教授对本文进行审阅并提出宝贵意见。

参 考 文 献

- 1 金联孙、周远鹏、曾贵云. 待发表
- 2 Matsuda K, Hoshi T, Kameyama S. *Jpn J Physiol* 1959 Dec; 9 (4):419
- 3 Schmidt RF. *Pflügers Arch ges Physiol* 1960 Aug; 271 (5):526
- 4 Peper K, Trautwein W. *Ibid* 1967 Sep; 396 (4):328
- 5 刘泰缝、周曾铨、董琍雯. 北京大学学报(自然科学版) 1980年9月; (3):69
- 6 Hoffman BF, Rosen MR, Wit AL. *Am Heart J* 1975 Jul; 90 (1):117
- 7 Arnsdorf MF, Bigger JT Jr. *J Pharmacol Exp Ther* 1975 Nov; 195 (2):206
- 8 Kass KS, Tsien RW. *J Gen Physiol* 1976 May; 67 (4):599
- 9 Kass KS, Tsien RW. *Ibid* 1975 Aug; 66 (2):169
- 10 Rosen MR, Wit AL, Hoffman BF. *Am Heart J* 1974 Sep; 88 (3):380

(150 mg/l) depressed the amplitude of action potential so much that it tended to change the action potential into a slow responsive type and inhibited completely the arrhythmogenic action of aconitine. It seems that denudatine possesses an inhibitory effect on Na⁺ influx in ventricular fibers.

KEY WORDS denudatine; aconitine; action potential of ventricular fiber; effective refractory period