

常咯啉对大鼠心室肌快和慢反应动作电位的影响

李震元 (浙江医科大学生理教研室, 杭州 310006)

摘要 在离体灌流的大鼠心室肌, 应用细胞内微电极, 观察到常咯啉对正常的快反应动作电位和人工引起的慢反应动作电位都有明显的影响。常咯啉使快反应电位 V_{max} 和 APA 降低, APD 缩短而 ERP 延长, 兴奋性降低, 但对静息电位无明显作用。常咯啉使慢反应电位的 V_{max} , APA 特别是 ERP 增加, APD 显著延长(在常咯啉作用 30 min 后, APD_{50} 和 APD_{100} 分别从 43 ± 15 ms 增至 67 ± 17 ms 和 69 ± 19 ms 增至 96 ± 19 ms)。常咯啉的这些电生理作用具有重要的特点, 可以认为是一种新型的抗心律失常药。

关键词: 常咯啉; 抗心律失常; 快和慢反应动作电位; 有效不应期; 强度-间期曲线; 动作电位时间

常咯啉(changrolin, 4-(3', 5'-bis[N-pyrrolidinyl]methyl)-4'-hydroxyanilino)对阵发性室性过速和频发性早搏有显著疗效, 是治疗顽固性心律失常的良好药物⁽¹⁾。常咯啉对哇巴因和乌头碱所致的心律失常有对抗作用^(2,3), 并使犬和兔的电刺激室颤阈提高⁽⁴⁾。常咯啉使心室肌动作电位 0 期去极化速率(V_{max})和幅度(APA)降低, 复极化 2 期和动作电位持续时间(APD)缩短, 但有效不应期(ERP)延长, 后者是其抗心律失常的重要原因⁽⁵⁾。鉴于抗心律失常药对正常或异常状态下的心肌的电生理作用有明显不同, 因此, 近年来抗心律失常药的心肌电生理学研究渐重视于病理情形下进行⁽⁶⁾。从心脏梗塞区 Purkinje 纤维记录到的动作电位(AP)颇类似于正常的 Purkinje 纤维在儿茶酚胺和增加细胞外 K^+ 浓度作用时得到的 AP⁽⁷⁾。本文研究常咯啉对心室肌正常快反应 AP 的影响, 特别是在儿茶酚胺和细胞外 K^+ 浓度升高时对慢反应 AP 的影响, 以探讨其抗心律失常机制。

方 法

大鼠♀♂兼用, 体重 $209 \pm (SD)29$ g, 击

昏后迅速取出心脏, 浸于 10°C 的含 O_2 台氏液中, $\text{pH} = 7.4$, 切取左心室室壁肌, 保留前、后乳头肌, 肌片内面朝上用不锈钢针固定于肌槽底部的硅橡皮上, 用 $95\% O_2 + 5\% CO_2$ 饱和的台氏液灌流, 流速为 $5-8 \text{ ml}/\text{min}$, 槽内温度恒定在 $34-35^\circ\text{C}$, 标本浸入后至少稳定 1 h 。

观察慢反应 AP 时, 将标本浸于含 22 mM KCl 台氏液中, 再在灌流液中加入异丙肾上腺素 $0.04 \mu\text{M}$, 待稳定 20 min 后, 即可寻觅对电刺激起反应的细胞。

用玻璃微电极记录, 尖端直径 $<1 \mu\text{m}$, 内充 3M KCl , 电阻 $10-30 \text{ M}\Omega$, 从微电极引得的电位, 经 FWD-1A 型放大器输入 SBR-1 型示波器, 拍照记录。刺激电极为一对间距 0.5 mm , 四周绝缘唯顶端裸露的银丝, 直径 0.2 mm , 轻压在前乳头肌前端表面。记录快反应 AP, 刺激频率 1 Hz , 刺激波宽 $1-2 \text{ ms}$, 刺激强度为舒张阈的 $1.5-2$ 倍。为测定 ERP 和相对不应期(RRP), 连续给予 2 个刺激, 逐渐改变 2 个刺激的时间间隔, 以求得第 2 个刺激引起反应的阈强度, 直到最小的阈强度稳定为止(即舒张期阈), 作为兴奋性的指标; 记录慢反应 AP, 刺激波宽 2 ms , 有时 $5-7 \text{ ms}$, 2 次刺激的间隔不小于 15 s , 以减小刺激频率对电位振幅的影响⁽⁸⁾。

灌流液中常咯啉的浓度为 $1.2 \mu\text{g}/\text{ml}$, 常咯啉结晶由中国科学院上海药物研究所提供, 用稀 HCl 溶解后, 将 pH 调至中性, 再用生理盐水配制⁽³⁾。

结 果

常咯啉对正常心肌 AP 的影响 当微电极

1981年10月5日收稿 1982年2月20日修回

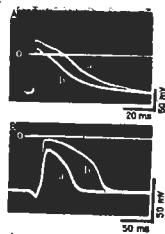


Fig 1. Effect of changrolin on fast (A) and slow (B) action potentials of myocardial cell of rats. a = control; b = changrolin 1.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 30 min

插入心肌细胞, 可见到静息电位约为 -80 mV , 电刺激引起的 AP 幅度最大达 $100\text{--}110 \text{ mV}$. 灌流液中加入常咯啉经 $1/2 \text{ h}$ 稳定后, 观察到对静息电位无明显影响. 但 $AP V_{\max}$ 减慢, APA 减小, 复极化到 50% 和 100% 的 APD (APD_{50} 和 APD_{100}) 缩短(见图 1A).

常咯啉对不应期的影响要明显得多, 它使 ERP 和 RRP 均大大延长. 图 2 示常咯啉对正常心室肌强度-间期(strength-interval)曲线的影响. 从图中可见, 在加入常咯啉 30 min 后, 曲线明显向右及向上偏移, 曲线右移, 表示 ERP 和 RRP 延长; 曲线上移, 表示阈刺激强度增加, 兴奋性降低.

常咯啉对慢反应 AP 的影响 当台氏液中 KCl 浓度升至 22 mM 时, 标本浸入肌槽数 min 内, 细胞静息电位即降至 -60 mV 以下, 此时电激刺已不能引起 AP, 必须在加入异丙肾

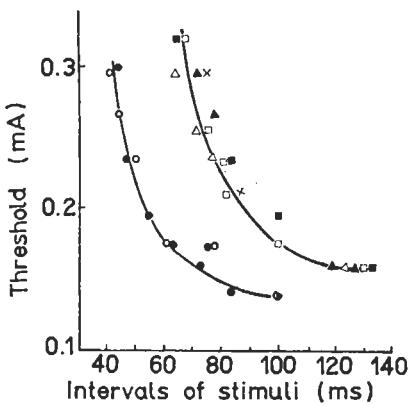


Fig 2. Influence of changrolin upon strength-interval curve of fast action potential of myocardial cell after changrolin 30 min(\triangle), 50 min(\square), 60 min(\blacksquare) and 70 min(\blacktriangle)

上腺素 $20\text{--}30 \text{ min}$ 后, 才能记录到慢反应 AP. 该电位上升速率非常缓慢, APA 减小, 最大仅 60 mV , 传导速度明显减慢.

常咯啉对慢反应 AP 的作用十分突出, 特别是对 APD 的影响. 当灌流液中加入常咯啉, 每间隔 5 min 观察并记录电位变化, 发现 APD 逐渐增加, 其中 APD_{50} 较 APD_{100} 更为显著. 图 3 示这种 APD 的典型变化. 可以见到常咯啉加入 $1/2 \text{ h}$ 左右, APD 达最大值. 其中 APD_{50} 可增加 150% 以上, APD_{100} 约增加 75% . 在 $30\text{--}45 \text{ min}$, APD_{50} 和 APD_{100} 略有缩短, 但仍处于较高水平. 若此时加入 Ca^{+2} 内流阻断剂戊脉安 (verapamil 3 $\mu\text{g}/\text{ml}$), 则 APD_{50} 和 APD_{100} 迅速缩短; 如果戊脉安浓度增加到 $6 \mu\text{g}/\text{ml}$, 则在 15 min 内, 慢反应 AP 完全消失.

8 个心室肌标本经常咯啉作用 30 min 后, 引起慢反应 APD 的变化, 可使 APD_{50} 从对照的 $43 \pm 15 \text{ ms}$ 增至 $67 \pm 17 \text{ ms}$, APD_{100} 从 $69 \pm 19 \text{ ms}$ 增至 $96 \pm 19 \text{ ms}$. P 值均 <0.001 .

在对照情形下, 时间间隔 $<1 \text{ s}$ 的 2 个刺激可以分别引起 2 个慢反应 AP, 但是在常咯啉作用后, 时间间隔 $<1 \text{ s}$ 的第 2 个刺激往往不能引起任何反应, 这表明其不应期已大为延长.

常咯啉使慢反应 AP 的 V_{\max} 和 APA 增加(见图 1B), 但对细胞静息电位未见明显影响.

讨 论

常咯啉对心室肌快、慢反应电位都有显著

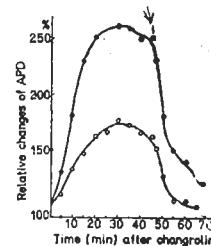


Fig 3. Prolonging effect of changrolin on duration of slow action potential. Arrow denotes addition of verapamil 3 $\mu\text{g}/\text{ml}$

影响，而且和一般抗心律失常药有不同的特点。常咯啉使快反应电位 V_{max} 和 APA 降低，APD 缩短，但 ERP 和 RRP 反而延长，同时舒张期阈强度增高亦即兴奋性降低。这种结果和奎尼丁有相似处。常咯啉还使 ERP 和 RRP 延长到 APD 以后，亦即形成复极化后不应状态；这在主要以电压-依从性 (voltage-dependent) Na^+ 电流 (I_{Na}) 为基础的快反应 AP 也是特殊的。

常咯啉对慢反应 AP 的影响是使 V_{max} 和 APA 增大，APD 和 ERP 明显延长。这种电生理作用是常咯啉的主要特点。一般影响慢反应 AP 的药物，如戊脉安等，也是抑制慢反应 AP，并使 ERP 缩短的⁽¹⁰⁾，其治疗室性心律失常的效果也并不显著。

常咯啉对快、慢反应 AP 有如此不同的作用，一个可能的解释是：常咯啉对快反应 AP 的作用，由于主要作用于 m、h 参数，使 m 参数变大过程减慢，表现为 V_{max} 和 APA 减小。此时，常咯啉对慢通道和 I_{si} 的作用未能充分显示出来；在高 K^+ 时，静息电位降至 -60 mV 以下，h = 0，快 Na^+ 电流失活，此时常咯啉将影响 0 期的后期成分，可能使控制 I_{si} 的 d 阀门的开放提前而 f 阀门闭合延缓，致使慢反应 AP V_{max} 和 APA 增加。

由于 f 阀门闭合延缓，产生强大的 Ca^{2+} 内流，这从用戊脉安阻断 I_{si} 后，APD 迅速缩短（见图 3）也可获得佐证。虽然常咯啉也促进 K^+ 外流，但可能 I_{si} 超过了 K^+ 外流，表现为 APD 延长，特别是 APD_{50} 更为显著。

常咯啉的抗心律失常机制，可能主要在于阻断兴奋折返，但亦可能制止异常自律活动。常咯啉使快反应 AP 的 V_{max} 和传导速度降低，可使单向阻滞进一步转变为双向阻滞。双向阻滞加以 ERP 延长和兴奋性降低都有阻断兴奋折返而制止折返型心律失常的作用。常咯啉使慢反应 AP 的 ERP 延长，则在某些病理情形下，由于传导减慢而产生折返型心律失常时亦有抑制作用。此外，常咯啉可使慢反应 AP V_{max} 和 APA 增加，似乎有使慢反应 AP 向快反应 AP 转化的趋势。这些因素可能是常咯啉治疗室性心律失常优于奎尼丁或其他药物的原因。

致谢 俞德章教授指导，邱水凤同志参加技术工作。

参 考 文 献

- 1 常咯啉临床协作组. 中华医学杂志 1978 年 2 月; 58 (2):84
- 2 王志敏、张月芳、丁光生. 药学学报 1979 年 7 月; 14 (7):408
- 3 王志敏、张月芳、陈立信、丁光生. 生理学报 1980 年 1 月; 32 (1):23
- 4 杨学义、姚瑞明、胡国钧、徐端正. 同上 1980 年 4 月; 32 (2):18
- 5 范世藩、徐森根、周念辉、王志敏. 同上 1979 年 4 月; 31 (2):175
- 6 Kupersmith J. Am J Cardiol 1976 Jul;38 (1): 119
- 7 Wit AL, Bigger JT. Circulation 1975 Dec; 52 (6):96
- 8 Wit AL, Friedman PL. Arch Int Med 1975 Mar; 135 (3):459
- 9 Pappano AJ. Circ Res 1970 Sep; 27 (3):379
- 10 Cranefield PF, Aronson RS, Wit AL. Ibid 1974 Feb; 34 (2):204

Acta Pharmacologica Sinica 1982 Sep; 3 (3) : 172—175

EFFECT OF ANTI-ARRHYTHMIC DRUG CHANGROLIN ON FAST AND SLOW RESPONSE POTENTIALS OF MYOCARDIAL CELL OF RATS

LI Zhen-Yuan (Department of Physiology, Zhejiang Medical University, Hangzhou 310006)

ABSTRACT Effects of changrolin (4-(3', 5'-bis [N-pyrrolidinyl methyl]-4'-

hydroxyanilino) quinazoline) on the normal fast action potential and evoked

slow response of ventricular cells *in vitro* were studied by intracellular capillary glass electrode. The amplitude and maximal depolarization rate of phase O (V_{max}) of fast action potential were lowered, the duration of action potential shortened, the effective refractory period prolonged, and the excitability decreased, but the resting potential remained practically unchanged. For slow response, the amplitude, depolarization rate of action potential and particularly the effective refrac-

tory period were increased, the duration of action potential was prolonged both for APD_{50} and APD_{100} after changrolin 30 min (from 43 ± 15 to 67 ± 17 ms and 69 ± 19 to 96 ± 19 ms, respectively). It is considered that changrolin may be a new type of anti-arrhythmic drug.

KEY WORDS changrolin;antiarrhythmia; fast and slow response potential;effective refractory period;strength-interval curve; duration of action potential