

## 东莨菪碱对豚鼠心肌细胞动作电位的影响

李震元 (浙江医科大学生理教研室, 杭州 310006)

**提要** 东莨菪碱可使豚鼠心室肌细胞动作电位时程(APD)延长。在东莨菪碱作用 30 min 后,  $APD_{50}$  和  $APD_{100}$  分别从对照的  $91 \pm 31$  ms 和  $142 \pm 39$  ms 延长

至  $115 \pm 35$  ms 和  $179 \pm 50$  ms ( $p < 0.001$ ), 同时, 复极化后不应期 (PRP) 则从对照的  $154 \pm 40$  ms 增加到  $222 \pm 80$  ms, 以  $APD_{50}$  为例, PRP/ $APD_{50}$  比值可从

对照的  $1.6 \pm 0.4$  递增至  $2.2 \pm 0.5$ ; 东莨菪碱可使心细胞自发活动频率从  $146 \pm 32$  beats/min 降低至  $92 \pm 42$  beats/min ( $p < 0.01$ ), 心得安和甲氧胺可取消东莨菪碱对 APD 的作用。

**关键词** 东莨菪碱; 动作电位; 复极化后不应期; 毒蕈碱样受体;  $\alpha$ -肾上腺素能受体; 心得安; 甲氧胺

东莨菪碱是一种托品类药物, 它除了能阻断 M-胆碱能受体外, 还能拮抗儿茶酚胺类药物<sup>(1,2)</sup>, 其中枢抑制作用有可能通过阻断  $\alpha$ -肾上腺素能受体<sup>(3)</sup>。心肌除 M-,  $\beta$ -受体外, 还存在  $\alpha$ -受体, 其生物学功能正逐步得到肯定<sup>(4)</sup>。本文观察了东莨菪碱对豚鼠心室肌细胞动作电位 (AP) 的作用, 特别是对动作电位时程 (APD)、复极化后不应期 (PRP) 和自发活动的影响, 以探讨其作用机理。

### 材料与方 法

豚鼠, ♀ ♂ 不拘, 体重  $496 \pm (SD) 59$  g, 取其室间隔制成心肌条标本。标本灌流、刺激及记录方法见前文<sup>(5)</sup>。PRP 测定: 在阈刺激强度下, 调节二个连续刺激的间隔, 使第 2 个 AP 在第 1 个 AP 的 PRP 刚结束时出现。加入东莨菪碱后, 第 1 个 AP 的 PRP 延长, 第 2 个 AP 消失, 逐渐延长刺激间隔至第二个 AP 再次出现, 以求得 PRP。

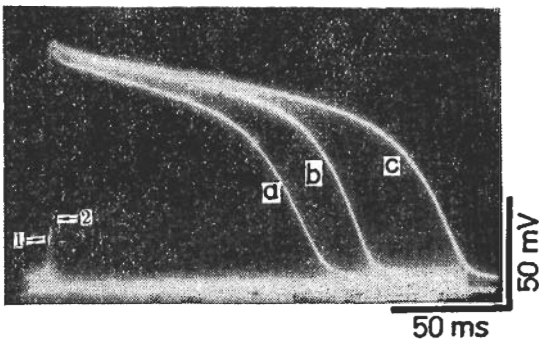


Fig 1. Action potential of myocardial cell of guinea pig. a) control; b) scopolamine  $50 \mu\text{g/ml}$ , 30 min; c) methoxamine  $23 \mu\text{g/ml}$ , 30 min (pretreated with scopolamine  $50 \mu\text{g/ml}$ , 30 min). Arrows 1 and 2 denote the  $V_{\text{max}}$  of a and b, respectively.

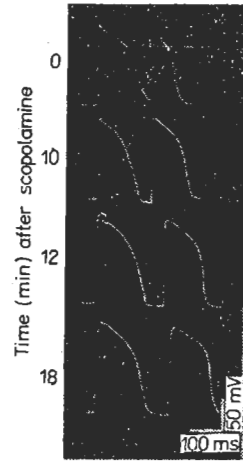


Fig 2. PRP of action potential of myocardial cell was prolonged greatly by scopolamine  $50 \mu\text{g/ml}$ .

东莨菪碱系成都第一制药厂生产之结晶, 用台氏液配制成  $5 \text{ mg/ml}$  母液备用。

### 结 果

**东莨菪碱对 AP 的影响** 东莨菪碱对 AP 的作用主要表现为对 APD 和 PRP 的影响。当灌流液中加入东莨菪碱  $50 \mu\text{g/ml}$  后, 可见 APD 明显延长, 并见 0 期去极化振幅 (APA) 和最大去极化速度  $V_{\text{max}}$  略有增加 (图 1)。20 次实验经统计学处理, 在加入药物后 30 min,  $\text{APD}_{50}$  可从对照的  $91 \pm 31 \text{ ms}$  增加到  $115 \pm 35 \text{ ms}$  ( $p < 0.001$ );  $\text{APD}_{100}$  从对照的  $142 \pm 39 \text{ ms}$  增加到  $179 \pm 50 \text{ ms}$  ( $p < 0.001$ )。

在东莨菪碱使 APD 延长的同时, PRP 的增加十分明显。图 2 系在灌流液中加入东莨菪碱后, PRP 变化的一次实验记录。可见在阈刺激强度下, 第 2 个刺激引起的 AP 逐渐后移,

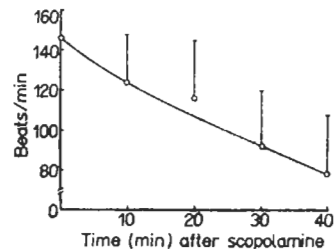


Fig 3. Influence of scopolamine  $50 \mu\text{g/ml}$  on spontaneous beats of myocardial cell.

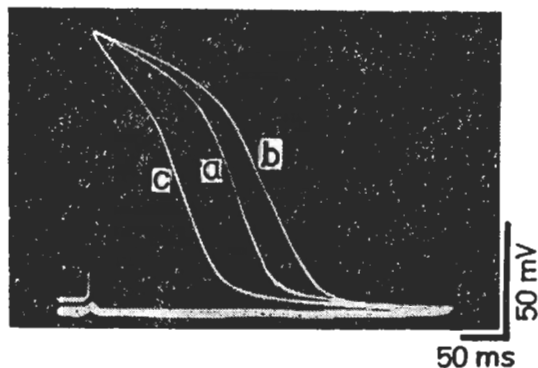


Fig 4. Action potential of myocardial cell. a) control; b) methoxamine 23  $\mu\text{g/ml}$ , 20 min; c) scopolamine 50  $\mu\text{g/ml}$ , 20 min (pretreated with methoxamine 23  $\mu\text{g/ml}$ , 20 min).

PRP 延长。从 4 次实验结果来看,  $\text{APD}_{60}$  从对照的  $96 \pm 19 \text{ ms}$  增至  $102 \pm 40 \text{ ms}$  (30 min), PRP 则从对照的  $154 \pm 40 \text{ ms}$  增至  $222 \pm 80 \text{ ms}$  ( $p < 0.01$ ); PRP/ $\text{APD}_{60}$  比值从  $1.6 \pm 0.4$  增至  $2.2 \pm 0.5$ , 即增加 37% 左右 ( $p < 0.01$ ).

**东莨菪碱对心细胞自发活动的影响** 大多数标本的心肌细胞, 表现有一种稳定节律的继发性自发活动。在东莨菪碱作用下, 自发活动频率逐渐降低。图 3 系 8 次实验结果。可见在东莨菪碱作用 30 min 后, 自发节律可从对照的  $146 \pm 32 \text{ beats/min}$  减慢至  $92 \pm 42 \text{ beats/min}$  ( $p < 0.01$ ), 表明存在明显的抑制作用。

**甲氧胺和东莨菪碱对 AP 作用的比较观察** 10 个标本用甲氧胺 23  $\mu\text{g/ml}$  处理 20 min, 观察到  $\text{APD}_{60}$  从对照的  $89 \pm 19 \text{ ms}$  延长至  $102 \pm$

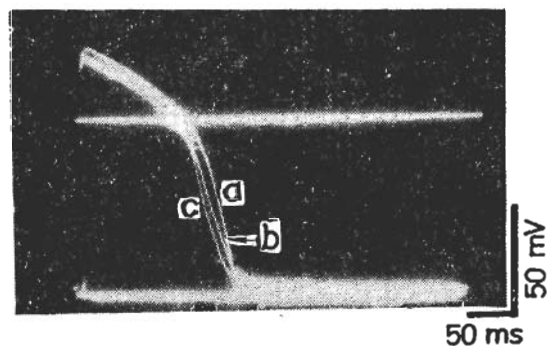


Fig 5. Action potential of myocardial cell. a) control; b) propranolol 10  $\mu\text{g/ml}$ , 30 min; c) scopolamine 50  $\mu\text{g/ml}$ , 30 min (pretreated with propranolol 10  $\mu\text{g/ml}$ , 30 min).

21 ms ( $p < 0.01$ ). 然后加入东莨菪碱 50  $\mu\text{g/ml}$ ,  $\text{APD}_{60}$  未见进一步延长 ( $p > 0.4$ ), 有时甚较对照缩短 (图 4)。

反之, 8 个标本先用东莨菪碱处理 30 min,  $\text{APD}_{60}$  从对照的  $94 \pm 26 \text{ ms}$  延长至  $110 \pm 26 \text{ ms}$ , 达到稳定后, 再加入甲氧胺 23  $\mu\text{g/ml}$  (30 min), 观察到  $\text{APD}_{60}$  进一步增加到  $131 \pm 38 \text{ ms}$ . 与未加药物时相比较,  $p < 0.01$ .

**心得安阻断  $\beta$ -肾上腺素能受体后东莨菪碱对 AP 的作用** 9 个标本经心得安 10  $\mu\text{g/ml}$  前处理 30 min, 再加入东莨菪碱 50  $\mu\text{g/ml}$  观察 30 min, 发现东莨菪碱使 APD 延长的效应完全消失, 与心得安作用 30 min 时 (对照) 比较,  $p > 0.4$  (图 5)。

## 讨 论

东莨菪碱是一种抗胆碱能药物, 但又能拮抗儿茶酚胺类药<sup>(1,2)</sup>. ACh 可使鸡胚心室肌细胞 APD 缩短, 称为“毒蕈碱样抑制”, 这种抑制作用是细胞 cAMP 合成减少所致<sup>(6)</sup>. 本文结果表明, 东莨菪碱使 APD 明显延长, 而其中  $\text{APD}_{60}$  的延长可代表复极 2 期的延长, 表明它主要是对  $\text{Ca}^{2+}$  依赖成分的作用. 其机理很可能是 M-受体的阻断, 使通过 GTP 对腺苷环化酶的“毒蕈碱样抑制”消失或减弱, cAMP 合成相对增加, 进而在蛋白激酶的作用下, 使控制  $\text{Ca}^{2+}$  通道的调节蛋白磷酸化,  $\text{Ca}^{2+}$  通道开放,  $\text{Ca}^{2+}$  内流增加, APD 延长. 因此, 用心得安阻断  $\beta$ -受体后, 使控制  $\text{Ca}^{2+}$  通道的调节蛋白脱磷酸,  $\text{Ca}^{2+}$  通道关闭, 东莨菪碱使 APD 的延长作用亦即消失。

能兴奋  $\alpha$ -肾上腺素能的拟交感胺可使浦氏纤维的 APD 延长<sup>(7)</sup>. 本文用甲氧胺在心肌细胞得到同样的结果. 东莨菪碱既然是  $\alpha$ -受体阻断剂, 照推理 APD 应缩短, 但是由于 M-受体的存在,  $\alpha$ -受体的作用可能被掩盖, 结果表现为 APD 延长. 这表明一个拮抗剂可以同时和二种受体结合而产生一种竞争性阻断作用, 这是很有意义的。

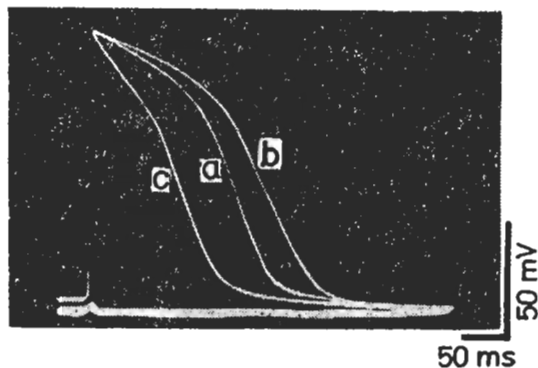


Fig 4. Action potential of myocardial cell. a) control; b) methoxamine 23  $\mu\text{g/ml}$ , 20 min; c) scopolamine 50  $\mu\text{g/ml}$ , 20 min (pretreated with methoxamine 23  $\mu\text{g/ml}$ , 20 min).

PRP 延长。从 4 次实验结果来看,  $\text{APD}_{60}$  从对照的  $96 \pm 19 \text{ ms}$  增至  $102 \pm 40 \text{ ms}$  (30 min), PRP 则从对照的  $154 \pm 40 \text{ ms}$  增至  $222 \pm 80 \text{ ms}$  ( $p < 0.01$ ); PRP/ $\text{APD}_{60}$  比值从  $1.6 \pm 0.4$  增至  $2.2 \pm 0.5$ , 即增加 37% 左右 ( $p < 0.01$ )。

**东莨菪碱对心细胞自发活动的影响** 大多数标本的心肌细胞, 表现有一种稳定节律的继发性自发活动。在东莨菪碱作用下, 自发活动频率逐渐降低。图 3 系 8 次实验结果。可见在东莨菪碱作用 30 min 后, 自发节律可从对照的  $146 \pm 32 \text{ beats/min}$  减慢至  $92 \pm 42 \text{ beats/min}$  ( $p < 0.01$ ), 表明存在明显的抑制作用。

**甲氧胺和东莨菪碱对 AP 作用的比较观察** 10 个标本用甲氧胺 23  $\mu\text{g/ml}$  处理 20 min, 观察到  $\text{APD}_{60}$  从对照的  $89 \pm 19 \text{ ms}$  延长至  $102 \pm$

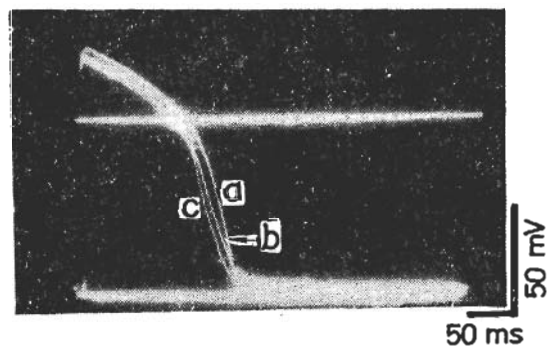


Fig 5. Action potential of myocardial cell. a) control; b) propranolol 10  $\mu\text{g/ml}$ , 30 min; c) scopolamine 50  $\mu\text{g/ml}$ , 30 min (pretreated with propranolol 10  $\mu\text{g/ml}$ , 30 min).

21 ms ( $p < 0.01$ ). 然后加入东莨菪碱 50  $\mu\text{g/ml}$ ,  $\text{APD}_{60}$  未见进一步延长 ( $p > 0.4$ ), 有时甚较对照缩短 (图 4)。

反之, 8 个标本先用东莨菪碱处理 30 min,  $\text{APD}_{60}$  从对照的  $94 \pm 26 \text{ ms}$  延长至  $110 \pm 26 \text{ ms}$ , 达到稳定后, 再加入甲氧胺 23  $\mu\text{g/ml}$  (30 min), 观察到  $\text{APD}_{60}$  进一步增加到  $131 \pm 38 \text{ ms}$ . 与未加药物时相比较,  $p < 0.01$ .

**心得安阻断  $\beta$ -肾上腺素能受体后东莨菪碱对 AP 的作用** 9 个标本经心得安 10  $\mu\text{g/ml}$  前处理 30 min, 再加入东莨菪碱 50  $\mu\text{g/ml}$  观察 30 min, 发现东莨菪碱使 APD 延长的效应完全消失, 与心得安作用 30 min 时 (对照) 比较,  $p > 0.4$  (图 5)。

## 讨 论

东莨菪碱是一种抗胆碱能药物, 但又能拮抗儿茶酚胺类药<sup>(1,2)</sup>。ACh 可使鸡胚心室肌细胞 APD 缩短, 称为“毒蕈碱样抑制”, 这种抑制作用是细胞 cAMP 合成减少所致<sup>(6)</sup>。本文结果表明, 东莨菪碱使 APD 明显延长, 而其中  $\text{APD}_{60}$  的延长可代表复极 2 期的延长, 表明它主要是对  $\text{Ca}^{2+}$  依赖成分的作用。其机理很可能是 M-受体的阻断, 使通过 GTP 对腺苷环化酶的“毒蕈碱样抑制”消失或减弱, cAMP 合成相对增加, 进而在蛋白激酶的作用下, 使控制  $\text{Ca}^{2+}$  通道的调节蛋白磷酸化,  $\text{Ca}^{2+}$  通道开放,  $\text{Ca}^{2+}$  内流增加, APD 延长。因此, 用心得安阻断  $\beta$ -受体后, 使控制  $\text{Ca}^{2+}$  通道的调节蛋白脱磷酸,  $\text{Ca}^{2+}$  通道关闭, 东莨菪碱使 APD 的延长作用亦即消失。

能兴奋  $\alpha$ -肾上腺素能的拟交感胺可使浦氏纤维的 APD 延长<sup>(7)</sup>。本文用甲氧胺在心肌细胞得到同样的结果。东莨菪碱既然又是  $\alpha$ -受体阻断剂, 照推理 APD 应缩短, 但是由于 M-受体的存在,  $\alpha$ -受体的作用可能被掩盖, 结果表现为 APD 延长。这表明一个拮抗剂可以同时和二种受体结合而产生一种竞争性阻断作用, 这是很有意义的。

东莨菪碱使 APD 延长后,再加甲氧胺可使 APD 进一步延长,表明前者是通过阻断 M-胆碱能受体,而后者则可能是  $\alpha$ -肾上腺素能受体兴奋的结果。

由于东莨菪碱能使 APD 和 PRP(亦即 ERP)延长,特别是使 PRP/APD 比值增加,致使东莨菪碱表现出对自律性有抑制作用;另外,该比值增加与否是判断一个药物是否具有抗心律失常的重要指标<sup>(8)</sup>。PRP 的这种相对延长,从而可通过阻断兴奋折返而抑制折返型心律失常的发生;东莨菪碱对心细胞自发活动的抑制作用,使异位起搏点的兴奋性降低,而制止自律型心律失常的发生,因此推测它具有抗心律失常作用。

致谢 俞德章教授指导,邱水凤同志担任技术工作。

*Acta Pharmacologica Sinica* 1984 Sep; 5 (3) : 170-173

## EFFECT OF SCOPOLAMINE ON ACTION POTENTIAL OF MYOCARDIAL CELL OF GUINEA PIG

LI Zhen-yuan (Dept Physiology, Zhejiang Medical University, Hangzhou 310006)

**ABSTRACT** Action potential of myocardial cell of isolated ventricular septum was recorded by intracellular capillary glass electrode. The duration of action potential (APD) was prolonged from  $91 \pm 31$  ms and  $142 \pm 39$  ms to  $115 \pm 35$  ms and  $179 \pm 50$  ms for APD<sub>50</sub> and APD<sub>100</sub>, respectively by scopolamine 50  $\mu$ g/ml ( $p < 0.001$ ). The postrepolarization refractory period (PRP) was prolonged greatly from  $154 \pm 40$  ms to  $222 \pm 80$  ms, and the ratio of PRP to APD was increased from  $1.6 \pm 0.4$  to  $2.2 \pm 0.5$  for APD<sub>50</sub> 30 min after scopolamine. The spontaneous activity of cardiac cell was decreased from  $146 \pm 32$  beats/min to  $92 \pm 42$

beats/min (30 min).

The effects of scopolamine on APD did not show up when the  $\beta$ -receptors had been blocked by propranolol and the  $\alpha$ -receptors had been activated by methoxamine.

Scopolamine is supposed to block the reentry excitation by increasing the PRP and inhibit the excitability of ectopic pacemaker by decreasing the spontaneous activity.

**KEY WORDS** scopolamine; action potentials; postrepolarization refractory period; muscarinic receptors; alpha adrenergic receptors; propranolol; methoxamine

## 参 考 文 献

- 1 徐州医学院药理教研室. 中华医学杂志 1976; 56:697
- 2 卞春甫、邢淑华、金淑静、张继芬. 药学学报 1979; 14:397
- 3 卞春甫、段世明. 中国药理学报 1981; 2:78
- 4 Govier WC. *J Pharmacol Exp Ther* 1968; 159:32
- 5 李震元. 中国药理学报 1982; 3:172
- 6 Pappano AJ, Biegion RL. Mechanisms for muscarinic inhibition of calcium-dependent action potential and contractions in developing ventricular muscle: the role of cyclic AMP. In: Carvalho AP, Hoffman BF, Lieberman M, eds. *Normal and abnormal conduction in the heart*. 1st ed. Mount Kisco: Futura Press, 1982:327
- 7 Hauswirth O. *Pharmacol Rev* 1978; 30:6
- 8 Bassett AL, Hoffman BF. *Annu Rev Pharmacol* 1971; 11:143