

普萘洛尔对正常和缺 O₂ 心肌细胞动作电位作用的比较

李震元 (浙江医科大学生理教研室, 杭州 310006)

提要 普萘洛尔(心得安, Pro) 2 μg/ml 使正常和缺 O₂ 心肌细胞动作电位时程(APD)和有效不应期(ERP)延长。其中, 使缺 O₂ 心肌细胞的 ERP/APD 比值增加和动作电位(AP)潜伏期延长, 但对正常心肌细胞的 ERP/APD 比值和 AP 潜伏期无明显影响。表明在急性心肌缺血时, Pro 通过延长 ERP, 降低传导性而起到抗心律失常作用。

关键词 普萘洛尔; 缺氧; 心肌; 动作电位; 电生理

用电生理学方法研究 Pro 的抗心律失常机理已有报道⁽¹⁻³⁾, 这些工作均在正常心肌标本上进行。但是, 一个药物, 它对正常和/或病理组织的作用往往是不尽相同的⁽⁴⁾。要深入探讨 Pro 的抗心律失常机理, 有必要同时观察其对正常和缺血缺 O₂ 心肌细胞的作用。本工作用微电极记录和比较了 Pro 对离体豚鼠正常和缺 O₂ 心室肌细胞 AP 的不同作用, 以期进一步了解 Pro 的作用机理。

材料与方 法

豚鼠, ♀♂不拘, 体重 512±SD 37 g, 实验方法见前文^(7,8)。适当改变台氏液成分, 通 95% N₂ + 5% CO₂ 以模拟心肌缺 O₂⁽⁹⁾。

Pro 为北京制药厂生产的针剂, 在本文灌

流液中的浓度, 均为 2 mg/l。

结 果

正常和缺 O₂ 心肌细胞 AP 的比较 9 只豚鼠正常心肌细胞的静息电位(RP)为 83±3 mV, AP 振幅(APA)约为 112±10 mV; 复极化到 50% 的时程(APD₅₀)约为 156±31 ms, 复极化完成时的时程(APD₁₀₀)为 207±63 ms; 当刺激电极与记录电极之间的距离, 变化在 3-4 mm 时, AP 潜伏期的变化为 8±3 ms, 即传导速度为 0.38 m/s 左右。

标本在缺 O₂ 台氏液灌流下, RP 和 APA 分别下降至 68±6 mV 和 102±12 mV, APD₅₀ 缩短至 145±42 ms, 而 AP 潜伏期延长至 13±5 ms, 即传导速度为 0.23 m/s。

Pro 对正常和缺 O₂ 心肌细胞 APD 的影响 Pro 可使正常和缺 O₂ 心肌细胞 APD 延长。以 APD₅₀ 为例, Pro 作用 30 min 时, 8 只豚鼠的正常心肌细胞, 其 APD₅₀ 从对照的 156±31 ms 增至 183±30 ms, 即增加 27 ms(p<0.01)。在 12 只豚鼠的缺 O₂ 心肌细胞, APD₅₀ 从用药前的 145±42 ms 增至 159±49 ms, 增加 14 ms(p<0.01), 见表 1。

Tab 1. Effects of propranolol on APD₅₀, ERP and ERP/APD₅₀ ratio of action potentials of normal and hypoxic myocardial cells ($\bar{x}\pm SD$). *p>0.05; **p<0.05; ***p<0.01.

| | Normal | | Hypoxic | |
|------------------------|-----------|------------|-----------|-------------|
| | Control | Pro 30 min | Control | Pro 30 min |
| ERP (ms) | 204±25 | 236±28*** | 232±47 | 345±95*** |
| APD ₅₀ (ms) | 156±31 | 183±30*** | 145±42 | 159±49*** |
| ERP/APD ₅₀ | 1.33±0.17 | 1.31±0.14* | 1.84±0.28 | 2.18±0.42** |

Pro 对正常和缺 O₂ 心肌细胞 ERP 的影响

Pro 作用 30 min 时, 8 个正常心肌细胞标本的 ERP 从对照的 204 ± 25 ms 递增到 236 ± 28 ms ($p < 0.01$). ERP/APD₅₀ 比值在对照时为 1.33 ± 0.17 ; Pro 作用 30 min 时, 比值为 1.31 ± 0.14 , 前后比较无明显差异 ($p > 0.05$).

在 12 个缺 O₂ 心肌标本, Pro 使 ERP 从对照的 232 ± 47 ms 增至 345 ± 95 ms ($p < 0.01$). ERP/APD₅₀ 比值用药前为 1.84 ± 0.28 , Pro 作用 30 min 增至 2.18 ± 0.42 ($p < 0.05$) (见表 1).

值得注意的是, 在正常心肌细胞, APD₁₀₀ 为 207 ± 63 ms, 而 ERP 为 204 ± 25 ms, 两者接近; 在缺 O₂ 心肌细胞, APD₁₀₀ 为 209 ± 49 ms, 但 ERP 为 232 ± 47 ms, 后者较前者长 23 ms 左右, 不应期延长到 AP 复极化完成以后, 称复极化后不应期 (postrepolarization refractory period, PRP)⁽⁸⁾.

Pro 作用 30 min 后, APD₁₀₀ 为 233 ± 63 ms, ERP 延长至 345 ± 95 ms, 后者较前者长 112 ms 左右, 这主要是 PRP 的延长.

Pro 对正常和缺 O₂ 心肌细胞 AP 潜伏期的影响 前述正常心肌细胞 AP 的潜伏期为 8 ± 3 ms. Pro 作用 30 min 时, 6 个心肌细胞标本的 AP 潜伏期为 9 ± 3 ms, 虽略见增加, 但无统计学意义 ($p > 0.05$); 在 13 个缺 O₂ 心肌细胞标本, 同样浓度的 Pro 作用 15 min 时, AP 潜伏期从用药前的 13 ± 5 ms 延长至 23 ± 13 ms ($p < 0.01$), 后逐渐恢复, 30 min 时为 17 ± 6 ms ($p < 0.01$), 见图 1.

在 Pro 作用 30 min 时, 如连续给予心肌标本同样强度的若干个刺激 (刺激频率 1 Hz), 在正常心肌细胞, 各单个刺激引起的 AP 彼此重叠; 但在缺 O₂ 心肌细胞, 则各单个刺激引起的 AP 潜伏期逐渐延长. 图 2 示用药后二个同样强度的连续刺激引起的 AP, 可见第 2 个 AP (B) 的潜伏期较第 1 个 AP (A) 的潜伏期明显延长, 表明传导延缓.

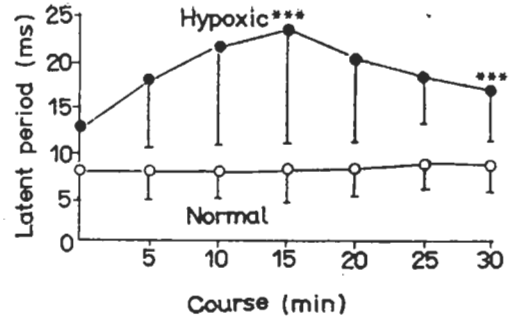


Fig 1. Effect of propranolol (2 μ g/ml) on latent periods of normal and hypoxic action potentials ($\bar{x} \pm SD$). normal (\circ); hypoxic (\bullet). * $p < 0.05$; *** $p < 0.01$. compared with before drug.

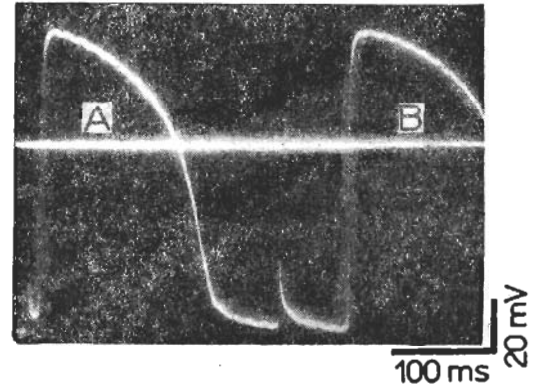


Fig 2. Effect of propranolol (2 μ g/ml) on conduction of hypoxic myocardial cell. Action potentials elicited by 2 separated stimuli of same intensity. The latency in B was markedly prolonged.

讨 论

本文在适当改变台氏液成分, 并在灌流液中通入 95% N₂ + 5% CO₂, 以模拟心肌缺 O₂⁽⁶⁾, 观察到心肌细胞 RP 降低, APD 缩短, V_{max} 减小和潜伏期延长即传导减慢, 表现出一种典型的早期心肌缺血缺 O₂ 的变化^(4,5). 因此, 这个方法作为离体心肌标本模拟缺 O₂ 是可信的.

Pro 作为 β -肾上腺素能受体阻断剂, 抑制慢钙内向电流 I_{si}, I_{si} 减弱将影响钾导 (g_k), 使钾外向电流 I_{k1} 减慢⁽⁹⁾. 由于 APD₅₀ 的长短主要代表 I_{k1} 的时间过程⁽¹¹⁾, 故表现为 APD 延长.

Pro 除了使 APD 延长外, 也使 ERP 延长. ERP 的长短取决于心肌细胞膜去极化后 Na^+ 通道失活后的复活过程, 即钠导(g_{Na})的恢复⁽¹²⁾. 在正常心肌细胞, Pro 可能使 Na^+ 通道失活后的复活过程减慢, ERP 延长, 但是, 这种 ERP 的延长与 APD 的延长是同等程度和同时发生的, 因此, ERP/APD 比值不会有明显变化; 在缺 O_2 心肌细胞, RP 降低, 膜部分去极化, 亦即表示 Na^+ 通道已部分失活. 在这种情形下, Pro 有可能使 Na^+ 通道失活后的复活过程更为减慢, 表现 ERP 的延长较 APD 的延长更为明显, ERP/APD 比值增加. 而这比值的增加与否, 则是一个药物是否具有抗心律失常的重要指标⁽¹⁰⁾.

Pro 的另一个重要作用是使缺 O_2 心肌细胞 AP 传导减慢(潜伏期延长). 而对正常心肌细胞则无明显影响. 传导性的快慢与 V_{max} 有关. 在缺 O_2 心肌细胞, V_{max} 已经减少, Pro 的作用将更易表现出来. 传导延缓, 其意义是使赖于单向阻滞的兴奋折返进一步转变为双向阻滞而消除折返环路. 上述结果显然与在位结扎犬冠状动脉前降支造成急性心肌缺血的工作⁽⁶⁾相一较. 表明 Pro 不仅有使在位心电图记

录表现的房室传导延缓, 也包括本文观察到的使 AP 在心室肌细胞间的传导延缓, 提示 Pro 不仅可抑制异常自律性引起的折返型心律失常, 也可能对室性心律失常的治疗有效.

致谢 徐文仲同志担任技术工作

参 考 文 献

- 1 Rosen MR, Hoffman BF. *Circ Res* 1973; 32:1
- 2 Bigger JT Jr. *Adv Intern Med* 1972; 18:251
- 3 Singer DH, Ten Eick RE. *Prog Cardiovasc Dis* 1969; 11:488
- 4 Guse PA, Goide MS, Myerburg RJ, Epstein K, Gelband H, Bassett AL. *Cardiovasc Res* 1980; 14:654
- 5 Kupersmith J, Shiang H, Litwak RS, Herman MV. *Circ Res* 1976; 38:302
- 6 Gilmour RF, Zipes DP. *Ibid* 1980; 46:814
- 7 李震元. 中国药理学报 1982; 3:172
- 8 李震元. 同上 1984; 5:170
- 9 Morad M, Maylie J. *Chest* 1980; 78:166
- 10 Bassett AL, Hoffman BF. *Annu Rev Pharmacol* 1971; 11:143
- 11 Kondo N, Shibata S, Kodama I, Yamada K. *J Cardiovasc Pharmacol* 1983; 5:903
- 12 Wit AL, Bigger JT. *Circulation* 1975; 52:6

COMPARISON OF EFFECTS OF PROPRANOLOL ON ACTION POTENTIALS OF NORMAL AND HYPOXIC MYOCARDIAL CELLS

LI Zhen-yuan

(Dept Physiology, Zhejiang Medical University, Hangzhou 310006)

ABSTRACT Propranolol (Pro) 2 μ g/ml prolonged APD and ERP both in normal and hypoxic myocardial cells, and increased the ERP/APD ratio of the hypoxic cell (1.84 to 2.18, $p < 0.05$, Pro 30 min), but had no effect on the ERP/APD ratio of normal cell ($p > 0.05$). Pro also prolonged the latency of hypoxic cell from 13 ± 5 ms (control) to 23 ± 13 ms ($p < 0.01$, Pro 15 min) and to 17 ± 6 ms ($p < 0.01$, Pro 30 min), but had no

effect on the latency of normal cell.

The results suggest that the effects of Pro in slowing conduction and increasing the ERP/APD ratio of hypoxic myocardial cells may be accounted for its anti-arrhythmic effects in acute myocardial ischemia.

KEY WORDS propranolol; anoxia; myocardium; action potentials; electrophysiology