

# 普罗帕酮对心肌慢反应动作电位和慢内向离子流的作用

徐有秋、刘远谋、高汝翥、梅岩艾 (上海第二医科大学生理教研室, 上海 200025)

徐济民 (上海第二医科大学附属第九人民医院内科, 上海 200021)

**提要** 用细胞内微电极和电压钳制术, 观察普罗帕酮(心律平)对豚鼠心室乳头状肌慢反应 AP 和犬心浦肯野纤维  $i_{si}$  的影响。普罗帕酮 1.4  $\mu\text{g/ml}$  使  $\dot{V}_{max}$  和 APD 分别减少到 71% 和 87%, ERP 延长到 115%, RP 不受影响。对  $\dot{V}_{max}$  的抑制呈频率依赖性。2.8  $\mu\text{g/ml}$  使兴奋性降低; 并使犬心浦肯野纤维  $i_{si}$  的峰值从  $14 \pm 8$  减少到  $3.4 \pm 3.9$  nA。表明其对慢内向离子流有直接抑制作用。

**关键词** 普罗帕酮; 抗心律失常药; 乳头状肌; 浦肯野氏纤维; 膜电位; 动作电位; 微电极; 电压钳制术

麻醉犬 iv 大剂量普罗帕酮 (3-10 mg/kg) 使心肌收缩力减弱<sup>(1)</sup>。我们也观察到普罗帕酮缩短豚鼠心室乳头状肌快反应动作电位时程 (APD), 提示有抑制  $\text{Ca}^{++}$  内流的作用。为此, 本文研究普罗帕酮对心肌慢  $\text{Ca}^{++}$  内流 ( $i_{si}$ ) 的影响。

## 材料和方法

豚鼠右心室乳头状肌, 固定于标本槽内, 先用 5.4 mM  $\text{K}^+$  的台氏液灌流 1 h。随后加入 KCl 使  $\text{K}^+$  增加到 27 mM, 此时静息电位 (RP) 除极到 -45 mV 左右, 引起快  $\text{Na}^+$  通道失活。在灌流液中加入异丙肾上腺素使浓度达 0.4 mg/l 以增加  $\text{Ca}^{++}$  内流, 使慢反应 AP 易于诱发<sup>(2)</sup>。由表面电极以 0.25 Hz 刺激标本, 波宽 2.5 ms, 强度为阈值 150%。用细胞内微电极记录诱发的慢反应 AP。分别测定普罗帕酮作用前、后的 RP、O 期最大除极速率 ( $\dot{V}_{max}$ )、AP 幅度 (APA)、AP 时程 (APD)、有效不应期 (ERP)、强度-时间曲线和  $\dot{V}_{max}$  抑制的频率依赖性效应等参数。以上各项参数均在同一细胞

测定, 自身前后对照。

用双微电极法电压钳制术<sup>(3)</sup>研究普罗帕酮对  $i_{si}$  的作用。犬心浦肯野氏纤维 (PF), 先控制 PF 的膜电位在 -40 mV (holding potential,  $E_H$ ), 使快钠通道失活<sup>(4)</sup>, 然后突然钳制到 -15 mV (command potential,  $E_C$ ), 钳制时间 ( $T_C$ ) 为 500 ms, 可观察到一个慢内向电流, 观察各种因素及普罗帕酮对它的影响。电压钳制术放大器为 DAGAN 8500, 用 SR-54 示波器上线记录跨膜电流变化, 下线记录膜电位变化。

## 结 果

**普罗帕酮对慢反应 AP 的影响** 普罗帕酮 1.4  $\mu\text{g/ml}$  对 RP 无明显影响, 但使  $\dot{V}_{max}$  降低到用药前的 71%, APD 缩短到 87%, 在此同时, ERP 延长到用药前的 115% ( $n=7$ ,  $p<0.01$ ), APA 轻度降低, 为用药前的 93.7% ( $n=7$ ,  $p<0.05$ ) (见表 1, 图 1)。

**对  $\dot{V}_{max}$  抑制的频率依赖性效应** 从 5 例标本实验中见到, 普罗帕酮浓度为 1.4  $\mu\text{g/ml}$  时, 刺激频率从 0.05 Hz 增加到 0.2 Hz, 心律平对  $\dot{V}_{max}$  的抑制基本相似, 当刺激频率进一步增加时, 对  $\dot{V}_{max}$  的抑制明显增强, 在 1 Hz 刺激时,  $\dot{V}_{max}$  下降到用药前的  $57 \pm 13\%$ , 说明普罗帕酮对  $\dot{V}_{max}$  的抑制呈明确的频率依赖性。

**对兴奋性的影响** 在 3 例标本观察了普罗帕酮对慢反应 AP 强度-时间曲线的影响, 当浓度为 2.8  $\mu\text{g/ml}$  时, 曲线上移, 阈强度增加, 使兴奋性下降, (见图 2)。

**普罗帕酮对  $i_{si}$  的影响** 当钳制犬心 PF 的膜电位到指令电位 ( $E_C$ ) -15mV 时, 在起始 100 ms 内可见一个缓慢的峰形内向电流, 当台氏

Tab 1. Effects of propafenone 1.4  $\mu\text{g/ml}$  on slow response action potentials of guinea pig papillary muscles.  $n=7$ ,  $\bar{x}\pm\text{SD}$ . \*\* $p<0.05$ ; \*\*\* $p<0.01$

	RP (mV)	$\dot{V}_{\text{max}}$ (V/s)	APA (mV)	APD (ms)	ERP (ms)
Control	45.0 $\pm$ 3.4	17.1 $\pm$ 3.4	80 $\pm$ 4	174 $\pm$ 28	271 $\pm$ 26
Propafenone	45.2 $\pm$ 2.4 (100%)	12.1 $\pm$ 2.6** (71%)	75 $\pm$ 5** (94%)	152 $\pm$ 21*** (87%)	312 $\pm$ 37*** (115%)
Washout 1 h	44.8 $\pm$ 1.0 (99.5%)	13.0 $\pm$ 3.7 (76%)	78 $\pm$ 6 (98%)	165 $\pm$ 5 (95%)	

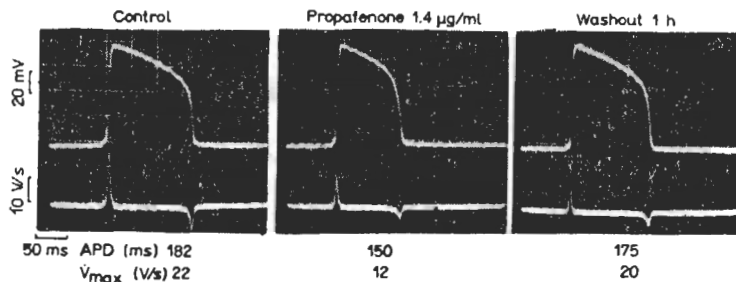


Fig 1. Effects of propafenone on  $\dot{V}_{\text{max}}$  and APD of slow response action potentials of guinea pig papillary muscle. Upper trace = AP; lower trace =  $\dot{V}_{\text{max}}$ .

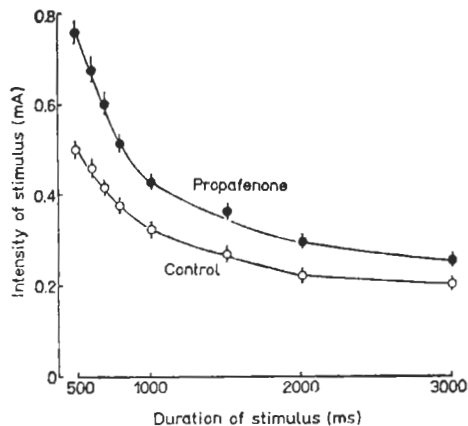


Fig 2. Effects of propafenone 2.8  $\mu\text{g/ml}$  on excitability (strength-duration curve) of slow response action potentials. ( $\bar{x}\pm\text{SD}$ ,  $n=3$ )

液中  $\text{Ca}^{++}$  浓度由 2 mM 减少到 0 或增加到 4 mM 时,此内向电流亦相应消失或峰值增大,表明  $\text{Ca}^{++}$  对此电流影响较大。维拉帕米(0.3 mg/l)可抑制此内向电流,异丙肾上腺素(0.1 mg/l)可增加此内向电流(图 3)。

在 5 例实验中加入普罗帕酮 2.8  $\mu\text{g/ml}$ , 灌流 15 min 后在同一 PF 重复此钳制过程,测定  $i_{\text{si}}$  峰值的变化。 $i_{\text{si}}$  峰值从  $14\pm 8$  减小到  $3.4\pm 3.9$  nA(图 4)。

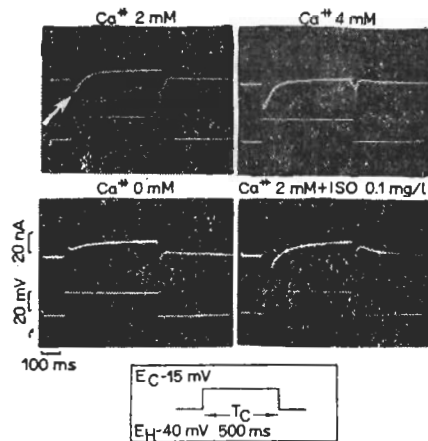


Fig 3. Influences of calcium concentration and isoprenaline on slow inward current ( $i_{\text{si}}$ ) of canine Purkinje fibers. Peak value of  $i_{\text{si}}$  was indicated by arrow. Upper tracing = transmembrane current; Lower tracing = transmembrane potential. Inset: protocol of voltage clamp experiment.

## 讨 论

普罗帕酮对  $\dot{V}_{\text{max}}$  的抑制呈频率依赖性可以从其对 ERP 的明显延长得到解释。在普罗帕酮作用下,慢  $\text{Ca}^{++}$  通道从失活恢复到正常的过程明显减慢,因而当刺激频率增高时,抑制更为显著。

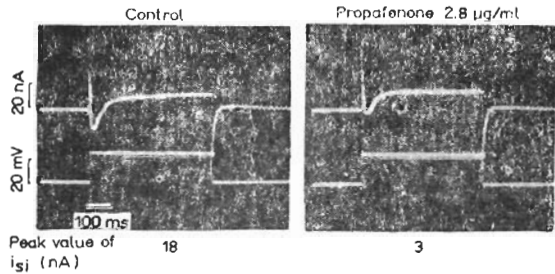


Fig 4. Effects of propafenone 2.8  $\mu\text{g/ml}$  on slow inward current of canine Purkinje fibers. (Voltage clamp protocol: same as Fig 3.)

观察到普罗帕酮对慢反应 AP 的抑制后,有必要了解其对慢内向离子流  $i_{si}$  是否具有直接抑制作用,已经知道,  $\text{Ca}^{++}$  通道的变化在电位和时间依赖性方面完全不同于快  $\text{Na}^+$  通道,  $i_{si}$  的激活电位水平远较  $\text{Na}^+$  通道为正,因此当  $E_H$  选择在  $-40 \text{ mV}$  时,可使  $\text{Na}^+$  通道充分失

活,在此基础上进一步除极 ( $E_C$  为  $-15 \text{ mV}$ ),可以得到一个比较纯净的慢内向离子流  $i_{si}$ <sup>(4)</sup>. 实验结果表明,该慢时程的内向电流可因台氏液中的高  $\text{Ca}^{++}$  和异丙肾上腺素的作用而增大,亦可被维拉帕米所抑制,表明它是以  $\text{Ca}^{++}$  为主要成份的  $i_{si}$ . 因此普罗帕酮使  $i_{si}$  峰值的明显减小可归结与其对  $\text{Ca}^{++}$  通道的直接抑制作用。

### 参 考 文 献

- 1 Hapke HJ, Prigge E. *Arzneimittelforsch* 1976; 26: 1849
- 2 Carmeliet E, Vereecke J. *Pflugers Arch* 1969; 313:300
- 3 Xu YQ. Anti-arrhythmic drugs and sodium current. Leuven, Belgium: Univ of Leuven, 1982: 31-2 (PhD dissertation)
- 4 Beeler GW, Reuter H. *J Physiol (Lond)* 1970; 207: 191

*Acta Pharmacologica Sinica* 1986 Mar; 7 (2): 138-140

## Effects of propafenone on slow response action potential and slow inward current of myocardium

XU You-qiu, LIU Yuan-mou, GAO Ru-biao, MEI Yan-ai

(Dept Physiology, Shanghai Second Medical University, Shanghai 200025)

XU Ji-min

(Dept Medicine, Shanghai 9th People's Hospital, Shanghai Second Medical University, Shanghai 200021)

**ABSTRACT** The effects of propafenone on the slow response action potentials of guinea pig ventricular papillary muscles and the slow inward currents of canine Purkinje fibres were studied with intracellular microelectrodes and voltage clamp techniques. Propafenone 1.4  $\mu\text{g/ml}$  decreased  $\dot{V}_{max}$  and APD to 71% and 87% of the control values, respectively. The ERP was prolonged to 115% and RP was not influenced. The inhibition of  $\dot{V}_{max}$  showed frequency-dependent manner. Propafenone 2.8  $\mu\text{g/ml}$  decreased the excitability of the

papillary muscles and decreased the slow inward currents of the Purkinje fibres from a peak value of  $14 \pm 8$  to  $3.4 \pm 3.9$  nA. It indicates that propafenone has a direct inhibitory effect on the slow inward currents.

**KEY WORDS** propafenone; anti-arrhythmia agents; papillary muscles; Purkinje fibers; resting membrane potential; action potentials; microelectrodes; voltage clamp techniques