

心律平对豚鼠心室乳头状肌快反应动作电位的电生理效应

徐有秋 刘远谋 梅岩艾 高汝晶 (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, 研究离体豚鼠心室乳头状肌, 观察到心律平 1.4-4.2 $\mu\text{g/ml}$ 可使 AP 的 \dot{V}_{\max} 和 APA 降低, APD 缩短而 ERP 相对延长, 对静息电位无明显作用; 对 \dot{V}_{\max} 的抑制呈明显的频率和电位依赖性。心律平浓度为 1.4 $\mu\text{g/ml}$ 时, 使 $E_{0.5}$ 从 $-68.0 \pm 3.0 \text{ mV}$ 移到 $-73.6 \pm 2.9 \text{ mV}$, 4.2 $\mu\text{g/ml}$ 使心室肌兴奋性降低, 从而发挥抗心律失常作用。

关键词 心律平; 抗心律失常药; 乳头状肌; 膜电位; 动作电位; 微电极

心律平(propafenone, 2'(2-hydroxy-3-propyl-aminopropoxy)-3-phenyl-propionophenone hydrochloride)对室性、室上性早搏和快

速型心律失常有良好疗效^(1,2)。心律平对豚鼠角膜有局麻作用, 能提高豚鼠和兔的室颤阈, 降低心室肌 O 相最大除极速率 \dot{V}_{\max} ⁽³⁾。本文以快反应动作电位(AP)为指标, 观察心律平注射液对豚鼠心室肌 \dot{V}_{\max} 抑制作用的频率依赖性和电压依赖性, 探讨其抗心律失常原理。

材 料 和 方 法

豚鼠, 体重 250-350 g, $\text{♀}\text{♂}$ 不拘, 击昏后取出心, 在通 95% O_2 + 5% CO_2 的台氏液中制备右心室乳头肌, 固定于容积 1.5 ml 的本槽中, 台氏液灌流速度 5 ml/min, $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$, pH 7.5。稳定 1 h 后开始实验。

刺激电极为 Ag-AgCl 双电极, 刺激频率 1 Hz, 刺激波宽 0.5 ms, 刺激强度为舒张阈的 150%。

记录电极为充以 3 M KCl 的玻璃管微电极, 电极电阻 15-20 MΩ, 插入心肌细胞记录到的 AP 信号经 FW-2 微电极放大器放大后输入示波器上线, 信号另一路经微分器微分后输入示波器下线, 在荧光屏上摄片记录动作电位和 \dot{V}_{max} 。

有效不应期(ERP)的测定: 在基本刺激节律为 1 Hz 的基础上, 每 8 次刺激插入 1 次期前刺激。期前刺激波的波宽和强度均为基本节律刺激的两倍。改变基本节律刺激和期前刺激之间的时间间距, 以期前刺激能引起 AP 产生的最短时间间距为 ERP。

药物的电位依赖性效应测定: 用含不同浓度 KCl 的台氏液灌流标本, 使心肌细胞静息电位(RP)处在不同电位水平, 观察心律平使 \dot{V}_{max} 降低的百分数, 以判断是否具有电位依赖性。

药物的频率依赖性效应测定: 以不同频率的刺激来驱动标本(0.05-5 Hz), 观察加入心律平前、后在各个刺激频率时稳态 \dot{V}_{max} 降低的%, 以判断药物对 \dot{V}_{max} 的抑制作用是否具有频率依赖性。

心律平(广州医药工业研究所)浓度 1.4,

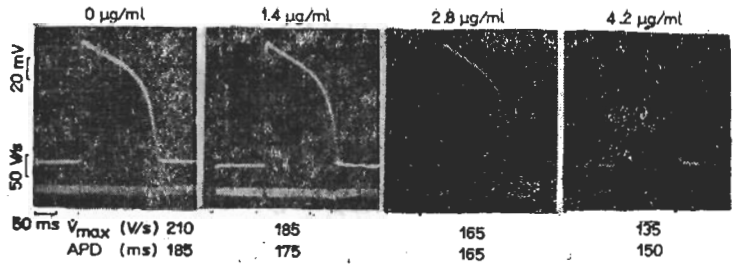


Fig 1. Effects of propafenone on \dot{V}_{max} and APD of fast response action potentials of guinea pig papillary muscle in a dose-dependent manner. Upper trace: AP; Lower trace: \dot{V}_{max} .

2.8, 4.2 $\mu\text{g/ml}$, 均在同一细胞中作前、后自身对照测定。

结 果

心律平对快反应 AP 的影响 心律平对豚鼠心室乳头状肌的 RP 无明显影响; 动作电位幅值(APA)轻度降低, \dot{V}_{max} 有明显降低, 动作电位时程(APD)有明显缩短, 均呈剂量依赖性。实验结果见表 1, 图 1 是一个示例。

对有效不应期的影响 心律平用后 APD 缩短, ERP 也缩短。但 ERP/APD 的比值增大, 说明 ERP 相对延长(表 2)。

电位依赖性效应 心律平(1.4 $\mu\text{g/ml}$)在各种 RP 水平都能抑制 \dot{V}_{max} , 为了比较其抑制作用在不同 RP 水平是否相同, 需要将曲线标准化。方法是将正常 RP 水平(负于 -90 mV)的 \dot{V}_{max} 值作为 100%, 计算出不同 RP 水平时

Tab 1. Effects of propafenone 1.4-4.2 $\mu\text{g/ml}$ on electrophysiological parameters of fast response action potentials of guinea pig papillary muscles. $\bar{x} \pm \text{SD}$. ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$

	Propafenone 1.4 $\mu\text{g/ml}$ (n = 18)		Propafenone 2.8 $\mu\text{g/ml}$ (n = 10)		Propafenone 4.2 $\mu\text{g/ml}$ (n = 5)	
	Before	After	Before	After	Before	After
RP(mV)	90.9 \pm 2.1	91.4 \pm 2.5 (100.5%)	90.9 \pm 2.5	90.8 \pm 3.0 (99.8%)	91.4 \pm 2.0	90.9 \pm 2.0 (98.4%)
APA(mV)	119.2 \pm 2.9	116.8 \pm 2.5*** (97.9%)	119.0 \pm 3.0	112 \pm 5*** (94.1%)	119.8 \pm 3.4	110.0 \pm 1.3*** (92.4%)
APD(ms)	143 \pm 29	133 \pm 32*** (93.0%)	142 \pm 36	125 \pm 40*** (88.0%)	135 \pm 26	103 \pm 19*** (76.3%)
\dot{V}_{max} (V/s)	230 \pm 38	197 \pm 38*** (85.7%)	212 \pm 44	155 \pm 38*** (73.3%)	231 \pm 44	141 \pm 40*** (61.1%)

Tab 2. Effects of propafenone 1.4 $\mu\text{g/ml}$ on APD and ERP of fast response action potentials of guinea pig papillary muscles. $n=5$, $\bar{x}\pm\text{SD}$, ** $p<0.05$

	APD (ms)	ERP (ms)	ERP/APD (%)
control	151 \pm 26	136 \pm 20	90.7 \pm 9.0
propafenone	132 \pm 26**	126 \pm 22**	98.4 \pm 9.0**

\dot{V}_{max} 的相对值, 画出并对比用药前、后的标准化曲线。(图 2)

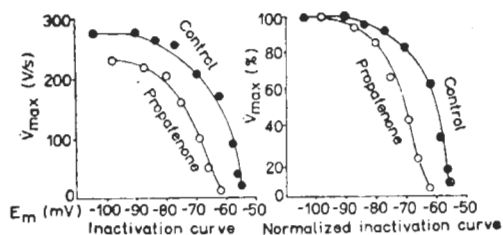


Fig 2. A typical example shows the effect of propafenone 1.4 $\mu\text{g/ml}$ on the steady-state inactivation curve.

以 \dot{V}_{max} 降低 50% 的 RP 水平 ($E_{0.5}$) 作为指标进行对比, 在 5 例标本都可见到用药后 $E_{0.5}$ 左移到更负的 RP 水平, 从对照组的 -68.0 ± 3.0 mV 移到 -73.6 ± 2.9 mV ($p<0.01$), 说明心律平对除极心肌 \dot{V}_{max} 的抑制作用大于对正常心肌的作用。

频率依赖性效应 以用药前各种频率刺激时 \dot{V}_{max} 的稳态值为 100%, 求出用药后各频率刺激时 \dot{V}_{max} 降低的百分数, 画出药物对稳态频率反应曲线的影响。在 0.05-1 Hz 刺激频

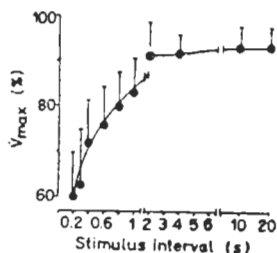


Fig 3. Effect of propafenone on the steady-state frequency response curve. ($n=6$, $\bar{x}\pm\text{SD}$)

率范围内, $\dot{V}_{\text{max}}\%$ 仅有轻度下降; 5 Hz 时 \dot{V}_{max} 下降到对照值的 $60\pm 10\%$, 呈明确的频率依赖性(图 3)。

对强度-时间曲线的影响 在 3 例标本观察了心律平对强度-时间曲线的影响。心律平 1.4 $\mu\text{g/ml}$ 对曲线无明显影响, 当浓度增加到 4.2 $\mu\text{g/ml}$ 时, 阈值升高, 3 例舒张期基强度均值从 0.16 ± 0.05 mA 增加到 0.18 ± 0.04 mA ($p<0.05$), 强度-时间曲线上移, 表明大剂量心律平能抑制心肌的兴奋性。

讨 论

心肌快反应 AP 的 \dot{V}_{max} 常被看作 i_{Na} 内流的指标, 心律平对 i_{Na} 抑制作用的大小和 i_{Na} 通道的机能状态有关。本文电位依赖性实验表明, 心律平对因高 K 而失活的 i_{Na} 通道的抑制大于对正常通道的抑制, 这可能因为失活 i_{Na} 通道和心律平的亲和力较正常通道为高, 或是药物不易从失活状态的 i_{Na} 通道上介离下来, 造成被心律平抑制的 i_{Na} 通道数较正常为多^(4,5)。从临床应用看, 对部份除极心肌的抑制较强, 对正常心肌抑制较小, 将有利于阻断缺血病变区的折返激动, 而对正常的心内传导影响较少, 有利于治疗。

心律平对 \dot{V}_{max} 的抑制有明显的频率依赖性。按照文献提出的药理作用模型^(4,5), i_{Na} 通道开放时和药物的亲和力较关闭后为高。刺激频率增高, 单位时间内 i_{Na} 通道开放次数增多, 故抑制作用较强。再则, 刺激频率增高时, 刺激之间的时间间隔缩短, 药物没有足够的时间从通道上解离下来, 这一特性对治疗快速型心律失常是有益的。

因此心律平的抗心律失常机理, 除了降低兴奋性、相对延长不应期外, 还和抑制 \dot{V}_{max} 的电位及频率依赖性有关。

参 考 文 献

- 1 姚宝康、方卫华、陈在嘉、陶寿洪. 实用内科杂志 1981; 1: 73

- 2 顾复生、凌瑞琴、李清朗, 等. 中华内科杂志 1982; 21: 658
 3 Hapke HJ, Prigge E. *Arzneim Forsch* 1976; 26: 1849

- 4 Hondeghem LM, Katzung BG. *Biochim Biophys Acta* 1977; 472: 373
 5 Hondeghem LM, Katzung BG. *Circulation* 1980; 61: 1217

Acta Pharmacologica Sinica 1985 Dec; 6 (4): 251-254

ELECTROPHYSIOLOGICAL EFFECTS OF PROPAFENONE ON FAST RESPONSE ACTION POTENTIAL OF PAPILLARY MUSCLE OF GUINEA PIG

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

(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 electrophysiological effects of propafenone on the guinea pig papillary muscle were studied *in vitro* by intracellular microelectrode. At therapeutic doses (1.4-4.2 $\mu\text{g/ml}$) propafenone had no effect on RP; \dot{V}_{max} and APA of the fast response action potentials were decreased; APD was shortened but ERP was prolonged relatively. The inhibition of propafenone on \dot{V}_{max} showed frequency dependent and potential dependent effects. $E_{0.5}$ was shifted from -68.0 ± 3.0 mV to -73.6 ± 2.9

mV by propafenone 1.4 $\mu\text{g/ml}$. Propafenone 4.2 $\mu\text{g/ml}$ decreased the excitability of the papillary muscle; the strength-duration curve was shifted upward. The decreases in \dot{V}_{max} and excitability resulted in the anti-arrhythmic effect.

KEY WORDS propafenone; anti-arrhythmia agents; papillary muscles; membrane potentials; action potentials; microelectrodes