

# 硫代脯氨酸对大剂量利多卡因所致乳头状肌动作电位紊乱的影响

杨晓敏、李孝光<sup>1</sup>、赵德化、盛宝恒

(第四军医大学药理教研室, 西安 710015; <sup>1</sup>西安医科大学医学电子工程研究室, 西安 710023)

**提要** 硫代脯氨酸(T)938  $\mu\text{mol/L}$  对豚鼠右心室乳头状肌跨膜动作电位的  $V_{\text{max}}$ , APH 和 APD 无显著影响, 但可延长 FRP. 利多卡因 68.3, 136.6 和 272  $\mu\text{mol/L}$  对  $V_{\text{max}}$  有剂量依赖性抑制作用, 且在 136.6, 272.2  $\mu\text{mol/L}$  时出现频率依赖性阻断作用. T 938  $\mu\text{mol/L}$  能防止大剂量利多卡因所致的上述电活动紊乱.

**关键词** 利多卡因; 硫代脯氨酸; 动作电位; 乳头状肌

硫代脯氨酸(thioprolin, T), 在兔能防止大剂量利多卡因引起的心律失常<sup>(1)</sup>, 为探讨 T 上述作用的机制, 本实验采用标准玻璃微电极技术, 以离体豚鼠右心室乳头状肌为标本, 观察了 T 对大剂量利多卡因所致跨膜电活动紊乱的影响.

## 材 料

硫代脯氨酸, 西安制药厂药物研究所提供; 利多卡因 20 mg/10 ml, 天津制药厂产品.

JSD-731 成套电生理仪, 华南师院实验仪器厂; VDF 微电极放大器, 上海国泰电讯器材厂; MD-1 微电极操纵仪, 上海华山电子仪器厂; BMF-1 电子微分器, 江苏丹阳无线电一厂.

实验用改良台氏液(mmol/L): NaCl 136.0; MgCl<sub>2</sub> 1.05; KCl 5.4; CaCl<sub>2</sub> 1.8; 葡萄糖 6.0. 用 Tris 5 mmol/L 将 pH 调至 7.35-7.40, 通以 O<sub>2</sub>.

## 方 法

豚鼠, 体重 262  $\pm$  SD 18 g, ♀♂不拘, 击昏, 迅即取出心脏, 制备右室乳头状肌标本. 置 32°C Tyrode 液浴槽中, 稳定 1 h 开始实验.

刺激器输出脉冲, 经隔离器和银丝电极刺激标本. 刺激脉冲波宽 3 ms, 频率 1 Hz, 150% 阈电压. 两台刺激器相加连结, 输出配对双脉冲, 测定心肌功能不应期.

尖端直径小于 0.5  $\mu\text{m}$  玻璃微电极, 管内充盈 NaAc 0.5 mol/L 和 1% PSB 混合液, 以 10  $\mu\text{m}$  银丝将微电极与 VDF 跟随器相连. 在解剖显微镜下, 用微电极操纵仪将微电极插入细胞, 引出的动作电位, 经微电极放大器输入示波器和微分仪, 照相记录动作电位变化. 实验结束后, 信号发生器输出标准锯齿波和方波脉冲, 经微电极放大器输入微分器和示波器, 进行电压和时间定标. 在显微镜下测量动作电位幅度(APH), 50% 和 90% 复极时程(APD<sub>50</sub>, APD<sub>90</sub>), 0 相最大上升速度( $V_{\text{max}}$ )和功能不应期.

实验分 3 组: Tyrode 液平行对照组; 利多卡因组; T 加利多卡因组. 对照组间隔 10 min 记录一次动作电位各参数, 连续观察 40 min, 利多卡因组采用累积给药法, 浴液利多卡因浓度分别为 68.3, 136.6 和 273.2  $\mu\text{mol/L}$ , 加药后 10 min 测定和记录动作电位各参数. T 加利多卡因组, 加 T 938  $\mu\text{mol/L}$  后 10 min, 重复上述利多卡因浓度, 给药后 10 min 记录动作电位各参数. 在整个实验过程中, 微电极稳定在一个心肌细胞的资料, 才计入统计分析. 3 组实验共 27 只豚鼠, 每组例数均为 9. 每只豚鼠制备一个标本, 参加一组实验.

## 结 果

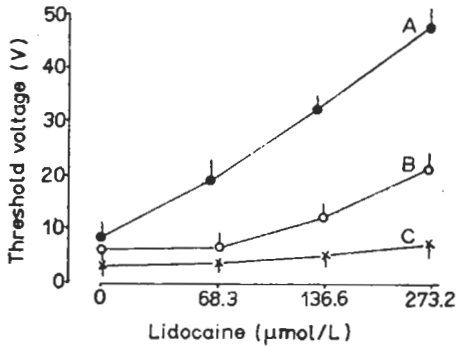
T 938  $\mu\text{mol/L}$  对 APD 和  $V_{\text{max}}$  无显著影响, 但 APH 由 108  $\pm$  3 mV, 降至 106  $\pm$  5 mV ( $p < 0.05$ ). FRP 由 201  $\pm$  24 ms 延长到 218  $\pm$  13 ms ( $p < 0.01$ ). 如表 1 示, 利多卡因各浓度

**Tab 1. Effects of thioproline (T) and lidocaine (Lido) on the action potentials in guinea pig papillary muscles. (I) control; (II) 10 min after lidocaine 68.3  $\mu\text{mol/L}$ ; (III) 136  $\mu\text{mol/L}$ ; (IV) 273.2  $\mu\text{mol/L}$ . ( $\bar{x} \pm \text{SD}$ )**

		$V_{\text{max}}$ (V/s)	APH(mV)	APD <sub>50</sub> (ms)	APD <sub>90</sub> (ms)	FRP(ms)
I	Tyrode	243 $\pm$ 51	108 $\pm$ 7	169 $\pm$ 18	208 $\pm$ 19	204 $\pm$ 11
	Lido	245 $\pm$ 26*	104 $\pm$ 3*	173 $\pm$ 24*	214 $\pm$ 24*	208 $\pm$ 17*
	T + Lido	264 $\pm$ 37*†	108 $\pm$ 3*†	169 $\pm$ 20*†	210 $\pm$ 25*†	204 $\pm$ 24*†
II	Tyrode	242 $\pm$ 50	108 $\pm$ 7	170 $\pm$ 19	208 $\pm$ 19	204 $\pm$ 11
	Lido	127 $\pm$ 36***	99 $\pm$ 3***	177 $\pm$ 21*	219 $\pm$ 25*	>400***
	T + Lido	168 $\pm$ 31*††	104 $\pm$ 4*††	167 $\pm$ 17*†	208 $\pm$ 23*†	241 $\pm$ 14*†
III	Tyrode	235 $\pm$ 55	106 $\pm$ 6	167 $\pm$ 16	203 $\pm$ 16	207 $\pm$ 12
	Lido	91 $\pm$ 22***	95 $\pm$ 5***	193 $\pm$ 23***	230 $\pm$ 35*	>400***
	T + Lido	121 $\pm$ 23***††	103 $\pm$ 5***††	165 $\pm$ 19*††	207 $\pm$ 14*†	>400***†
IV	Tyrode	214 $\pm$ 54	104 $\pm$ 4	170 $\pm$ 17	205 $\pm$ 15	208 $\pm$ 7
	Lido	56 $\pm$ 20***	95 $\pm$ 4***	210 $\pm$ 32**	244 $\pm$ 40**	>400***
	T + Lido	106 $\pm$ 19***†††	102 $\pm$ 5*†††	170 $\pm$ 17*†††	214 $\pm$ 21*†††	>400***†

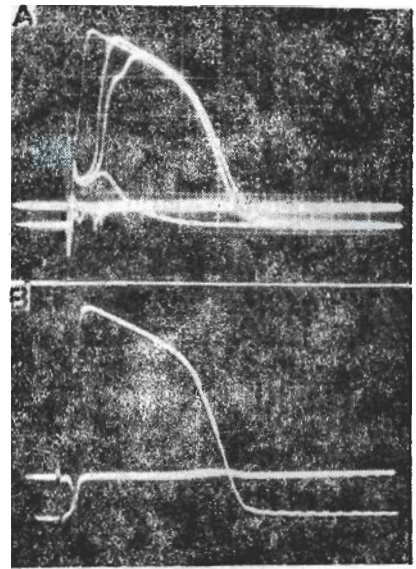
\*  $p > 0.05$ , \*\* $p < 0.05$ , \*\*\* $p < 0.01$  as compared to Tyrode's solution group

†  $p > 0.05$ , ††  $p < 0.05$ , †††  $p < 0.01$  as compared to lidocaine group



**Fig 1. Effect of lidocaine on threshold voltage in guinea pig papillary muscles. (A); Tyrode's + lidocaine; (B); Thioproline + lidocaine; (C); Tyrode's solution.**

均使 APH 和  $V_{\text{max}}$  显著减小, FRP 延长,甚至无法测出。标本兴奋性降低,阈电压升高(图 1)。利多卡因 68.3  $\mu\text{mol/L}$  时,对 APD 无显著影响,其余两个浓度均使 APD<sub>50</sub> 显著延长。T 938  $\mu\text{mol/L}$  能部分拮抗利多卡因延长 FRP 的作用(表 1)。利多卡因浓度增至 136.6 和 273.2  $\mu\text{mol/L}$ , T 拮抗利多卡因延长 FRP 的作用消失。利多卡因对  $V_{\text{max}}$  的抑制有剂量依赖的负相关性,其回归斜率为  $-0.135$ 。T 能部分



**Fig 2. Frequency-dependent effect of lidocaine 136.6  $\mu\text{mol/L}$ . The upper panel showed a regular decrease of action potential duration (APD) and action potential height (APH) from normal to quasi-complete disappearance, followed by an electric quiescent period of about 2-3 s. Then the same phenomenon recycled. The lower panel showed that the frequency-dependent block caused by lidocaine was antagonized by thioproline (T) 938  $\mu\text{mol/L}$**

拮抗利多卡因的这一作用, T 预防组回归斜率为  $-0.113$ 。两者无显著差别。提示 T 与利多卡因对  $V_{max}$  的作用, 可能具有竞争关系。T 可部分拮抗利多卡因降低心肌兴奋性的作用(图 2)。

利多卡因浓度增至  $136.0$  和  $273.2 \mu\text{mol/L}$  时, 几乎每一标本都出现频率依赖性阻断作用(frequency-dependent block), 即在一次漏搏之后 ( $>40 \text{ V}$  刺激电压), 动作电位的时程、形态和幅度逐渐变小, 3-4 个动作电位之后, 又发生一次漏搏, 如此循环往复, T  $938 \mu\text{mol/L}$  能拮抗利多卡因这一效应(图 2)。

## 讨 论

利多卡因主要以离子形式经膜内进入  $\text{Na}^+$  通道, 与  $\text{Na}^+$  通道受体结合<sup>(2)</sup>, 使可激活  $\text{Na}^+$  通道的数目减少, 表现为利多卡因对  $V_{max}$  剂量依赖性抑制作用。 $\text{Na}^+$  通道受体与药物结合, 可使失活闸门的激活曲线向更负的方向移动<sup>(3)</sup>, 这与本实验观察到的利多卡因使刺激阈电压呈剂量依赖性升高现象相吻合, 即欲使失活闸门开放, 需要更强的除极化脉冲。心肌  $\text{Na}^+$  通道由时间常数不同的 p、q 两个闸门控制, q 大于 p<sup>(4)</sup>。大剂量利多卡因对 q 的影响可能大于 p, 使  $\text{Na}^+$  通道兴奋恢复时间延长, 超过膜电位恢复时间, 出现复极后不应性和 FRP 难以测出现象。

大剂量利多卡因引起频率依赖性阻断, 其漏搏是利多卡因结合、但不能导通的  $\text{Na}^+$  通道积累的结果; 漏搏后的电静息期(quiescent stage), 是利多卡因从受体解离所需的时间; 漏搏后 APD、APH 和  $V_{max}$  逐渐变小的现象, 反映了利多卡因结合  $\text{Na}^+$  通道的积累和它在细胞膜上的空间分布过程。大剂量利多卡因引起的动作电位参数的变化, 表明心肌电活动有严重的时间非均一性。整体实验观察到, 大剂量

利多卡因可引起心脏电活动严重的空间分布非均一性<sup>(1)</sup>。心肌电活动在时空分布的不均一性, 可促使折返形成, 导致利多卡因中毒性心律失常发生。

T 对  $V_{max}$  无影响, 但延长 FRP, 表明 T 不影响可利用的  $\text{Na}^+$  通道数目, 仅改变失活闸门的时间常数, 延长  $\text{Na}^+$  通道兴奋恢复时间。T 可能与失活闸门结合, 使其不易关闭, 降低了利多卡因和通道受体结合的牢固程度, 而易于在较短时间内解离, 从而拮抗了利多卡因引起的频率依赖性阻断及对  $V_{max}$  的抑制效应。

漏搏后第一个动作电位, 通常因经电静息期, 其  $\text{APD}_{50}$  较长。为统计标准的一致性, 表 1 值均系漏搏后第一个动作电位的测量值。T 能拮抗大剂量利多卡因引起的频率依赖性阻断作用, 维持基本刺激频率, 而抵消漏搏引起的  $\text{APD}_{50}$  延长作用。文献报道<sup>(5)</sup>, 较高利多卡因浓度有直接延长  $\text{APD}_{50}$  的作用, 故 T 对抗利多卡因延长  $\text{APD}_{50}$  的直接作用亦不能排除。

## 参 考 文 献

- 1 杨晓敏、赵德化、盛宝恒。大剂量利多卡因的致心律失常作用及其预防。解放军医学杂志 1985; 10: 116
- 2 Gary A, Brian F, Hoffman BF, Robert EN. The influence of molecular form of local anesthetic type antiarrhythmic agents on reduction of the maximum upstroke velocity of canine cardiac Purkinje fiber. *Circ Res* 1983; 52: 735
- 3 Hauswirth O. Ionic mechanism in heart muscle in relation to the genesis and the pharmacological control of cardiac arrhythmias. *Pharmacol Rev* 1978; 30: 6
- 4 Haas HG, Kern R, Benning G, Einwacher HM, Tarr M. Kinetics of Na inactivation in frog atria. *Pflugers Arch* 1971; 323: 141
- 5 Bigger JT Jr, Mandel WJ. Effect of lidocaine on transmembrane potentials of ventricular muscle and Purkinje fibers. *J Clin Invest* 1970; 49: 63

## Effects of thioproline on disturbance of action potentials of papillary muscles caused by large dose of lidocaine

YANG Xiao-min, LI Xiao-guang<sup>1</sup>, ZHAO De-hua, SHENG Bao-heng

(Dept Pharmacology, Fourth Military Medical College, Xi-an 710015; Dept Medical Electronic Engineering<sup>1</sup>, Xi-an Medical University, Xi-an 710023)

**ABSTRACT** Thioproline (T) 938  $\mu\text{mol/L}$  had no significant effect on maximum velocity of the phase 0 of action potential ( $V_{\text{max}}$ ), height of action potential (APH) and action potential duration (APD), but prolonged the functional refractory period (FRP) of guinea pig papillary muscles. Lidocaine (68.3, 136.6 and 273.2  $\mu\text{mol/L}$ ) depressed  $V_{\text{max}}$  in dose-dependent manner and this process was evidently antagonized

by T. The regression coefficients of dose-dependent effect on  $V_{\text{max}}$  of lidocaine and T plus lidocaine did not differ significantly from each other. Concentrations of lidocaine higher than 136.6  $\mu\text{mol/L}$  showed a frequency-dependent block action, which was partially antagonized by T.

**KEY WORDS** lidocaine; thioproline; action potentials; papillary muscles