

苄基四氢巴马汀对迟后去极化、触发活动及兔希氏束心电图的影响¹

姚伟星、夏国瑾、曾维忠、江明性 (同济医科大学药理教研室, 汉口 430030, 中国)

Effects of benzyltetrahydropalmatine on delayed afterdepolarization and triggered activity and rabbit His-bundle electrogram

YAO Wei-Xing, XIA Guo-Jin, ZENG Wei-Zhong, JIANG Ming-Xing
(Department of Pharmacology, Tongji Medical University, Hankou 430030, China)

ABSTRACT Standard microelectrode techniques were used to study the effects of benzyltetrahydropalmatine (BTHP) on ouabain-induced delayed afterdepolarization (DAD) and triggered activity in isolated guinea pig papillary muscles. The results indicate that ouabain-induced DAD and triggered activity were abolished by BTHP 100 $\mu\text{mol/L}$. In anesthetized rabbit ECG heart rates were reduced in a dose-dependent manner from its control value of 288 ± 14 to 261 ± 14 (5 mg/kg) and 228 ± 36 bpm (BTHP 10 mg/kg). P-R interval was prolonged. In His-bundle electrogram, H-V interval and V duration were not affected, but A-H interval was prolonged from 41 ± 3 to 45 ± 5 ms.

KEY WORDS berberines; tetrahydropalmatine; electrophysiology; bundle of His; electrocardiography

摘要 应用标准微电极技术研究苄基四氢巴马汀(BTHP)对迟后去极化及触发活动的影响。结果表明BTHP 100 $\mu\text{mol/L}$ 能取消哇巴因所致的迟后去极化及触发活动。在兔希氏束心电图及ECG的实验中BTHP 5-10 mg/kg具有延长A-H及P-R间期和减慢心率的作用,但对希氏束心电图的H-V间期及V时间均无影响。

关键词 小檗因类; 四氢巴马汀; 电生理学; 希氏束; 心电图描记术

苄基四氢巴马汀 (benzyltetrahydropalmatine)

Received 1989 Apr 14 Accepted 1989 Aug 22

¹ Project supported by the National Natural Science Foundation of China, No 3880735

tine, BTHP)为四氢巴马汀的衍生物,具有抗多种实验性心律失常作用⁽¹⁾,对缺血、复灌性心律失常也有很好的效果⁽²⁾,该药有抗 α 肾上腺素等受体的作用,也能降低心肌自律性、减慢心率,并有延长动作电位时程(APD)及有效不应期(ERP)等作用⁽³⁾。为进一步探讨本药的抗心律失常机理,本文观察该药对麻醉兔希氏束心电图(HBE)的影响以及用标准微电极技术研究该药对Oua所致的迟后去极化(DAD)及触发活动的影响。

MATERIALS AND METHODS

BTHP(中国药科大学药化研究室提供);哇巴因(ouabain, Oua, Sigma)。

BTHP对HBE及心电图(ECG)的影响
兔,体重 $2.3 \pm \text{SD } 0.14$ kg,♀♂不拘,ip 20%乌拉坦1 g/kg麻醉,仰位固定于手术台上,体温保持于 38°C ,将5 F(USCI)希氏束导管从颈总动脉插至主动脉根部,置于主动脉瓣水平,经FD-4多功能放大器放大后输至SBR-1型双线示波器监视,针形电极插入四肢皮下,并输入LMS-2 B型二道生理记录仪。同步记录HBE及II导联ECG。俟实验稳定后记录正常值,然后iv BTHP 5 mg/kg (in 2 min),分别观察和记录ECG, HR及HBE (P-A, A-H及H-V间期及V时间),观察30 min后以0.2 ml/min的速度恒速灌注1% BTHP,使累积剂量达10 mg/kg,再观察上述指标直至90 min。

BTHP对迟后去极化及触发活动的影响
豚鼠,♀♂不拘,击头处死,取出心脏在95% $\text{O}_2 + 5\% \text{CO}_2$ 的饱和台氏液中剪取右心室乳头状肌,并保持其以水平方向固定于1 ml的浴槽内,循环灌流充有95% $\text{O}_2 + 5\% \text{CO}_2$ 的灌流液,温度为 37°C , pH = 7.4,用标准微电极

技术记录心肌细胞动作电位, 并将信号输入 SBR-1 型双线示波器, 摄片记录。

标本由刺激器(BMS-8303 石英晶控集成数字式刺激器)经隔离器(BMSS-302)输出 1 Hz, 3 ms, 120% 阈电压的方波驱动, 标本稳定 1 h 后开始实验。DAD 等电位活动变化用递增快速串刺激法获得⁽⁴⁾, 即依次按 1000, 800, 600, 500, 400, 300, 200 ms 的不同周期长度的频率对标本进行序列刺激, 每一频率的串长为 15 s, 在更换每一刺激频率的间隙(约 15 s), 停止刺激以观察是否出现 DAD 及触发活动。

然后先加入 Oua 0.1-0.2 $\mu\text{mol/L}$ 于灌流液中, 30 min 后, 重复上述序列刺激, 记录结果后, 在灌流液中加入 BTHP 100 $\mu\text{mol/L}$, 20 min 后, 重复上述操作。

RESULTS

BTHP 对兔 HBE 及 ECG 的影响 BTHP 5 mg/kg 延长 P-R 及 A-H 间期和减慢心率, 但对 HBE 的 H-V 间期及 V 时间均无影响。当剂量累加至 10 mg/kg 时, 除心率继续减慢外, 其它各参数均无明显改变。BTHP 5 mg/kg 可使 HR 减少 8-9%, 当剂量加大至 10 mg/kg 时, HR 减少 13%, 在给药 90 min 时, HR 仍然减少 11%, 同时 P-R 间期延长(Tab 1)。说

Tab 1. Effects of benzyltetrahydropalmatine (BTHP) on His-bundle electrogram and ECG in anesthetized rabbit. $n=6$, $\bar{x}\pm\text{SD}$. * $P>0.05$, ** $P<0.01$ vs control.

	Control	BTHP (mg/kg)	
	(NS 1 ml/kg)	5	10
P-R interval (ms)	68 \pm 9	71 \pm 11 ^{***}	72.5 \pm 9 ^{***}
P-A interval (ms)	9.7 \pm 0.7	9.7 \pm 0.7	9.7 \pm 0.7
A-H interval (ms)	41 \pm 3	44.8 \pm 5 ^{***}	44 \pm 5 ^{***}
H-V interval (ms)	18 \pm 4	18 \pm 4	18 \pm 4
V duration (ms)	44 \pm 6	44 \pm 6	44 \pm 6
HR (bpm)	288 \pm 14	261 \pm 14 ^{***}	226 \pm 36 ^{***}

明 BTHP 主要影响环节是心房到希氏束的传导。

BTHP 对 DAD 及触发活动的影响 在对照实验中, 标本经递增快速串刺激后, 当刺激频率加快至 200 ms 周长时, 无一例出现 DAD 及触发活动。但当灌流液中加入 Oua 0.1-0.2 $\mu\text{mol/L}$ 30 min 后, 再按同法刺激标本。可见大部分标本经 200 ms 周长频率的刺激后, 在停止刺激时可出现 DAD 及触发活动。甚至有的标本在 >200 ms 周长频率的刺激时就可出现 DAD 及触发活动等电位变化, 且此变化在重复操作时可重复出现。BTHP 100 $\mu\text{mol/L}$ 作用 20 min 后, 仍按上述方法操作, 则始终未见 DAD 及触发活动的出现, 提示 BTHP 对 Oua 引起的 DAD 及触发活动有抑制作用。

DISCUSSION

用豚鼠心乳头状肌标本进行 DAD 实验时, 刺激频率的顺序总是由慢逐渐加快(递增快速串刺激法)而不是突然加快, 即由 1000 ms 周期长度开始, 依次递增至 200 ms, 并可再从 1000 ms 到 200 ms 重复试验。对照组用上法重复操作时, 均不引起 DAD 等电位的变化, 给 Oua 后, 仍按上法重复试验时, 结果也很一致, 每次均可引起 DAD。采用此法, 不仅重复性好, 而且也较为合理, 有助于克服标本的个体差异, 以保证实验的顺利进行。

BTHP 能取消 DAD 及触发活动, 可能是其抗心律失常的部分机理。至于药物取消 DAD 的作用机理推测与其抗 α -及 β -受体以及高浓度时的抗 Ca^{2+} 作用有关(待发表资料)。如当 α -受体激动时, 通过磷酸肌醇系统的第二信使作用, 可使胞内 Ca^{2+} 增加。 β -受体也可中解慢内向电流, 促 Ca^{2+} 及 Na^{+} 进入胞内的量增加而加重洋地黄的毒性, 或促其诱发 DAD。

本药能延长 P-R 间期, 对正常窦性节律下的房室传导, 主要延长 A-H 间期(平均延长 3.7 ms, 为 9%), BTHP 的这一作用可能有助于终止心房和房室结折返激动的形成和维

持。本药的减慢心率的作用也可对药物的抗心律失常作用发挥有益的影响。

REFERENCES

- 1 Zhang JS, Yao WX, Xia GJ, Jiang MX, Huang ZY. Antiarrhythmic action of benzyltetrahydropalmatine. *Acta Tongji Med Univ* 1988; 17: 118
- 2 Zhang JS, Huang ZY, Yao WX, Xia GJ, Jiang MX. Effects of benzyltetrahydropalmatine on α , β and other receptors. *Acta Pharm Sin* 1988; 25: 641

- 3 Zhang JS, Yao WX, Xia GJ, Jiang MX. Effects of benzyltetrahydropalmatine on the isolated guinea pig papillary muscle and atria. *Chin J Pharmacol Toxicol* 1987; 1: 263
- 4 Coetzee WA, Opie LH. Effects of components of ischemia and metabolic inhibition on delayed afterdepolarizations in guinea pig papillary muscle. *Circ Res* 1987; 61: 157
- 5 Coetzee WA, Opie LH, Saman S. Proposed role of energy supply in the genesis of delayed afterdepolarization-implications for ischemic or reperfusion arrhythmias. *J Mol Cell Cardiol* 1987; 19 (Suppl 5): 13

中国药理学报 *Acta Pharmacologica Sinica* 1990 Mar; 11 (2): 143-146

烟碱对豚鼠和兔乳头状肌动作电位的影响

王庆山、尹京湘、刘秦熹¹ (张家口医学院, 张家口 075000; 北京大学, 北京 100871, 中国)

Effects of nicotine on action potentials of guinea pig and rabbit papillary muscles

WANG Qing-Shan, YIN Jing-Xiang, LIU Tai-Feng¹ (Department of Physiology, Zhangjiakou Medical College, Zhangjiakou 075000; ¹Department of Biology, Peking University, Beijing 100871, China)

ABSTRACT The electrophysiological action of nicotine was studied by microelectrode technique on isolated guinea pig and rabbit papillary muscles. Nicotine had no significant effect on RP, APA and V_{max} ; but its biphasic effect on APD_{35} , APD_{90} and ERP were observed in different concentrations, i.e. high concentration (604 $\mu\text{mol/L}$) prolonged APD_{35} , APD_{90} and ERP by 27.3, 26.0 and 26.1% respectively, whereas low concentration (0.6 $\mu\text{mol/L}$) shortened them by 49.6, 40.0 and 27.6%, respectively. It is suggested that high concentration of nicotine may enhance the calcium influx, but low concentration decrease it.

KEY WORDS nicotine; papillary muscles; neurologic refractory period; action potentials

摘要 烟碱对豚鼠及兔乳头状肌电活动的RP, APA和 V_{max} 无明显影响, 但对其复极时程则因浓度不同而呈延长或缩短双相效应。高浓度烟碱(604 $\mu\text{mol/L}$)

使 APD_{35} , APD_{90} 和ERP分别延长27.0, 26.0及26.1%, 而低浓度(0.6 $\mu\text{mol/L}$)使三者分别缩短49.6, 40.0和27.6%。烟碱对慢电位的影响表明, 高浓度烟碱可能促进 Ca^{2+} 内流, 低浓度则抑制 Ca^{2+} 内流。

关键词 烟碱, 乳头状肌, 神经性不应期, 动作电位

烟碱(nicotine, 尼古丁)可加快心率、提高血压^(1,2), 高浓度则可抑制心功能⁽³⁾引起早搏、导致心律失常。吸烟可诱发心肌梗塞, 提高冠心病患者的猝死率^(4,5)。烟碱对心脏的危害已众所周知, 但其机理不详, 一些研究结果也不一致, Greenspan等认为, 烟碱617 $\mu\text{mol/L}$ 使犬乳头状肌动作电位(action potential, AP)时程缩短⁽⁶⁾; 而Brasch等则认为, 烟碱20 $\mu\text{mol/L}$ 可使豚鼠乳头状肌AP时程延长⁽⁷⁾。为探讨烟碱危害心脏功能的机理, 本文用豚鼠和兔乳头状肌研究烟碱对AP的影响。

MATERIALS AND METHODS

豚鼠27只, 体重 $230 \pm \text{SD } 80 \text{ g}$; 兔10只, 体重 $2.4 \pm 0.6 \text{ kg}$, 雌雄不拘, 击头致死, 取心置于 O_2 饱和的改良Locke液⁽¹⁾中, 摘出右心室乳头状肌, 用不锈钢针固定于浴槽内硅橡胶上, 以充 O_2 饱和、温度为 $34 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 的

Received 1988 Nov 7 Accepted 1989 Jul 24