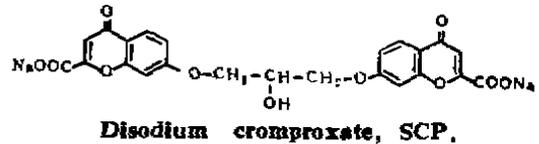


色羟丙钠对培养乳鼠心肌细胞自发性搏动及跨膜电位的影响

金 英¹, 王维信 (锦州医学院药理教研室, 锦州 121000, 中国)**Effects of disodium cromproxate on spontaneous beating and action potentials of cultured myocardial cells of neonatal rats**JIN Ying, WANG Wei-Xin
(Department of Pharmacology, Jinzhou Medical College, Jinzhou 121000, China)**ABSTRACT** Disodium cromproxate (SCP) is an anti-allergic drug. SCP 80, 160, 320 $\mu\text{mol/L}$ markedly increased spontaneous beating rate of cultured myocardial cells, especially SCP 160 $\mu\text{mol/L}$. SCP 320, 640 $\mu\text{mol/L}$ increased the amplitude, maximal rate of rise and prolonged the duration of the action potentials of the cultured myocardial cells of neonatal rats. The maximal diastolic potential was not affected by SCP.**KEY WORDS** disodium cromproxate; cultured cells; myocardium; action potentials; microelectrodes**摘要** 采用微电极技术观察了色羟丙钠(SCP)对体外培养 Wistar 乳鼠心肌细胞跨膜电位的影响。结果, SCP 80, 160, 320 $\mu\text{mol/L}$ 能使体外培养乳鼠心肌细胞自发性搏动频率增加。尤以 160 $\mu\text{mol/L}$ 作用最显著。SCP 320, 640 $\mu\text{mol/L}$ 能使动作电位幅度(APA)及最大上升速率(V_{max})明显增加, 动作电位时程(APD)延长, 而最大舒张期电位改变不明显。**关键词** 色羟丙钠, 培养的细胞, 心肌, 动作电位, 微电极色羟丙钠(disodium cromproxate, SCP)其化学名为 1, 3-双(2-羧基色酮-7 氧基)-2-羟基丙烷二钠盐, 是一种抗变态反应药物, 1967 年, 由 Fisons Pharmaceutical Ltd 首次合成⁽¹⁾, 中国科学院药物研究所简化了合成步骤, 在我国首次合成了 SCP。关于 SCP 对心

肌细胞的作用尚未见报道, 本室用体外培养心肌细胞探讨 SCP 的直接作用。

**MATERIALS AND METHODS**心肌细胞培养方法参照文献(2)。取 Wistar 大鼠 2-7 d 的乳鼠, ♀♂兼用。取心室。放入 pH 7.2-7.4 Hank's 溶液中, 剪成 1-3 mm^3 小块, 用 0.06% 胰蛋白酶溶液反复消化成单细胞。最后将分离细胞悬浮到加有 20% 小牛血清的 Eagle's 培养基内。制成 $1 \times 10^6 - 5 \times 10^6$ cells/ml 悬浮液。然后接种在玻璃培养瓶内。置 37℃ 孵育。每隔 48 h 更换一次培养液。

在 XSB -1 A 倒置显微镜下选择搏动规律的细胞, 计数给药前及给药后 5, 15, 30 min 心肌细胞自发性搏动频率(bpm), 并用电视录像进行动态记录。

将培养瓶放在倒置显微镜下, 瓶的温度通过吹风机控制在 36 ± 1 °C。玻璃微电极内充 KCl 3 mol/L, 电阻 10-30 $\text{m}\Omega$, 尖端内径小于 0.5 μm 刺入细胞内, 引出自发性动作电位(AP)。信号经过 BMA-7101 双路微电极放大器输入 SBR-1 型双线示波器上线。经 DT-1 型微分器导出 0 相最大上升速率(V_{max})。无关电极与培养液相接触。照相记录用药前后 AP 变化。结果采用配对 t 检验统计处理。

SCP 由辽宁省锦州市制药一厂生产, 用培养基配制。

RESULTS**SCP 对自发性搏动的影响** 取培养 3-10 d

Received 1988 Dec 1 Accepted 1989 Sep 27

¹ Postgraduate student

的心肌细胞观察 SCP 80, 160, 320 $\mu\text{mol/L}$ 对自发性搏动频率的影响, 从 Tab 1 看出加入 37 $^{\circ}\text{C}$ 培养基 0.2 ml, 实验对照组心肌细胞搏动频率未见明显改变 ($P > 0.05$), 而加入 SCP 5 min 后, 心肌细胞自发性搏动频率均明显增加。搏动节律规整, 尤以 160 $\mu\text{mol/L}$ 作用最显著 ($P < 0.01$), 继续增大浓度到 320 $\mu\text{mol/L}$ 不伴有搏动频率的继续增加, 而有一定下降趋势。

Tab 1. Effects of disodium cromproxate (SCP) on spontaneous beating (bpm) of cultured myocardial cells of neonatal rats *in vitro*. $n = 20$, $\bar{x} \pm \text{SD}$. * $P > 0.05$, ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$.

SCP ($\mu\text{mol/L}$)	0	5	15	30 min
0	55 \pm 17	56 \pm 14*	55 \pm 14*	54 \pm 19*
80	67 \pm 45	75 \pm 46**	74 \pm 50**	73 \pm 50**
160	62 \pm 38	80 \pm 36***	86 \pm 38***	82 \pm 42***
320	50 \pm 32	60 \pm 36**	61 \pm 33**	62 \pm 35**

SCP 对跨膜电位的影响 加入 SCP 320 $\mu\text{mol/L}$ ($n = 12$), 5 min 后 APA 开始明显增高, APD_{50} 和 APD_{90} 明显延长, 而 V_{max} 改变不明显。15 min 后, V_{max} 开始明显增加 ($P < 0.05$)。SCP 640 $\mu\text{mol/L}$ ($n = 14$) 延长 APD 比 SCP 320 $\mu\text{mol/L}$ 延长更明显。例如 SCP 320 $\mu\text{mol/L}$ 后 30 min, APD_{90} 延长 37 ms, 而

640 $\mu\text{mol/L}$, APD_{90} 延长 47 ms, 两个浓度增加 APA 和 V_{max} 无明显差异 (Tab 2)。

对照组加入 37 $^{\circ}\text{C}$ 培养基 0.2 ml ($n = 5$), APA, V_{max} , APD 无明显改变 ($P > 0.05$), SCP 320 和 640 $\mu\text{mol/L}$ 使 APA, V_{max} , APD 增加与对照组差异显著 ($P < 0.05$)。

DISCUSSION

本实验结果表明 SCP 能使体外培养心肌细胞自发性搏动频率增加, 动作电位幅度增加, 动作电位时程延长。SCP 使心肌细胞搏动频率的增加及电位变化与肾上腺素和 cAMP 对心肌细胞的作用相似⁽³⁻⁵⁾, 从而, 提示 SCP 对体外培养心肌细胞搏动及电位的影响可能与心肌细胞内 cAMP 含量增加有关。

SCP 是一种抗变态反应药物, 其作用与 H 受体有密切关系, 心肌细胞也存在有 H 受体。SCP 是否通过作用于 H 受体而引起心肌细胞搏动频率及动作电位的变化, 还是作用于 β 受体或抑制细胞内磷酸二酯酶而使细胞内 cAMP 增加有待研究。

SCP 是我国新研制的一种抗变态反应药物。通过本实验发现 SCP 能够对体外培养心肌细胞自发性搏动及跨膜电位产生影响, 可为进一步扩大 SCP 在心血管疾病方面的应用提供一定的理论依据。

Tab 2. Effects of SCP on action potentials of cultured myocardial cells of neonatal rats *in vitro*. $\bar{x} \pm \text{SD}$. * $P > 0.05$, ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$.

SCP ($\mu\text{mol/L}$)		0	5	15	30 min
320 ($n = 12$)	RP (mV)	-52 \pm 5	-55 \pm 9*	-55 \pm 7*	-52 \pm 8*
	APA (mV)	75 \pm 9	84 \pm 10***	86 \pm 7***	87 \pm 7***
	APD_{50} (ms)	173 \pm 75	188 \pm 77**	207 \pm 74***	201 \pm 76***
	APD_{90} (ms)	268 \pm 81	283 \pm 80***	297 \pm 74***	305 \pm 83***
	V_{max} (V/s)	29 \pm 7	33 \pm 10*	36 \pm 9**	37 \pm 9**
640 ($n = 14$)	RP (mV)	-50 \pm 8	-50 \pm 8*	-50 \pm 9*	-52 \pm 8*
	APA (mV)	71 \pm 6	78 \pm 6***	81 \pm 7***	81 \pm 8***
	APD_{50} (ms)	150 \pm 45	161 \pm 46**	182 \pm 64**	188 \pm 71**
	APD_{90} (ms)	277 \pm 86	304 \pm 87**	307 \pm 83**	323 \pm 77***
	V_{max} (V/s)	19 \pm 8	25 \pm 2*	32 \pm 7*	37 \pm 13**

REFERENCES

- 1 Wu RS, Sankawa U. Inhibitory effect of disodium cromproxate on superoxide anion (O_2^-) generation and membrane potential changes in stimulated neutrophils. *Acta Pharmacol Sin* 1989, 10 : 74
- 2 Li LD, Gao FH, Zhang JM, Li YO, Zhang J. Influences of "Tu Mao Dong Qing No. II" (3,4-dihydroxyacetophenone) on the beating of cultured heart cell of neonatal rat. *J Trad Chin Med* 1980, 21 : 468
- 3 Reuter H. Localization of beta adrenergic receptors, and effects of noradrenaline and cyclic nucleotides on action potentials, ionic currents and tension in mammalian cardiac muscle. *J Physiol (Lond)* 1974, 242 : 429
- 4 Trautwein W, Taniguchi J, Noma A. The effect of intracellular cyclic nucleotides and calcium on the action potential and acetylcholine response of isolated cardiac cells. *Pflügers Arch* 1982, 392 : 307
- 5 Irisawa H, Kokubun S. Modulation by intracellular ATP and cyclic AMP of the slow inward current in isolated single ventricular cells of the guinea-pig. *J Physiol (Lond)* 1983; 338 : 321

中国药理学报 *Acta Pharmacologica Sinica* 1990 Mar, 11 (2) : 158-161

甲基莲心碱对麻醉猫心脏电-机械活动的影响

李贵荣¹, 钱家庆、吕富华 (同济医科大学药理教研室, 汉口 430030, 中国)

Effects of neferine on heart electro-mechanical activity in anaesthetized cats

LI Gui-Rong, QIAN Jia-Qing, LU Fu-Hua
(Department of Pharmacology, Tongji Medical University, Hankou 430030, China)

ABSTRACT Neferine, an alkaloid extracted from the green seed embryo of *Nelumbo nucifera* Gaertn, has been shown to have anti-arrhythmic action. Neferine 1-10 mg/kg iv dose-dependently decreased the monophasic action potential amplitude (MAPA), prolonged the monophasic action potential duration (MAPD). It also decreased LVP, dP/dt , prolonged SCL, and reduced arterial blood pressure in a dose-dependent manner. These effects were similar to those of quinidine, and different from tetrandrine. The latter had an inhibitory effect on LVP and dP/dt , but had no influence on MAPA and MAPD. The results indicate that neferine and quinidine have similar effects on heart electro-mechanical activity.

KEY WORDS neferine; heart; electrophysiology; quinidine; tetrandrine; action potentials

Received 1988 Aug 17 Accepted 1989 Aug 30

¹ Now in Department of Pharmacology, Xi-an Medical University, Xi-an 710033, China

摘要 甲基莲心碱(Nef) 1-10 mg/kg iv 剂量依赖性抑制麻醉猫单相动作电位幅度(MAPA), 延长单相动作电位时程(MAPD), 同时使LVP和 dP/dt 降低, 也可使BP降低, SCL延长, 其作用与奎尼丁相似, 不同于粉防己碱。结果表明Nef在影响在位猫心脏电活动的同时, 使心脏的收缩性也受到抑制。

关键词 甲基莲心碱; 心脏; 电生理学; 奎尼丁; 粉防己碱; 动作电位

甲基莲心碱(neferine, Nef)具有较广泛的抗实验性心律失常作用^(1,2), 这可能与降低心肌自律性、兴奋性及延长不应期有关⁽³⁾; 离体心肌电生理研究证明, 其作用可能与非特异性抑制心肌 Na^+ , K^+ , Ca^{2+} 的跨膜转运有关⁽⁴⁾。为给临床试用提供充分的理论依据, 本文在麻醉猫观察Nef对在体心脏电-机械活动的影响, 并与粉防己碱(tetrandrine, Tet)、奎尼丁(quinidine, Qui)进行对比性研究。

METHODS

猫17只, 体重 $2.5 \pm SD 0.6$ kg, ♀♂不拘, 乌拉坦·氯醛糖250·60 mg/kg ip 麻醉, 分离一侧颈动脉和颈浅静脉, 按在人体长程记录单相动作电位方法⁽⁵⁾, 将自制的Ag-AgCl