

2[对-(二甲氨基)苯乙烯]碘化甲基吡啶对 兔窦房结细胞动作电位的影响¹

李迪民、周承明、王晓雯、张克锦 (新疆医学院药理教研室, 乌鲁木齐 830054, 中国)

Effects of 2 [*p*-(dimethylamino) styryl] pyridine methiodide on action potentials of sinoatrial node cells of rabbits

LI Di-Min, ZHOU Cheng-Ming, WANG Xiao-Wen, ZHANG Ke-Jin

(Department of Pharmacology, Xinjiang Medical College, Ürümqi 830054, China)

ABSTRACT The effects of 2 [*p*-(dimethylamino)styryl] pyridine methiodide (DSPM) on the action potential of dominant pacemaker cells in sinoatrial nodes of rabbits were studied by microelectrode technique. DSPM 45 $\mu\text{mol/L}$ decreased the slope of phase 4, the maximum rate of rise of the action potential and the action potential amplitude by 54% ($P < 0.01$), 27% ($P < 0.05$) and 13% ($P < 0.05$), respectively, and increased the spontaneous sinus cycle length and action potential duration at 90% repolarization by 62 and 26% ($P < 0.01$), respectively. These effects of DSPM were similar to that of nifedipine 3.9 $\mu\text{mol/L}$. The positive chronotropic effect of nicotine 33 mmol/L was completely blocked by DSPM 45 $\mu\text{mol/L}$ while that of isoprenaline 0.11 $\mu\text{mol/L}$ was partially blocked by DSPM 45 $\mu\text{mol/L}$. The results suggest that DSPM may be a Ca^{2+} antagonist.

KEY WORDS 2 [*p*-(dimethylamino) styryl] pyridine methiodide (DSPM); nicotinamide; isoproterenol; nifedipine; sinoatrial node; action potentials

摘要 2[对-(二甲氨基)苯乙烯]碘化甲基吡啶(DSPM)

Received 1988 Feb 3 Accepted 1988 Dec 9
¹Project supported by National Natural Science Foundation No 85-650

PM)5-45 $\mu\text{mol/L}$ 可降低兔窦房结优势起搏细胞 SP_4 , V_{max} 和 APA, 延长 SCL 和 APD_{90} . DSPM 45 $\mu\text{mol/L}$ 能完全拮抗烟酰胺(Nic)的正性频率作用、部分拮抗异丙肾上腺素(Iso)的正性频率作用。硝苯啶(Nif)3.9 $\mu\text{mol/L}$ 对兔窦房结细胞动作电位各参数的影响同 DSPM 相似。提示: DSPM 可能为钙通道阻滞剂。

关键词 2[对-(二甲氨基)苯乙烯]碘化甲基吡啶(DSPM); 烟酰胺; 异丙肾上腺素; 硝苯啶; 窦房结; 动作电位

本室曾发现烟酰胺(nicotinamide, Nic)具有钙激动剂的作用, Nic是吡啶衍生物, 因此我室从吡啶衍生物中筛选具有心血管药理作用的物质, 发现2[对-(二甲氨基)苯乙烯]碘化甲基吡啶(2[*p*-(dimethylamino) styryl] pyridine methiodide, DSPM)对兔有负性频率, 负性传导和负性肌力作用, 但对室内传导无影响。提示 DSPM 可能为一钙拮抗剂⁽¹⁾。本文采用微电极技术研究 DSPM 对兔窦房结优势起搏细胞动作电位(AP)的影响。

MATERIALS AND METHODS

兔 64 只, 体重 $1.47 \pm \text{SD } 0.24 \text{ kg}$, ♀♂ 不拘。窦房结标本制备及灌流方法见文献(2)。用玻璃微电极(内充 KCl 3 mol/L, 直径约 0.5 μm , 阻抗 15-40 M Ω)引出生物电讯号, 经银丝由微电极放大器(MEZ-7101)输至示波器(VC-10)。照相记录。

标本稳定 30 min 后, 探查优势起搏细胞动作电位⁽³⁾。

实验共分 3 组: 1) 观察 DSPM 对窦房结优势起搏细胞 AP 的影响; 2) 观察 DSPM 对 Nic 作用的影响; 3) 观察 DSPM 对异丙肾上腺素(isoprenaline, Iso)作用的影响。以硝苯啶(nifedipine, Nif)为对照。对引出的窦房结优势起搏细胞 AP 共测定 5 个参数: 4 相除极斜率(SP_4)、窦性周长(SCL)、AP 持续时间(APD_{90})、0 相上升速率(\dot{V}_{max})及 AP 振幅(APA)⁽³⁾。用药前后所有数据均在同一细胞内测得。资料经放大机放大后测量⁽⁴⁾。数据处理采用配对 t 检验。

药品: DSPM 上海试剂总厂产品; Nic 北京化工厂产品; Iso 北京制药厂产品; Nif 西安第二制药厂产品。

RESULTS

DSPM, Nif 对窦房结细胞 AP 的影响

1 窦房结标本以 DSPM 5 $\mu\text{mol/L}$ 灌流 30 min 后开始出现作用, 随着时间的延长作用逐渐增加。60 min 后, 与用药前相比, SP_4 平均降低 37% ($P < 0.01$); SCL 延长 30% ($P < 0.01$); APD_{90} 延长 3% ($P > 0.05$); APA 降低 19% ($P < 0.05$); \dot{V}_{max} 降低 11% ($P > 0.05$) (Tab 1)。DSPM 45 $\mu\text{mol/L}$ 作用 60 min 后, SP_4 降低 54% ($P < 0.01$); SCL 延长 62% ($P < 0.01$); APD_{90} 延长 26% ($P < 0.01$); APA 降低 13% ($P < 0.05$); \dot{V}_{max} 降低 27% ($P < 0.05$) (Tab 1)。

2 窦房结标本以 Nif 3.9 $\mu\text{mol/L}$ 灌流 20 min 后, 开始出现作用, 随着时间的延长, 作

Tab 1. Effects of 2-[*p*-(dimethylamino) styryl] pyridine methiodide (DSPM) and nifedipine (Nif) on action potential of sinoatrial node cell, on nicotinamide (Nic), and on action of isoprenaline (Iso). $\bar{x} \pm SD$. * $P > 0.05$, ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$ vs control. DSPM+Nic, vs 60 min DSPM, Nif+Nic, vs 40 min Nif, DSPM+Iso, vs 60 min DSPM, Nif+Iso, vs 40 min Nif. —, oscillatory subthreshold action potential.

Drugs ($\mu\text{mol/L}$)	n	SCL(ms)	APA(mV)	APD_{90} (ms)	\dot{V}_{max} (V/s)	SP_4 (mV/s)	
DSPM 5	Control	5	536 \pm 90	58 \pm 5	202 \pm 44	0.9 \pm 0.2	43 \pm 11
	60 min	5	698 \pm 101***	47 \pm 3**	210 \pm 43*	0.8 \pm 0.3*	27 \pm 7***
DSPM 45	Control	11	454 \pm 39	63 \pm 14	191 \pm 26	1.5 \pm 0.8	50 \pm 16
	60 min	11	735 \pm 144***	55 \pm 15**	240 \pm 27***	1.1 \pm 0.5**	23 \pm 6***
Nif 3.9	Control	10	590 \pm 111	64 \pm 10	204 \pm 47	1.3 \pm 0.5	42 \pm 11
	40 min	10	751 \pm 126**	44 \pm 17***	236 \pm 70*	0.8 \pm 0.5**	19 \pm 6**
Nic 33000	Control	5	476 \pm 63	67 \pm 10	162 \pm 29	1.9 \pm 0.2	48 \pm 22
	15 min	5	366 \pm 54**	72 \pm 15*	124 \pm 17**	2.1 \pm 0.2*	82 \pm 22***
Iso 0.11	Control	4	510 \pm 40	63 \pm 11	150 \pm 30	1.8 \pm 0.2	62 \pm 29
	15 min	4	370 \pm 90**	70 \pm 14*	130 \pm 22**	2.2 \pm 0.5**	109 \pm 13***
DSPM 45	Control	12	405 \pm 83	65 \pm 9	165 \pm 41	1.3 \pm 0.4	54 \pm 15
	60 min	12	651 \pm 148	60 \pm 11	211 \pm 40	1.1 \pm 0.4	26 \pm 8
DSPM 45+Nic 33 000	Control	12	752 \pm 246**	61 \pm 12*	219 \pm 59*	1.2 \pm 0.6*	24 \pm 10*
	15 min	12	—	—	—	—	—
Nif 3.9	Control	6	589 \pm 82	63 \pm 8	195 \pm 17	1.4 \pm 0.5	40 \pm 13
	40 min	6	679 \pm 103	44 \pm 18	243 \pm 79	0.9 \pm 0.7	18 \pm 6
Nif 3.9+Nic 33 000	Control	6	655 \pm 79*	44 \pm 17*	205 \pm 47*	1.0 \pm 0.6*	17 \pm 4*
	15 min	6	—	—	—	—	—
DSPM 45	Control	6	473 \pm 47	64 \pm 17	181 \pm 26	1.9 \pm 0.9	52 \pm 20
	60 min	6	792 \pm 158	57 \pm 20	243 \pm 20	1.5 \pm 0.7	24 \pm 9
DSPM 45+Iso 0.11	Control	6	552 \pm 123**	65 \pm 11*	191 \pm 30***	1.8 \pm 1*	44 \pm 18**
	15 min	6	—	—	—	—	—
Nif 3.9	Control	5	599 \pm 143	64 \pm 13	198 \pm 55	1.2 \pm 0.6	47 \pm 10
	40 min	5	808 \pm 128	46 \pm 16	211 \pm 63	0.9 \pm 0.5	21 \pm 5
Nif 3.9+Iso 0.11	Control	5	—	—	—	—	—
	15 min	5	—	—	—	—	—

用逐渐增强, 40 min后 SP_4 降低 55% ($P < 0.05$); SCL 延长 27% ($P < 0.05$); APD_{90} 延长 16% ($P > 0.05$); APA 降低 31% ($P < 0.01$); \dot{V}_{max} 降低 38% ($P < 0.05$) (Tab 1)。5 例标本经 Nif 作用 40 min 后, 其自律电位消失(未作统计处理)。

DSPM, Nif 对 Nic 作用的影响

1 窦房结标本以正常台氏液灌流 60 min 后, 用 Nic 33 mmol/L 灌流, 2 min 后出现正性频率作用, 约 15 min 作用达高峰, 与用药前相比: SP_4 平均增加 71% ($P < 0.01$); SCL 缩短 23% ($P < 0.05$); APD_{90} 缩短 23% ($P < 0.05$); APA 增加 7% ($P > 0.05$); \dot{V}_{max} 增加 11% ($P > 0.05$) (Tab 1)。

2 窦房结标本以 DSPM 45 $\mu\text{mol/L}$ 灌流 60 min 后, 在此溶液中加入 Nic 33 mmol/L, 观察 DSPM 对 Nic 作用的影响。有 5 例标本加入 Nic 4-8 min 后出现正性频率作用, 但仅维持 2-8 min 其它标本未出现正性频率作用。加入 Nic 15 min, AP 的各参数与 DSPM 灌流 60 min 的各参数比较: SCL 仍然延长 16% ($P < 0.05$), SP_4 , APD_{90} , APA, \dot{V}_{max} 的差别无显著意义 (Tab 1)。

3 窦房结标本以 Nif 3.9 $\mu\text{mol/L}$ 灌流 40 min 后, 在此溶液中加入 Nic 33 mmol/L, 观察 Nif 对 Nic 作用的影响, 有 2 例标本加入 Nic 7 min 后出现正性频率作用, 但仅维持 1-2 min, 其它标本未出现正性频率作用。加入 Nic 15 min, AP 的各参数与 Nif 灌流 40 min 的各参数比较: SP_4 , SCL, APD_{90} , APA, \dot{V}_{max} 的差别无显著意义 (Tab 1)。

DSPM, Nif 对 Iso 作用的影响

1 窦房结标本以正常台氏液灌流 60 min 后用 Iso 0.11 $\mu\text{mol/L}$ 灌流, 2 min 后出现正性频率作用, 15 min 后, SP_4 平均增加 76% ($P < 0.01$); SCL 缩短 27% ($P < 0.05$); APD_{90} 缩短 13% ($P < 0.05$); APA 增加 10% ($P > 0.05$); \dot{V}_{max} 增加 22% ($P < 0.05$) (Tab 1)。

2 窦房结标本以 DSPM 45 $\mu\text{mol/L}$ 灌流

60 min 后, 在此溶液中加入 Iso 0.11 $\mu\text{mol/L}$, 观察 DSPM 对 Iso 作用的影响。5 min 后出现正性频率作用, 15 min 后, SP_4 增加 83% ($P < 0.05$); SCL 缩短 30% ($P < 0.05$); APD_{90} 缩短 21% ($P < 0.01$); APA 增加 14% ($P > 0.05$); \dot{V}_{max} 增加 20% ($P > 0.05$) (Tab 1)。

3 窦房结标本以 Nif 3.9 $\mu\text{mol/L}$ 灌流 40 min 后, 在此溶液中加入 Iso 0.11 $\mu\text{mol/L}$, 观察 Nif 对 Iso 作用的影响, 5 min 后出现正性频率作用, 但很快出现振荡性的阈值下动作电位, 逐渐地自律电位消失 (Tab 1)。

DISCUSSION

电压钳实验证明: 缓慢内向电流 I_{si} 是窦房结优势起搏细胞 AP 的 0 相的唯一电流, 也是构成 4 相自发除极重要成分^(5,6)。因此 I_{si} 与窦房结优势起搏细胞的 \dot{V}_{max} , APA 和 SP_4 有因果关系。本文实验中, DSPM 对上述参数均有抑制作用。而且 DSPM 对窦房结优势起搏细胞 AP 各参数的影响与 Nif 相似。因此提示: DSPM 可能是通过某种途径抑制 I_{si} 而奏效, APD_{90} 的延长是由于 I_{si} 受阻, 钾电导 (G_K) 减少⁽⁷⁾ 还是由于 DSPM 使节律变慢所致, 尚需研究。

我们过去提出: Nic 可能为慢通道激活剂^(8,9)。最近, Hatt 在斑片钳实验中, 发现小龙虾的感觉细胞上有 Nic 激活的通道⁽⁹⁾。本文实验中, DSPM 可完全阻断 Nic 的正性频率作用, 而部分阻断 Iso 的正性频率作用。因此提示: DSPM 可能为钙通道阻滞剂。

本文实验中, Nif 虽然能阻断 Iso 的正性频率作用, 但是却引起了振荡性阈值下动作电位。Goto 用双苯吡乙胺 (bepridil) 抑制窦房结 AP 时⁽¹⁰⁾ 和 Dangman 用 Nif 抑制 BaCl_2 引起浦氏纤维的慢反应活动时也观察到类似现象⁽¹¹⁾。其意义及发生机理均有待研究。

REFERENCES

- 1 Zhou CM, Zhang KJ, Wang XW, Bai L, Mao XM. Effects of 2 [p-(dimethylamino) styryl]

- pyridine methiodide on mouse and rabbit hearts. *Acta Pharmacol Sin* 1989, 10 : 239
- 2 Bleeker WK, Mackaay AJC, Masson-Pévet M, Bouman LN, Becker AE. Functional and morphological organization of the rabbit sinus node. *Circ Res* 1980, 46 : 11
 - 3 Wang HZ, Wang DY, Zhou CM, Zhang KJ. Effect of nicotinamide on rabbit sinus node cell action potential and analysis of its mechanism. *Acta Pharm Sin* 1985, 20 : 340
 - 4 Wu RL, Wang YX, Zhu SM, Ge ZH. The recording of the transmembrane potential of the pacemaker cells in the isolated rabbit sinus node. *Acta Academiae Med Nanjing* 1984, 4 : 8
 - 5 Brown HF. Electrophysiology of the sinoatrial node. *Physiol Rev* 1982, 62 : 505
 - 6 Yanagihara K. Ionic current and pacemaker activity of the S-A node cells. *Jpn Circ J* 1980, 44 : 2618
 - 7 Nawrath H, Eick RET, McDonald TF, Trautwein W. On the mechanism underlying the action of D-600 on slow inward current and tension in mammalian myocardium. *Circ Res* 1977, 40 : 408
 - 8 Jin WZ, Zhou CM, Zhang KJ. Effects of nicotinamide on atrioventricular conduction on rabbits. *Acta Pharmacol Sin* 1984, 5 : 177
 - 9 Hatt H, Franke C. Taste receptors in crayfish: recording of single nicotinamide-activated channels. *Neurosci Lett* 1987, 73 : 137
 - 10 Goto J, Sperelakis N. Depression automaticity of the rabbit SA node by bepridil and nifedipine. *Eur J Pharmacol* 1984, 99 : 227
 - 11 Dangman KH, Hoffman BF. Effects of nifedipine on electrical activity of cardiac cells. *Am J Cardiol* 1980, 46 : 1059

* * * * *

中国药理学报 *Acta Pharmacologica Sinica* 1989 Jul, 10 (4) : 339-342

二[二甲氨基]-二苯甲烷对豚鼠心乳头状肌动作电位的影响¹

刘德强、赵德化、盛宝恒 (第四军医大学药理学教研室, 西安 710033, 中国)

Effects of bis(dimethyl amino)-diphenyl methane (BDDM) on action potentials in guinea pig papillary muscle

LIU De-Qiang, ZHAO De-Hua, SHENG Bao-Heng

(Department of Pharmacology, The Fourth Military Medical College, Xi-an 710033, China)

ABSTRACT The effects of BDDM on action potentials and slow response action potentials in guinea pig papillary muscle were investigated by microelectrode technique. BDDM prolonged action potentials duration at 30, 50, 90, and 100% repolarization (APD_{30} , APD_{50} , APD_{90} , APD_{100}) and prolonged the effective refractory period (ERP), so ERP/

APD value became greater. BDDM (51.6 $\mu\text{mol/L}$) decreased the APA, V_{max} and prolonged APD_{50} , APD_{90} . In barium-induced ventricular autorhythmicity, BDDM suppressed the maximal diastolic potential (MDP), APA and reduced the rate of spontaneous rhythm. These results suggest that BDDM may unspecifically inhibit the currents of Ca^{2+} , K^{+} , and Na^{+} .

Received 1988 Jun 18 Accepted 1988 Nov 8
¹ It was presented on the 5th Southeast and Western Pacific Regional Meeting of Pharmacologists, 1988 Jul, Beijing

KEY WORDS bis(dimethyl amino)-diphenyl methane (BDDM); papillary muscles; action potentials; barium