

2-[对-(二甲氨基)苯乙烯]碘化甲基吡啶 对豚鼠除极乳头状肌细胞动作电位的影响¹

帕尔哈提·克力木、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 depolarized papillary muscle cells of guinea pig

Parhat KERRAM, ZHOU Cheng-Ming, WANG Xiao-Wen, ZHANG Ke-Jin

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

ABSTRACT Effects of 2-[*p*-(dimethylamino) styryl] pyridine methiodide (DSPM), nifedipine (Nif), CaCl_2 and isoprenaline (Iso) on action potentials (AP) of guinea pig papillary muscle cells depolarized by high K^+ (15.4 mmol/L) were studied by microelectrode technique. DSPM 45 $\mu\text{mol}/\text{L}$ decreased the V_{max} and V_{max} of phase 0 of the AP by 14 and 26%, respectively. APD₅₀ was lengthened by 7%. amplitude of action potentials (APA) was decreased by 3%. The effects of CaCl_2 on V_{max} of phase 0 of the AP of depolarized papillary muscle cells were abolished by DSPM 45 $\mu\text{mol}/\text{L}$, but the effects of Iso were not antagonized.

Effects of DSPM on V_{max} of the AP of depolarized papillary muscle cells and the influence of DSPM to the action of CaCl_2 and Iso were similar to those of Nif. It further suggests that DSPM may be a calcium antagonist.

KEY WORDS 2-[*p*-(dimethylamino) styryl] pyridine methiodide; nifedipine; calcium chloride; papillary muscles; action potentials

Received 1988 May 3 Accepted 1989 Mar 1

¹Project supported by the Science Fund of the Chinese Academy of Sciences No 650

摘要 应用微电极技术研究, 发现 2-[对-(二甲氨基)苯乙烯]碘化甲基吡啶 (DSPM) 45 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 使部分除极乳头状肌细胞 AP 之 V_{max} 及 \dot{V}_{max} 分别从 $81 \pm 8, 34 \pm 2$ (V/s) 降至 $71 \pm 5, 25 \pm 3$ (V/s), APD₅₀ 从 152 ± 20 延长到 169 ± 14 (ms). DSPM 45 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 亦对抗 CaCl_2 对 V_{max} 的影响, 但不影响 Iso 的作用, DSPM 对部分除极乳头状肌细胞 AP 之 0 相 \dot{V}_{max} , \dot{V}_{max} 的作用与 Nif 相似, 提示 DSPM 可能为钙拮抗剂。

关键词 2-[对-(二甲氨基)苯乙烯]碘化甲基吡啶, 硝苯定, 氯化钙, 乳头状肌, 动作电位

本实验室曾发现, 2-[对-(二甲氨基)苯乙烯]碘化甲基吡啶 (2-[*p*-(dimethylamino) styryl] pyridine methiodide, DSPM) 对小鼠和兔有显著负性频率和负性传导作用, 在离体兔心房实验中, 非竞争性拮抗 CaCl_2 的正性肌力作用⁽¹⁾。在兔窦房结动作电位 (AP) 实验中, DSPM 可降低优势起搏细胞 4 相除极斜率, 0 相上升速率及 AP 振幅⁽²⁾。本文用微电极技术研究 DSPM 对豚鼠部分除极乳头状肌细胞 AP 的影响。

METHODS

豚鼠 44 只, 体重 $0.48 \pm \text{SD } 0.05 \text{ kg}$, ♀♂ 不拘。击昏后颈动脉放血, 取出心脏, 浸入改良 Tyrode's 液中, 从右心室乳头状肌根部及瓣膜处剪下乳头状肌, 用不锈钢针固定于浴槽底

部的硅胶片上，以纯氧饱和的改良 Tyrode's 液灌流(5 ml/min)，浴槽温度 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 。改良 Tyrode's 液成分为(mmol/L)：NaCl 137, KCl 5.4, MgCl₂ 1.05, CaCl₂ 2.3, NaHCO₃ 1.2, Tris 5.0, Glucose 11.1。以 HCl 将 pH 调至 7.4 ± 0.05 。

由刺激器(MSE-3 R)输出方波(0.1 Hz, 6 V)刺激标本，用玻璃微电极(内充 KCl 3 mol/L，直径约 0.5 μm，阻抗 15–40 MΩ)引出生物电讯号，经铂丝由微电极放大器(MEZ-8201)输至双线示波器中(VC-10)并由微电极放大器输至微分器(BME-1)。以观察生物电讯号的瞬时变化率，摄片记录实验结果。

标本稳定 30 min 后开始实验，首先记录正常乳头状肌细胞的 AP，稳定 15 min，再用高 K⁺ Tyrode's 液(KCl 15.4 mmol/L)灌流 15 min，静息电位由负 80–90 mV 降至负 50 mV 左右，其 AP 之 0 相包含快、慢两相。0 相微分波亦相应分为快相(\dot{V}_{max})和慢相(\ddot{V}_{max})两部分，其中 \dot{V}_{max} 反映了被抑制的快 Na⁺ 内流， \ddot{V}_{max} 则反映慢 Ca²⁺ 内流。此部分除极 AP 形态在 2 h 内保持不变。

实验分 3 组：1) DSPM，硝苯啶(Nif)，CaCl₂ 及异丙肾上腺素(Iso)对部分除极乳头状肌细胞 AP 的影响；2) 比较 DSPM 对 CaCl₂ 和 Iso 对部分除极乳头状肌细胞 AP 作用的影响；3) 比较 Nif 对 CaCl₂ 及 Iso 对部分除极乳

头状肌细胞 AP 作用的影响。测定 6 个参数： \dot{V}_{max} , \ddot{V}_{max} , APD₅₀, APD₉₀, APA。用药前后数据均在同一细胞内取得，资料经放大后测量，数据处理采用配对 t 检验。

药品：DSPM 上海试剂厂，Nif 西安第二制药厂，CaCl₂ 北京制药厂，Iso 北京制药厂。

RESULTS

DSPM, Nif, CaCl₂ 及 Iso 对部分除极乳头状肌细胞 AP 的影响

1 标本以 DSPM 45 μmol/L 灌流 40 min 已出现作用，并逐渐增强，60 min 后与用药前比较， \dot{V}_{max} 降低 12% ($P < 0.01$)， \ddot{V}_{max} 降低 26% ($P < 0.01$)，APD₅₀ 延长 6% ($P < 0.01$)，APD₉₀ 及 APD₅₀ 分别延长 7% ($P < 0.01$) 及 11% ($P < 0.01$)，APA 下降 3% ($P < 0.01$) (Tab 1, Fig 1)。

2 标本以 Nif 2.9 μmol/L 灌流 60 min 后， \dot{V}_{max} 降低 40% ($P < 0.01$)， \ddot{V}_{max} 降低 45% ($P < 0.01$)，APD₅₀ 缩短 4% ($P < 0.01$)，APD₉₀ 及 APD₅₀ 分别缩短 34% ($P < 0.01$) 及 43% ($P < 0.01$)，APA 降低 13% ($P < 0.01$) (Tab 1, Fig 1)。

3 标本以 CaCl₂ 3 mmol/L 灌流 60 min 后 \dot{V}_{max} 增加 16% ($P < 0.05$)， \ddot{V}_{max} 增加 17% ($P < 0.05$)，APD₅₀ 缩短 2% ($P < 0.01$)，APD₉₀ 及 APD₅₀ 分别缩短 13% ($P < 0.01$) 及 9%

Tab 1. Effects of 2-[*p*-(dimethylamino) styryl] pyridine methiodide (DSPM), nifedipine (Nif), CaCl₂ and isoprenaline (Iso) on action potentials of guinea pig papillary muscle cells depolarized by high KCl (15.4 mmol/L) Tyrode's solution. $n = 6$, $\bar{x} \pm SD$. * $P > 0.05$, ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$.

Drug(μmol/L)	Time (min)	\dot{V}_{max} (V/s)	\ddot{V}_{max} (V/s)	APD ₅₀ (ms)	APD ₉₀ (ms)	APD ₅₀ (ms)	APA (mV)
Control		81 ± 8	34 ± 2	52 ± 7	179 ± 17	152 ± 20	95 ± 2
DSPM(45)	60	$71 \pm 5^{***}$	$25 \pm 3^{***}$	$57 \pm 8^{**}$	$192 \pm 12^{***}$	$169 \pm 14^{***}$	$92 \pm 4^{**}$
Control		83 ± 9	33 ± 7	47 ± 4	168 ± 35	148 ± 27	94 ± 3
Nif(2.9)	60	$50 \pm 14^{***}$	$18 \pm 7^{***}$	$27 \pm 8^{**}$	$110 \pm 13^{***}$	$87 \pm 11^{***}$	$82 \pm 5^{***}$
Control		69 ± 12	30 ± 5	49 ± 6	183 ± 10	161 ± 12	97 ± 3
CaCl ₂ (3) [†]	60	$80 \pm 8^{**}$	$35 \pm 2^{**}$	$37 \pm 4^{***}$	$170 \pm 11^{***}$	$146 \pm 13^{***}$	$99 \pm 3^*$
Control		53 ± 5	34 ± 5	51 ± 20	141 ± 21	115 ± 23	94 ± 11
Iso(0.15)	15	$61 \pm 8^*$	$45 \pm 4^{***}$	$67 \pm 18^{***}$	$160 \pm 20^{***}$	$132 \pm 17^{***}$	$102 \pm 7^*$

[†]The concentration is mmol/L.

($P < 0.01$)，APA 无显著变化 (Tab 1, Fig 1)。

4 标本以 Iso 0.15 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 灌流 9 min 出现作用，15 min 后 V_{\max} 增加 32% ($P < 0.01$)； APD_{20} 延长 4% ($P < 0.01$)； APD_{50} 及 APD_{90} 分别延长 13% ($P < 0.01$) 及 15% ($P < 0.01$)； V_{\max} 及 APA 无显著变化 (Tab 1, Fig 1)。

DSPM 对 CaCl_2 及 Iso 的作用的影响

1 部分除极乳头状肌标本用 DSPM 45 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 灌流 60 min 后，再用 DSPM 45 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 与 CaCl_2 3 mmol/L 的混合液灌流 60 min， V_{\max} 降低 17% ($P < 0.05$)。其它参数均无显著变化 (Tab 2, Fig 2)。

2 部分除极乳头状肌标本用 DSPM 45 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 灌流 60 min 后，再用 DSPM 45 $\mu\text{mol}/\text{L}$

与 Iso 0.15 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 的混合液灌流 25 min， V_{\max} 降低 25% ($P < 0.05$)； V_{\max} 增加 68% ($P < 0.05$)；APA 降低 2% ($P < 0.05$)； APD_{20} , APD_{50} , APD_{90} 均无显著改变 (Tab 2, Fig 2)。有 3 例标本用 DSPM 100 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 灌流 15 min 后，使 Iso 对 V_{\max} 的作用受到抑制 (未作统计处理)。

Nif 对 CaCl_2 及 Iso 的作用的影响

1 部分除极乳头状肌标本用 Nif 2.9 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 灌流 60 min 后，再用 Nif 2.9 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 与 Iso 0.15 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 的混合液灌流 15 min， V_{\max} 增加 52% ($P < 0.05$)。其它参数均无显著变化 (Tab 2, Fig 2)。

2 部分除极乳头状肌标本用 Nif 2.9 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 灌流 60 min 后，再用 Nif 2.9 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 与

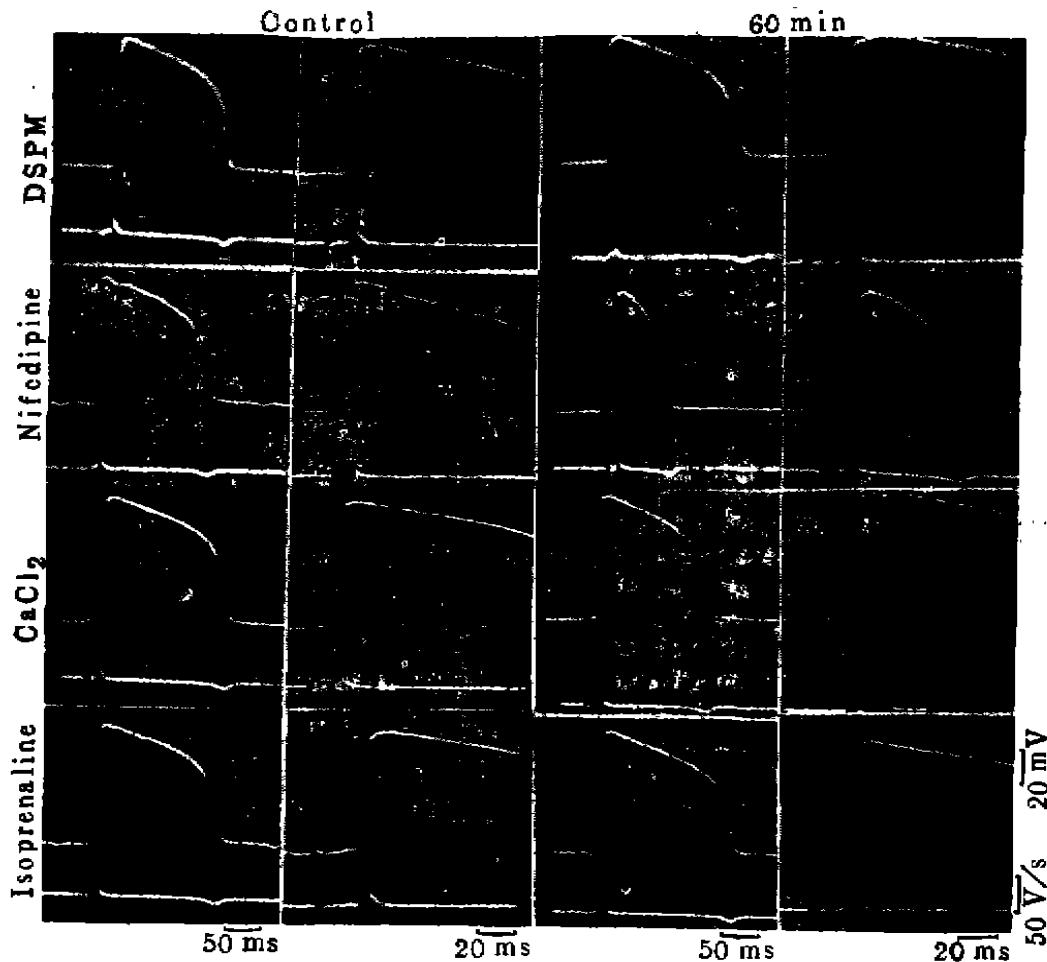


Fig 1. Effects of DSPM, Nif, CaCl_2 and Iso on action potential of guinea pig papillary muscle cells depolarized by high KCl (15.4 mmol/L) Tyrode's solution.

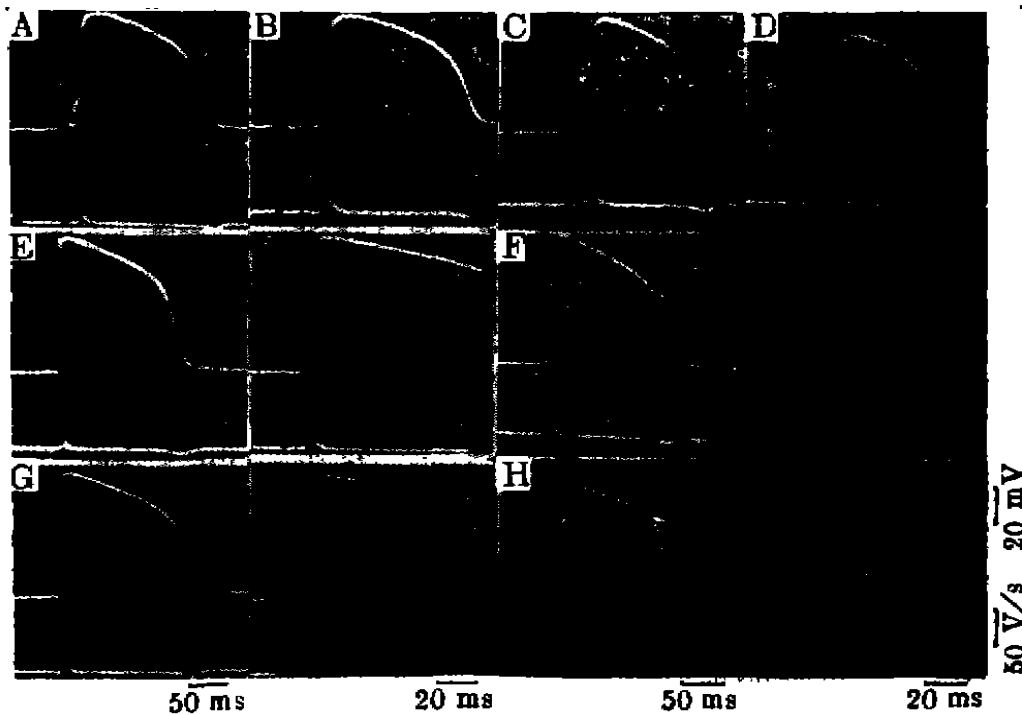


Fig 2. Influences of DSPM and Nif on the effects of CaCl_2 and Iso on action potential of guinea pig papillary muscle cells depolarized by high KCl (15.4 mmol/L) Tyrode's solution. A, C) 60 min after Nif; B) 15 min after Nif together with Iso; D) 60 min after Nif together with CaCl_2 ; E, G) 60 min after DSPM; F) 60 min after DSPM with CaCl_2 ; H) 15 min after DSPM together with Iso.

Tab 2. Influences of DSPM and Nif on the effects of CaCl_2 and Iso on action potentials of guinea pig papillary muscle cells depolarized by KCl (15.4 mmol/L) Tyrode's solution. DSPM group vs DSPM + CaCl_2 , DSPM + Iso, Nif group vs Nif + CaCl_2 , Nif + Iso, $n=5$, $\bar{x} \pm \text{SD}$. * $P > 0.05$, ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$.

Drug($\mu\text{mol/L}$)	Time (min)	\dot{V}_{max} (V/s)	\dot{V}_{max} (V/s)	APD_{20} (ms)	APD_{50} (ms)	APD_{90} (ms)	APA (mV)
Control		80 ± 9	36 ± 2	43 ± 7	185 ± 19	152 ± 22	96 ± 2
DSPM(45)	60	70 ± 5	28 ± 2	59 ± 7	195 ± 12	170 ± 11	93 ± 1
DSPM(45) + CaCl_2 (3) [†]	60	$58 \pm 11^{**}$	27 ± 4	55 ± 6	180 ± 10	161 ± 16	92 ± 4
Control		58 ± 13	26 ± 6	47 ± 4	183 ± 8	155 ± 5	93 ± 4
DSPM(45)	60	48 ± 9	19 ± 3	56 ± 6	184 ± 2	160 ± 5	88 ± 3
DSPM(45) + Iso(0.15)	15	$36 \pm 2^{**}$	$32 \pm 2^{**}$	57 ± 5	191 ± 16	170 ± 12	$86 \pm 4^{**}$
Control		84 ± 11	33 ± 7	29 ± 2	178 ± 30	154 ± 27	94 ± 3
Nif(2.9)	60	51 ± 14	19 ± 7	17 ± 1	112 ± 14	89 ± 11	83 ± 5
Nif(2.9) + CaCl_2 (3) [†]	60	$44 \pm 8^*$	17 ± 1	$14 \pm 9^{**}$	$95 \pm 4^{**}$	$77 \pm 3^{**}$	$80 \pm 7^*$
Control		59 ± 8	30 ± 3	40 ± 4	178 ± 5	149 ± 7	93 ± 4
Nif(2.9)	60	47 ± 3	19 ± 2	23 ± 2	138 ± 8	114 ± 10	87 ± 3
Nif(2.9) + Iso(0.15)	15	$52 \pm 2^*$	$29 \pm 55^{**}$	28 ± 2	$141 \pm 7^*$	$124 \pm 7^*$	86 ± 9

CaCl_2 3 mmol/L 的混合液灌流 60 min, APD_{20} , APD_{50} , APD_{90} 分别缩短 4% ($P < 0.01$); 15% ($P < 0.01$) 及 13% ($P < 0.01$), \dot{V}_{max} 及其它参数均无显著改变 (Tab 2, Fig 2).

DISCUSSION

缓慢内向电流 (I_{in}) 在心肌兴奋-收缩偶联过程中起重要作用, 它对心肌的 AP 形态亦有

显著影响⁽³⁾。在部分除极乳头状肌细胞 AP 中, I_{Na} 决定了 V_{max} 的高度⁽⁴⁾。 $[Ca^{2+}]_o$ 增加促进缓慢内向钙离子流, 钙拮抗剂则抑制之⁽⁵⁾。本文实验 DSPM 能降低部分除极乳头状肌细胞 AP 0 相 V_{max} , 并对 $CaCl_2$ 增加 V_{max} 的作用有较强的抑制效应, 而对 Iso 提高 V_{max} 的作用无显著影响。提示 DSPM 对心肌电压依赖性钙通道(PDC)的阻滞作用较强, 符合我们过去提出 DSPM 为钙通道阻滞剂的设想。

心肌复极过程中, 钙拮抗剂由于抑制 I_{Na} 提前激活 I_K 使 APD 缩短⁽⁶⁾。本实验中 Nif 使部分除极乳头状肌细胞 APD 显著缩短, 而 DSPM 却使 APD 延长, 其机理及意义尚待研究。

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 Li DM, Zhou CM, Wang XW, Zhang KJ. Effects of 2-[*p*-(dimethylamino) styryl] pyridine methiodide on action potential sinoatrial node cell of rabbits. *Ibid* 1989; 10: 336
 3 Hoffman BF, Suckling EE. Effect of several cations on transmembrane potentials of cardiac muscle. *Am J Physiol* 1956; 186: 317
 4 Arita M, Kiyosue T. Modification of depressed fast channel dependent slow conduction by lidocaine and verapamil in the presence or absence of catecholamines. *Jpn Circ J* 1983; 47: 68
 5 Kass RS, Tsien RW. Multiple effects of calcium antagonists on plateau currents in cardiac Purkinje fibers. *J Gen Physiol* 1975; 66: 169
 6 Kass RS, Wiegers SE. The ionic basis of concentration-related effects of noradrenaline on the action potential of calf cardiac Purkinje fibres. *J Physiol (Lond)* 1982; 322: 541

* * * * *

中国药理学报 *Acta Pharmacologica Sinica* 1989 Sep; 10 (5): 406-410

甲基莲心碱对豚鼠心肌跨膜电位的影响

李贵荣、李孝光¹、吕富华

(同济医科大学药理教研室, 汉口 430030, ¹西安医科大学电生理研究室, 西安 710033, 中国)

Effects of neferine on transmembrane potentials of guinea pig myocardium

LI Gui-Rong, LI Xiao-Guang¹, LÜ Fu-Hua

(Department of Pharmacology, Tongji Medical University, Hankou 430030; ¹Research Laboratory of Electrophysiology, Xi-an Medical University, Xi-an 710033, China)

ABSTRACT Neferine, an alkaloid first isolated from the seed embryo of *Nelumbo*

nucifera Gaertn in China, possesses an anti-arrhythmic action. The effects on the action potential duration (APD) and the maximal upstroke velocity (V_{max}) in

Received 1988 Jun 4 Accepted 1988 Feb 20