

显著影响⁽³⁾。在部分除极乳头状肌细胞 AP 中, I_{Ca} 决定了 \dot{V}_{max} 的高度⁽⁴⁾。[Ca²⁺]_i 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 \dot{V}_{max} , 并对 CaCl₂ 增加 \dot{V}_{max} 的作用有较强的抑制效应, 而对 Iso 提高 \dot{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_{Ca} 提前激活 I_r 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, Kiyosne 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 BS, Tsien RW. Multiple effects of calcium antagonists on plateau currents in cardiac Purkinje fibers. *J Gen Physiol* 1975; 66 : 169
- 6 Kass RS, Wieggers 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 (\dot{V}_{max}) in

Received 1988 Jun 4 Accepted 1988 Feb 20

different driving rates, the slow response action potentials of K^+ -depolarized ventricular myocardium and the ouabain-induced oscillatory potentials were studied in guinea pig papillary muscles. Neferine 10 and 50 $\mu\text{mol/L}$ markedly suppressed the transmembrane potentials \dot{V}_{max} at 0.1–5 Hz. It (50 $\mu\text{mol/L}$) prolonged the APD at 0.5–5 Hz. Neferine 10–100 $\mu\text{mol/L}$ inhibited the contractility, amplitude of action potentials and \dot{V}_{max} of K^+ -depolarized guinea pig papillary muscles in a concentration-dependent manner, and 100 $\mu\text{mol/L}$ decreased the amplitude of action potentials and \dot{V}_{max} from $73 \pm 7 \text{ mV}$ and $6.0 \pm 1.7 \text{ V/s}$ of control to $57 \pm 4 \text{ mV}$ and $3.2 \pm 0.7 \text{ V/s}$, respectively. In addition, neferine 50 $\mu\text{mol/L}$ abolished the oscillatory potentials induced by ouabain. The results indicate that the effects of neferine on APD and \dot{V}_{max} seem not to be related to the frequency of stimuli, and its anti-arrhythmic action is relevant to the inhibitory effects on Na^+ , K^+ , Ca^{2+} currents of myocardium.

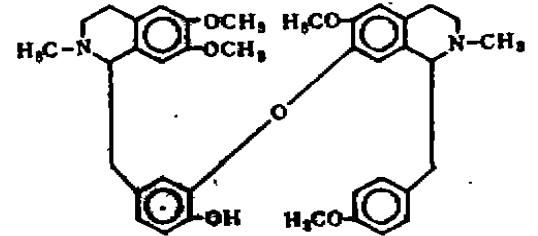
KEY WORDS neferine; papillary muscles; action potentials; ouabain

摘要 甲基莲心碱 (Nef) 10和50 $\mu\text{mol/L}$ 显著抑制豚鼠乳头状肌跨膜电位不同频率时的 \dot{V}_{max} , 40 $\mu\text{mol/L}$ 对不同频率的 APD 有延长作用, 对 K^+ 去极豚鼠乳头状肌收缩性和慢反应电位 APA, \dot{V}_{max} 具浓度依赖性抑制作用。Nef 50 $\mu\text{mol/L}$ 对哇巴因诱发的振荡电位抑制显著。表明, Nef 抑制 \dot{V}_{max} , 延长 APD 似不受刺激频率影响, 对心肌慢反应和振荡性电活动具有显著抑制作用。

关键词 甲基莲心碱, 乳头状肌, 动作电位, 哇巴因

甲基莲心碱 (neferine, Nef) 是我国首次从睡莲科植物莲 (*Nelumbo nucifera* Gaertn) 种子的胚芽中提出的一种生物碱, 具有比较广泛的抗实验性心律失常作用⁽¹⁾。此作用与其延长心肌不应期、抑制心肌兴奋性和自律性有关⁽²⁾。电生理研究表明 Nef 可以延长心室肌动作电位时程 (APD) 和有效不应期, 抑制动作电位零相幅

度 (APA) 和最大上升速率 (\dot{V}_{max})⁽³⁾。本文采用豚鼠右心室乳头状肌标本, 观察 Nef 对跨膜电位不同频率时的 APD 和 \dot{V}_{max} , 高 K^+ 去极的慢反应电位以及哇巴因诱发的振荡电位的影响, 以进一步研究 Nef 的抗心律失常机理。



Neferine

METHODS

豚鼠 30 只, 体重 $290 \pm \text{SD } 50 \text{ g}$, 击头致昏开胸, 迅速摘出心脏, 置于 O_2 饱和的 Tyrode 液 (含 Tris 5 mmol/L) 中, 分离右心室乳头状肌, 固定在 3 ml 的标本槽中, 循环灌流 Tyrode 液, 通 100% O_2 , 温度恒定在 $36 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 。标本给予 1 Hz, 3 ms, 2 倍阈强度矩形脉冲驱动, 稳定 1 h 进行实验, 用固定玻璃微电极 (充 KCl 3 mmol/L, 电阻 10–30 M Ω) 引导乳头状肌跨膜电位, 输至 SBR-1 型双线示波器, 结果经摄影记录。

Nef 由中国预防医学科学院卫生研究所提供, 用其盐酸盐配成 1% 溶液, pH 5.8; 哇巴因为 Merck 厂产品。

RESULTS

对豚鼠乳头状肌跨膜电位频率依赖性 APD 的影响 7 例豚鼠乳头状肌引导出跨膜电位后, 将刺激频率从 1 Hz 改变为 0.5, 2, 5 Hz, 然后恢复到 1 Hz, 每种频率至少刺激 3 min, 随着频率的增加, 乳头状肌跨膜电位 APD_{50} 和 APD_{90} 逐渐缩短。给 Nef 50 $\mu\text{mol/L}$ 20 min 后, 对 0.5, 1, 2, 5 Hz 时的 APD_{50} 及 APD_{90} 从给药前的 194 ± 11 , 177 ± 12 , 137 ± 14 , $85 \pm 15 \text{ ms}$ 和 224 ± 10 , 204 ± 12 , 168 ± 13 , 109

±14 ms 延长到 206±10, 193±9, 159±10, 132±14 ms 和 240±10, 231±11, 197±9, 167±14 ms (P 均<0.01), Fig 1是其中一例。

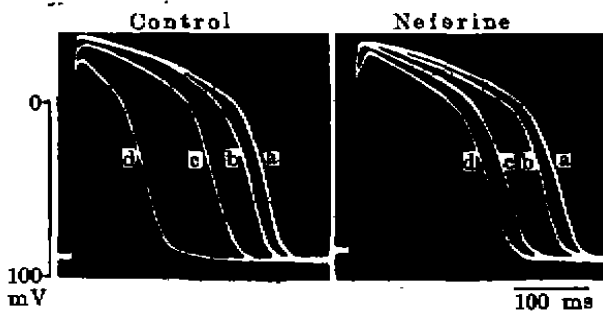


Fig 1. Effect of neferine 50 μmol/L on frequency-dependent APD of transmembrane potentials in a guinea pig papillary muscle. a, b, c, d, Transmembrane potentials of 0.5, 1, 2, 5 Hz.

对豚鼠乳头状肌跨膜电位频率依赖性 \dot{V}_{max} 的影响 引导出乳头状肌跨膜电位后, 按上法改变刺激频率, 记录不同频率时的 \dot{V}_{max} , 然后给予Nef 10 和50 μmol/L, 20 min 后观察Nef 对 \dot{V}_{max} 的影响。Nef 对不同频率情况下的 \dot{V}_{max} 都有明显的抑制作用(Fig 2)。

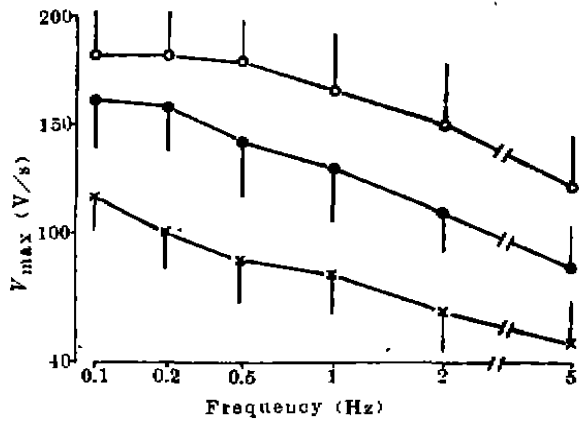


Fig 2. Effect of neferine on the frequency-dependent \dot{V}_{max} in guinea pig papillary muscles. Control (○), After neferine 10 (●), 50 (×), μmol/L, n=5, $\bar{x} \pm SD$.

对高 K⁺ 去极的豚鼠乳头状肌跨膜电位的影响 豚鼠乳头状肌标本在正常 Tyrode 液中

平衡 1 h 后, 换用含 KCl 25 mmol/L 和 NaCl 116 mmol/L 的高 K⁺ Tyrode 液, 加入 BaCl₂ 0.5 mmol/L, 恢复兴奋性。标本给予 1 Hz, 3 ms, 2 倍阈强度脉冲刺激, 引导出跨膜电位 APA, \dot{V}_{max} 都小的慢反应电位。

在 5 例豚鼠乳头状肌观察了给 Nef 前后慢反应跨膜电位和乳头状肌机械收缩活动。Nef 10-100 μmol/L 浓度依赖性地抑制慢反应电位 APA, \dot{V}_{max} 和收缩力(F_c) (Tab 1)。Fig 3 示其中一例。

Tab 1. Effects of neferine on the action potentials and contractility of K⁺-depolarized right ventricle papillary muscles of guinea pigs. n=5, $\bar{x} \pm SD$, *P>0.05, **P<0.05, ***P<0.01.

	Control	Neferine (μmol/L)		
		10	50	100
APA(mV)	73±7	67±4 ^{***}	66±4 ^{***}	57±4 ^{***}
\dot{V}_{max} (V/s)	6±1.7	4.8±1.9 ^{***}	4±1.4 ^{***}	3.2±0.7 ^{***}
APD ₅₀ (ms)	131±16	118±18 ^{**}	121±14 ^{**}	119±12 ^{***}
APD ₉₀ (ms)	191±6	181±20 [*]	180±13 [*]	186±17 [*]
F _c (%)	100	66±17 ^{***}	29±7 ^{***}	19±6 ^{***}

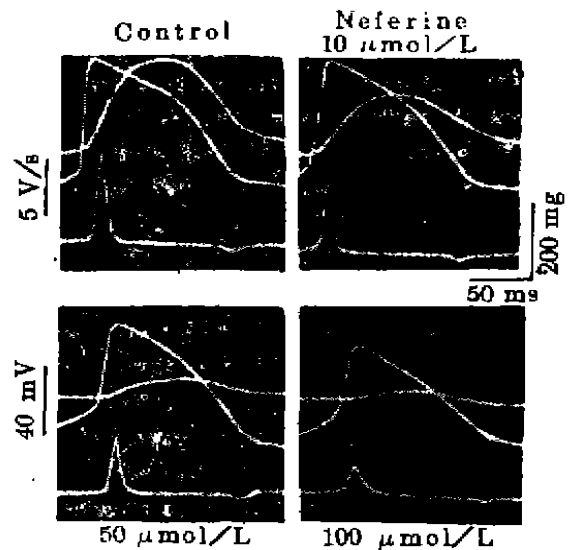


Fig 3. Effects of neferine on the transmembrane potential \dot{V}_{max} and force of contraction in K⁺-depolarized papillary muscle of guinea pig.

对哇巴因诱发的豚鼠乳头状肌振荡电位的影响 8例乳头状肌标本, 给哇巴因 370-500 nmol/L 15-20 min, 可引起乳头状肌跨膜电位 4 相明显的阈下不稳定性振荡, 有的出现自发节律(在出现 4 相不稳定性阈下振荡的同时, 伴有机械活动的后收缩), Nef 50 μ mol/L 作用 20-30 min 后, 8 例乳头状肌标本中, 有 7 例跨膜电位的阈下振荡或自发节律完全消失 ($P < 0.01$), Fig 4 示其中一例。

另 7 例豚鼠乳头状肌标本, 用 Nef 50 μ mol/L 预处理 20 min 后, 用哇巴因 370-500 nmol/L 不能诱发出振荡电位, 累积浓度到 750 nmol/L 才能诱发出来, 与前组不用 Nef 预处理时诱发振荡电位的哇巴因浓度 (370-500 nmol/L) 相比, Nef 可使哇巴因阈浓度明显提高 ($P < 0.01$)。

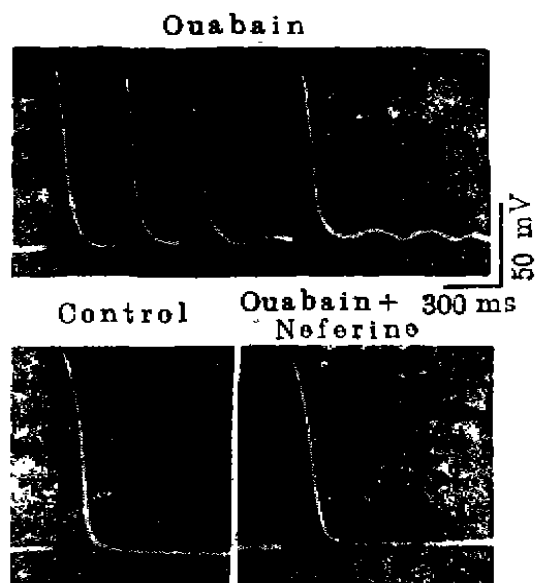


Fig 4. Effect of neferine 50 μ mol/L on the oscillatory potentials induced by ouabain 400 nmol/L in a guinea pig papillary muscle.

DISCUSSION

Nef 能明显抑制心肌跨膜电位 \dot{V}_{max} , 延长 APD⁽³⁾。本文在不同刺激频率情况下, 观察了 Nef 对 \dot{V}_{max} 和 APD 的影响, 发现 Nef 对不同频率的 \dot{V}_{max} 和 APD 都有显著的抑制和延长心。

肌细胞跨膜电位零相主要是快速 Na^+ 内流引起, \dot{V}_{max} 是衡量 Na^+ 内流的指标⁽⁴⁾, Nef 抑制不同频率时的 \dot{V}_{max} , 表明 Nef 抑制 Na^+ 内流似乎不受频率的影响。

APD 频率依赖性地缩短⁽⁵⁾, 认为与 K^+ 电导增加而加速了动位电位复极有关⁽⁶⁾。Nef 对不同频率的 APD 都有延长作用, 看来其延长 APD 与频率关系不大, 可能与 Nef 抑制 K^+ 电导而减慢动作电位复极有关。

在高 K^+ (20-27 mmol/L) 溶液中, 记录的是跨膜慢反应电位, 其 APA 较小, \dot{V}_{max} 可间接地作为测定 I_{Li} 的指标^(7,8); \dot{V}_{max} 的变化可以解释为除极时 I_{Li} 的净变化, 且一般认为 I_{Li} 主要是慢 Ca^{2+} 内流形成⁽⁹⁾。Nef 抑制高 K^+ 去极的豚鼠乳头状肌跨膜电位 APA 和 \dot{V}_{max} , 同时使收缩性降低, 表明其对 Ca^{2+} 通道的抑制作用。

洋地黄中毒时可诱发心肌振荡电位⁽¹⁰⁾; 认为是由于细胞内 Ca^{2+} 超负荷引起振荡性细胞内钙释放的结果, 但似乎与 Na^+ 内流也有关系⁽¹¹⁾。Nef 明显抑制哇巴因诱发的心肌振荡电位, 提高诱发振荡电位的哇巴因阈浓度, 看来这与 Nef 对心肌 Na^+ 和 Ca^{2+} 内流的抑制有关。

本文的研究进一步证明 Nef 抗心律失常作用与抑制心 Na^+ , K^+ , Ca^{2+} 的跨膜转运有关。

REFERENCES

- 1 Li GR, Qian JQ, Lü FH. Comparison studies on the effects of neferine and quinidine on experimental arrhythmia. *Chin Tradit Herbal Drugs* 1988; 19 : 217
- 2 Li GR, Qian JQ, Lü FH. Effects of neferine on isolated rabbit myocardium. *Acta Pharmacol Sin* 1988; 9 : 139
- 3 Li GR, Li XG, Qian JQ, Lü FH. Effects of neferine on electrical and mechanical activity in isolated guinea pig myocardium. *Chin J Pharmacol Toxicol* 1987; 1 : 268
- 4 Weidmann S. The effect of the cardiac membrane potential on the rapid availability of the sodium carrying system. *J Physiol (Lond)* 1955; 127 : 213
- 5 Antoni H. *Cardiovascular Physiology*. In:

- Schmidt RF, Thews G, eds. *Human physiology*. 1st ed. NY: Springer, 1983 : 362-1
- 6 Trautwein W, Kassebaum DG, Nelson RM, Hecht HH. Electrophysiological study of human heart muscle. *Circ Res* 1962; 10 : 306
- 7 Windisch H, Tritthart HA. Calcium ion effects on the rising phases of action potentials obtained from guinea-pig papillary muscles at different potassium concentrations. *J Mol Cell Cardiol* 1981; 13 : 457
- 8 Thyrum PT. Inotropic stimuli and systolic transmembrane calcium flow in depolarized guinea-pig atria. *J Pharmacol Exp Ther* 1974; 188 : 166
- 9 Kohlhardt M, Mnich Z. Studies on the inhibitory effect of verapamil on the slow inward current in mammalian ventricular myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 1978; 10 : 1037
- 10 Ferrier GR. Effects of transmembrane potential on oscillatory afterpotentials induced by acetylcholine in canine ventricular tissues. *J Pharmacol Exp Ther* 1980; 215 : 332
- 11 Vassalle M. Physiological basis of normal and abnormal automaticity. In: Rosenbaum MB, Elizari MV, eds. *Frontier of cardiac electrophysiology*. 1st ed. Boston: Martinus Nijhoff Publishers, 1983 : 120-43

* * * * *

中国药理学报 *Acta Pharmacologica Sinica* 1989 Sep, 10 (5) : 410-414

赛拉唑对清醒犬心率和血压的影响

戎耀方 (南京农业大学药理教研室, 南京 210014, 中国)

Walter H HSU, Frederick B HEMBROUGH

(Department of Veterinary Physiology and Pharmacology, Iowa State University, Ames IA 50011, USA)

Effects of xylazole on heart rate and blood pressure in conscious dogs

RONG Yao-Fang

(Department of Veterinary Pharmacology, Nanjing Agricultural University, Nanjing 210014, China)

Walter H HSU, Frederick B HEMBROUGH

(Department of Veterinary Physiology and Pharmacology, Iowa State University, Ames IA 50011, USA)

ABSTRACT Xylazole (Xyl) is an analogue of xylazine (Xyn) synthesized by Lanzhou Institute of Chinese Traditional Veterinary Medicine. The effects of Xyl on heart rate and blood pressure were studied in 5 conscious dogs. Xyl 1 mg/kg iv was similar to Xyn in producing bradycardia

and an initial transient hypertension followed by a lasting hypotension which was less significant than Xyn. Yohimbine (0.1 and 0.3 mg/kg), an α_2 -adrenoreceptor blocking agent, antagonized bradycardia and hypotension induced by Xyl. Tolazoline (3.3 mg/kg), a nonselective α -adrenoreceptor blocking agent, reversed the bradycardia and hypotensive effect. Prazosin (1 mg/kg),

Received 1988 Aug 15 Accepted 1989 Mar 22