

感性和对 Ca<sup>2+</sup>的依赖性, G-蛋白以及突触前 α<sub>2</sub>-腺苷酸 A<sub>1</sub>-和阿片 K-受体参预调制释放过程<sup>(3,8)</sup>, 而且 3,4-DAP 亦能诱发尾核释放多巴胺, 诱发海马释放乙酰胆碱<sup>(9)</sup>, 但不能诱发海马释放 5-HT<sup>(10)</sup>, 说明它们的作用机制不完全相同.

ACKNOWLEDGMENT 郭芸同志参加技术协助.

REFERENCES

1 Cook NS. The pharmacology of potassium channels and their therapeutic potential. *Trends Pharmacol Sci* 1988; 9 : 21

2 Löffelholz K, Weide W. Aminopyridines and the release of acetylcholine. *Ibid* 1982; 3 : 147

3 Huang HY, Hertting G, Allgaier C, Jackisch R. 3,4-Diaminopyridine-induced noradrenaline release from CNS tissue as a model for action potential-evoked transmitter release: effects of phorbol ester. *Eur J Pharmacol* 1989; 169 : 115

4 Adams P. Voltage-dependent conductances of vertebrate neurones. *Trends Neurosci* 1986; 5 : 166

5 Rogawski MA. The A-current: how ubiquitous a feature of excitable cells is it? *Trends Neurosci* 1985; 8 : 214

6 Huang HY, Allgaier C, Hertting G, Jackisch R. Phorbol ester-mediated enhancement of hippocampal noradrenaline release: which ion channels are involved? *Eur J Pharmacol* 1988; 153 : 175

7 Kirsch GE, Narahashi T. 3,4-Diaminopyridine a potent new potassium channel blocker. *Biophys J* 1978; 22 : 507

8 Allgaier C, Hertting G, Huang HY, Jackisch R. Protein kinase C activation and α<sub>2</sub>-autoreceptor-modulated release of noradrenaline. *Br J Pharmacol* 1987; 92 : 161

9 Allgaier C, Daschmann B, Huang HY, Hertting G. Protein kinase C and presynaptic modulation of acetylcholine release in rabbit hippocampus. *Br J Pharmacol* 1988; 93 : 525

10 Feuerstein TJ, Allgaier C, Hertting G. Possible involvement of protein kinase C (PKC) in the regulation of electrically evoked serotonin (5-HT) release from rabbit hippocampal slices. *Eur J Pharmacol* 1987; 139 : 267

中国药理学报 *Acta Pharmacologica Sinica* 1991 Jan; 12 (1) : 32-36

### 在体伏安法测量四氢原小檗碱同类物对纹状体多巴胺释放和 3,4-双羟苯乙酸含量的影响<sup>1</sup>

黄升星、孙宝存、Francois G GONON<sup>2</sup>、金国章 (中国科学院上海药物研究所, 上海 200031, 中国)

Effects of tetrahydroprotoberberines on dopamine release and 3,4-dihydroxyphenylacetic acid level in corpus striatum measured by *in vivo* voltammetry<sup>1</sup>

HUANG Kai-Xing, SUN Bao-Cun, Francois G GONON<sup>2</sup>, JIN Guo-Zhang  
(Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China; <sup>2</sup>INSERM U-171-CNRS UA 1195, Lyon, France)

ABSTRACT The extracellular (DA) and 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC) in rat striatum were measured by *in vivo* voltammetry to elucidate the effects of 3 tetrahydroprotoberberines on DA neurotransmission. *l*-tetrahydropalmatine (*l*-THP, 2 mg · kg<sup>-1</sup>) or *l*-stepholidine (*l*-SPD, 0.5 mg · kg<sup>-1</sup>) *iv* increased the striatal DA release by 225% and 233%, respectively; and *l*-SPD increased the DOPAC level by 70%. Moreover, the enantiomer *d*-THP (2 mg · kg<sup>-1</sup>) increased the DA release by 97%, and a large dose of *d*-THP (20 mg · kg<sup>-1</sup>) dramatically increased the extracellular DA by 1456% while it slightly elevated the DOPAC level by 123%. These results support the previous ideas that *l*-SPD and *l*-THP can block DA receptors and *d*-THP can deplete neuronal DA.

1 Received 1989 Sep 26 Accepted 1990 Oct 31  
<sup>1</sup> Project supported by the National Science Foundation of China No 38070905  
<sup>2</sup> Now in INSERM U-171, CNRS UA 1195, Lyon 69230, France

**KEY WORDS** stepholidine; tetrahydropalmatine; berberines; voltammetry; dopamine; dopamine receptors; 3,4-dihydroxyphenylacetic acid; corpus striatum

**提要** 在体伏安法实验表明: iv *l*-THP 2 mg · kg<sup>-1</sup> 和 *l*-SPD 0.5 mg · kg<sup>-1</sup> 分别使大鼠尾核中细胞外 DA 含量增加 225% 和 233%, *l*-SPD 使 DOPAC 增加 70%; iv *d*-THP 2 mg · kg<sup>-1</sup> 仅使 DA 含量增加 97%, 剂量增加为 20 mg · kg<sup>-1</sup> 则 DA 含量增加 1017% 而 DOPAC 含量却增加较少, 这些结果支持以往观点, 即 *l*-THP 和 *l*-SPD 能阻滞 DA 受体而 *l*-THP 能排空性释放 DA。

**关键词** 千金藤立定; 四氢巴马汀; 小檗碱类; 伏安测量法; 多巴胺; 多巴胺受体; 3,4-二羟苯乙酸; 纹状体

四氢原小檗碱同类物(tetrahydroprotoberberines, THPB)的代表化合物左旋千金藤立定(*l*-stepholidine, *l*-SPD)和左旋四氢巴马汀(*l*-tetrahydropalmatine, *l*-THP)已被证明是新型的多巴胺(dopamine, DA)受体阻滞剂<sup>(1-3)</sup>。应用 HPLC-ECD 和荧光分光光度法等体外测定法, 已证明它们增加纹状体中 3,4-二羟苯乙酸(3,4-dihydroxyphenyl acetic acid, DOPAC)和高香草酸(homovanillic acid, HVA)的含量, 却不影响 DA 含量, 使 DA 更新率增高<sup>(4,5)</sup>。然而, 右旋四氢巴马汀(*d*-THP)的作用不同于其左旋异构体 *l*-THP, 能显著降低纹状体中 DA 含量, 被认为是 DA 排空剂<sup>(4,6,7)</sup>。本文应用在体伏安法测定法(voltammetry)测

定纹状体中 DA 和 DOPAC 含量, 分析上述 3 种化合物的不同作用特性。

**MATERIALS AND METHODS**

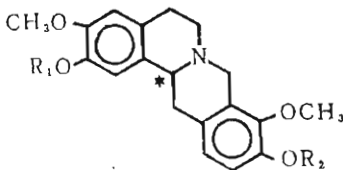
*l*-SPD (mp 161-2°C, [α]<sub>D</sub> = -311°, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH), *l*-THP (mp 141-2°C, [α]<sub>D</sub> = -289°, C, 1.0, CHCl<sub>3</sub>), *d*-THP (mp 141-2°C, [α]<sub>D</sub> = +258°, C, 1.0, CHCl<sub>3</sub>) 均由本所植化室提供, 溶于 0.2% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 用 NaOH 0.2 mol · L<sup>-1</sup> 调节 pH 至 4-5。盐酸多巴胺(英国 BDH)与 DOPAC(瑞士 FLUKA)均溶于水。

**在体伏安测定法** 碳丝微电极的制备参照文献<sup>(8)</sup>。玻璃微电极内穿碳丝(直径 12 μm, Serofim Genevilliers, France)后, 再充以碳糊。碳糊由碳粉(Ultra Carbon Corp, USA)和聚脂树脂(Escil, Bron, France)及其凝固剂混合而成。用铜丝将碳糊推向电极尖端。将电极于室温(25-30°C)放置 24 h 后, 再于 60°C 烘箱内烘干。尖端裸露碳丝长度为 0.5 mm。

在每次实验前碳丝微电极须经过电化学处理<sup>(8,9)</sup>。将电极尖端插入磷酸缓冲液(pH 7.4, KCl 0.2, NaCl 0.8, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 1.44, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0.2 mol · L<sup>-1</sup>), 先用三角波(70 Hz)处理 20 s, 幅度为 2.7 V (用于测定 DA)或 2.5 V (用于测定 DOPAC), 再依次施加 -0.8 V 直流电 5 s, +1.5 V 直流电 5 s。

用伏安仪(pulse polarograph, model PRQ 5, Solea Tacussel Villeurbane, France)给工作电极(碳丝微电极)施加差分脉冲(differential pulse voltammetry, DPV)。各参数为: 起始电压 -250 mV; 终止电压 +250 mV; 波宽 48 ms; 速率 10 mV · s<sup>-1</sup>; 幅度 50 mV; 周期 0.2 s; 主周期 1 min。

尾核中 DOPAC 和 DA 含量的测定 Sprague-Dawley ♂ 大鼠 280 ± SD 25 g, 中国科学院上海实验动物中心供应, 经乌拉坦 1.5 g · kg<sup>-1</sup>, ip 麻醉后, 固定于立体定位仪上。尾静



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
stepholidine (SPD)	H	H
tetrahydropalmatine (THP)	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>

\*: Position of optical carbon

**KEY WORDS** stepholidine; tetrahydropalmatine; berberines; voltammetry; dopamine; dopamine receptors; 3,4-dihydroxyphenylacetic acid; corpus striatum

**摘要** 在体伏安法实验表明: iv *l*-THP 2 mg · kg<sup>-1</sup> 和 *l*-SPD 0.5 mg · kg<sup>-1</sup> 分别使大鼠尾核中细胞外 DA 含量增加 225% 和 233%, *l*-SPD 使 DOPAC 增加 70%; iv *d*-THP 2 mg · kg<sup>-1</sup> 仅使 DA 含量增加 97%, 剂量增加为 20 mg · kg<sup>-1</sup> 则 DA 含量增加 1017% 而 DOPAC 含量却增加较少, 这些结果支持以往观点, 即 *l*-THP 和 *l*-SPD 能阻滞 DA 受体而 *l*-THP 能排空性释放 DA.

**关键词** 千金藤立定; 四氢巴马汀; 小檗碱类; 伏安测量法; 多巴胺; 多巴胺受体; 3,4-二羟苯乙酸; 纹状体

四氢原小檗碱同类物(tetrahydroprotoberberines, THPB)的代表化合物左旋千金藤立定(*l*-stepholidine, *l*-SPD)和左旋四氢巴马汀(*l*-tetrahydropalmatine, *l*-THP)已被证明是新型的多巴胺(dopamine, DA)受体阻滞剂<sup>(1-3)</sup>. 应用 HPLC-ECD 和荧光分光光度法等体外测定法, 已证明它们增加纹状体中 3,4-双羟苯乙酸(3,4-dihydroxyphenyl acetic acid, DOPAC)和高香草酸(homovanillic acid, HVA)的含量, 却不影响 DA 含量, 使 DA 更新率增高<sup>(4,5)</sup>. 然而, 右旋四氢巴马汀(*d*-THP)的作用不同于其左旋异构体 *l*-THP, 能显著降低纹状体中 DA 含量, 被认为是 DA 排空剂<sup>(4,6,7)</sup>. 本文应用在体伏安法测定法(voltammetry)测

定纹状体中 DA 和 DOPAC 含量, 分析上述 3 种化合物的不同作用特性.

**MATERIALS AND METHODS**

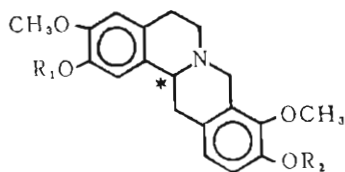
*l*-SPD ( mp 161-2°C , [α]<sub>D</sub> = -311° , C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH), *l*-THP (mp 141-2°C , [α]<sub>D</sub> = -289° , C, 1.0, CHCl<sub>3</sub>), *d*-THP (mp 141-2°C , [α]<sub>D</sub> = +258° , C, 1.0, CHCl<sub>3</sub>) 均由本所植化室提供, 溶于 0.2% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 用 NaOH 0.2 mol · L<sup>-1</sup> 调节 pH 至 4-5. 盐酸多巴胺(英国 BDH)与 DOPAC (瑞士 FLUKA) 均溶于水.

在体伏安测定法 碳丝微电极的制备参照文献<sup>(8)</sup>. 玻璃微电极内穿碳丝(直径 12 μm, Serochim Genevilliers, France)后, 再充以碳糊. 碳糊由碳粉(Ultra Carbon Corp, USA)和聚脂树脂(Escil, Bron, France)及其凝固剂混合而成. 用铜丝将碳糊推向电极尖端. 将电极于室温(25-30°C)放置 24 h 后, 再于 60°C 烘箱内烘干. 尖端裸露碳丝长度为 0.5 mm.

在每次实验前碳丝微电极须经过电化学处理<sup>(8,9)</sup>. 将电极尖端插入磷酸缓冲液(pH 7.4, KCl 0.2, NaCl 0.8, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 1.44, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0.2 mol · L<sup>-1</sup>), 先用三角波(70 Hz)处理 20 s, 幅度为 2.7 V (用于测定 DA)或 2.5 V (用于测 DOPAC), 再依次施加 -0.8 V 直流电 5 s, +1.5 V 直流电 5 s.

用伏安仪(pulse polarograph, model PRQ 5, Solea Tacussel Villeurbanne, France)给工作电极(碳丝微电极)施加差分脉冲(differential pulse voltammetry, DPV). 各参数为: 起始电压 -250 mV; 终止电压 +250 mV; 波宽 48 ms; 速率 10 mV · s<sup>-1</sup>; 幅度 50 mV; 周期 0.2 s; 主周期 1 min.

尾核中 DOPAC 和 DA 含量的测定 Sprague-Dawley ♂ 大鼠 280 ± SD 25 g, 中国科学院上海实验动物中心供应, 经乌拉坦 1.5 g · kg<sup>-1</sup>, ip 麻醉后, 固定于立体定位仪上. 尾静



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
stepholidine (SPD)	H	H
tetrahydropalmatine (THP)	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>

\*: Position of optical carbon



脉套管注入药物. 定位左侧尾核<sup>(10)</sup>(前囟向前 1.0-1.2 mm, 矢状缝旁开 1.2-1.4 mm). 用骨钻打一小孔, 暴露硬脑膜并剥离之, 保留软脑膜. 大鼠肛温为 37-38℃. 将参比电极 (Ag / AgCl) 和辅助电极置于大鼠头皮表面.

用经过电化学处理的碳丝微电极预先在体外测定 DOPAC 或 DA 标准液浓度, 以确证电极的选择性和敏感性. DOPAC 标准液含 DOPAC 20 μmol · L<sup>-1</sup> 和抗坏血酸 (ascorbic acid, AA) 200 μmol · L<sup>-1</sup>. DA 标准液含 DA 20 μmol · L<sup>-1</sup> 和 AA 200 μmol · L<sup>-1</sup>.

用于测定 DA 含量的大鼠, 在麻醉前 1.5 h 预先 ip 单胺氧化酶(MAO)抑制剂 pargyline 75 mg · kg<sup>-1</sup>, 以抑制 DA 氧化成 DOPAC.

由微量操纵器(Narishige, Japan)控制, 将碳丝微电极缓慢插入大脑深达皮层表面腹侧 4 mm 左右, 这时可见 AA 峰和 DOPAC 或 DA 峰. 待稳定后(约需 40 min)开始给药.

本文以给药前 6 次测定的均值为 100%, 均值用  $\bar{x} \pm SD$  表示: 用 *t* 检验给药后增值的显著性.

### RESULTS

#### THPB 对在体尾核中 DA 含量的影响

实验证明 *d*-THP, *l*-THP 和 *l*-SPD 均能显著增加尾核中 DA 含量, 其作用时程见 Fig 1. *d*-THP 2 mg · kg<sup>-1</sup> 在 iv 后 2 min 使 DA 氧化还原电位峰高达坪值, 平均增加 97 ± 21% (*P* < 0.01, *n* = 4), 而后又迅速下降, 16 min 后下降至基础水平, 30 min 后再 iv *d*-THP 20 mg · kg<sup>-1</sup>, 在给药后 3 min, DA 峰值大幅度增高 (Fig 1A), 平均增加 1456 ± 453% (*P* < 0.05, *n* = 3), 40 min 后降为基础水平的 207 ± 21% (*P* < 0.05, *n* = 3), 在 iv *l*-SPD 0.5 mg · kg<sup>-1</sup> 后 5 min, DA 峰值达到顶点, 平均增加 233 ± 8% (*P* < 0.01, *n* = 2), 36 min 后恢复 (Fig 1B). iv *l*-THP 2 mg · kg<sup>-1</sup> 4 min 后, DA 峰值增加 225 ± 100% (*P* < 0.05, *n* = 4), 5

min 后有所下降, 但能维持较高水平达 40 min 以上 (Fig 1C). 增加 *l*-THP 至 5 mg · kg<sup>-1</sup> 以上, 大鼠易死亡 (*n* = 4). 这可能是预先给 pargyline 的缘故, 因为在未注射 pargyline 的大鼠, *l*-THP 累积剂量高达 32 mg · kg<sup>-1</sup> (iv) 以上也不致死 (*n* = 15).

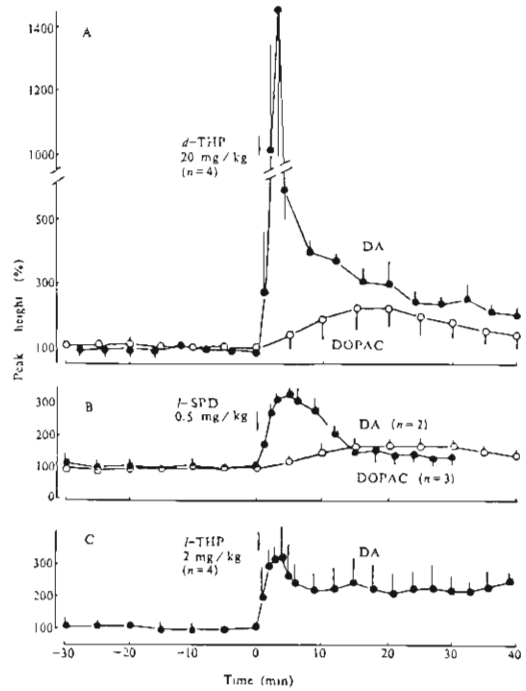


Fig 1. Effects of iv tetrahydroprotoberberines on the striatal levels of dopamine (DA) and 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC) measured by differential pulse voltammetry from pargyline-treated rats.  $\bar{x} \pm SD$ . Level of oxidation-reduction potential (100%) of DA was 0.2-0.3 and 0.2-1.1 nA for A), B), C) and that of DOPAC 1.6-3.0 nA for A), B), C).

THPB 对在体尾核中 DOPAC 含量的影响 *l*-SPD 和 *d*-THP 均能显著增加在体细胞外 DOPAC 含量 (Fig 1). iv *d*-THP 2 mg · kg<sup>-1</sup>, 10 min 后, 尾核中 DOPAC 增加 22 ± 6% (*P* < 0.01, *n* = 4). 30 min 后下降至基础水平. 同样地, 大剂量的 *d*-THP (20 mg · kg<sup>-1</sup>) 给药后 15 min, DOPAC 峰值最高, 增加 123 ± 52% (*P* < 0.05, *n* = 4), 60 min 后恢复 (Fig 1A). 在给 *l*-SPD 0.5 mg · kg<sup>-1</sup> 后 15 min, DOPAC 增加

70 ± 22% ( $P < 0.05$ ,  $n = 3$ ), 维持 15 min 后开始下降, 70 min 时降至基础水平(Fig 1B).

## DISCUSSION

伏安法是近年发展起来的新技术, 具有快速、反应灵敏、在体测定和观察作用时程等优点, 特别适用于 DA 在体释放的研究<sup>(8,9)</sup>. 制备碳丝微电极和电化学方法处理以提高它对 DA 和 DOPAC 的敏感性是该法的关键. 但是, 由于 DA(+80 mV)和 DOPAC(+100 mV)的氧化还原电位接近, 两者不能区分. 由于脑组织细胞间液中 DA 含量远远低于 DOPAC, 而且当 DA 和 DOPAC 共存时, 所测定的主要是 DOPAC<sup>(9)</sup>, 因此必须预先用 pargyline 抑制 DA 代谢 DOPAC 才能较理想地测定 DA. 已证明所测定的细胞外间液中 DA 浓度的变化能反映 DA 神经末梢释放 DA 的功能<sup>(11,12)</sup>. NE 和代谢物 3,4-dihydroxyphenylglycol (DOPEG)能干扰 DA 和 DOPAC 的测定, 但是尾核中 NE 神经末梢极少. 5-HT 和 5-HIAA 的氧化还原电位(+350 mV)与 DA 和 DOPAC 相差较大, 则较易被区分.

实验表明, *l*-SPD 和 *l*-THP 增加 DA 释放和代谢物 DOPAC 含量; 已证明 *l*-THP 还能加强电刺激黑质引起的在体纹状体中 DA 释放<sup>(13)</sup>. 这些在体测定结果与以往体外 HPLC-ECD 和荧光分光光度法测定结果<sup>(4,5)</sup>一致. *l*-SPD 和 *l*-THP 的作用可被认为主要是阻滞 DA 神经末梢突触前 DA 自身受体的反馈调节, 已证明这些受体主要调控 DA 释放和 DA 生物合成<sup>(14)</sup>. 另外, *l*-SPD 和 *l*-THP 也能阻滞 DA 神经元上的胞体-树突 DA 自身受体, 加强 DA 神经元的放电活动<sup>(15)</sup>. 受体结合试验<sup>(6)</sup>、生化测定<sup>(6)</sup>和荧光组化<sup>(7)</sup>实验已分别证明 *d*-THP 对 DA 受体无亲和力, 能显著降低纹状体中 DA 含量和 DA 神经元中 DA 诱发荧光强度. 这些是 *d*-THP 不同于 *l*-THP 的作用特点, 并设想 *d*-THP 具有

排空 DA 的作用<sup>(6,7)</sup>. *d*-THP 使在体尾核中胞体 DA 含量大幅度增加则支持这一观点. 由于大剂量 *l*-THP 易使大鼠(经 pargyline 处理)死亡, 故未能在同等剂量范围比较 *l*-THP 和 *d*-THP 的作用. 由于 DOPAC 主要在胞浆中由 DA 代谢而成, *d*-THP 使 DOPAC 增加较少则提示它对 DA 生物合成的影响不是主要因素; 已证明 *d*-THP 影响突触前 DA 自身受体反馈调控作用的可能性也很小<sup>(4)</sup>. *d*-THP 可能使囊泡中大量的储存 DA 释放到胞外, 因此, 关于 *d*-THP 排空 DA 这一论点, 还需要有它对囊泡膜摄取功能影响的试验结果支持.

**ACKNOWLEDGMENT** 本文所用的 *l*-SPD, *l*-THP, *d*-THP 由陈燃副研究员和方圣鼎研究员提供.

## REFERENCES

- 1 Jin GZ. (-)-Tetrahydropalmatine and its analogues as new dopamine receptor antagonists. *Trends Pharmacol Sci* 1987; 8 : 81
- 2 Jin GZ. Progress in studies of the pharmacology of *l*-tetrahydropalmatine and *l*-stepholidine. *Acta Pharm Sin* 1987; 22 : 472
- 3 Xu SX, Yu LP, Han YR, Chen Y, Jin GZ. Effects of tetrahydroprotoberberines on dopamine receptor subtypes in brain. *Acta Pharmacol Sin* 1989; 10 : 104
- 4 Jin GZ, Xu SX, Yu LP. Different effects of enantiomers of tetrahydropalmatine on dopaminergic system. *Sci Sin [B]* 1986; 29 : 1054
- 5 Jin GZ, Xu SX, Huang KX. Effects of *l*-tetrahydropalmatine and its analogues on dopaminergic system. *Chin J Physiol Sci* 1986; 2 : 285
- 6 Xu SX, Jin GZ, Yu LP, Liu GX, Lu WW, Fang SD. Brain dopamine depleted by *d*-tetrahydropalmatine. *Acta Pharmacol Sin* 1987; 8 : 207
- 7 Huang KX, Fang SD, Jin GZ, Dong XW. Fluorescence histochemical evidence for dopamine depletion in nigrostriatal system by *d*-tetrahydropalmatine. *Chin J Physiol Sci* 1988; 4 : 19
- 8 Gönön F, Buda M, Pujol JF. Treated carbon fibre electrodes for measuring catechols and ascorbic acid. In: Marsden CA, ed. *Measurement of neurotransmitter release in vivo*. NY: John Wiley & Sons Ltd, 1984: 153-71
- 9 Gönön FG. In vivo electrochemical monitoring of

- dopamine release. In: Justice JB Jr, ed. *Voltammetry in the neurosciences*. Clifton: The Humana Press, 1987: 163-83
- 10 Paxinos G, Watson C. *The rat brain in stereotaxic coordinates*. Sydney: Academic Press, 1982
  - 11 Gonon FG. Control of dopamine release by dopamine receptors and by impulse flow as studied by *in vivo* voltammetry. *Ann NY Acad Sci* 1986; 473 : 160
  - 12 Gonon FG, Buda MJ. Regulation of dopamine release by impulse flow and by autoreceptors as studied by *in vivo* voltammetry in the rat striatum. *Neuroscience* 1985; 14 : 765
  - 13 Marcenac F, Jin GZ, Gonon F. Effect of *l*-tetrahydropalmatine on dopamine release and metabolism in the rat striatum. *Psychopharmacology* 1986; 89 : 89
  - 14 Wolf ME, Roth RH. Dopamine autoreceptors. In: Creese I, Fraser CM, eds. *Dopamine receptors*. NY: Alan R. Liss, 1987: 45-96. (Venter JC, Harrison LC, eds. *Receptor biochemistry and methodology*; vol 8)
  - 15 Jin GZ, Huang KX, Le WD, Xu SX. Structure-activity relationship of tetrahydroprotoberberines on central dopamine receptors: (-)-Stepholidine — a new antagonist of dopamine receptors. In: Beart PM, Woodruff GN, Jackson DM, eds. *Pharmacology and functional regulation of dopaminergic neurons*. London: Macmillan Press, 1988: 43-5

中国药理学报 *Acta Pharmacologica Sinica* 1991 Jan; 12 (1) : 36-39

## Electrophysiological effects of *m*-nisoldipine and nisoldipine on pacemaker cells in sinoatrial node of rabbits

AN Rui-Hai, HE Rui-Rong (*Department of Physiology, Institute of Basic Medicine, Hebei Medical College, Shijiazhuang 050017, China*)

**ABSTRACT** The effects of *m*-nisoldipine (*m*-Nis) and nisoldipine (Nis) on the electrical activity of pacemaker cells in sinoatrial node (SAN) of rabbit were studied using intracellular microelectrodes. The results: APA and  $V_{max}$  in SAN pacemaker cells were markedly reduced by *m*-Nis and Nis. The inhibitory effects of Nis on APA and  $V_{max}$  were greater than those of the *m*-Nis. Elevation of  $Ca^{2+}$  concentration in the perfusate partially antagonized the inhibitory actions of *m*-Nis and Nis. VDD of SAN pacemaker cells were reduced by *m*-Nis. The change of RPF was not consistent with that of VDD. CSRT was prolonged by *m*-Nis and Nis in a dose-dependent manner. The inhibitory effects of Nis on SAN pacemaker cells were greater than that of the *m*-Nis. Both MDP and  $APD_{50}$  were not affected by *m*-Nis and Nis.

**KEY WORDS** *m*-nisoldipine; nisoldipine; micro-electrodes; sinoatrial node; action potentials;

electrophysiology

*m*-Nis, a new dihydropyridine calcium channel blocker<sup>(1)</sup>, remarkably affected action potentials (AP) in normal and partially depolarized papillary muscles of guinea pig, through its blocking action on voltage-dependent  $Ca^{2+}$  channels<sup>(2)</sup>. *m*-Nis also showed inhibitory effects on ischemic arrhythmias in rats<sup>(3)</sup>. However, the electro-physiological effects of *m*-Nis on pacemaker cells in sinoatrial node (SAN) have not yet been studied. In this article, the effects of *m*-Nis and Nis on transmembrane potentials of pacemaker cells and corrected SA recovery time (CSRT) in SAN of rabbits were studied with intracellular microelectrodes.

### MATERIALS AND METHODS

Rabbits weighing  $2.2 \pm 0.4$  kg (both sexes) were stunned by heavy blow on the