

## 2-[对-(二甲氨基)苯乙烯]碘化甲基吡啶对大鼠房室结传导及不应期的影响<sup>1</sup>

孙 兰、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 conduction and refractory period of atrioventricular node in rat<sup>1</sup>**

SUN Lan, 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 rat ECG and HBE were studied. The P-R and R-R intervals of ECG were lengthened 40.3 % and 115.4 % respectively, after iv injection of DSPM 2 mg/kg. DSPM (1.5 and 2 mg/kg) affected the A-H interval in a dose-dependent manner with no change in the H-V interval of HBE. DSPM 0.5  $\mu\text{mol/L}$  lengthened the A-H interval of isolated perfused hearts in frequency-dependent manner, with greater prolongation at higher frequency. The effect of verapamil on the A-H interval was less than that of DSPM. Propranolol had no effect on the frequency-dependent delay of atrioventricular node. DSPM 0.5  $\mu\text{mol/L}$  lengthened the functional and effective refractory periods of atrioventricular node by 26.8 % and 31 % respectively. These phenomena support that DSPM may be a calcium antagonist.

**KEY WORDS** pyridines; electrocardiography; atrioventricular node; bundle of His; verapamil; propranolol

**提要** 用心电图、希氏束电图及外刺激方法研究 2-[对-(二甲氨基)苯乙烯]碘化甲基吡啶(DSPM)对大鼠房室结功能的影响。发现 DSPM 2 mg/kg 使 P-R 及 R-R 间期分别延长 40.3 % 和 115.4 %, 而对 QRS 波无影响。延长 A-H 间期, 作用呈剂量和频率依赖性。对 H-V 间期无影响。DSPM 0.5  $\mu\text{mol/L}$  灌流使房室结不应期延长。提示 DSPM 通过房室结细胞慢通道发挥作用。

Received 1989 Oct 27 Accepted 1990 Jul 12

<sup>1</sup>Project supported by the Science Fund of the Chinese Academy of sciences, No. 850605

**关键词** 吡啶类; 心电图记录术; 房室结; 希氏束; 维拉帕米; 普萘洛尔

2-[对-(二甲氨基)苯乙烯]碘化甲基吡啶(2-[*p*-(dimethylamino)styryl]pyridine methiodide, DSPM)系吡啶衍生物。我室发现 DSPM 具有显著的心率减慢和房室传导延迟作用, 对室内传导无影响, 拮抗 Iso 的正性频率及传导作用<sup>(1)</sup>; 降低窦房结优势起搏细胞 SP<sub>4</sub>, V<sub>max</sub> 和 APA, 延长 SCL 和 APD<sub>90</sub><sup>(2)</sup>; 降低豚鼠除极乳头状肌细胞 AP 之 V<sub>max</sub> 和 V<sub>max</sub><sup>(3)</sup>; DSPM 与阿托品无对抗作用(未发表资料)。提示 DSPM 可能为一钙拮抗剂。本文旨在用心电图、希氏束电图及外刺激技术, 研究 DSPM 对大鼠房室结传导及不应期的影响。

### MATERIALS

Wistar 大鼠, ♀♂ 兼用, 本院动物房提供。DSPM, 上海试剂总厂产; 维拉帕米(verapamil, Ver), 芬兰 ORION 产; 普萘洛尔(propranolol, Pro), 北京制药厂产。

LMS-2B 二导生理记录仪(成都仪器厂), DCQ-2 型电子刺激器(蚌埠无线电二厂), ACTC-201 型叠加仪(日本光电公司)。

实验数据用 *t* 检验方法处理。

### METHODS AND RESULTS

**DSPM 和 Ver 对大鼠心电图的影响** 大鼠 12 只, 体重 351 ± SD 45 g, ip 乌拉坦 0.8 g/kg 麻醉, 稳定 30 min 后, 记录体表心电图, 分别给予下列药物, 比较给药后心电图变化情况。

Ver 组 舌下 iv Ver 2 mg/kg, 给药后立即显效, 4.5 min 后 P-R 间期延长达最大

值, 延长  $25 \pm 12\%$  ( $P < 0.01$ ), 于给药后 2 h 恢复正常. 给药后 9 min HR 减慢达高峰, R-R 间期延长为  $38 \pm 9\%$  ( $P < 0.01$ ), 于给药后 4 h 恢复.

**DSPM 组** iv DSPM 2 mg/kg, 给药后 5 min 开始出现作用, 于给药后 1 h P-R 间期延长达峰值, 延长  $40 \pm 19\%$  ( $P < 0.01$ ), 其延长值是 Ver 组的 1.6 倍, 作用维持时间是 Ver 组的 4.8 倍. 给药后 50 min R-R 间期延长达峰值, 延长  $115 \pm 24\%$  ( $P < 0.01$ ), 其延长值是 Ver 组的 3 倍, 作用维持时间是 Ver 组的 2.8 倍.

各组 QRS 波给药前后无变化.

**DSPM 和 Ver 对大鼠希氏束电图(HBE)的影响**

**1 DSPM 对大鼠体表 HBE 的影响** 大鼠 12 只, 体重  $270 \pm SD 50g$ , 麻醉后将标准 II 导联及胸导联  $V_3$  之心电讯号经前置放大器放大, 输入叠加仪示波器上、下线, 用 R 波触发同步法对  $V_3$  导联输入之心电讯号进行 99 次叠加, 实验结果照相记录, 在放大机下进行测量, 分别给予下列剂量的 DSPM, 比较 HBE 变化情况.

**1.1 1.5 mg/kg 组** 给药前 A-H 间期为  $27 \pm 3 ms$ , H-V 间期为  $21 \pm 3 ms$ , 给药后 55 min 作用达高峰, A-H 间期延长  $27 \pm 8\%$  ( $P < 0.01$ ), H-V 间期无明显变化, 于给药后 3 h A-H 间期恢复给药前水平.

**1.2 2 mg/kg 组** 给药前 A-H 间期为  $30 \pm 1 ms$ , H-V 间期为  $24 \pm 4 ms$ , 给药后 1.7 h 作用达高峰, A-H 间期延长  $73 \pm 4\%$  ( $P < 0.01$ ), 是 1.5 mg/kg 组延长值的 3 倍, 其作用维持时间是 1.5 mg/kg 组的 2.7 倍, H-V 间期无明显变化 ( $25 \pm 4 ms$ ,  $P > 0.05$ ). 于给药后 3 h A-H 间期恢复用药前水平.

**2 DSPM 和 Ver 对大鼠离体心脏 HBE 的影响** 大鼠 12 只, 按 Langendorff 法灌流

心脏, 改良台氏液经鼓泡式氧合器<sup>(4)</sup>后灌流 8-10 ml/min. 将自制记录电极分别置于主动脉根部靠近右心房处及右心房右侧, 记录 HBE<sup>(5)</sup>, 分别给予 DSPM 或 Ver  $0.5 \mu mol/L$  改良台氏液 1 h, 结果可见, DSPM 组给药后 A-H 间期较 Ver 组明显延长, 两组 H-V 间期均无明显变化.

**Tab 1. Effects of 2-[ $\beta$ -(dimethylamino)styryl]pyridine methiodide (DSPM)  $0.5 \mu mol/L$  and verapamil (Ver)  $0.5 \mu mol/L$  on isolated rat heart His-bundle electrogram (HBE).  $n=6$ ,  $\bar{x} \pm SD$ . \* $P > 0.05$ , \*\* $P < 0.05$ , \*\*\* $P < 0.01$  vs before drug.**

	A-A (ms)	A-H (ms)	H-V (ms)
<b>DSPM</b>			
Before	$366 \pm 62$	$38 \pm 8$	$21 \pm 3$
After	$505 \pm 175^{***}$	$49 \pm 8^{***}$	$21 \pm 2^*$
<b>Ver</b>			
Before	$348 \pm 53$	$34 \pm 4$	$22 \pm 3$
After	$438 \pm 101^{***}$	$39 \pm 2^{**}$	$22 \pm 3^*$

**DSPM 对大鼠离体心脏不应期的影响** 大鼠 12 只, 体重  $313 \pm SD 61g$ , 按上法放置记录电极, 记录 HBE. 刺激电极置于右心耳表面.

不应期测定采用外刺激技术<sup>(6-8)</sup>. 刺激器 1 提供由 8 个连续脉冲组成的基础刺激  $S_1$ , 以能夺获心房的最低频率起搏心脏, 周期为  $S_1S_1$ . 刺激器 2 提供期前刺激  $S_2$ , 第 8 个  $S_1$  与  $S_2$  之间为联律时间  $S_1S_2$ . 在  $S_1S_1$  选定条件下, 从舒张晚期开始,  $S_1S_2$  以 20 ms 的量递减, 回扫心房周期, 直至  $S_2$  不再使心房兴奋为止. 刺激脉冲宽度为 2 ms, 刺激强度为 6-7 V.  $A_1, H_1, V_1$  分别代表  $S_1$  刺激下心房、希氏束和心室的电活动;  $A_2, H_2, V_2$  则分别代表  $S_2$  刺激下上述各处的电活动. 心房有效不应期(effective refractory period, ERP):  $S_2$  不能引起心房兴奋的最长  $S_1S_2$  间隔; 心房功能不应期(functional refractory period, FRP): 直接刺激心房所获得最小  $A_1A_2$  间隔; 房室结有

效不应期:  $A_2$  不能通过房室结的最长  $A_1A_2$  间隔; 房室结功能不应期: 心房兴奋通过房室传结至希氏束所获得最小  $H_1H_2$  间隔。

空白对照组 离体心脏平衡 30 min 后记录 HBE. 继续灌流 1 h, 观察 A-A, A-H 及 H-V 间期无变化, 测得不应期值见 Tab 2.

DSPM 组 离体心脏平衡后灌流 DSPM  $0.5 \mu\text{mol/L}$  1 h, 测 A-A 及 A-H 间期均延长(A-A 间期延长  $11 \pm 5\%$ , A-H 间期延长  $20 \pm 3\%$ ,  $P$  均  $< 0.01$ ). H-V 间期无明显变化, 表明 DSPM 已经起效. 由 Tab 2 可见, 与对照组相比, 心房 ERP 延长  $17 \pm 7\%$ ; FRP 延长  $19 \pm 8\%$ ; 房室结 ERP 延长  $25 \pm 13\%$ , FRP 延长  $24 \pm 9\%$ .

Tab 2. Effects of DSPM  $0.5 \mu\text{mol/L}$  on effective and functional refractory periods (ERP and FRP) of isolated heart of rat.  $n=6$ ,  $\bar{x} \pm \text{SD}$ . \*\* $P < 0.05$ , \*\*\* $P < 0.01$  vs normal control.

	Atrium		Atrioventricular node	
	ERP(ms)	FRP(ms)	ERP(ms)	FRP(ms)
Control	$125 \pm 24$	$135 \pm 23$	$120 \pm 21$	$149 \pm 16$
DSPM	$155 \pm 8^{***}$	$169 \pm 6^*$	$157 \pm 11^{***}$	$189 \pm 13^{**}$

DSPM, Ver 及 Pro 对房室结频率依赖性传导延迟的影响 大鼠 24 只, 体重  $328 \pm \text{SD}$  54g, 按上法灌流及放置记录电极和刺激电极, 刺激频率以刚夺获心房的最低整数频率开始, 每次增加 1 Hz, 直至恰好低于出现文氏现象的频率<sup>(8)</sup>, 记录不同频率下 HBE 变化 (Fig 1). 由 Fig 1 可见, 随着刺激频率的增加, 各组 A-H 间期都进行性增加, 相同频率下, Pro 组与对照组相比, A-H 间期变化  $P$  均  $> 0.05$ , Ver 组, 从 3Hz 到 5Hz, A-H 间期分别增加  $7 \pm 8 \text{ ms}$  ( $P > 0.05$ ),  $9 \pm 9 \text{ ms}$ , ( $P < 0.05$ ) 和  $16 \pm 10 \text{ ms}$  ( $P < 0.01$ ). DSPM 组, A-H 间期分别增加  $12 \pm 10 \text{ ms}$  ( $P < 0.05$ ),  $23 \pm 13 \text{ ms}$  ( $P < 0.01$ ) 和  $26 \pm 13 \text{ ms}$  ( $P < 0.01$ ). 表明 Ver 和 DSPM 均能明显加强房室结的频率依赖性传导延迟, 且 DSPM 作用较 Ver 强.

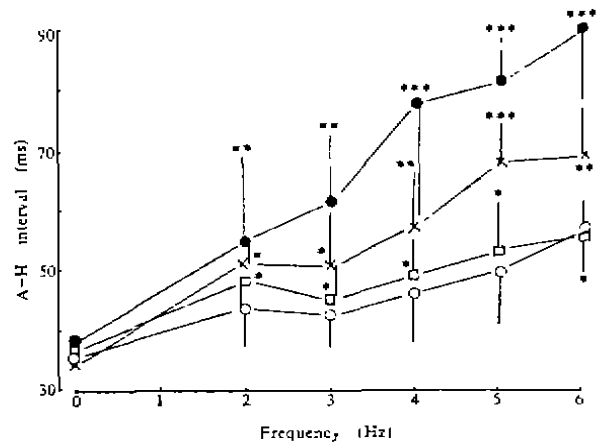


Fig 1. Effects of DSPM (●), Ver (x) and propranolol (Pro, □) on intervals of HBE in isolated perfused rat hearts after DSPM, Ver or Pro  $0.5 \mu\text{mol/L}$  perfusing for 1 h.  $n=6$ ,  $\bar{x} \pm \text{SD}$ . \* $P > 0.05$ , \*\* $P < 0.05$ , \*\*\* $P < 0.01$  vs control(O).

### DISCUSSION

相同剂量的 DSPM 对大鼠窦房结、房室结的抑制作用均较 Ver 强, 作用维持时间也较长, 与小鼠结果<sup>(1)</sup>相似. 本实验中, Ver 使 A-H 间期延长, 对 H-V 间期无影响. 与 Mangiardi 等人结果<sup>(9)</sup>相似; DSPM 对 HBE 的作用与 Ver 一致. 表明 DSPM 作用于房室结, 对希-浦氏系统无影响. DSPM 两组剂量相差仅  $0.5 \text{ mg/kg}$ , 但  $2 \text{ mg/kg}$  组较  $1.5 \text{ mg/kg}$  组作用明显增强, 表明 DSPM 的作用具有显著的剂量依赖性.

房室结的 FRP, ERP 分别反映远结细胞 (包括 NH 和 H 细胞) 以及 AH 细胞的再激活限度 (reactivation limit)<sup>(10)</sup>. 提示 DSPM 作用于结细胞 (AN, NH, H 细胞), 引起不应期延长.

房室结频率依赖性传导延迟发生于 N 细胞<sup>(11)</sup>, N 细胞  $I_{Ca}$  随频率的增加进行性失活. Ver 与 DSPM 均加强结的频率依赖性传导延迟. 传导上的频率依赖性改变在程度上与  $I_{Ca}$  的频率依赖性改变相一致<sup>(12)</sup>. 提示 DSPM