

关附甲素对豚鼠心室乳头状肌动作电位的电生理效应

周礼明、徐济民、陈祥华、解玉水 (上海第二医科大学附属第九人民医院内科, 上海 200011, 中国)

Electrophysiological effects of guan-fu base A on action potentials of guinea pig ventricular papillary muscles

ZHOU Li-Ming, XU Ji-Min, CHEN Xiang-Hua, XIE Yu-Shui

(Department of Medicine, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Second Medical University, Shanghai 200011, China)

ABSTRACT Guan-fu base A (GA), an alkaloid first isolated in China, $50 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ decreased the action potential amplitude and the maximal rate of depolarization (V_{\max}) of guinea pig papillary muscles *in vitro*. GA shortened the action potential period at 90% repolarization (APD_{90}) without significant effect on the effective refractory period (ERP), resulting in an increased ERP/ APD_{90} ratio. GA $50 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ also slowed the conduction speed. The inhibiting effect of GA on V_{\max} showed frequency- and potential-dependent manners.

KEY WORDS guan-fu base A; papillary muscles; membrane potentials; action potentials; anti-arrhythmia agents

摘要 关附甲素(GA) $50 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 使离体豚鼠乳头状肌动作电位(AP)幅值和最大除极速率(V_{\max})下降, AP复极至 90%时程(APD_{90})缩短, 对有效不应期(ERP)无显著影响, 导致 ERP/ APD_{90} 比值增大, GA 降低乳头状肌兴奋性, 减慢传导速度, 对 V_{\max} 的抑制具有频率和电位依赖性。

关键词 关附甲素; 乳头状肌; 膜电位; 动作电位; 抗心律失常药

关附甲素(guan-fu base A, GA)是我国首次从关白附子中提取的一种生物碱⁽¹⁾。它能显著降低氯化钙引起的大鼠室颤发生率和死亡率, 对抗乌头碱引起的心律失常⁽²⁾, 抑制犬心浦氏纤维动作电位(AP)的最大除极速率(V_{\max})⁽³⁾。

本文以细胞内微电极技术观察 GA 对豚鼠心室乳头状肌快反应动作电位的电生理效应, 并探讨其抗心律失常作用的电生理基础。

MATERIALS AND METHODS

GA 由南京中国药科大学和中国科学院上海药物研究所提供, 批号 850581。

乳头状肌 AP 记录: 按文献⁽⁴⁾方法制备豚鼠心室乳头状肌离体灌流标本, 用 0.3 mm 不锈钢双电极经 TFZ-5 型隔离器输出 1 Hz 波宽为 0.5 ms 的方波驱动标本, 强度为阈电压的 1.5 倍。记录电极为充以 $\text{KCl } 3 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的玻管微电极, 电极电阻 10-25M Ω 。AP 讯号用银-氯化银电极引出经 VDF 微电极放大器放大 10 倍后输入 SS-1 数字式存储示波器下线, 另一路经微分后输入示波器上线, 在示波屏上拍照记录。各项指标, 除特别指出者, 均分别在用药前, 关附甲素 $50 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 灌注 30 min 及台氏液灌洗 60 min 后测定。

有效不应期(ERP)测定: 每 8 次基础刺激插入一个 S_2 , 其波宽与 S_1 相同, 强度为 S_1 的 2 倍。改变 S_2 与 S_1 的间矩, 以能引出一个达到或超过零电位的最小 S_1 - S_2 间距为 ERP。

频率依赖性效应的测定: 改变刺激频率从 0.1-5 Hz, 记录用药前后不同频率时稳态 V_{\max} 值, 并以刺激间隔时间为横坐标, 作出频率反应性曲线, 观察药物作用是否具有频率依赖性。

电位依赖性效应测定: 改变台氏液中 KCl 浓度, 以改变膜静息电位(RP), 使钠通道处于不同程度的失活状态, 记录用药前后不同 RP 时的 V_{\max} , 作出膜稳态失活曲线, 以使 V_{\max} 降至完全复极时的 50% 所对应的膜电位 $E_{0.5}$ 为指标, 观察药物对 V_{\max} 的抑制是

Received 1990 Mar 10

Accepted 1991 May 10

否具有电位依赖性。

每次实验均以电极稳定于同一细胞内作自身前后对照用配对 *t* 检验作统计分析。

RESULTS

GA 对 AP 的作用 关附甲素对豚鼠乳头肌 RP 无明显影响, 使动作电位幅值(APA)下降, V_{max} 明显下降, AP 复极至 90%所需时间 APD_{90} 缩短。

Tab 1. Effects of guan-fu base A on electrophysiological parameters of action potentials of papillary muscles in guinea pigs. $n=8$, $\bar{x} \pm SD$. * $P > 0.05$, ** $P < 0.05$, * $P < 0.01$, vs before medication.**

	Before	GA 50 mg · L ⁻¹ (30 min)	Washout (60 min)
APA, mV	118 ± 4	110.5 ± 2.3***	116 ± 3*
RP, -mV	89.5 ± 1.8	89.5 ± 2.6*	88.8 ± 2.4*
APD ₉₀ , ms	140 ± 17	120 ± 16**	146 ± 22*
ERP, ms	147 ± 14	140 ± 18*	155 ± 20*
ERP/APD ₉₀	1.06 ± 0.07	1.15 ± 0.03***	1.07 ± 0.06*
V_{max} , V · s ⁻¹	278 ± 58	150 ± 31***	244 ± 39**
Δt , ms	5.5 ± 1.8	7.8 ± 2.9**	6 ± 4*

GA 对 ERP 及传导的影响 GA 对 ERP 无显著影响, 因 APD_{90} 缩短而使 ERP/APD₉₀ 增大, 相对延长了 ERP. Δt 为刺激伪迹至 AP 零相起点所需时间. 用药后 Δt 明显延长, 表明该药减慢传导速度。

GA 对心肌兴奋性影响 GA 使强度-时间曲线明显右移. 波宽 10 ms 时用药前后阈值分别为 $0.66 \pm 0.44V$ 和 $0.94 \pm 0.55V$ ($n=7$, $P < 0.01$). 表明该药对豚鼠乳头状肌兴奋性具有明显的抑制作用(Fig 1)。

频率依赖性效应 在 0.1-5 Hz 范围内, 用药后 V_{max} 呈进行性下降. 用药前 5 Hz 与 0.1 Hz 的 V_{max} 比值为 0.85 ± 0.05 , 用药后降为 0.59 ± 0.10 ($n=5$, $P < 0.01$). 5 Hz 时的 V_{max} 为用药前的 48.3%, 显示明显的频率依

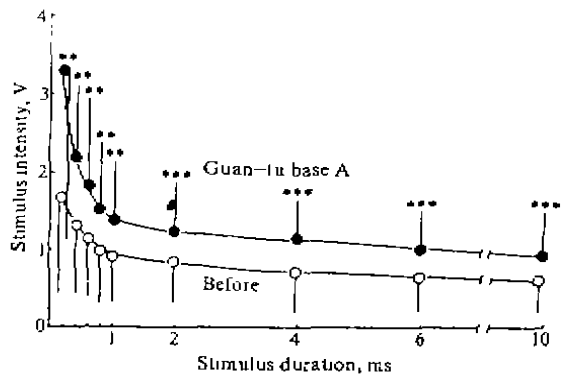


Fig 1. Effect of guan-fu base A 50 mg · L⁻¹ on excitability of papillary muscles in guinea pigs. $n=7$, $\bar{x} \pm SD$. ** $P < 0.05$, * $P < 0.01$, vs before medication.**

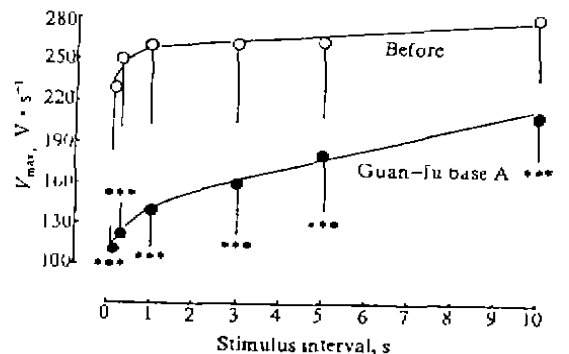


Fig 2. Frequency-dependent effect of guan-fu base A 50 mg · L⁻¹ on V_{max} of action potentials in guinea pig ventricular papillary muscles. $n=5$, $\bar{x} \pm SD$. * $P < 0.01$, vs before medication.**

赖性抑制(Fig 2)。

电位依赖性效应 GA 在不同 RP 水平时对 V_{max} 都有抑制作用, 且随着膜电位的去极化而增强, 使膜稳态失活曲线移向极化方向, $E_{0.5}$ 从用药前的 -67.6 ± 2.97 mV 移至 -72.4 ± 3.36 mV ($n=5$, $P < 0.01$). 表明关附甲素对 V_{max} 的抑制具有电位依赖性(Fig 3)。

DISCUSSION

对快反应动作电位 V_{max} 的抑制是 I 类抗心律失常药物的共同特点. 本文结果与文

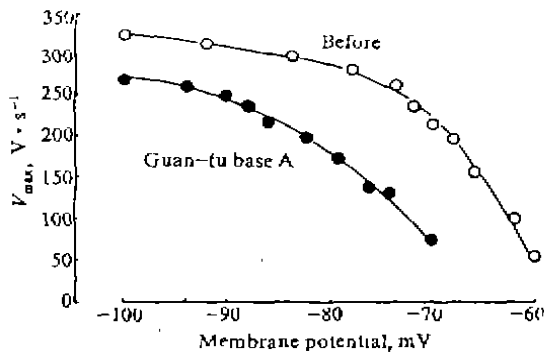


Fig 3. A typical example demonstrated the potential-dependent inhibiting effect of guan-fu base A $50 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ on V_{max} of a papillary muscle in a guinea pig, which shifted the membrane steady-state inactivation curve to the hyperpolarized direction.

献⁽³⁾一致，表明 GA 具有肯定的快钠通道阻滞作用。GA 对心肌兴奋性的抑制可能由于药物的阻滞使膜上可兴奋钠通道数目减少，从而需更大的去极化刺激才能引起可扩布 AP。根据 AP 传播的局部电流学说， V_{max} 的下降必然导致兴奋传导的减慢。

ERP 反映了钠通道的恢复过程，ERP 在用药前后无显著变化，可能提示该药对钠通道的恢复无显著影响。与文献⁽³⁾不同，本实验观察到 APD_{90} 用药后缩短，是否与动物种属和组织类型的差异有关，有待证实。但 $\text{ERP} / \text{APD}_{90}$ 增大，显然有利于抑制过早激动和折返。

GA 对 V_{max} 的抑制具有频率和电位依赖性，表明该药具有与 I 类抗心律失常药物相似

的药效动力学特点，即主要在通道的开放状态与之结合，频率加快时抑制效应亦随之增强。通道处于失活状态时，药物的解离明显慢于静息状态，因此对部分去极化的心肌具有更强的抑制作用⁽⁵⁾。

本实验结果提示，GA 的抗心律失常作用，不仅可能与其降低心肌兴奋性和相对延长 ERP 有关，而且由于其对 V_{max} 的频率和电位依赖性抑制，可能对部分去极化的心肌和快速性心律失常具有选择性的抑制作用，值得进一步研究。

ACKNOWLEDGMENT 本实验得到上海第二医科大学生理教研室徐有秋教授的指导。

REFERENCES

- 1 Liu JH, Wang HC, Gao YL, Zhu RH. Studies on *Aconitum* spp.— XVI. New alkaloids from guanbaifuzi (*Aconitum coreanum*). *Chin Trad Herb Drugs* 1981; 12(3): 1
- 2 Chen WZ, Dong YL, Zhang YF, Ding GS. Anti-arrhythmic effects of guan-fu base A. *Acta Pharmacol Sin* 1983; 4: 247
- 3 Zhang L, Gu PK, Zhao WB, et al. Effect of guan-fu base A on action potential of canine Purkinje fibers. *Acta Pharmacol Sin* 1986; 7: 234
- 4 Xu YQ, Liu YM, Mei YA, Gao RB, Xu JM. Electrophysiological effects of propafenone on fast response action potential of papillary muscle of guinea pig. *Acta Pharmacol Sin* 1985; 6: 251
- 5 Hondeghem LM, Katzung BG. Antiarrhythmic agents: the modulated receptor mechanism of action of sodium and calcium channel-blocking drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1984; 24: 387