

DISCUSSION

以前的工作表明, Rhy 和 Isorhy 均具有明显的降压及负性频率作用, 且在引起大致相同降压效应时 Rhy 的剂量比 Isorhy 大 5-10 倍^(1,2,4,5). 本研究也发现, 在相同实验条件下, 明显低于 Rhy 剂量的 Isorhy 使犬的血压降低更为显著而持久, 说明其降压作用强于 Rhy. 这一差异目前尚不能完全解释. Rhy 和 Isorhy 对 KCl 和去甲肾上腺素等所致离体血管平滑肌收缩的抑制强度相似⁽⁶⁾, 因此, 二者在降压效应上的差异似与它们对血管的直接抑制作用无关.

虽然 Rhy 及 Isorhy 在降压的同时因 CBF 降低而减少心肌氧供, 但二者的负性频率作用有利于减少心肌氧耗而保持心肌氧代谢的平衡. 本研究结果与文献^(1,2)根据动力学推测的心肌氧耗参数的变化一致. 在未开胸犬, 低于 Rhy 剂量的 Isorhy 在明显降压的同时对 RBF 无明显影响是其作为降压药时优于 Rhy 的另一特点. Isorhy 降低 JBF 而 Rhy 对此影响不大, 可能与后者所用剂量降压效应有限, 以致对脑的灌注压影响不大有关. 在不引起

血压持续下降的剂量下 Rhy 的负性频率作用仍很明显, 提示 Rhy 在抗心律失常方面较之降压作用更值得研究.

ACKNOWLEDGMENT 黄燮南副教授提供宝贵意见

REFERENCES

- 1 Zhang W, Liu GX. Effects of rhynchophylline on myocardial contractility in anesthetized dogs and cats. *Acta Pharmacol Sin* 1986; 7 : 426-8.
- 2 Shi JS, Liu GX, Wu Q, Zhang W, Huang XN. Hypotensive and hemodynamic effects of isorhynchophylline in conscious rats and anesthetized dogs. *Chin J Pharmacol Toxicol* 1989; 3 : 205-11.
- 3 Ishibashi T, Nakazawa M, Imai S. Effect of MCT-176, a new calcium channel blocker, on large and small coronary arteries in dogs. *Cardiovasc Res* 1989; 23 : 295-302.
- 4 Shi JS, Wu Q, Liu GX. Effect of uncaria alkali on the bloodflow dynamic of clear headed rat. *Guizhou Yiyao* 1989; 13 : 72-3.
- 5 Chang TH, Li HT, Li M, Wang YF, Wu L, Li DH. Hypotensive action of *Rhynchophylla* alkaloids and rhychophylline. *Zhonghua Yixue Zazhi* 1978; 58 : 408-11.
- 6 Shi JS, Wu Q, Liu GX. Effects of isorhynchophylline on isolated rabbit aortic strip. *Acta Acad Med Zunyi* 1990; 13 : 16-9.

BIBLID: ISSN 0253-9756 中国药理学报 *Acta Pharmacologica Sinica* 1992 Jan; 13 (1) : 38-41

河豚毒和维拉帕米对氯化铯所致猫在体心脏触发性活动的影响

谢来华, 解景田 (南开大学生物系生理学教研室, 天津 300071, 中国) R 965-1

Effects of tetrodotoxin and verapamil on triggered activities induced by cesium chloride in cat heart *in vivo*

XIE Lai-Hua, XIE Jing-Tian
(Division of Physiology, Department of Biology, Nankai University, Tianjin 300071, China)

ABSTRACT Cesium chloride (CsCl, 0.5 mmol ·

Received 1991 Jan 14

Accepted 1991 Jun 21

kg⁻¹, iv) decreased sinus rate, shortened monophasic action potential duration (MAPD), and induced early afterdepolarization (EAD) in cat heart *in vivo*. Tetrodotoxin (TTX, 8 μg · kg⁻¹, iv) suppressed the prolonged MAPD. TTX and verapamil (Ver, 0.5 mg · kg⁻¹, iv) decreased the EAD amplitude and suppressed the sustained ventricular tachycardia induced by repeated injection of CsCl. These results suggested that the normal inward sodium "window" current and slow inward current (I_o) carried by

calcium or sodium appear to be essential for the occurrence of EAD and triggered arrhythmia if repolarization outward potassium current are blocked.

KEY WORDS tetrodotoxin; verapamil; cesium; electrophysiology; arrhythmia; heart

提要 氯化铯(CsCl $0.5 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1}$, iv)使猫窦性心率降低, 单相动作电位间期(MAPD)延长, 并诱发早期后去极化(EAD). 河豚毒($8 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$, iv)可对抗 CsCl 延长 MAPD 的作用, 河豚毒和维拉帕米($0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, iv)还可降低 EAD 振幅, 抑制持续性室速的发生. 提示, 在复极化期间外向 K^+ 电流被抑制的条件下, 正常的内向 Na^+ 窗流和 I_{to} 是产生 EAD 和触发性心律失常的基础.

关键词 河豚毒; 维拉帕米; 铯; 电生理; 心律失常; 心脏

氯化铯

氯化铯(CsCl)可引起离体心肌纤维和在体心脏的早期后去极化(early afterdepolarization, EAD)及触发性心律失常^[1,2]. 关于 EAD 的产生机制, 目前有多种观点, 但其更为精确的机制仍不清楚^[3]. 本文应用接触电极记录单相动作电位(monophasic action potential, MAP)的方法, 研究了通道阻滞剂河豚毒(TTX)和维拉帕米(Ver)对 CsCl 所致触发性活动的影响, 从在体心脏的水平出发, 初步分析其形成机制, 并为临床触发性心律失常治疗药物的筛选提供方法及实验基础.

METHODS

TTX (河北水产所), Ver (北京制药厂), CsCl (上海试剂一厂).

家猫 29 只, ♀♂ 不拘, 体重 $2.7 \pm s 0.3 \text{ kg}$. 耳缘 iv urethan $1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 麻醉, 由颈总静脉插入 FRANZTM 接触电极导管, 记录右心室内膜 MAP^[4]. 信号经 MEZ-8201 微电极放大器放大, 以 XDH-2 型心电图机记录 II 导心电图(ECG II), ECG II 同时由前级输出, 与 MAP 同是输入 DOCTOR-851 微机超级记忆系统(南京医学院研制), 进行信号记录、

测量及作图. 数据分析采用组间 t 检验.

将猫分三组, 股静脉 iv 如下试剂: 1) 10 s 内匀速注入 TTX $8 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ($n=11$); 2) 5 min 内缓慢, 均速 iv Ver $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ($n=10$); 3) 等量生理盐水($n=8$)作对照组. 三组均在 iv 后 1 min 开始股静脉 iv CsCl $0.5 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1}$ 比较 10 s, 30 s, 1, 3, 5, 10 min 后三组间 MAP 和 EAD 的区别. 每隔 15 min 后 iv CsCl $0.5 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1}$, 至发生持续性室速(30 s)为止. 比较各组致持续性室速的 CsCl 阈积累剂量.

RESULTS

CsCl 对在体心脏电活动的影响 对照组中的结果表明, CsCl 可极度减慢窦性心率, iv 后 30 s 至 1 min 降至最低值, 10 min 可稍有恢复. 在各记录时间, 50%和 90%的 MAP 间期(MAPD₅₀)和(MAPD₉₀)均延长(Tab 1). 与此相应, ECG II 中 QT 间期延长, iv 后 10 s 左右, 在 MAP 3 相中晚期产生 EAD, 发生时相类似于高膜电位型, 形态多为平台形, 其振幅在 30 s 时最高, 为 $7.6 \pm 3.4 \text{ mV}$, 占 MAP 振幅(MAPA)的 $29.8 \pm 7.3\%$ (Fig 1). CsCl 的单次或重复 iv 可导致由 EAD 诱发的持续性室速, 致持续性室速的阈积累剂量为 $0.87 \pm 0.34 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1}$ ($n=8$).

TTX 和 Ver 对 CsCl 所致心率和 MAPD 改变的影响 单纯 iv TTX 后, 其心率为 $157 \pm 34 \text{ bpm}$, 与对照组($146 \pm 34 \text{ bpm}$)无显著区别. 而 iv Ver 则使心率降低至 $108 \pm 16 \text{ bpm}$. 在 iv CsCl 后, 三组心率均同等程度地显著降低, 在 30 s 至 1 min 时降到最低值, 其后有所回升. 三组间无显著区别, 与对照组比较, $P > 0.05$ (Tab 1).

与降低心率相对应, 单纯 Ver 可使 MAPD₅₀ 和 MAPD₉₀ 增加, 但 iv CsCl 后, Ver 组的 MAPD₅₀ 和 MAPD₉₀ 则发生与对照组同等程度的增加($P > 0.05$ vs control).

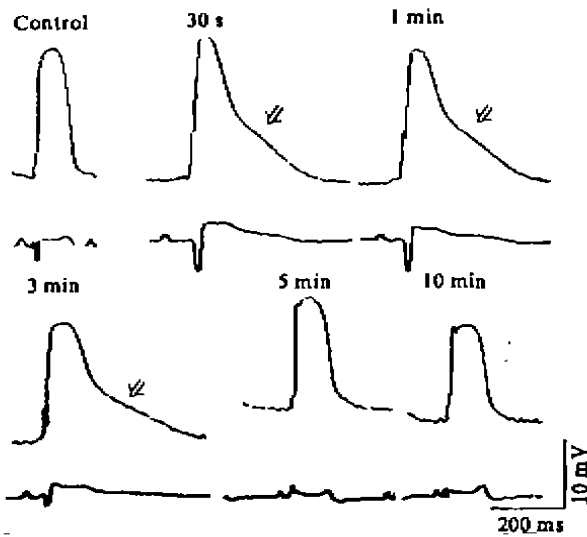


Fig 1. Effect of iv CsCl $0.5 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1}$ on MAP and ECG in cat heart. Arrows show early after-depolarization.

单纯 TTX 并不能使 MAPD 发生变化, 但 TTX 组动物在注射 CsCl 后, 其 MAPD_{50} 和 MAPD_{90} 虽然也发生延长, 但其程度要较对照组为低 (Tab 1), 即提示 TTX 有对抗 CsCl

延长 MAPD 的作用。

TTX 和 Ver 对 CsCl 所致 EAD 和触发性心律失常的影响 TTX 可使 EAD 的振幅较对照组有所降低, 在 iv CsCl 后 30 s 时 $P < 0.05$, 1, 5 min 时, $P < 0.01$. TTX 组致持续性室速的 CsCl 阈积累剂量为 $1.54 \pm 0.66 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1}$, 明显高于对照组 ($P < 0.01$). Ver 组也使 EAD 振幅有一定程度降低, 在 iv CsCl 后 1, 3 min 时, $P < 0.05$, 5 min 时, $P < 0.01$. 致持续性室速的阈积累剂量为 $1.27 \pm 0.37 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1}$, 也较对照组为高 ($P < 0.05$). 上述结果提示, TTX 和 Ver 对 CsCl 所致触发性活动具有一定的对抗作用 (Fig 2).

DISCUSSION

TTX 和 Ver 不同程度地降低 CsCl 所致 EAD 的振幅, 二者虽未完全消除 EAD, 但 EAD 振幅的降低, 使其难以达到阈值, 从而使触发性室速难以发生, CsCl 阈积累剂量升高。

EAD 的发生分为两个时相, 首先发生 APD 的延长, 做为启动时相 (initiating phase), 在此复极延迟的基础上, 方能产生第

Tab 1. Effects of tetrodotoxin (TTX, $8 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$) and verapamil (Ver, $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) on iv CsCl ($0.5 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1}$)-induced changes of heart rate (HR), 50% and 90% monophasic action potential duration (MAPD_{50} and MAPD_{90}) in anesthetized cats. $\bar{x} \pm s$. * $P < 0.05$, ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$ vs before CsCl injection, $\bar{\bar{P}} > 0.05$, $\bar{\bar{\bar{P}}} < 0.05$, $\bar{\bar{\bar{\bar{P}}}} < 0.01$ vs control.

	Drug	n	Before	After CsCl injection					
				10 s	30 s	1 min	3 min	5 min	10 min
HR	control	8	148 ± 34	$73 \pm 31^{***}$	$59 \pm 29^{***}$	$63 \pm 28^{**}$	$65 \pm 30^{**}$	$88 \pm 65^{**}$	$98 \pm 35^{**}$
	TTX	11	$157 \pm 34^+$	$99 \pm 32^{***+}$	$61 \pm 31^{***+}$	$63 \pm 29^{***+}$	$64 \pm 18^{***+}$	$76 \pm 17^{***+}$	$90 \pm 30^{***+}$
	Ver	10	$108 \pm 16^{\bar{\bar{\bar{P}}}}$	$67 \pm 14^{***+}$	$58 \pm 12^{***+}$	$50 \pm 8^{***+}$	$53 \pm 9^{***+}$	$62 \pm 19^{***+}$	$83 \pm 22^{***+}$
MAPD_{50}	control	8	159 ± 22	$205 \pm 32^{**}$	$219 \pm 32^{**}$	$235 \pm 44^{**}$	$240 \pm 45^{**}$	$258 \pm 34^{**}$	$249 \pm 63^{**}$
	TTX	11	$162 \pm 19^+$	$170 \pm 22^{\bar{\bar{\bar{P}}}}$	$180 \pm 30^{\bar{\bar{\bar{P}}}}$	$200 \pm 32^{**}$	$228 \pm 47^{**}$	$213 \pm 33^{**+}$	$218 \pm 43^{**}$
	Ver	10	$195 \pm 27^{\bar{\bar{\bar{P}}}}$	$240 \pm 30^{**}$	$230 \pm 24^{**}$	$245 \pm 24^{***+}$	$253 \pm 41^{**}$	$233 \pm 31^{**}$	$226 \pm 43^{**}$
MAPD_{90}	control	8	198 ± 17	$404 \pm 146^{**}$	$504 \pm 164^{***}$	$553 \pm 151^{***}$	$464 \pm 136^{**}$	$348 \pm 78^{**}$	$389 \pm 75^{**}$
	TTX	11	$192 \pm 21^+$	$272 \pm 115^{***+}$	$436 \pm 134^{***}$	$404 \pm 104^{***+}$	$346 \pm 82^{***+}$	$256 \pm 50^{***+}$	$262 \pm 62^{***+}$
	Ver	10	$235 \pm 31^{\bar{\bar{\bar{P}}}}$	$34 \pm 86^{***}$	$445 \pm 69^{***}$	$457 \pm 86^{***}$	$390 \pm 81^{***}$	$299 \pm 49^{***}$	$275 \pm 51^{***}$

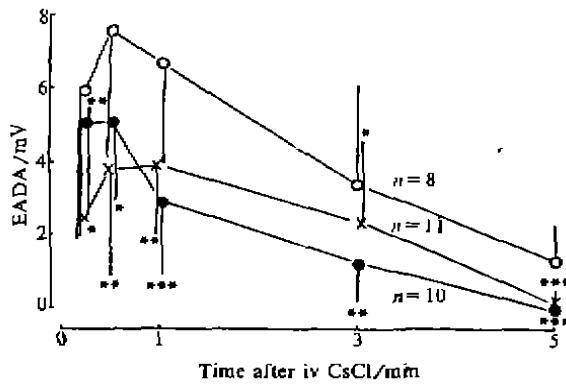


Fig 2. Effect of iv verapamil $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (●) and tetrodotoxin $8 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ (×) on early afterdepolarization amplitudes (EADA) induced by CsCl ($0.5 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1}$). * $P < 0.05$, ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$ vs control (○).

二个时相即去极化时相 (depolarization phase), 形成 EAD 并诱发心律失常⁽⁵⁾. CsCl 可延长 MAPD 和 QT 间期, 此即为 EAD 的发生奠定了基础, TTX 可对抗 CsCl 延长 MAPD 的作用, 由此可通过影响启动时相, 间接抑制 EAD 的发生, 而 Ver 无上述作用, 所以还应存在直接的作用机制, 即对去极化时相的影响.

一般认为, 凡能抑制复极化期间的外向电流或加强此期间的内向电流的因素, 均可导致 EAD 的发生^(6,7). 而 CsCl 可抑制内向整流流的 K^+ 外流⁽⁸⁾, 故此, 在内向电流仍然存在的条件下, 即可形成 EAD. TTX 可抑制内向的 Na^+ 窗流⁽⁷⁾. Ver 可抑制 Ca^{2+} , Na^+ 所携带的 I_{Na} ⁽⁹⁾. 由此, 二者可通过影响去极化时相, 直接抑制 EAD 和触发性心律失常的发生.

本实验应用接触电极方法从在体心脏水平证实 TTX 和 Ver 对 CsCl 所致触发性活动具有一定的对抗作用, 并提示外向 K^+ 电流, 内向 Na^+ 窗流和 I_{Na} 内流可能在触发性活动的形成中起一定作用. 前文报道, 接触电极压力

对 MAPA 有一定影响⁽¹⁰⁾, 而本实验未调整 MAPA 的初始大小, 故而使得其 EAD 振幅的离散度稍大, 此系本方法需改进一处.

REFERENCES

- 1 Damiano BP, Rosen MR. Effects of pacing on triggered activity induced by early afterdepolarizations. *Circulation* 1984; **69**: 1013-25.
- 2 Xie LH, Xie JT. Electrophysiological studies of afterdepolarizations and arrhythmias in the heart *in vivo*. *Acta Physiol Sin* 1991; **43**: 257-64.
- 3 January CT, Shorofsky S. Early afterdepolarization: Newer insights into cellular mechanisms. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1990; **1**: 161-9.
- 4 Franz MR. Long-term recording of monophasic action potentials from human endocardium. *Am J Cardiol* 1983; **51**: 1629-34.
- 5 January CT, Riddle JM, Salata JJ. A model for early afterdepolarizations: induction with the Ca^{2+} channel agonist Bay K 8644. *Circ Res* 1988; **62**: 563-78.
- 6 Bailie DS, Inoue H, Kaseda S, Ben-David J, Zipes DP. Magnesium suppression of early afterdepolarizations and ventricular tachyarrhythmias induced by cesium in dogs. *Circulation* 1988; **77**: 1395-402.
- 7 Kaseda S, Gilmour RF, Zipes DP. Depressant effect of magnesium on early afterdepolarizations and triggered activity induced by cesium, quinidine, and 4-aminopyridine in canine cardiac Purkinje fibers. *Am Heart J* 1989; **118**: 458-66.
- 8 Isenberg G. Cardiac Purkinje fibers: Cesium as a tool to block inward rectifying potassium currents. *Pflügers Arch* 1976; **365**: 99-106.
- 9 Rosen MR, Wit AL, Hoffman BF. Electrophysiology and pharmacology of cardiac arrhythmias. VI. Cardiac effects of verapamil. *Am Heart J* 1975; **89**: 665-73.
- 10 Xie JT, Xie LH, Bi X. The relation of the pressure and area of contact electrode to the formation process of monophasic action potentials of the heart. *Guangdon Bull Physiol* 1987; **4**: 57-63.