

- 1989; 5 : 158-61.
- 5 Li MY, Li DX. Effects of tetrahydroberberine on isolated rabbit aortic rings and on ⁴⁵Ca influx in isolated guinea pig *taenia coli* smooth muscle. *Chin J Pharmacol Toxicol* 1990; 4 : 184-6.
 - 6 Selye H, Bajusz E, Grasso S, Mendell P. Simple techniques for the surgical occlusion of coronary vessels in the rat. *Angiology* 1960; 11 : 398-407.
 - 7 Nachlas MM, Shnitka TK. Macroscopic identification of early myocardial infarcts by alterations in dehydrogenase activity. *Am J Pathol* 1963; 42 : 379-406.
 - 8 Xuan JC, Lin GD, Jin GZ, Chen Y. Relevance of stereo and quantum chemistry of four tetrahydroprotoberberines to their effects on dopamine receptors. *Acta Pharmacol Sin* 1988; 9 : 197-205.
 - 9 Weiss JL, Frederiksen JW, Weisfeldt ML. Hemodynamic determinants of the time-course of fall in canine left ventricular pressure. *J Clin Invest* 1976; 58 : 751-60.
 - 10 Li YX. Cardiac muscle mechanics in the evaluation of myocardial contractility. *Prog Physiol Sci* 1980; 11 : 212-9.
 - 11 Xiong ZL, Sun Z, Jin GZ, Chen Y. Influence of *l*-stepholidine on blood pressure and its relation to α -adrenoceptors. *Acta Pharmacol Sin* 1987; 8 : 497-501.

BIBLID: ISSN 0253-9756 中国药理学报 *Acta Pharmacologica Sinica* 1992 Mar; 13 (2) : 171-173

171-173

苯海索对豚鼠乳头状肌慢反应动作电位的影响

姜波、张青卿、可君 (河南医科大学药理教研室, 郑州 450052, 中国) R965.1

Effects of trihexyphenidyl on slow action potentials in guinea pig papillary muscles

JIANG Bo, ZHANG Gui-Qing, KE Jun (Department of Pharmacology, He-nan Medical University, Zhengzhou 450052, China)

ABSTRACT Effects of trihexyphenidyl (THP) were examined on the slow action-potentials (SAP) induced by isoproterenol (Iso), histamine (His), Bay k 8644 or tetrodotoxin (TTX), in guinea pig papillary muscles. THP 10, 50, and 100 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ depressed the maximal upstroke velocity (V_{max}) and the action potential amplitude (APA) of SAP. These effects were reversed partially by the elevation of the concentration of calcium from 2.0 to 5.6 $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$. The results suggest that THP can inhibit calcium inflow in myocardium.

KEY WORDS trihexyphenidyl; action potentials; papillary muscles; Bay k 8644; tetrodotoxin

Received 1990 Nov 5

Accepted 1991 Dec 13

摘要 苯海索(THP) 10, 50, 100 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 降低由异丙基肾上腺素(Iso)、组织胺(His)、Bay k 8644 和河豚毒素(TTX)诱发的离体豚鼠乳头状肌慢反应动作电位(SAP)的零相最大除极速率(V_{max})和动作电位振幅(APA)。提高灌流液中的 Ca^{2+} 浓度到 5.6 $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 可部分拮抗此作用。提示 THP 有阻滞心肌 Ca^{2+} 内流的作用。

关键词 苯海索; 动作电位; 乳头状肌; Bay k 8644; 河豚毒素

苯海索(trihexyphenidyl, THP)系人工合成的抗胆碱药。具有抗胆碱作用的莨菪类药物和三环类抗抑郁药有舒张血管、降低心肌收缩力和抗心律失常作用⁽¹⁻⁴⁾, 其机制与阻滞 Ca^{2+} 内流有关⁽¹⁻³⁾。THP 能扩张血管, 增加大鼠心肌血流量, 其机制也涉及对 Ca^{2+} 内流的抑制⁽⁵⁾。THP 是否具有抗心律失常作用, 其对心肌 Ca^{2+} 跨膜转运有何影响? 本文采用离体豚鼠乳头状肌标本, 观察了 THP 对多种方法

引起的 SAP 的作用, 以探讨该药对心肌 Ca^{2+} 跨膜运动的影响。

MATERIALS AND METHODS

THP 系江苏常州国营武进制药厂产品; Bay k 8644 系 Calbiochem 公司产品; TTX 系大连海洋药物研究所产品。

豚鼠, ♂ 不拘, 体重 $256 \pm s 67 \text{ g}$, 击头致昏, 取右心室乳头状肌, 固定于 1.5 ml 的浴槽内, 用充以 95% O_2 + 5% CO_2 的 Tyrode 液灌流⁽³⁾。槽内温度 $32 \pm 0.5^\circ\text{C}$, pH 7.4 ± 0.05 , 流速 $10 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ 。用固定微电极法, 记录细胞内动作电位⁽³⁾。引导出的快反应动作电位稳定 30 min 后, 用下列方法诱发 SAP:

1 用含 Iso ($1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 或 His ($10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 的高钾 ($\text{K}^+ 22 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) Tyrode 液灌流标本。

2 用含钙激动剂 Bay k 8644 ($1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 的高钾 ($\text{K}^+ 22 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) Tyrode 液灌流标本, 同时将 Tyrode 液中的 Ca^{2+} 浓度

($[\text{Ca}^{2+}]_0$) 提高至 $3 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

3 用含 TTX ($40 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 的正常 Tyrode 液灌流标本, 由于 Na^+ 内流被阻滞, 此时的动作电位为 SAP。

诱发出的 SAP 稳定 45 min 后开始实验。采用累积浓度给药法, 每个剂量作用 20 min。THP $100 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 作用 20 min 后, 将灌流液中的钙离子浓度由 $2.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 提高至 $5.6 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 观察细胞外钙离子对 THP 作用的影响。

数据在同一细胞内取得, 采用用药前后配对 t 检验进行统计处理。

RESULTS

THP 对 Iso 或 His 诱发 SAP 的影响 THP 10, 50, $100 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 显著降低 Iso, His 诱发 SAP 的 V_{max} , 缩短动作电位时程(action potential duration, APD)。THP 50, $100 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 对 APA 也有明显抑制, 但 THP 10, 50, $100 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 对 Iso 诱发 SAP 的静息电位(RP)均无显著影响($P > 0.05$)。见 Tab 1。

Tab 1. Effect of tribexyphenidyl (THP) on slow action potentials induced by isoproterenol (Iso, $1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$), histamine (His, $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$), Bay k 8644 ($1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) in guinea pig papillary muscles perfused with KCl $22 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, Tyrode solution ($\text{Ca}^{2+} 2.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) and antagonistic effect of increase of Ca^{2+} from $2.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ to $5.6 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$. $n=7$, $\bar{x} \pm s$. * $P > 0.05$, ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$ vs THP 0.

$\text{Ca}^{2+} / \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$		2.0	2.0	2.0	2.0	5.6
THP / $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$		0	10	50	100	100
$V_{\text{max}} / \text{V} \cdot \text{s}^{-1}$	Iso	23 ± 3	$19 \pm 3^{***}$	$17 \pm 3^{***}$	$14 \pm 3^{**}$	$23 \pm 4^*$
	His	21.6 ± 3	$20.4 \pm 3^{**}$	$19.6 \pm 3^*$	$15.2 \pm 3^{**}$	$22.4 \pm 2^*$
	Bay k	16 ± 5	$12 \pm 4^{**}$	$8 \pm 2^{**}$		$23 \pm 9^*$
APA / mV	Iso	76 ± 6	$74 \pm 7^*$	$74 \pm 6^{**}$	$70 \pm 6^{**}$	$86 \pm 5^{**}$
	His	93 ± 4	$91 \pm 5^*$	$88 \pm 6^{**}$	$78 \pm 5^{**}$	$98 \pm 6^*$
	Bay k	76 ± 4	$73 \pm 4^{**}$	$65 \pm 6^{**}$		$83 \pm 7^*$
APD ₅₀ / ms	Iso	174 ± 30	$169 \pm 30^{**}$	$165 \pm 24^{**}$	$159 \pm 19^*$	$112 \pm 19^{**}$
	His	204 ± 25	$189 \pm 22^*$	$169 \pm 39^{**}$	$141 \pm 39^{**}$	$148 \pm 28^{**}$
	Bay k	156 ± 16	$132 \pm 19^{**}$	$92 \pm 17^{**}$		$125 \pm 9^{**}$
APD ₉₀ / ms	Iso	203 ± 33	$198 \pm 30^*$	$195 \pm 24^*$	$192 \pm 22^*$	$142 \pm 19^{**}$
	His	233 ± 21	$217 \pm 22^{**}$	$198 \pm 39^{**}$	$167 \pm 36^{**}$	$180 \pm 29^{**}$
	Bay k	174 ± 17	$154 \pm 19^{**}$	$113 \pm 19^{**}$		$155 \pm 20^*$
RP / mV	Iso	-51 ± 3	$-51 \pm 3^*$	$-51 \pm 3^*$	$-51 \pm 3^*$	$-53 \pm 4^*$
	Bay k	-50 ± 3	$-50 \pm 3^*$	$-49 \pm 2^*$		$-51 \pm 4^*$

THP 对 Bay k 8644 诱发 SAP 的影响
钙通道激动剂 Bay k 8644 通过激活心肌细胞膜上的 Ca^{2+} 通道, 延长 Ca^{2+} 通道开放时间, 使 Ca^{2+} 内流增加, 从而易于诱发 SAP⁽⁶⁾。高钾除极后加入 Bay k 8644 一般在 10–25 min 内诱发出 SAP。

THP 10, 50 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 显著降低该 SAP 的 APA V_{max} , 显著缩短其 APD₅₀, APD₉₀, 但对 RP 无显著影响($P > 0.05$)。见 Tab 1。

THP 对 TTX 诱发 SAP 的影响 用含 TTX 40 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 Tyrode 液灌流标本, 使豚鼠乳头状肌 AP 的 V_{max} 降低约 75%, 由给 TTX 前的 $245 \pm 13 \text{ V} \cdot \text{s}^{-1}$ 下降到 $63 \pm 11 \text{ V} \cdot \text{s}^{-1}$ ($n = 5, P < 0.01$)。此结果与文献⁽⁷⁾相符。THP 10 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 使该 SAP 的 V_{max} 显著降低, 但对 APA, APD 和 RP 无显著影响($P > 0.05$)。THP 10, 50 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 缩短该 SAP 的 APD ($P < 0.05$), 使 RP 略降低($P < 0.05$)。结果见 Tab 2。

Tab 2. Effect of trihexyphenidyl on slow action potentials induced by tetrodotoxin (40 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) in guinea pig papillary muscles perfused with KCl 4.0 mmol $\cdot \text{L}^{-1}$ Tyrode solution. $n = 5, \bar{x} \pm s. *P > 0.05, **P < 0.05, ***P < 0.01, \text{vs THP } 0 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$

	20 min after trihexyphenidyl / $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$			
	0	10	50	100
$V_{\text{max}} / \text{V} \cdot \text{s}^{-1}$	63 ± 11	$51 \pm 11^{***}$	$30 \pm 15^{***}$	$20 \pm 10^{***}$
APA / mV	120 ± 3	$120 \pm 3^*$	$115 \pm 5^*$	$109 \pm 8^*$
APD ₅₀ / ms	183 ± 21	$181 \pm 28^*$	$160 \pm 34^*$	$133 \pm 34^{**}$
APD ₉₀ / ms	224 ± 22	$220 \pm 28^*$	$200 \pm 36^*$	$184 \pm 42^{**}$
RP / mV	88 ± 3	$87 \pm 2^*$	$85 \pm 3^*$	$85 \pm 3^*$

DISCUSSION

心肌细胞的 SAP 主要由 Ca^{2+} 所介导⁽⁸⁾, 其 APA 和 V_{max} 反应了 Ca^{2+} 跨膜内流的程度和速度⁽⁹⁾。THP 抑制 SAP 的 APA 和 V_{max} , 表明该药有阻滞 Ca^{2+} 内流的作用。由于 THP

对 Iso, His, Bay k 8644, TTX 诱发的四种 SAP 的 APA, V_{max} 均有抑制作用, 提示该药阻滞 Ca^{2+} 内流是一种直接作用。

提高 $[Ca^{2+}]_i$ 可部分拮抗 THP 对 SAP 的抑制作用, 可能是 Ca^{2+} 和 THP 竞争细胞膜上 Ca^{2+} 结合位点的结果; 也可能与 $[Ca^{2+}]_i$ 升高, 导致电学驱动力 ($E_m - E_{Ca}$) 增大有关⁽¹⁰⁾。

阻滞心肌慢内向电流 (I_{si}), 是药物抗心律失常的电生理基础之一。本文证实 THP 可阻滞心肌 I_{si} , 提示该药具有抗心律失常作用。

REFERENCES

- Liu YB, Ke J, Weng SA. Effects of atropine on basilar, mesenteric artery rings and portal vein strips. *Acta Pharmacol Sin* 1987; 8 : 224–7.
- Xin HB, Liu SF. Antiarrhythmic action of tricyclic antidepressants and its mechanism. *Chin Pharm Bull*. 1987; 22 : 328–31.
- Ren DX, Ke J, Weng SA. Effects of henbane drugs on electrophysiological and mechanical properties of guinea pig papillary muscle. *Acta Pharmacol Sin* 1987; 8 : 131–5.
- Yang P, Zhang BH, Hong N. Anti-arrhythmia and vegetative nervous system effects of anisodamine. *Acta Pharmacol Sin* 1991; 12 : 173–6.
- Zhang GQ, Qi M, Ke J, Zhang YG. Effects of trihexyphenidyl on basilar artery of rabbits and cerebrovascular circulation of rat. *Acta Pharmacol Sin* 1990; 11 : 308–10.
- Wahler GM, Sperelakis N. New Ca^{2+} agonist (Bay k 8644) enhances and induces cardiac slow action potentials. *Am J Physiol* 1984; 247 : H337–H40.
- Zong XG, Jiang MX. Effects of dauricine on slow action potentials in myocardium. *Acta Pharmacol Sin* 1990; 11 : 241–4.
- Schneider JA, Sperelakis N. Slow Ca^{2+} and Na^+ responses induced by isoproterenol and methylxanthines in isolated perfused guinea pig hearts exposed to elevated K^+ . *J Mol Cell Cardiol* 1975; 7 : 249–73.
- Fleckenstein A. History of calcium antagonists. *Circ Res* 1983; 52(Pt 3) : I3–I16.
- Sperelakis N. Electrophysiology of calcium antagonists. *J Mol Cell Cardiol* 1987; 19 Suppl 2 : 19–47.