

常咯啉对犬心浦肯野纤维动作电位的影响

顾培堃 王彬尧* 陈延连 尚 鸣 刘学技 金正均 (上海第二医学院药理教研室, 上海200025)

提要 15条犬心浦肯野纤维经过形态学观察和组织学鉴定。电生理研究结果表明,不同部位的浦肯野纤维的动作电位时程(APD)有一定的差异,以远端部分(闸门)最长。常咯啉(CRL)使浦肯野纤维的APD和ERP延长,是可逆的。同时,经CRL处理后自发节律减慢,且能消除电刺激所引起的二联律。本研究为临床应用有效的抗心律失常新药提供了理论基础。

关键词 常咯啉; 浦肯野纤维; 动作电位时程; 有效不应期; 舒张期去极化; 自律性

一般认为自律性心律失常来源于浦肯野纤维(Purkinje fibers, PF), 经由PF作为折返途径形成折返性心律失常。因此, 观察抗心律失常药物对PF的作用具有理论和实际意义⁽¹⁻³⁾。常咯啉(CRL)是临床有效的抗心律失常药⁽⁴⁾, 而国内有关CRL对PF的动作电位的作用尚未见报道, 为此, 我们研究了常咯啉对离体犬心PF的作用。

方 法

杂种犬15条, 体重 $12 \pm (\text{SD}) 0.5 \text{ kg}$, 重击头部至昏迷, 迅速打开胸腔取出心脏, 放入充有 $95\% \text{ O}_2 + 5\% \text{ CO}_2$ 的台氏液中洗去血液后, 取出心室特殊传导纤维左右束支和其末稍呈网状的PF部分。投入有机玻璃浴槽内, 用不锈钢小针把标本固定在浴槽底部的硅橡胶片上, 台氏液以 10 ml/min 恒速循环灌流, 台氏液中通以 $95\% \text{ O}_2 + 5\% \text{ CO}_2$ 混合气体, 标本经1h稳定后开始实验。

刺激电极为一对铂丝, 刺激频率为60或120次/min, 波宽为1-2ms, 强度为阈值的2倍。刺激电极至记录电极间距约2-4mm。有效不应期(ERP)的测量: 每隔8次刺激后, 插入

一个同样大小的期前刺激, 逐渐调节期前刺激与前一个刺激的时间间隔, 以产生可扩布性动作电位时的最短间隔为有效不应期。

记录装置及动作电位参数的测量分析见另文⁽⁵⁾。自微电极插入细胞后稳定30min, 观察给药前和给药后在同一个细胞内的变化, 所得结果用配对t-测验处理。

实验用CRL系上海第十六制药厂生产的粉剂, 配制成 5 mg/ml 的母液备用。

结 果 分 析

PF动作电位的特点 最大舒张期电位(MDP)为 $115 \pm 8 \text{ mV}$, APD为 $267 \pm 43 \text{ ms}$, 0相最大除极化速率(V_{max})为 $471 \pm 47 \text{ V/s}$, 静息电位(RP) $-88 \pm 3.5 \text{ mV}$ 。

大多数标本可见到舒张期缓慢去极化, 不同部位PF的APD有一定的差异, 近端APD较短, 趋于远端的APD逐渐延长, 在进入心室肌内的远端部分(闸门gate)最长。见图1。

在30次/min电刺激下, 仍可见到舒张期缓慢去极化, 若刺激频率为60次/min时, 则4相缓慢去极化消失。

药物浓度和效应之间的关系 CRL浓度低于 $5 \mu\text{g/ml}$, 灌流5-30min时, 对动作电位无

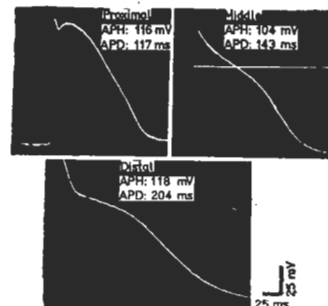


Fig 1. Action potential of canine Purkinje fiber

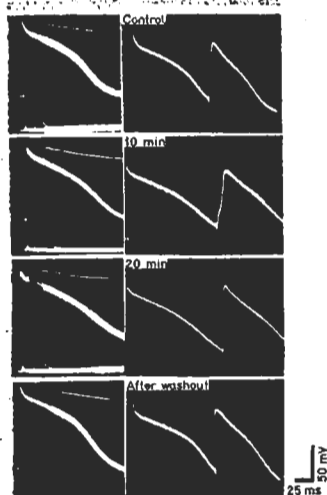


Fig 2. Effect of changrolin 0.02 mM on trans-membrane action potential of canine Purkinje fibers

明显影响。当 CRL 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 时作用明显。如电刺激参数为 60 次/min, 波宽 2 ms 时, APD_{90} , APD_{50} 及 ERP, 分别从原来的 212, 168 和 225 ms, 延长到了 232, 184 和 258 ms, 经台氏液冲洗后恢复到 210 和 160 ms, 而 ERP 延长仍有 252 ms。为此, 本实验采用 CRL 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 进行以下的实验观察。

在电刺激维持心肌细胞节律条件下观察 CRL 对 PF 的影响 以 60 或 120 次/min 电刺激 PF, 用含有 CRL 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的台氏液恒速灌流标本, 观察用药后 10 和 20 min 以及台氏液冲洗 20 min 后的动作电位变化, 结果见表 1。实验表明, 用药 20 min 后动作电位 0 相的 V_{max} 和 APH 减小, 3 相的复极化时间延长, ERP 亦延长, ($P < 0.05$)。若再用台氏液冲洗标本, 上述变化可以逐渐恢复, 图 2 是其中一次的结果。从图 2 可以清楚地看出刺激伪迹到出现反应的时间间隔 Δt 延长, 这种作用变化可能是由于传导速度变慢所致。

CRL 对 PF 自发节律活动的影响 标本在正常台氏液中稳定 1 h 后, 通常可见 PF 的 4 相舒张期缓慢去极化而引起自发节律活动, 引起自发节律随每个标本的 4 相缓慢去极化速度的快慢而不同。但对每一个标本而言, CRL 均

Tab 1. Effect of changrolin 0.02 mM on trans-membrane action potential of canine Purkinje fibers

	0 min	10 min	20 min
APD_{50} (ms)	144 \pm 22	153 \pm 26*	161 \pm 26***
APD_{90} (ms)	218 \pm 37	241 \pm 44**	263 \pm 41***
APD_{100} (ms)	267 \pm 43	303 \pm 57**	322 \pm 48***
ERP (ms)	227 \pm 30	284 \pm 39**	306 \pm 53**
ERP/APD	1.58	1.87	1.90
V_{max} (V/s)	471 \pm 47	410 \pm 34**	385 \pm 48***
APH (mV)	115 \pm 10	108 \pm 10**	105 \pm 7**
Δt (ms)	11 \pm 2	17 \pm 3**	17 \pm 6**

Δt = Latent period (time interval between application of stimulus and beginning of AP).

* $P > 0.05$, ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$

可使其 4 相舒张期缓慢去极化速率减慢, 自发性节律变慢。由原来的 44 \pm 7 次/min, 减慢至 30 \pm 5 次/min, 冲洗后恢复到 36 \pm 7 次/min, ($P < 0.05$), 图 3 是其中的一例, 加药前标本呈现持续稳定的自发节律, 经 CRL 处理后, 频率从 33 次/min, 减为 30 次/min, 4 相舒张期缓慢去极化速率从 7.7 降至 6.6 mV/s, 若用台氏液冲洗后 20 min, PF 的自发节律逐渐恢复到 32 次/min, 4 相舒张去极化速率为 7.4 mV/s。

个别标本, 对 60 次/min 的电刺激出现期外收缩并呈二联律, 加入 CRL 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 后 33 min, 期外收缩消失, 如图 4。

普鲁卡因胺对犬心 PF 的作用 二次观察结果均见到 PF 动作电位 AP_{50} 和 AP_{90} 的动作电位时限明显延长, 且 4 相去极化速率和 APA 均有降低。其中一次结果在用药后 APA 从 113 mV 降低到 106 mV, APD_{100} , APD_{90} , APD_{50} 分别从用药前的 266, 204 和 138 ms, 延长到 310, 290 和 192 ms。

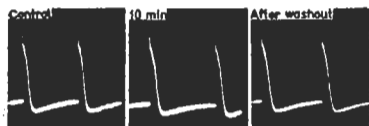


Fig 3 Effect of changrolin 0.02 mM on spontaneous activity of canine Purkinje fiber

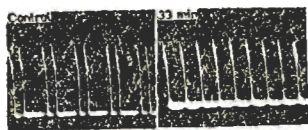


Fig 4. Effect of changrolin 0.02 mM on arrhythmias *nidus* induced by electrical stimuli

讨 论

本文用 PF 标本主要取自左右束支,在自发节律时,可见明显的 4 相自动舒张期去极化,当以电刺激频率 60 次/min 时,由于使动作电位 4 相内细胞膜对 g^{Na^+} 增高,对 g^{K^+} 降低,结果使膜内电位逐渐降低,导致 4 相缓慢去极化消失形成超速抑制。

动作电位 0 相最大上升速率 V_{max} 是决定 PF 传导速度的重要因素。CRL 显著减小 V_{max} , 表明其可使传导减慢。同时,从刺激伪迹到动作电位出现的时间间隔 Δt 延长,亦证实了 CRL 能减慢传导速度。因此,CRL 可使单向阻滞进一步转变为双向阻滞,消除折返性心律失常。

有效不应期(ERP)和 ERP/APD 比值的增加,是衡量抗心律失常药物作用的重要指标。ERP 和 APD 绝对值延长,不仅保证了心肌活

动频率不致过高,而且可减少折返兴奋的发生。同时 APD 的延长也可能解释临床运用 CRL 后出现 Q-T 间期延长的现象。

使 PF 4 相舒张期去极化延长,自律性减慢,并可消除电刺激诱发的期外收缩,因而可消除自律性增高引起的各种自律性心律失常。同时,观察到普鲁卡因胺对犬心 PF 的作用,其结果和 CRL 的作用相似。

有关抗心律失常药物的分类虽有争论,但目前多数人主张分为 4 类较为合理⁽⁶⁾。CRL 的主要电生理作用系减慢 V_{max} , APD 延长,且其作用与普鲁卡因胺相似,故我们认为它应属于第 I 类抗心律失常药。

参 考 文 献

- 1 Hoffman BF. *Prog Cardiovasc Dis* 1966 Jan; 8 (4): 319
- 2 Singer DH, Lazzara R, Hoffman BF. *Circ Res* 1967 Oct; 21 (4): 537
- 3 Bigger JT, Bassett AL, Hoffman BF. *Ibid* 1968 Feb; 22 (2):221
- 4 常咯啉临床研究协作组. 中华医学杂志 1978 年 2 月; 58 (2): 84
- 5 王彬尧、顾培堃、俞国瑞、郑道声、黄铭新、陈延连、尚鸣、金正均. 中国药理学报. 1982 年 6 月; 3 (2): 111
- 6 Singh BN, Collett JT, Chew CYC. *Prog Cardiovasc Dis* 1980 Jan-Feb; 22 (4): 243

Acta Pharmacologica Sinica 1983 Sep; 4 (3): 170-172

EFFECT OF CHANGROLIN ON ELECTROPHYSIOLOGICAL PROPERTIES OF CANINE PURKINJE FIBERS

GU Pei-kun, WANG Bin-yao, CHEN Yan-lian, SHANG Ming, LIU Xue-ji, JIN Zheng-jun (Department of Pharmacology, Shanghai Second Medical College, Shanghai 200025)

ABSTRACT Histological identification of Purkinje fibers was carried out in 15 dogs. Action potential durations (APD) were found to be unlike on different portions of Purkinje fibers, longest on distal part (gate). Under the action of changrolin, the APD and effective refractory period (ERP) of Purkinje fibers showed a marked but reversible lengthening, their

spontaneous rhythm was slowed down, while an electrically evoked bigeminy was suppressed. Our study provides a theoretical ground for the clinical use of changrolin as a new type I anti-arrhythmic drug.

KEY WORDS changrolin; Purkinje fibers; action potential durations; effective refractory period; diastolic depolarization; automaticity