

## 间尼索地平和尼索地平对大鼠心脏再灌注心律失常的预防作用

李玉龙、傅绍莹、李蕴山 (河北医学院药理教研室, 石家庄 050017)

**提要** 缺血前 10 min 给予间尼索地平或尼索地平可预防麻醉大鼠和 Langendorff 大鼠心脏再灌注心律失常, 同时防止再灌注区心肌非酯化脂肪酸堆积、“细胞钙”超载和自由基产生。间尼索地平及尼索地平通过改善心肌非酯化脂肪酸代谢、防止“细胞钙”超载和清除自由基而预防再灌注心律失常。

**关键词** 间尼索地平; 尼索地平; 硝苯啶; 再灌注心律失常; 非酯化脂肪酸; 细胞钙; 自由基

再灌注心律失常(reperfusion arrhythmia)是心脏性猝死的主要原因。其发生机理尚未

明。近年来, 有研究表明自由基(free radical)、细胞内钙超载(calcium overload)和心肌非酯化脂肪酸(nonesterified fatty acids, NEFA)的堆积可能与再灌注心律失常的发生有关。二氢吡啶类钙拮抗剂硝苯啶(nifedipine, Nif)对再灌注心律失常的影响曾有报道<sup>(1)</sup>, 但存在争议。本文观察间尼索地平(*m*-nisoldipine, *m*-Nis)和尼索地平(nisoldipine, Nis)<sup>(2)</sup>预防大鼠再灌注心律失常的疗效和对自由基、“细胞钙”(cell calcium)和 NEFA 的影响, 以探讨可能的作用原理, 并与 Nif 进行比较。

1987年6月30日收稿 1988年5月27日接受

## 材料与方 法

**药物** Nif(上海第十七制药厂); *m*-Nis 和 Nis 按前文<sup>(2)</sup>溶解。

**麻醉大鼠缺血-再灌注心律失常模型制备及 NEFA 测定** Sprague-Dawley 大鼠 102 只, ♂, 体重 261±SD 27 g。戊巴比妥钠 60 mg/kg ip 麻醉, iv 肝素 200 IU/鼠, 颈动脉插管记录血压。距胸骨左缘 2 mm 纵行开胸, 人工呼吸, 暴露心脏于胸腔外, 用 000 号丝线 2 根, 同时穿过左冠脉前降支(在左心房下缘 2 mm 处进针, 肺动脉圆锥左缘出针)。将心脏放回胸腔内, 稳定 15 min 后(15 min 内, 如大鼠发生心律失常或血压低于 9.3 kPa, 则弃之不用), 将长 1 cm, 外径约 1 mm, 一侧面剪成槽状的聚乙烯管置于与左冠脉前降支平行位置, 侧槽面向上, 用穿过冠脉的一根丝线将冠脉和聚乙烯管一起结扎。15 min 后沿聚乙烯管侧槽剪断结扎线, 实现再灌注(这种剪法可防止剪线时损伤心肌)。在结扎 15 min 和再灌注 3 min 期内连续记录标准 II 导程心电图。再灌注 3 min 后, 取心, 用 NS 冲洗, 随后将另一根穿过冠脉的丝线结扎, 以稀释的碳素墨水从主动脉逆行灌注<sup>(3)</sup>, 再灌注区(reperfused area, R)无色, 正常区(normal area, N)出现黑色。将 R 和 N 区分别以 NS 冲洗, 吸干表面水份, 称重, 用 Folch 氯仿-甲醇提取法<sup>(4)</sup>提取心肌全部脂质, 然后用铜试剂比色法<sup>(5)</sup>测定心肌 NEFA 含量。

**Langendorff 大鼠心脏缺血-再灌注心律失常模型制备** Sprague-Dawley 大鼠 178 只, ♂, 体重 279±SD 37 g。制备 Langendorff 心脏, 以通入 95% O<sub>2</sub>+5% CO<sub>2</sub> 的 Krebs-Henseleit (K-H)液持续灌注, pH 7.4, 37℃, 灌注压为 9.8 kPa。将两个不锈钢丝电极分别置于右心室游离壁和主动脉根部, 记录心表面电图。根据麻醉动物方法制备再灌注心律失常模型。再灌注 1 min 后, 取心肌 R 区和 N 区。按氯化硝基四氮唑蓝比色法<sup>(6)</sup>测定超氧化物歧化

酶(superoxide dismutase, SOD), Nelson 改良法<sup>(7)</sup>测定过氧化氢酶(catalase, Cat), 比色法<sup>(8)</sup>测定黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XOD)活性, 硫代巴比妥酸比色法<sup>(9)</sup>测定丙二醛(malondialdehyde)含量。蛋白定量用酚试剂比色法<sup>(10)</sup>。

将测定“细胞钙”的心脏于再灌注 1 min 后用 Dowex-50 wx 2 阳离子交换树脂处理过的冲洗液冲灌心脏冠脉(此冲洗液为冰冷的无 Ca<sup>2+</sup> 溶液, 含蔗糖 0.35 mol/L 和组氨酸 5 mmol/L, pH 7.4), 以减少细胞外钙对“细胞钙”测定的影响。冲灌 1 min 后, 将心脏表面水份吸干<sup>(11)</sup>。取 R 和 N 区心肌各 0.2 g 湿重, 干燥至恒重。用湿灰化法<sup>(12)</sup>完全溶解心肌组织。以 CaO 为标准品, 于 WFX-1 B 火焰原子吸收分光光度计(北京第二分析仪器厂) 422.7 nm 测定“细胞钙”含量。另用部分标本测定单纯缺血 15 min 时心肌“细胞钙”含量。

在麻醉大鼠, *m*-Nis、Nis 和 Nif 均为 iv 1、5 和 50 μg/kg, 根据大鼠总体水<sup>(13)</sup>估算, 上述药物体内浓度分别为 0.004、0.02 和 0.2 μmol/L; 另用溶剂<sup>(2)</sup>作对照, 注射容量均为 0.2 ml/100 g。所有药物和溶剂均在结扎冠脉前 10 min 从颈外 iv。

在 Langendorff 大鼠心脏, 将含不同浓度药物或等容量溶剂的 K-H 液连续灌流心脏直至实验结束。各药浓度: *m*-Nis 和 Nis 为 0.01, 0.05 μmol/L; Nif 为 0.05 μmol/L。

## 结 果

**3 种钙拮抗剂对再灌注心律失常的影响** (表 1、2)。在麻醉大鼠, 与对照组比较, *m*-Nis 0.02 μmol/L 可明显降低室速(VT)发生率, 缩短 VT 持续时间和减少室性早搏(VE)数目, 延长心律失常潜伏期, 缩短室颤(VF)持续时间; 0.004 和 0.2 μmol/L 能缩短 VF 持续时间, 对其它心律失常指标无明显影响。Nis 0.004 和 0.02 μmol/L 不能预防再灌注心律失常; 0.2 μmol/L 降低 VT 发生率, 其它指

Tab 1. Effects of *m*-nisoldipine, nisoldipine and nifedipine iv 10 min prior to coronary artery ligation on reperfusion arrhythmias in anaesthetized rats. Ventricular ectopic beats (VE), ventricular tachycardia (VT) and ventricular fibrillation (VF) were recorded for 1 min reperfusion.  $\bar{x} \pm SD$ . \* $p > 0.05$ , \*\* $p < 0.05$ , \*\*\* $p < 0.01$  vs control.

Drugs ( $\mu\text{mol/L}$ )	n	VE (bpm)	VT		VF		Onset of arrhythmia (s)	Mortality (%)
			Incidence (%)	Duration (s)	Incidence (%)	Duration (s)		
Control	33	95 $\pm$ 83	85	13 $\pm$ 13	39	11 $\pm$ 20	15 $\pm$ 18	33
<i>m</i> -Nisoldipine								
0.004	8	97 $\pm$ 120*	62*	12 $\pm$ 16*	25*	0.5 $\pm$ 0.9***	26 $\pm$ 22*	14*
0.02	9	25 $\pm$ 55**	11***	3 $\pm$ 8***	0*	0***	57 $\pm$ 8***	11*
0.2	8	84 $\pm$ 126*	62*	15 $\pm$ 22*	12*	2 $\pm$ 5**	30 $\pm$ 24*	17*
Nisoldipine								
0.004	7	105 $\pm$ 32*	71*	13 $\pm$ 20*	14*	3 $\pm$ 8*	20 $\pm$ 20*	0*
0.02	8	105 $\pm$ 168*	50*	7 $\pm$ 14*	12*	8 $\pm$ 21*	18 $\pm$ 26*	12*
0.2	7	54 $\pm$ 94*	43**	10 $\pm$ 15*	14*	6 $\pm$ 16*	26 $\pm$ 25*	0*
Nifedipine								
0.004	7	75 $\pm$ 83*	86*	9 $\pm$ 10*	14*	4 $\pm$ 10*	15 $\pm$ 20*	0*
0.02	7	182 $\pm$ 158*	100*	21 $\pm$ 18*	43*	12 $\pm$ 15*	4 $\pm$ 2*	0*
0.2	8	62 $\pm$ 76*	75*	8 $\pm$ 10*	38*	7 $\pm$ 11*	22 $\pm$ 24*	0*

Tab 2. Effects of *m*-nisoldipine, nisoldipine and nifedipine perfused 10 min prior to coronary artery ligation until the end of experiment on reperfusion arrhythmias resulted from coronary artery ligation for 15 min followed by reperfusion for 1 min in Langendorff hearts of rats.  $\bar{x} \pm SD$ . \* $p > 0.05$ , \*\* $p < 0.05$ , \*\*\* $p < 0.01$  vs control.

Drugs ( $\mu\text{mol/L}$ )	n	Incidence of VF (%)	Onset of VF (s)	Duration of VF (s)
Control	39	90	15 $\pm$ 10	33 $\pm$ 22
<i>m</i> -Nisoldipine				
0.01	9	56*	30 $\pm$ 28*	15 $\pm$ 30*
0.05	38	40***	37 $\pm$ 29***	16 $\pm$ 24***
Nisoldipine				
0.01	7	57*	25 $\pm$ 22*	17 $\pm$ 25*
0.05	40	38***	41 $\pm$ 26***	13 $\pm$ 20***
Nifedipine				
0.05	38	63*	30 $\pm$ 26**	20 $\pm$ 22*

标与对照无显著性差异。Nif 3 个浓度均无效。

在 Langendorff 大鼠心脏, *m*-Nis 和 Nis 0.05  $\mu\text{mol/L}$  于缺血前 10 min 灌注能明显降低再灌注 VF 发生率, 缩短 VF 持续时间和延长 VF 潜伏期。两药 0.01  $\mu\text{mol/L}$  无效。Nif 则仅能延长 VF 潜伏期。

Tab 3. Effects of *m*-nisoldipine, nisoldipine and nifedipine iv 10 min prior to coronary artery ligation on nonesterified fatty acids (NEFA) contents of myocardium in anaesthetized rats undergone coronary artery ligation for 15 min followed by reperfusion for 3 min.  $\bar{x} \pm SD$ . N: normal area; R: reperused area. \* $p > 0.05$ , \*\* $p < 0.05$ , \*\*\* $p < 0.01$  vs N; † $p > 0.05$ , †† $p < 0.05$ , ††† $p < 0.01$  vs control.

Drugs ( $\mu\text{mol/L}$ )	n	NEFA ( $\mu\text{mol/g}$ wet weight)	
		N	R
Control	33	3.3 $\pm$ 0.3	4.1 $\pm$ 0.5***
<i>m</i> -Nisoldipine			
0.004	8	3.0 $\pm$ 0.2†	3.9 $\pm$ 0.7**†
0.02	9	3.0 $\pm$ 0.2†	3.3 $\pm$ 0.5*††
0.2	8	2.9 $\pm$ 0.2†	3.8 $\pm$ 0.8**†
Nisoldipine			
0.004	7	3.3 $\pm$ 0.1†	4.0 $\pm$ 0.5**†
0.02	8	3.3 $\pm$ 0.2†	3.8 $\pm$ 0.4**†
0.2	7	3.2 $\pm$ 0.3†	3.7 $\pm$ 0.3*††
Nifedipine			
0.004	7	3.2 $\pm$ 0.2†	4.3 $\pm$ 0.3***†
0.02	7	3.4 $\pm$ 0.3†	4.3 $\pm$ 0.4***†
0.2	7	3.4 $\pm$ 0.4†	4.1 $\pm$ 0.4**†

3 种钙拮抗剂对心肌 NEFA 的影响 (表 3)。对照组心肌 R 区 NEFA 含量显著高于 N

**Tab 4. Effects of *m*-nisoldipine (*m*-Nis), nisoldipine (Nis) and nifedipine (Nif) (0.05  $\mu\text{mol/L}$ , perfused 10 min prior to coronary artery ligation until the end of experiment) on the contents of cell calcium, the contents of toxic lipid peroxide (malondialdehyde, MDA) and the activities of catalase (Cat), superoxide dismutase (SOD), and xanthine oxidase (XOD) resulted from coronary artery ligation for 15 min followed by reperfusion for 1 min in Langendorff hearts of rats. R, reperfusion area.  $\bar{x} \pm \text{SD}$ . \* $p > 0.05$ , \*\* $p < 0.05$ , \*\*\* $p < 0.01$  vs normal area (N), † $p > 0.05$ , †† $p < 0.05$ , ††† $p < 0.01$  vs control, ‡ $p > 0.05$ , ‡‡ $p < 0.05$  vs *m*-Nis, § $p > 0.05$ , §§ $p < 0.05$  vs Nis. The indexes were measured in the homogenate of the myocardium. Number of animals in parentheses.**

Drug	Cell calcium ( $\mu\text{mol/g}$ dry weight)		SOD (IU/mg protein)		Cat (nmol/mg protein·min)		XOD (IU/g protein)		MDA (nmol/mg protein)	
	N	R	N	R	N	R	N	R	N	R
Control	1.71 $\pm 0.02$ (8)	2.82 <sup>***</sup> $\pm 0.40$ (8)	105 $\pm 8$ (10)	79 <sup>***</sup> $\pm 10$ (10)	915 $\pm 58$ (10)	604 <sup>***</sup> $\pm 100$ (10)	0.074 $\pm 0.017$ (10)	0.143 <sup>***</sup> $\pm 0.031$ (10)	0.31 $\pm 0.03$ (9)	0.55 <sup>***</sup> $\pm 0.12$ (9)
<i>m</i> -Nis	1.72 <sup>†</sup> $\pm 0.05$ (8)	1.93 <sup>†††</sup> $\pm 0.31$ (8)	105 <sup>†</sup> $\pm 3$ (10)	97 <sup>†††</sup> $\pm 16$ (10)	920 <sup>†</sup> $\pm 84$ (10)	828 <sup>†††</sup> $\pm 130$ (10)	0.078 <sup>†</sup> $\pm 0.016$ (10)	0.093 <sup>†††</sup> $\pm 0.034$ (10)	0.31 <sup>†</sup> $\pm 0.03$ (10)	0.39 <sup>†††</sup> $\pm 0.11$ (10)
Nis	1.70 <sup>‡</sup> $\pm 0.04$ (8)	1.96 <sup>‡†††</sup> $\pm 0.34$ (8)	101 <sup>‡</sup> $\pm 6$ (10)	95 <sup>‡†††</sup> $\pm 10$ (10)	940 <sup>‡</sup> $\pm 53$ (12)	849 <sup>‡†††</sup> $\pm 162$ (12)	0.079 <sup>‡</sup> $\pm 0.015$ (10)	0.104 <sup>‡†††</sup> $\pm 0.039$ (10)	0.32 <sup>‡</sup> $\pm 0.04$ (10)	0.39 <sup>‡†††</sup> $\pm 0.12$ (10)
Nif	1.69 <sup>§‡</sup> $\pm 0.02$ (8)	2.37 <sup>§‡†††</sup> $\pm 0.43$ (8)	103 <sup>§‡</sup> $\pm 6$ (11)	88 <sup>§‡†††</sup> $\pm 14$ (11)	924 <sup>§‡</sup> $\pm 119$ (10)	760 <sup>§‡†††</sup> $\pm 187$ (10)	0.070 <sup>§‡</sup> $\pm 0.013$ (11)	0.120 <sup>§‡†††</sup> $\pm 0.041$ (11)	0.31 <sup>§‡</sup> $\pm 0.05$ (9)	0.48 <sup>§‡†††</sup> $\pm 0.15$ (9)

区。*m*-Nis 0.02  $\mu\text{mol/L}$  组两区无显著性差异；0.004 和 0.2  $\mu\text{mol/L}$  组 R 区显著高于 N 区。Nis 0.004 和 0.02  $\mu\text{mol/L}$  组 R 区显著高于 N 区；而 0.2  $\mu\text{mol/L}$  组两区无明显差异。Nif 3 个浓度组 R 区均明显高于 N 区。给药组每个浓度和对照组比较，N 区均无差异；*m*-Nis 0.02  $\mu\text{mol/L}$  和 Nis 0.2  $\mu\text{mol/L}$  组 R 区显著低于对照组 R 区，其余各组均无统计学显著性差异。

### 3 种钙拮抗剂对自由基的影响 (表 4)。

对照组 R 区 SOD 和 Cat 活性显著低于 N 区；XOD 活性和丙二醛含量 R 区明显高于 N 区。*m*-Nis 和 Nis 组两区 3 种酶活性和丙二醛含量均无明显差异；但 R 区 SOD 和 Cat 活性均明显高于对照组，XOD 活性和丙二醛含量明显低于对照组 R 区。Nif 组 R 区 SOD 和 Cat 活性显著低于 N 区，XOD 活性和丙二醛含量均明显高

于 N 区；与对照组 R 区比较，SOD 和 XOD 活性及丙二醛含量无明显差异，Cat 活性高于对照组 R 区。各给药组 R 或 N 区 3 种酶活性和丙二醛含量均无差异。

3 种钙拮抗剂对心肌“细胞钙”的影响 (表 4)。*m*-Nis 和 Nis 组两区无明显差异；Nif 组 R 区显著高于 N 区。3 个给药组 R 区明显低于对照组 R 区。3 种药物之间相比，Nif 组降低 R 区“细胞钙”的作用明显弱于 *m*-Nis 和 Nis 组；而 *m*-Nis 和 Nis 组之间无差异。

再灌注心律失常和 R 区心肌自由基、NEFA 和“细胞钙”含量变化的相关性 无论在对照组和给药组，发生心律失常大鼠 R 区 NEFA 含量、“细胞钙”含量、XOD 活性和丙二醛含量均明显高于 N 区，而 SOD 和 Cat 活性明显低于 N 区；未发生心律失常大鼠，两区所有生化测定指标均无显著性差异。对照组

大鼠R区和N区NEFA含量差值越大, 心律失常潜伏期越短(呈负相关,  $r = -0.64$ ,  $p < 0.01$ ), 心律失常(VT加VF)持续时间越长(呈正相关,  $r = 0.37$ ,  $p < 0.05$ ).

**单纯缺血15 min后“细胞钙”含量** 缺血区(ischemic area)和N区分别为  $1.70 \pm 0.06$  和  $1.67 \pm 0.05 \mu\text{mol/L}$  ( $n$ 均=7)干重组织, 两区无明显差异, 但单纯缺血组的缺血区和再灌注的溶剂对照组R区之间存在显著性差异, 两组N区无明显差异。

**3种钙拮抗剂对血压(BP)及冠脉流量和心率(HR)的影响** 无论麻醉大鼠和离体Langendorff心脏, 对照组给溶剂前后, BP或冠脉流量和HR无显著差异。在麻醉大鼠, iv *m*-Nis、Nis和Nif各三个剂量均能降低BP和加快HR; 在Langendorff心脏, *m*-Nis、Nis和Nif在浓度  $0.05 \mu\text{mol/L}$  均能明显减慢HR和增加冠脉流量。

## 讨 论

发生再灌注心律失常大鼠, R区差值NEFA堆积, R区和N区NEFA含量的心肌与心律失常潜伏期和持续时间具有相关性, 这表明NEFA含量和再灌注心律失常之间可能存在密切关系。

丙二醛含量、SOD、Cat和XOD活性的变化可间接反映自由基的产生。本文测得对照组和各给药组发生再灌注心律失常大鼠R区SOD和Cat活性降低及XOD活性和丙二醛含量增高, 提供了自由基和再灌注心律失常之间存在相关性的重要证据。

再灌注1 min后R区“细胞钙”含量明显高于单纯缺血15 min后缺血区, 可见再灌注瞬间可能有大量  $\text{Ca}^{2+}$  进入细胞内, 已有报道, 心肌胞浆钙的增加速率影响延迟性后除极的发生<sup>(14)</sup>, 后者是致心律失常的重要因素<sup>(15)</sup>; 同时, 本文测定R区“细胞钙”超载与再灌注心律失常的发生在时间上的一致性均为两者之间存在相关性提供有力证据。

本文结果表明, 在麻醉大鼠, *m*-Nis可预防再灌注心律失常, Nis部分有效, 而Nif则否。在Langendorff大鼠心脏, *m*-Nis和Nis均降低再灌注VF发生率; 而Nif仅延长VF潜伏期。由此可见, *m*-Nis和Nis可预防再灌注心律失常, 而Nif则否。Nis和*m*-Nis预防再灌注心律失常似与其降低BP、增加冠脉流量和改变HR无关, 因为Nif对上述三个功能指标也有明显作用, 却不能预防再灌注心律失常。*m*-Nis和Nis在预防再灌注心律失常的同时, 也能降低心肌丙二醛含量和XOD活性, 提高R区心肌SOD和Cat活性, 完全防止R区“细胞钙”超载, 降低R区NEFA含量。Nif不能降低R区NEFA含量, 只提高R区心肌Cat活性, 尚不能认为可抑制自由基产生, 尽管也降低R区“细胞钙”含量, 但作用弱于前两药而不能完全防止R区“细胞钙”超载。提示*m*-Nis和Nis可能通过清除自由基, 完全防止“细胞钙”超载和改善心肌NEFA代谢而发挥预防再灌注心律失常作用。

**致谢** 王兰芬同志参加部分技术工作。

## 参 考 文 献

- 1 Manning AS, Hearse DJ. Reperfusion-induced arrhythmias: mechanisms and prevention. *J Mol Cell Cardiol* 1984; 16 : 497
- 2 傅绍萱、李蕴山、金春景、任雷鸣. 间尼索地平与尼索地平对麻醉犬的心血管效应. *中国药理学报* 1988; 9 : 43
- 3 Au TLS, Collins GA, Harvie CJ, Walker MJA. The actions of prostaglandins  $\text{I}_2$  and  $\text{E}_2$  on arrhythmias produced by coronary occlusion in the rat and dog. *Prostaglandins* 1979; 18 : 707
- 4 Folch J, Lees M, Stanley GHS. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. *J Biol Chem* 1957; 226 : 497
- 5 Itaya K, Ui M. Colorimetric determination of free fatty acids in biological fluids. *J Lipid Res* 1965; 6 : 16
- 6 Beauchamp C, Fridovich I. Superoxide dismutase: improved assays and an assay applicable to acrylamide gels. *Anal Biochem* 1971;

- 44 : 276
- 7 Nelson DP, Kiesow LA. Enthalpy of decomposition of hydrogen peroxide by catalase at 25°C (with molar extinction coefficients of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> solutions in the UV). *Ibid* 1972; 49 : 474
  - 8 吴晓生、李龙官。 比色法测定黄嘌呤氧化酶。 *生物化学与生物物理进展* 1986; (5) : 65
  - 9 Buege JA, Aust SD. Microsomal lipid peroxidation. *Methods Enzymol* 1978; 52 : 302
  - 10 Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951; 193 : 265
  - 11 Alto LE, Dhalla NS. Myocardial cation contents during induction of calcium paradox. *Am J Physiol* 1979; 237 : H713
  - 12 Miyazaki Y, Nagai S, Ogawa K, Satake T, Sugiyama S, Ozawa T. The role of phospholipase in mitochondrial dysfunction after coronary reperfusion in the canine myocardium. *Jpn Circ J* 1984; 48 : 498
  - 13 Cizek LJ. Total water content of laboratory animals with special reference to volume of fluid within the lumen of the gastrointestinal tract. *Am J Physiol* 1954; 179 : 104
  - 14 Hiraoka M, Kawano S. Regulation of delayed afterdepolarizations and aftercontractions in dog ventricular muscle fibers. *J Mol Cell Cardiol* 1984; 16 : 285
  - 15 Cranefield PF. Action potentials, afterpotentials, and arrhythmias. *Circ Res* 1977; 41 : 415

*Acta Pharmacologica Sinica* 1988 Nov; 9 (6) : 542-547

## Prophylactic effects of *m*-nisoldipine and nisoldipine on reperfusion arrhythmia in hearts of rats

LI Yu-Long, FU Shao-Xuan, LI Yun-Shan

(Department of Pharmacology, Hebei Medical College, Shijiazhuang 050017)

**ABSTRACT** *m*-Nisoldipine (*m*-Nis) or nisoldipine (Nis) (iv or perfused 10 min prior to coronary artery ligation) prevented reperfusion-induced arrhythmias in anaesthetized rats and Langendorff hearts of rats. *m*-Nis or Nis also reduced the contents of nonesterified fatty acids, the level of cell calcium, and free radical formation in the myocardium from the reperfused area. In conclusion, *m*-Nis or Nis prevents reperfu-

sion-induced arrhythmias by regulating the metabolism of nonesterified fatty acids, lowering cell calcium, and inhibiting free radical formation.

**KEY WORDS** *m*-nisoldipine; nisoldipine; nifedipine; reperfusion arrhythmia; nonesterified fatty acids; cell calcium; free radicals