

5 Bühner M, Maitre PO, Crevoisier C, Stanski DR. Electroencephalographic effects of benzodiazepines. Pharmacodynamic modeling of the electroencephalographic effects of midazolam and diazepam. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 48 : 555-67.

6 Benet LZ. Pharmacokinetics and metabolism of

bepridil. *Am J Cardiol* 1985; 55 : 8c-13c.

7 Shapiro W, Dibainaco R, Thadani U, MBBS, MRCP and other members of the bepridil collaborative study group. Comparative efficacy of 200, 300 and 400 mg of bepridil for chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1985; 55 : 36c-42c.

164-167

BIBLID: ISSN 0253-9756 中国药理学报 *Acta Pharmacologica Sinica* 1993 Mar; 14 (2) : 164-167

18)

R 972.2

呋喃二氢吡啶对在体兔心室肌和离体豚鼠左心房肌动作电位的影响

刘德强, 周士胜¹, 赵德化, 盛宝恒 (第四军医大学药理教研室, ¹生理教研室, 西安 710032, 中国)

Effects of furyl-dihydropyridine on action potential ventricular myocardium of rabbit *in vivo* and isolated guinea pig left atrium *in vitro*

LIU De-Qiang, ZHOU Shi-Sheng¹, ZHAO De-Hua, SHENG Bao-Heng (Department of Pharmacology, ¹Department of Physiology, Fourth Military Medical University, Xi-an 710032, China)

ABSTRACT Effects of furyl-dihydropyridine (FDP) on action potential of rabbit ventricular myocardium *in vivo* were observed with floating microelectrode technique. FDP 0.5 mg · kg⁻¹ iv increased APD₃₀ from 104 ± 7 to 127 ± 7 ms, APD₉₀ from 146 ± 10 to 177 ± 9 ms (*P* < 0.01, *n* = 7), decreased the heart rate from 230 ± 18 to 203 ± 20 bpm (*P* < 0.05). Nifedipine (Nif) 0.5 mg · kg⁻¹ iv reduced APD and increased the HR in rabbit. In guinea pig left atrium, FDP and Nif decreased the APD, the effects of acetylcholine to shorten the APD was antagonized by FDP 1 μmol · L⁻¹. In rabbit's sinoatrial nodes, FDP 0.5, 1 μmol · L⁻¹ also suppressed the APA and increased the spontaneous sinus cycle length (SCL) and APD₅₀. These results indicate that FDP may inhibit the Ca²⁺ and K⁺ currents of myocardium.

KEY WORDS pyridines; nifedipine; arrhythmia; myocardium; sinoatrial node; acetylcholine; action potentials; microelectrodes

Received 1991-09-23

Accepted 1992-08-13

摘要 呋喃二氢吡啶(FDP) 0.5 mg · kg⁻¹ iv, 在体兔心室肌动作电位时程(APD)延长, 心率减慢, FDP 1 μmol · L⁻¹ 灌流豚鼠离体心房, 能对抗乙酰胆碱(ACh)所致 APD 缩短的作用, FDP 0.5, 1 μmol · L⁻¹ 还有抑制兔离体窦房结细胞的 APA, 延长 APD 和窦性周长(SCL)的作用. 硝苯啶 0.5 mg · kg⁻¹ iv, 或 0.2, 1 μmol · L⁻¹ 灌流, 均使整体或离体心肌 APD 缩短, 亦不能对抗 ACh 的作用.

关键词 吡啶类; 硝苯啶; 心律失常; 心肌; 窦房结; 乙酰胆碱; 动作电位; 微电极

呋喃二氢吡啶(furyl-dihydropyridine, FDP)和硝苯啶(nifedipine, Nif)同属二氢吡啶类钙通道阻滞剂. Nif 能增加心肌细胞的 K⁺外流⁽¹⁾, 反射性引起心率加快⁽²⁾, 对大部分类型的心律失常无效⁽³⁾. FDP 有良好的抗实验性心律失常作用^(4,5), 为了探讨 FDP 抗实验性心律失常的机理, 我们用微电极技术, 观察了 FDP, Nif 对心肌细胞动作电位(action potential, AP)的影响.

MATERIALS AND METHODS

药品 FDP 由陕西师范大学化学系合成, Nif 由西安制药厂提供. 1 g 药品加无水乙醇 150-200 ml 及聚乙二醇 40 050-100 ml 后, 再加溶剂(15%聚乙二醇 400, 10%无水乙醇, 75%的双蒸水)稀释. 动物均由

本校实验动物中心提供。

在体 AP 的记录 兔, ♀♂兼用, 体重 2.0 ± 0.3 kg. 按文献(6)方法实验, 开胸时不破坏胸膜, 以保持兔的自主呼吸. 术后 10 min, 取内充 $KCl\ 3\ mol \cdot L^{-1}$ 的玻璃微电极, 借助微电极操纵器插入左心室肌细胞. 引出的 AP 和 O 相上升最大速率(V_{max})显示在双线存储示波器(日本产 Kenwood, CS-8010)上, 用示波器的测量光标直接测量 AP 参数, 并照相记录. 兔心率(heart rate, HR)用 AP 之间的距离换算. 结果用 *t* 检验统计分析.

离体豚鼠左房肌 AP 的测量 豚鼠, ♀♂不拘, 体重 350 ± 40 g 击头致昏, 取心脏, 放入经 95% $O_2 + 5\%$ CO_2 饱和的 Tyrode 液中. 从左心房游离壁与梳状肌平行方向, 剪取宽 3 mm, 长 10-15 mm 的左房肌条, 并将其以水平方向固定于 2 ml 浴槽内, 用 $36 \pm 0.5^\circ C$, pH 7.2-7.4 的 Tyrode 液循环灌流, $10\ ml \cdot min^{-1}$, 以 1 Hz, 3 ms, 1.5 倍阈电压的刺激驱动标本. 标本稳定 1 h, 仿文献(7)方法引出 AP.

兔窦房结 AP 的测量 ♀或♂兔, 体重 2.1 ± 0.4 kg, 击头致昏, 迅速开胸, 取出心脏置 95% $O_2 + 5\%$

CO_2 饱和的 Tyrode 液中. 自右房沟始, 沿右心耳前缘和上腔静脉前壁纵行剪开, 剪开房室沟和房间隔右侧含界脊, 部分右心房肌的窦房结组织, 心内膜面朝上固定于浴槽内, 用玻璃微电极引导出 AP. 根据功能与形态标准(8), 鉴别为优势起搏细胞之 AP 后, 稳定 15 min, 给予实验药物, 以同一细胞内记录到给药前后的参数作为统计资料.

RESULTS

对兔心率的作用 FDP $0.5\ mg \cdot kg^{-1}$ iv 30 min, 兔 HR 由 230 ± 18 bpm 减少到 203 ± 20 bpm ($P < 0.05$). Nif $0.5\ mg \cdot kg^{-1}$ iv 15 min, 兔 HR 由 234 ± 13 bpm 增加至 264 ± 13 bpm ($P < 0.01$). FDP 对兔 HR 的作用与对大鼠 HR 的作用(4)一致(Tab 1).

对在体兔心肌 AP 的影响 FDP $0.5\ mg \cdot kg^{-1}$ iv 后, 心肌细胞 AP 时程(APD)逐渐延长, 15 min 时, APD_{50} , APD_{90} 分别由给药前的 104 ± 7 , 146 ± 10 ms 延长到 126 ± 7 , 177 ± 15 ms ($P < 0.01$). Nif $0.5\ mg \cdot kg^{-1}$ iv 1 min, APD_{90} 由给药前的 139 ± 10 ms 缩短至 124 ± 11 ms ($P < 0.05$), 随后逐渐延长, 但

Tab 1. Effects of furyl-dihydropyridine (FDP) and nifedipine (Nif) $0.5\ mg \cdot kg^{-1}$ iv on action potentials (AP), heart rate (HR) of rabbit myocardium *in vivo*. $n = 7$, $\bar{x} \pm s$. * $P > 0.05$, ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$ vs 0 min.

	Time/ min	APA/ mV	APD ₃₀ / ms	APD ₅₀ / ms	APD ₉₀ / ms	$V_{max}/$ $V \cdot s^{-1}$	HR/ bpm
Control	0	118 ± 3	82 ± 6	98 ± 7	140 ± 10	220 ± 11	226 ± 17
	1	118 ± 4*	82 ± 6*	98 ± 7*	140 ± 9*	220 ± 11*	226 ± 17*
	5	117 ± 4*	85 ± 8*	101 ± 8*	143 ± 12*	218 ± 14*	224 ± 14*
	15	117 ± 7*	84 ± 7*	102 ± 14*	145 ± 11*	218 ± 17*	224 ± 15*
	30	117 ± 6*	87 ± 5*	105 ± 10*	149 ± 16*	218 ± 14*	224 ± 11*
FDP	0	119 ± 1	85 ± 6	104 ± 7	146 ± 10	220 ± 10	230 ± 18
	1	120 ± 2*	95 ± 4***	114 ± 9**	164 ± 12***	216 ± 17*	213 ± 5*
	5	119 ± 5*	98 ± 3***	119 ± 5***	170 ± 12***	215 ± 14*	206 ± 9**
	15	119 ± 4*	101 ± 5***	126 ± 7***	177 ± 15***	208 ± 7*	209 ± 12**
	30	119 ± 6*	103 ± 3***	127 ± 7***	177 ± 9***	209 ± 11*	203 ± 20**
Nif	0	117 ± 3	77 ± 6	95 ± 9	139 ± 10	224 ± 18	234 ± 13
	1	117 ± 3*	68 ± 7*	85 ± 8*	124 ± 11**	224 ± 14*	248 ± 14*
	5	117 ± 5*	77 ± 9*	95 ± 9*	135 ± 7*	234 ± 10*	256 ± 17**
	15	117 ± 4*	80 ± 10*	99 ± 12*	143 ± 15*	225 ± 13*	264 ± 13***
	30	117 ± 6*	81 ± 10*	100 ± 13*	149 ± 12*	233 ± 8*	262 ± 8***

与给药前或溶剂对照组比较, 无明显差别($P > 0.05$). 两药在所试浓度范围内, 对 AP 幅度(APA), V_{max} 均无明显影响(Tab 1).

对兔窦房结 AP 的影响 FDP $1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 灌流窦房结标本 20 min, APA 从给药前的 $72 \pm 2 \text{ mV}$ 下降到 $53 \pm 4 \text{ mV}$ ($P < 0.01$), APD_{50} 和窦性周期分别由给药前的 143 ± 6 , $615 \pm 60 \text{ ms}$, 延长到 169 ± 11 , $860 \pm 104 \text{ ms}$ (P 分别 < 0.01 或 0.05), 溶剂对照组 AP 无明显变化(Tab 2).

Tab 2. Effects of FDP on action potential in sinoatrial node cell of rabbits. $n=5$, $\bar{x} \pm s$. * $P > 0.05$, ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$ vs control.

PDP/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	APA / mV	APD / ms	Sinus cycle length / ms
0	72 ± 2	143 ± 6	615 ± 60
0.5	$64 \pm 3^{***}$	$152 \pm 4^{**}$	$745 \pm 41^*$
1.0	$53 \pm 4^{***}$	$169 \pm 11^{***}$	$860 \pm 104^{**}$

对豚鼠左心房肌 AP 参数的影响 FDP $0.2 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 对豚鼠左心房肌 AP 参数无明显影响 ($P > 0.05$). FDP $1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 能使 APD_{50} 由 $78 \pm 9 \text{ ms}$ 缩短到 $50 \pm 3 \text{ ms}$ ($P < 0.01$). Nif 0.2 及 $1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 均能使 APD 缩短 ($P < 0.05$ 或 0.01). 但两药在所试浓度范围内, 对 APA 和 V_{max} 均无明显影响(Tab 3).

对乙酰胆碱(ACh)作用的影响 按文献(9)方法观察 ACh 与 FDP 或 Nif 共存时, 豚鼠左心房肌 AP 的变化. 向浴槽内加入 ACh 至 $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 后, 心肌 APD 明显缩短 ($P < 0.01$). FDP $1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 能对抗 ACh 的作用, 使 APD_{50} , APD_{90} 从对照组的 36 ± 3 , $57 \pm 6 \text{ ms}$ 分别延长到 57 ± 13 , $131 \pm 27 \text{ ms}$ (P 均 < 0.01). Nif $1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 对 ACh 所致 APD 缩短的作用较小(Tab 4).

对豚鼠心房肌正性频率作用的影响 置标本于含台氏液的浴槽中⁽¹⁰⁾, 平衡 1 h 后, 刺激频率由 0.5 增加到 1.0, 1.5, 2.0 Hz 时, 左心房肌的收缩力也随之

Tab 3. Effects of FDP and Nif on transmembrane action potentials in isolated guinea pig left atrium. $n=6$, $\bar{x} \pm s$. * $P > 0.05$, ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$ vs Before.

	Solvent control		FDP / $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$			Nifedipine / $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$		
	Before	After	Before	0.2	1.0	Before	0.2	1.0
APA / mV	104 ± 4	$103 \pm 5^*$	104 ± 2	$104 \pm 3^*$	$102 \pm 3^*$	105 ± 3	$105 \pm 3^*$	$104 \pm 3^*$
APD_{30} / ms	54 ± 8	$54 \pm 7^*$	56 ± 10	$47 \pm 6^*$	$34 \pm 4^{***}$	49 ± 15	$36 \pm 14^*$	$27 \pm 10^{**}$
APD_{50} / ms	80 ± 9	$85 \pm 10^*$	78 ± 9	$70 \pm 9^*$	$50 \pm 3^{***}$	77 ± 18	$63 \pm 16^*$	$51 \pm 12^{**}$
APD_{90} / ms	157 ± 17	$160 \pm 12^*$	155 ± 20	$135 \pm 20^*$	$109 \pm 13^{***}$	155 ± 30	$117 \pm 27^{**}$	$96 \pm 19^{***}$
$V_{max} / \text{V} \cdot \text{s}^{-1}$	243 ± 17	$241 \pm 17^*$	241 ± 11	$240 \pm 11^*$	$221 \pm 15^*$	245 ± 7	$246 \pm 9^*$	$239 \pm 9^*$

Tab 4. Interaction of FDP $1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ and Nif $1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ with acetylcholine (ACh) $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ in transmembrane action potentials of isolated guinea pig left atrium. $n=6$, $\bar{x} \pm s$. * $P > 0.05$, *** $P < 0.01$ vs control.

	Control			Furyl-dihydropyridine			Nifedipine		
	Before	ACh	ACh + solvent	Before	ACh	ACh+FDP	Before	ACh	ACh+Nif
APA / mV	104 ± 4	101 ± 2	101 ± 2	106 ± 3	104 ± 3	$102 \pm 2^*$	106 ± 5	102 ± 6	$102 \pm 4^*$
APD_{30} / ms	46 ± 8	18 ± 3	23 ± 4	45 ± 15	20 ± 6	$33 \pm 7^{***}$	46 ± 9	20 ± 3	$28 \pm 6^*$
APD_{50} / ms	88 ± 9	29 ± 5	36 ± 3	91 ± 17	28 ± 7	$57 \pm 13^{***}$	90 ± 6	29 ± 5	$46 \pm 12^*$
APD_{90} / ms	170 ± 17	55 ± 7	57 ± 6	183 ± 22	56 ± 11	$131 \pm 27^{***}$	176 ± 20	54 ± 5	$78 \pm 10^{***}$
$V_{max} / \text{V} \cdot \text{s}^{-1}$	243 ± 17	229 ± 13	223 ± 9	233 ± 20	220 ± 22	$217 \pm 10^*$	237 ± 11	226 ± 14	$215 \pm 10^*$

加强。每一刺激的频率所引起的收缩达稳态后，再给下一个刺激频率，给药后 10 min 再测定一次。当刺激频率增加时，心肌收缩幅度也随之升高，表现为正阶梯效应。FDP $2 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，可使 1.0 和 2.0 Hz 时的收缩幅度分别从对照的 350 ± 41 , $470 \pm 29 \text{ mg}$ 下降到 88 ± 38 , $112 \pm 32 \text{ mg}$ (P 均 < 0.01)；Nif 0.2, 0.8 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 也能使正阶梯应明显减弱 (Fig 1)。

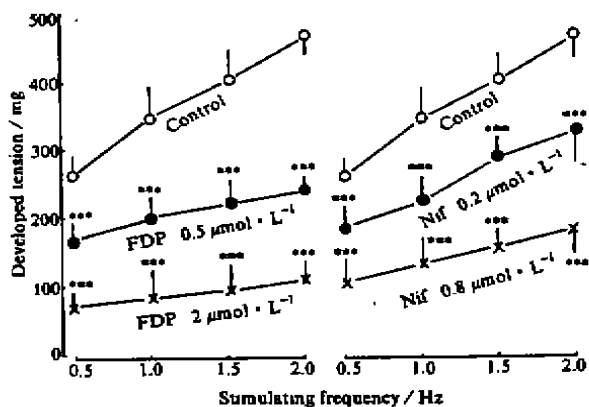


Fig 1. Effects of FDP and Nif on force-frequency relationship in guinea pig left atrium. $n=6$, $\bar{x} \pm s$. *** $P < 0.01$ vs control.

DISCUSSION

心肌收缩过程取决于内外向离子流。在心肌动作电位的平台期，内向整流电流(I_{K1})的减少与慢内向电的增加，是形成平台期的主要因素。阻滞 I_{s1} 使平台期缩短，降低 I_{K1} 使平台期延长。Nif 使整体、离体心肌动作电位 APD 缩短，是由于增加心肌细胞的 K^+ 外流，加快房室传导，并反射性引起 HR 增快。ACh 显著缩短豚鼠心房肌动作电位 APD，与其增加稳态外向电流⁽¹¹⁾有关。FDP 能对抗 ACh 缩短 APD 的作用，推测也有抑制 K^+ 外流的作用。FDP 使离体心房肌 APD 缩短，可能是该药抑制 I_{s1} 的作用强于抑制 I_{K1} 的作用；在整体动物，由于其减慢 HR 和抑制 I_{K1} 外流的协同作用，使心肌 APD 延长。

正性阶梯现象是由于刺激频率增加，促进了心肌细胞外 Ca^{2+} 跨膜内流所致⁽¹²⁾。本实验表明：FDP、

Nif 均呈浓度依赖地抑制正阶梯现象说明两药均能抑制心肌细胞的 Ca^{2+} 内流。

REFERENCES

- Henry PD. Comparative pharmacology of calcium antagonists: Nifedipine, verapamil and diltiazem. *Am J Cardiol* 1980; 46 : 1047-58.
- Struyker-Boudier HAJ. The pharmacology of calcium antagonists: a review. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15 Suppl 4 : S1-10.
- singh BN, Nademanee K. Use of calcium antagonists for cardiac arrhythmias. *Am J Cardiol* 1987; 59 : 153B-62B.
- Liu DQ, Zhao DH, Sheng BH. Antiarrhythmic effects of furyl-dihydropyridines I. *J Fourth Milit Med Univ* 1990; 11 Suppl 2 : S12-5.
- Liu DQ, Pang ZQ, Zhao DH, Shang BH. Effects of furyl-dihydropyridines I on lipid peroxides of ischemic myocardium and ATPases activity of erythrocyte membranes in rats. *Acta Pharmacol Sin* 1991; 12 : 253-6.
- Wang YX, Jin JB, Wang FZ. Effects of vagal stimulation on transmembrane potentials of in situ rabbit's cardiac ventricular fibers. *Acta Physiol Sin* 1987; 39 : 154-60.
- Liu DQ, Zhao DH, Sheng BH. Effects of bis (dimethyl amino)-diphenyl methane (BDDM) on action potentials in guinea pig papillary muscle. *Acta Pharmacol Sin* 1989; 10 : 339-42.
- Bleeker WK, Mackaay AJC, Masson-Pévet M, Bouman LN, Becker AE. Functional and morphological organization of the rabbit sinus node. *Circ Res* 1980; 46 : 11-22.
- Zong XG, Jin MW, Zhao DY, Hu CJ, Lu FH. Effects of dauricine on electrical and mechanical activities in isolated guinea pig myocardium. *Acta Pharmacol Sin* 1985; 6 : 30-3.
- Liu DQ, Zhao DH, Sheng BH. Effects of bis (dimethyl amino)-diphenyl methane (BDDM) on physiological properties of isolated guinea pig papillary muscles. *Chin J Pharmacol Toxicol* 1989; 3 : 49-52.
- Kass RS, Wiegers SE. The ionic basis of concentration-related effects of noradrenaline on the action potential of calf cardiac purkinje fibers. *J Physiol (Lond)* 1982; 322 : 541-58.
- McDonald TF, Pelzer D, Trautwein W. On the mechanism of slow calcium channel block in heart. *Pfluegers Arch* 1980; 385 : 175-9.