

# 烟酰胺对家兔窦房结细胞动作电位的影响及其机制探讨

王洪占 王岱远 周承明 张克锦

(新疆医学院 药理教研室, 乌鲁木齐)

**摘要** 在离体家兔窦房结标本上, 应用微电极技术, 观察到 NIC (4000 mg/L) 使窦房结细胞动作电位的  $SP_4$  平均增加 62% ( $P < 0.01$ ); SCL 平均减少 27% ( $P < 0.01$ );  $APD_{50}$  平均减少 12% ( $P < 0.05$ ); APA,  $SP_0$  无显著变化。VER (0.1 mg/L) 可完全阻断 NIC 的作用, 但对 ISO (0.03 mg/L) 的作用无明显影响; PRO (0.25 mg/L) 可完全阻断 ISO 的作用, 但 NIC 的作用不受影响。实验结果提示, NIC 可能是一个钙通道激活剂, 通过促进  $i_{Ca}$  而增加窦性频率。

**关键词** 烟酰胺; 戊脉安; 窦房结动作电位

四十年代 Calder 报道了烟酰胺(NIC)的正性肌力作用<sup>(1)</sup>。近几年国内发现 NIC 能缓解戊脉安(VER)、硫酸镁和哇巴因所致实验性房室传导阻滞, 并可对抗 VER、硫酸镁及硫酸锰所致心率减慢。对房室传导阻滞和病态窦房结综合征有显著疗效。能明显缩短兔心希氏束电图的 A-H 间期<sup>(2~5)</sup>。提示 NIC 能增强窦房结和房室结功能。本文应用细胞内微电极技术, 直接观察 NIC 对离体兔心窦房结细胞动作电位的影响, 并初步探讨其作用机制。

## 方 法

取体重  $1.6 \pm 0.23$  kg 家兔, 雌雄不拘, 击昏后颈动脉放血, 迅速取出心脏, 浸入改良台氏液中, 自右房室沟起, 沿右心耳前缘和上腔静脉前壁, 纵行切开右心房<sup>(6)</sup>, 沿界嵴剪下窦房结部分 ( $2 \times 4$  mm<sup>2</sup>)。心内膜面向上, 用不锈钢针固定于浴槽底部的硅胶片上, 以纯氧饱和的改良台氏液恒速灌流 (5 ml/min)。浴槽温度维持在  $36 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 。改良台氏液成分为 (mM): NaCl 137, KCl 5.4, MgCl<sub>2</sub> 1.05, CaCl<sub>2</sub> 1.8, NaHCO<sub>3</sub> 1.2, Glucose 11.1, Tris 5.0。以 HCl 将 pH 调至  $7.4 \pm 0.05$ 。

玻璃微电极内充以 3 MKCl, 其尖端直径小于  $0.5 \mu$ , 直流阻抗  $15 \sim 40$  M $\Omega$ , 生物电讯号经铂丝由微电极放大器输至示波器, 照相记录。

标本稳定 30 min 后开始实验, 探查较优势的窦房结起搏细胞动作电位。其特点为: 4 相除极速率较高; 从 4 相到 0 相的过渡较平滑; 0 相除极较缓慢<sup>(7)</sup>。

实验分三组: 1. 观察 NIC 对窦房结细胞动作电位的影响; 2. 观察 VER 对 NIC 作用的影响; 3. 观察心得安(PRO)对 NIC 作用的影响, 异丙肾上腺素(ISO)作为对照, 对所引出的窦房结细胞跨膜动作电位共测定 5 个参数: 4 相除极速率( $SP_4$ ); 窦性周长(SCL); 动作电位持续时间 ( $APD_{50}$ ) (自 0 相起点至动作电位复极到 90% 所需之时间); 动作电位幅度 (APA); 0 相除极速率 ( $SP_0$ )<sup>(8,9)</sup>。用药前后所有数据均在同一细胞内测得, 资料经放大机放大后测量, 数据处理采用配对 t 检验。

实验所用药品 NIC 北京化工厂产; ISO, PRO 北京制药厂产; VER 芬兰产。

## 结 果

## (一) NIC, ISO 对窦房结细胞动作电位的影响

窦房结标本以 NIC (4000 mg/L) 灌流 1~2 min 后, 即出现明显的正性频率作用, 约 15 min 达高峰。与用药前相比,  $SP_4$  平均增加 62% ( $P < 0.01$ ), SCL 平均缩短 27% ( $P < 0.01$ ),  $APD_{90}$  平均减少 12% ( $P < 0.05$ );  $SP_0$ , APA 无明显变化。(见表 1, 图 1)。

窦房结标本以 ISO (0.03 mg/L) 灌流 15 min 后,  $SP_4$  平均增加 73% ( $P < 0.01$ ); SCL 平均缩短 39% ( $P < 0.05$ );  $APD_{90}$  平均减少 19% ( $P < 0.05$ );  $SP_0$  平均增加 38% ( $P < 0.05$ ); APA 无明显变化。

Tab 1. Effect of NIC and ISO on action potential of S-A node cell

	$SP_4$ (mv/s)	SCL (ms)	$APD_{90}$ (ms)	APA (mv)	$SP_0$ (v/s)
Control	$63.0 \pm 28.0$	$405.6 \pm 96.5$	$136.0 \pm 8.0$	$68.4 \pm 8.6$	$2.76 \pm 1.50$
NIC 15 min after drug	$102.0 \pm 40.0^{**}$	$296.0 \pm 52.4^{**}$	$120.4 \pm 16.5$	$64.6 \pm 8.2$	$2.67 \pm 1.15$
Control	$62.0 \pm 25.0$	$520.0 \pm 99.0$	$156.0 \pm 29.0$	$63.0 \pm 11.0$	$1.64 \pm 0.93$
ISO 15 min after drug	$107.0 \pm 22.0^{**}$	$370.0 \pm 96.0^*$	$126.0 \pm 23.0^*$	$71.0 \pm 15.0$	$2.26 \pm 1.23^*$

Values are  $X \pm SD$ ; \*  $P < 0.05$ ; \*\*  $P < 0.01$ ; \*\*\* $P < 0.001$ ;  $SP_4$ —slope of phase 4; APA—action potential amplitude;  $SP_0$ —slope of phase 0;  $APD_{90}$ —action potential duration at 90% repolarization; SCL—sinus cycle length;

## (二) VER 对 NIC, ISO 作用的影响

1. VER 对窦房结细胞动作电位的影响 窦房结标本以 VER (0.1 mg/L) 灌流 15 min 后,  $SP_4$  平均减少 26% ( $P < 0.05$ ); SCL 平均增加 26% ( $P < 0.001$ );  $APD_{90}$  平均增加 19% ( $P < 0.05$ ); APA 平均减少 28% ( $P < 0.01$ );  $SP_0$  平均减少 38% ( $P < 0.01$ )。

2. VER 对 NIC 作用的影响 窦房结标本以 VER (0.1 mg/L) + NIC (4000 mg/L) 灌流 15 min 后,  $SP_4$  及 SCL 均未见明显变化;  $APD_{90}$  平均增加 8% ( $P < 0.01$ ); APA 平均减少 28% ( $P < 0.001$ );  $SP_0$  平均减少 61% ( $P < 0.01$ ), (见表 2, 图 2)。

3. VER 对 ISO 作用的影响 窦房结标本以 VER (0.1 mg/L) + ISO (0.03 mg/L) 灌流

Tab 2. Effect of VER on action of NIC and ISO

	$SP_4$ (mv/s)	SCL (ms)	$APD_{90}$ (ms)	APA (mv)	$SP_0$ (v/s)
Control	$58.0 \pm 12.0$	$461.3 \pm 49.8$	$161.3 \pm 37.4$	$64.5 \pm 8.6$	$1.94 \pm 1.36$
VER 15 min after drug	$43.0 \pm 6.0^*$	$582.7 \pm 84.4^{***}$	$192.0 \pm 4.6^*$	$46.3 \pm 9.2^{**}$	$1.20 \pm 1.18^{**}$
Control	$56.0 \pm 27.0$	$449.6 \pm 74.5$	$175.0 \pm 28.4$	$62.7 \pm 9.2$	$2.31 \pm 1.50$
VER + NIC after drug	$55.0 \pm 27.0$	$441.1 \pm 72.1$	$188.7 \pm 34.9^{**}$	$45.4 \pm 8.8^{***}$	$0.90 \pm 0.40^{**}$
Control	$67.0 \pm 16.0$	$457.0 \pm 61.5$	$190.0 \pm 33.5$	$64.5 \pm 11.3$	$1.52 \pm 0.69$
VER + ISO after drug	$117.0 \pm 25.0^{**}$	$331.5 \pm 44.9^{***}$	$172.0 \pm 29.0$	$55.5 \pm 7.6^*$	$1.15 \pm 0.45$

15 min 后,  $SP_4$  平均增加 75% ( $P < 0.05$ ); SCL 平均缩短 27% ( $P < 0.001$ ); APA 平均降低 14% ( $P < 0.05$ );  $SP_0$  及  $APD_{90}$  无显著变化。(见表 2)。

### (三) PRO 对 NIC, ISO 作用的影响

1. PRO 对窦房结细胞动作电位的影响 窦房结标本以 PRO (0.25 mg/L) 灌流 15 min 后,  $SP_4$ , SCL,  $APD_{90}$ , APA,  $SP_0$  均未见明显变化。(见表 3)。

2. PRO 对 NIC 作用的影响 窦房结标本以 PRO (0.25 mg/L) + NIC (4000 mg/L) 灌流 15 min 后,  $SP_4$  平均增加 69% ( $P < 0.01$ ); SCL 平均减少 31% ( $P < 0.05$ );  $APD_{90}$ , APA 均无显著变化。(见表 3, 图 3)。

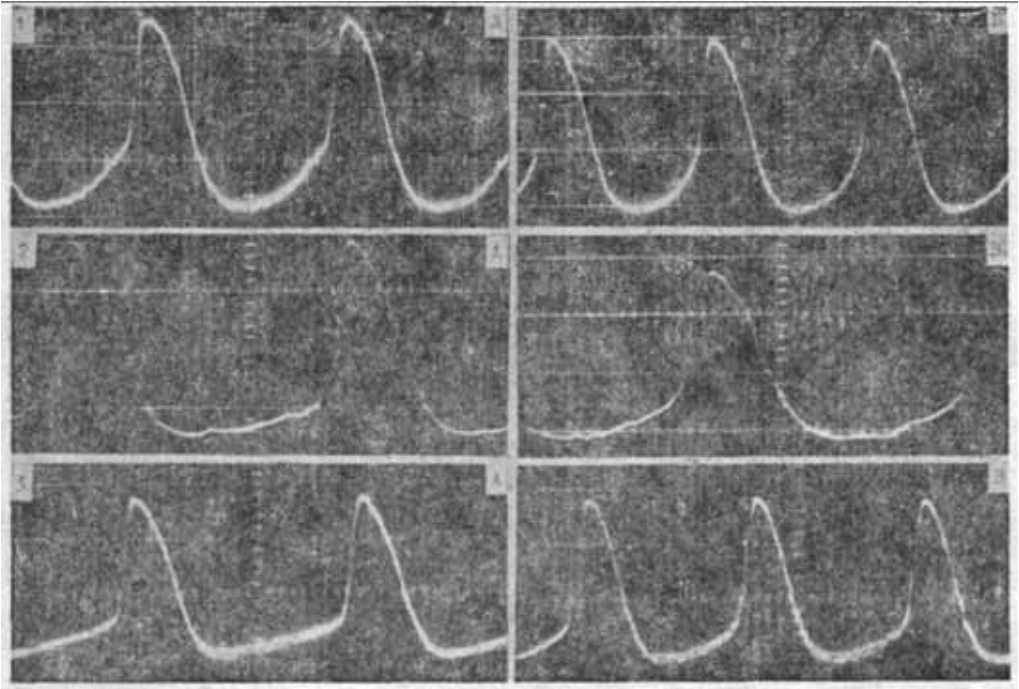


Fig 1. Effect of NIC on action potential of rabbit S-A node cell. A) control; B) 15 min after NIC.

Fig 2. Effect of VER on action of NIC. A) control; B) 15 min after VER and NIC.

Fig 3. Effect of PRO on action of NIC. A) control; B) 15 min after PRO and NIC. (20 mv/div in ordinate, 100 ms/div in adscissa)

3. PRO 对 ISO 作用的影响 窦房结标本以 PRO (0.25 mg/L) + ISO (0.03 mg/L) 灌流 15 min 后,  $SP_4$ , SCL,  $APD_{90}$ , APA,  $SP_0$  均无明显变化。(见表 3)。

## 讨 论

本文实验结果表明, 烟酰胺能明显增加窦房结细胞 4 相除极速率, 缩短窦性周长和动作电位持续时间。对动作电位幅度和 0 相除极速率无明显影响。戊脉安能取消烟酰胺的上述作用, 但对异丙肾上腺素的作用无显著影响;  $\beta$  受体阻滞剂心得安能完全取消异丙肾上腺素作用, 而对烟酰胺作用无明显影响。

窦房结细胞 4 相自发除极主要依赖于外向钾离子流 ( $i_K$ ) 的衰减和内向慢钙离子流 ( $i_{Ca}$ ) 的激活。 $i_{Ca}$  可被钙拮抗剂戊脉安所阻断<sup>(10~12)</sup>。本文实验中戊脉安可取消烟酰胺增加 4 相除极速

Tab 3. Effect of PRO on action of NIC and ISO

	SP <sub>4</sub> (mv/s)	SCL (ms)	APD <sub>90</sub> (ms)	APA (mv)	SP <sub>0</sub> (v/s)
Control	69.0 ± 17.0	415.7 ± 89.6	146.0 ± 29.6	65.3 ± 7.5	1.77 ± 1.17
PRO 15 min after drug	66.0 ± 13.0	423.7 ± 87.5	145.3 ± 28.6	64.8 ± 6.0	1.58 ± 0.75
PRO + ISO Control	67.0 ± 18.0	416.7 ± 42.4	150.7 ± 14.9	64.5 ± 5.6	2.51 ± 1.00
15 min after drug	68.0 ± 21.0	405.3 ± 33.1	149.3 ± 12.3	65.0 ± 7.7	2.70 ± 1.30
PRO + NIC Control	53.1 ± 10.0	473.3 ± 101.6	152.7 ± 29.2	67.2 ± 7.3	2.20 ± 1.00
15 min after drug	90.0 ± 20.0**	326.0 ± 35.7*	147.3 ± 22.1	61.2 ± 6.1	2.10 ± 0.90

率的作用, 提示烟酰胺可能为钙通道激活剂, 通过增强窦房结细胞的  $i_{Ca}$  而发挥作用。与金问桢等在〈烟酰胺对家兔房室传导的影响〉一文中的设想吻合<sup>(5)</sup>。

Murphy 等用 <sup>3</sup>H 标记的双氢吡啶 (dihydropyridine) 实验证明, 心肌钙通道内或附近存在着双氢吡啶受体<sup>(13~14)</sup>。吡啶衍生物 BAYK 8644 为钙激动剂, 作用于心肌双氢吡啶受体, 增加钙内流<sup>(15)</sup>。烟酰胺亦为吡啶衍生物, 提示烟酰胺有可能通过双氢吡啶受体而发挥作用。

临床每日静滴烟酰胺 300~800 mg, 不配伍应用其它药物, 对病态窦房结综合征患者有显著疗效<sup>(4,16)</sup>。此剂量较动物实验剂量低数十倍, 可能与生物种属差异以及机体机能状态不同有关。

致谢 实验技术得到本院生理教研室冈竞民副教授及朱保林技师的指导帮助

### 参 考 文 献

1. Calder RM. Effect of nicotinic acid on myocardial systole, coronary flow, and arrhythmias of isolated heart. *Proc Soc Exp Bio Med* 1947; 65:76.
2. 张克锦等. 烟酰胺改善心脏传导作用机制的初步分析. *药学报* 1981; 16:52.
3. 周承明, 张克锦. 烟酰胺对家兔窦房结功能及房室传导的影响. *中华心血管病杂志* 1983; 11:65.
4. 夏宏器, 钟卫官. 烟酰胺对房室传导阻滞和病态窦房结综合征的疗效观察. 同上 1981; 9:125.
5. 金问桢, 等. 烟酰胺对家兔房室传导的影响. *中国药理学报* 1984; 5:177.
6. Paes DEC, et al. Electrophysiological evidence for specialized fiber types in rabbit atrium. *Am J Physiol* 1959; 196:483.
7. Bleeker WK, et al. Functional and morphological organization of the rabbit sinus node. *Cir Res* 1980; 46:11.
8. Katoh T, et al. The cellular electrophysiologic mechanism of the dual actions of disopyramide on rabbit sinus node function. *Circulation* 1982; 66:1216.
9. Charles R, et al. Characterization of refractoriness in the sinus node of the rabbit. *Cir Res* 1980; 47:742.
10. Irisawa H. Comparative physiology of the cardiac pacemaker mechanism. *Physiol Rev* 1978; 58:461.
11. Wit AL and Cranefield PF. Effect of verapamil on the sinoatrial and atrioventricular node of the rabbit and the mechanism by which it arrests reentrant atrioventricular nodal tachycardia. *Cir Res* 1974; 35:413.
12. Yanagihara K. Ionic current and pacemaker activity of the S-A node cells. *Jap Cir J* 1980; 44:531.
13. Murphy KMM and Snyder SH. Calcium antagonist receptor binding sites labeled with [<sup>3</sup>H] nitrendipine. *European J Pharmacol* 1982; 77:201.
14. Holck M, et al. Characterization of [<sup>3</sup>H] nifedipine binding sites in rabbit myocardium. *European J Pharmacol* 1982; 85:305.
15. Schramm M, et al. Novel dihydropyridines with positive inotropic action through activation of Ca<sup>2+</sup> channels. *Nature* 1983; 303:535.
16. 金凡等. 动态心电图(Holter)观察几种药物对71例心律失常疗效分析. *中华医学会第二届全国心血管病学术会议论文摘要*. 1983:86.

## EFFECT OF NICOTINAMIDE ON RABBIT SINUS NODE CELL ACTION POTENTIAL AND ANALYSIS OF ITS MECHANISM

WANG Hong-Zhan, WANG Dai-Yuan, ZHOU Cheng-Ming, ZHANG Ke-Jin

(Department of Pharmacology, Xinjiang Medical College, Wulumuqi)

**ABSTRACT** The effects of nicotinamide on isolated rabbit S-A node were studied with standard microelectrode techniques. At a concentration of 4 mg/ml of nicotinamide, the slope of phase 4 of the S-A node cell action potential was significantly increased, the spontaneous sinus cycle length and action potential duration at 90% repolarization were markedly shortened. The rate of depolarization of phase 0 and the action potential amplitude were unchanged. These effects of nicotinamide were similar to those of isoproterenol (at a concentration of 0.03 mg/L). The effect of nicotinamide could be blocked by verapamil at a concentration of 0.1 mg/L which has no significant effect on the action of isoproterenol. Propranolol at a concentration of 0.25 mg/L, which blocked the effect of isoproterenol completely, showed no effect on the action of nicotinamide. In the experiment, nicotinamide can prevent the slope of phase 4 from being decreased and the sinus spontaneous cycle length from being prolonged by the action of verapamil, but the action of verapamil to decrease the slope of phase 0 and the amplitude of action potential was not affected. The results suggest that nicotinamide might be an activator of  $Ca^{++}$  channel. Nicotinamide could promote the  $Ca^{++}$  inward current of phase 4.

**Key words** Nicotinamide; Verapamil; Sinus node cell action potential