

苜基四氢巴马汀对缺血—复灌与单相动作电位的影响*

夏国瑾 姚伟星 刘小康** 江明性

(同济医科大学药理教研室, 汉口 430030)

苜基四氢巴马汀 (benzyltetrahydropalmatine, BTHP) 是四氢巴马汀的衍生物, 剂量 1~10 mg/kg 有抗多种实验性心律失常的作用, 对大鼠心缺血—复灌所致心律失常也有效⁽¹⁾。本文观察 BTHP 对在位猫心缺血—复灌时单相动作电位(MAP)变化的影响。

方 法

猫 25 只, 体重 3.1 ± 0.3 kg, 雌雄兼用, ip 5% 乌拉坦+1.2% 氯醛糖混合液 5 ml/kg 麻醉。分离股静脉并插管供给药用, 气管插管接可控人工呼吸机, 潮气量 300~400 ml, 频率 30次/min, 呼吸时比 2.5:1, 从左侧四、五肋间开胸, 剪开心包膜暴露心脏, 在冠状动脉左前降支(LAD)下缝-4/0的医用缝合线, 将双线套入聚乙烯塑料管中, 使管子压迫冠脉, 再用动脉夹把双线夹紧以阻断冠脉血流。然后用弹簧银球吸引电极在 26.7 kPa 的负压吸引下(YB-DX-23型电磁吸引器)吸附在左心室的心尖部, 无关电极埋入胸壁肌内, 针形电极插入四肢皮下。MAP (monophasic action potential) 和 ECG 分别同步记录在 LMS-2 B 型二道生理记录仪上, 并同时输至 SBR-1 型二线示波器监视。

25 只猫, 随机分为五组, 实验稳定 15 min 后, 记录 MAP 及 ECG, 然后分别 iv BTHP 10 mg/kg, 哌啶嗪(Pra)0.5 mg/kg, 维拉帕米(Ver)0.2 mg/kg, 普萘洛尔(Pro)0.8 mg/kg, 和生理盐水(NS)1 ml/kg, 给药 5 min 后结扎冠脉, 15 min 后恢复冠脉灌流。观察和记录给药、结扎冠脉和复灌前后 MAP 及 ECG 的变化, 数据以 $\bar{X} \pm SD$ 表示, 用 t-test 统计处理。

结 果

一. 猫正常和缺血—复灌时 MAP 及 ECG 的变化

对照组在复灌前, 可见单相动作电位振幅 (MAPA) 随时间的延续有一定程度的衰减, 1 h 稳定试验结果表明, 在给药后 15 min 内 MAPA 的衰减比较明显为 36.7%, 但在以后的 45 min 内, 衰减程度有所减轻为 23.5%, 故确定实验在稳定 15 min 后, 再给各种受试药物。在此期间 50 和 90% 单相动作电位时程 (即 $MAPD_{50}$ 及 $MAPD_{90}$) 则无明显改变。ECG 亦未见变化。

在结扎冠脉 15 min 后, 可见 T 波和 S-T 段明显抬高, 分别为正常时的 8 倍和 4 倍 ($p < 0.05$), $MAPD_{50}$ 明显缩短, 但 MAPA 和 $MAPD_{90}$ 变化不大。复灌后五只猫全部发生室颤而死亡。

二. BTHP, Pra, Ver 和 Pro 对猫冠状动脉结扎—复灌前后 MAP 及 ECG 的影响

iv BTHP 10 mg/kg 后, $MAPD_{50}$ 和 $MAPD_{90}$ 明显延长, 分别从 214 ± 14 和 274 ± 14 ms

本文于 1989 年 4 月 14 日收到。

*国家自然科学基金资助课题

**华西医科大学药理教研室

延长到 240 ± 10 和 298 ± 16 ms ($p < 0.05$)。MAPA 和 HR 则分别从 56.4 ± 7.4 mv 和 64 ± 5 次/min 下降到 44.8 ± 6 mv ($p < 0.05$) 和 58 ± 3 次/min。T 波和 S-T 段变化不大。

iv Pra 0.5 mg/kg 后, MAPD₅₀, MAPD₉₀, T 波、S-T 段及 HR 均无明显改变, 见图 1。

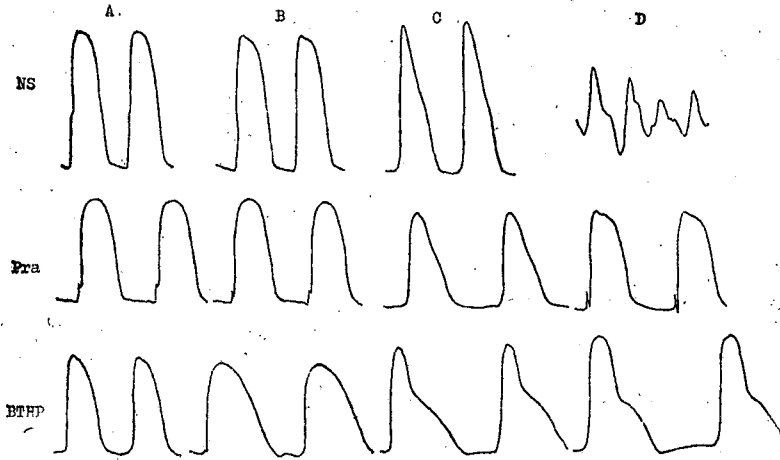


Fig 1. Effects of BTHP, Pra and NS on ischemia/reperfusion MAP in cats.

A. Control; B. After administration; C. After occlusion; D. After reperfusion.

iv Ver 0.2 mg/kg 后, MAPD₅₀, MAPD₉₀, T 波、S-T 段变化不大, HR 稍有减慢, 从 77 ± 16 次/min 降到 72 ± 16 次/min。

iv Pro 0.8 mg/kg 后, MAPD₅₀, T 波、S-T 段无明显变化, MAPD₉₀ 有轻度延长。HR 明显减慢, 从 91 ± 12 次/min 下降到 70 ± 10 次/min ($p < 0.05$)。

上述各药在结扎和复灌后, MAP 和 ECG 的变化见表 1。

Tab 1. Effects of drugs on ischemia/reperfusion MAP and ECG

Drug	MAPA(mv)			MAPD ₅₀ (ms)			MAPD ₉₀ (ms)			HR(bpm)			T(mv)			S-T(mv)		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
NS 1 ml/kg	50 ±4	48 ±12		173 ±10	140 ±30		200 ±16	200 ±20		78 ±13	71 ±16		3 ±1	24* ±18		3.4 ±1	14* ±10	
Pra 0.5 mg/kg	49 ±16	38*** ±9	32*** ±10	160 ±18	152 ±12	154 ±14	204 ±18	206 ±16	200 ±16	84 ±12	81 ±10	91 ±11	2.2 ±1	4 ±0.6	2.4 ±0.6	2.4 ±0.2	3 ±0.1	2.8 ±0.6
Ver 0.2 mg/kg	66 ±10	64 ±16	59 ±10	188 ±20	180 ±20	188 ±20	228 ±20	238 ±20	232 ±20	72 ±16	69 ±10	68 ±11	3 ±0.8	10 ±4	4.8 ±2	2 ±1.6	5 ±3	3.2 ±1.6
Pro 0.8 mg/kg	40 ±8	42 ±9	36 ±9	140 ±16	134 ±40	140 ±40	186 ±20	212 ±40	218 ±40	70* ±10	66** ±10	67* ±12	8 ±2	12 ±4	12 ±3.2	7 ±6	8.8 ±6	9 ±8
BTHP 10mg/kg	45** ±6	54 ±8	47 ±12	240* ±10	216 ±20	206 ±60	298* ±16	330* ±36	336** ±20	58 ±3	51*** ±4	49*** ±5	4.8 ±2	10 ±3.4	10 ±7	10 ±7.4	11 ±9	9.6 ±2

A: after administration and before occlusion, B: after occlusion, C: after reperfusion. 5 animals in each group. Numbers in table represent $\bar{x} \pm SD$. * $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ *** $p < 0.001$

三. BTHP, Pra, Ver 和 Pro 对猫冠状动脉结扎—复灌所致心律失常的影响

对照组(4/5)猫结扎冠脉后 4 min 可诱发多源性早搏、心动过速、房室传导阻滞、室颤等。复灌后在 15 s 内全部出现室颤而死亡。给药各组心律失常和室颤发生数及死亡数均明

显减少, 其中 BTHP 和 Pra 效果最好, Ver 次之, Pro 稍差。

讨 论

在 MAP 的实验中, 我们测得的 MAPA 多数在 30~70 mV 之间。对照组结扎冠脉后, 可见 MAPD₆₀ 明显缩短, T 波和 S-T 段抬高等, 与文献报道的急性心肌缺血早期 MAP 及 ECG 的变化相一致^(2~4)。

在本实验所用剂量范围内, 除 iv BTHP 外, iv Pra, Ver 和 Pro 后, 对 MAP 的变化均无影响, 但它们对冠脉结扎—复灌所致的心律失常却都有对抗作用, 其效果依次为 BTHP = Pra > Ver > Pro, 说明后三者抗缺血—复灌性心律失常的作用与 MAP 的变化关系不大, 对 Pra 而言, 可能主要是通过其抗 α 受体的作用而防止儿茶酚胺对缺血及复灌心肌的损害作用; 而 ver 可能是通过直接的抗钙作用⁽⁵⁾。Pro 在本实验中抗缺血—复灌性心律失常的效果较差, 可能在缺血早期主要与 α 受体有关, 阻 β 作用不是主要的。然而引起缺血—复灌性心律失常的因素很多, 如 α 受体密度及活性的增高、钙离子内流增加、氧自由基的形成以及心肌电生理的变化等⁽⁶⁾, 绝非单一因素所决定。而药物发挥抗心律失常作用也有多方面的机理。我们研究的 BTHP 就具此特点, 它对单相动作电位的变化有明显影响, 可使 MAPD₆₀ 和 MAPD₉₀ 延长, HR 减慢, 这与 TAP 延长 APD, ERP 的结果⁽⁷⁾ 是相似的, 此外, BTHP 竞争性阻断 α_1 受体, 及非竞争性阻断 β 受体, 特别是其低剂量时的阻 I_K 的作用⁽⁸⁾, 对其抗缺血—复灌性心律失常起了重要的作用。

关键词 四氢巴马汀; 单相动作电位; 心律失常; 心肌缺血

参 考 文 献

1. 张纪恩, 等. 苄基四氢巴马汀抗实验性心律失常的作用. 同济医科大学学报 1988; 17:118.
2. Timogiannakis G, et al. S-T Segment deviation and regional myocardial blood flow during experimental partial coronary artery occlusion. *Cardiovasc Res* 1974; 8:469.
3. Opie LH, et al. Biochemical aspects of arrhythmogenesis and ventricular fibrillation. *Am J Cardiol* 1979; 43:131.
4. 周衍椒, 等主编. 生理学方法与技术 (第二集). 第一版. 北京: 科学出版社, 1984:24.
5. Sheridan DJ, et al. Alpha adrenergic contributions to dysrhythmia during myocardial ischemia and reperfusion in cats. *J Clin Invest* 1980; 65:161.
6. Ichihara K, et al. Effects of diltiazem and propranolol on irreversibility of ischemic cardiac function and metabolism in the isolated perfused rat heart. *J Cardiovas Pharmacol* 1983; 5:745.
7. 张纪恩, 等. 苄基四氢巴马汀对豚鼠乳头肌和心房的作用. 中国药理学与毒理学杂志 1987; 1:263
8. 张纪恩, 等. 苄基四氢巴马汀对 α 和 β 等受体的影响. 药学报 1988; 23:641.

EFFECTS OF BENZYL TETRAHYDRO PALMATINE ON ISCHEMIA REPERFUSION WITH MONOPHASIC ACTION POTENTIAL

GJ Xia, WX Yao, XK Liu and MX Jiang

(Department of Pharmacology, Tongji Medical University, Wuhan 430030)

ABSTRACT The changes of monophasic action potential (MAP) in ischemic and reperfused feline ventricle *in situ* were studied. When the feline coronary artery was ligated the MAPD₅₀ was found to be markedly shortened, the T wave and S-T segment were elevated evidently. Within seconds of releasing the coronary occlusion ventricular fibrillation and death occurred in all animals.

Intravenous injection of BTHP markedly prolonged the MAPD₅₀ and MAPD₉₀ and reduced the heart rate, while no influence on T wave and S-T segment were observed. After occlusion of the coronary artery, the T wave and S-T segment only increased slightly and the MAPD₅₀ recovered to its control level. During reperfusion the occurrence of ventricular fibrillation was significantly reduced.

In contrast, prazosin, verapamil and propranolol did not show significant effect on changes of MAP, but BTHP and Pra, Ver and Pro all showed protective effect on feline ischemic and reperfused myocardia by ligation and reperfusion of the coronary artery with decrease of the number of arrhythmia, ventricular fibrillation and death.

The order of antiarrhythmic action of these agents was BTHP=Pra>Ver>Pro. The total incidence of ventricular fibrillation reduced from the control values of 100% in ischemia/reperfusion heart to 0% (BTHP and Pra), 20% (Ver) and 40% (Pro).

Key words Tetrahydropalmatine; Arrhythmia; Myocardium ischemia; Monophasic action potential