

## 研究论文

## — 溴化乙氧苯四氢巴马汀抗心律失常作用的机理

杨宝峰\* 宗贤刚 王 刚 姚伟星 江明性

(同济医科大学药理教研室, 汉口 430033)

**提要** 7-溴化乙氧苯四氢巴马汀(7-bromoethoxybenzene-tetrahydropalmatine, EBP) 10 及 30  $\mu\text{mol/L}$  均能明显延长豚鼠乳头状肌动作电位时程(APD), 但对动作电位幅度(APA), 静息电位(RP), 超射(OS), 零期最大上升速率( $V_{\max}$ )无显著影响. EBP 能按剂量抑制犬浦氏纤维慢内向电流( $I_{si}$ )及钾外向电流( $I_x$ )的峰值。

**关键词** 7-溴化乙氧苯四氢巴马汀; 动作电位; 慢内向电流; 抗心律失常作用

EBP 为四氢巴马汀的衍生物。由中国药科大学提供。作者<sup>(1~3)</sup>研究表明, EBP 有抗多种实验性心律失常的作用; 对甲氧胺、异丙肾上腺素、多巴胺均有不同程度的对抗作用。为进一步研究其抗心律失常作用机理, 本文观察了其离体豚鼠乳头状肌动作电位及犬浦氏纤维  $I_x$ ,  $I_{si}$  的作用。

## 材料和方法

## 一. 离体豚鼠乳头状肌动作电位

豚鼠  $\text{♀}$   $\text{♂}$  兼用, 击头致昏, 取心投入经氧饱和的 37  $^{\circ}\text{C}$  Tris 液中, 摘取乳头状肌并将其水平固定于 1ml 的恒温浴槽中。浴槽内盛有饱和的 37  $^{\circ}\text{C}$  Tris 液(pH 7.2 ~ 7.4) 并与贮液瓶内之相同溶液相循环。

取充满 KCl 3 mol/L 溶液的玻璃微电极(电阻为 20 ~ 40 M $\Omega$ ) 用固定电极法引出心肌细胞内动作电位, 以 Ag-AgCl 丝连接到 MBR-1 型(日本)微电极放大器上, 导入 SBR-1 型示波器, 显示动作电位, 同时经压力信号处理器将  $V_{\max}$  亦输入到 SBR-1 型示波器上。由 SEN-3201(日本)刺激器经隔离器输出 1Hz, 3ms, 120% 阈强度的方波驱动标本, 待标本稳定后, 开始实验, 全部结果均摄影记录<sup>(4)</sup>。

Tris 缓冲液(mol/L): NaCl 147, KCl 5.4, CaCl<sub>2</sub> 1.8, MgCl<sub>2</sub> 1, Glucose 11, Tris 10, pH 7.2 ~ 7.4, 充 100% O<sub>2</sub>, 36  $\pm$  0.5  $^{\circ}\text{C}$ 。3.5 ~ 5 ml/min。

## 二. 双电极电压钳实验

种犬, 15 ~ 25 kg,  $\text{♀}$   $\text{♂}$  兼用, 击头致昏速取心脏, 置入氧饱和的 Tris 液中剪开左右心室, 杂取直径为 0.2 ~ 0.8mm 的浦氏纤维为实验标本。将取出的浦氏纤维并排在灌流浴槽底部的

本文于 1989 年 5 月 11 日收到。

\* 哈尔滨医科大学药理教研室

有机玻璃上,然后用一不锈钢栅紧压在有机玻璃上(钢丝排列方向与浦氏纤维排向垂直,钢丝直径为0.2mm),浦氏纤维被压断为1~1.6mm长的短段<sup>(5,6)</sup>,灌流1h后,受压的断端可恢复愈合。

待浦氏纤维短段恢复后,分别将两根充有3mol/L KCl溶液玻璃电极插入同段浦氏纤维的细胞内,其中注入电极电阻为8~12M $\Omega$ ,记录电极电阻为10~25M $\Omega$ ,参比电极置入灌流液中,所有的引导电极均采用Ag-AgCl丝。

## 结 果

### 一. EBP对离体豚鼠乳头状肌动用电位影响

待标本稳定后,分别加入EBP 1, 10和30 $\mu\text{mol/L}$ ,作用15min后,发现EBP 30 $\mu\text{mol/L}$ 使APD<sub>90</sub>和APD<sub>20</sub>明显延长,EBP 10 $\mu\text{mol/L}$ 能明显延长APD<sub>90</sub>但对APD<sub>20</sub>作用不显著。EBP 1 $\mu\text{mol/L}$ 对RP, APD<sub>20</sub>, APD<sub>90</sub>, APA, OS, V<sub>max</sub>均无显著影响,如表1所示。

从表1可见,EBP有明显的依剂量性的延长APD作用,对APA, RP, OS, V<sub>max</sub>无明显影响。

Tab 1. Effect of 7-bromethoxybenzene-tetrahydropalmatine (EBP) on action potential in isolated guinea pig papillary muscles (n=6)

	Control	EBP ( $\mu\text{mol/L}$ )		
		1	10	30
APA(mV)	114 $\pm$ 6	112 $\pm$ 8	117 $\pm$ 9	113 $\pm$ 9
RP (mV)	84 $\pm$ 7	80 $\pm$ 7	80 $\pm$ 7	81 $\pm$ 9
OS (mV)	28 $\pm$ 6	31 $\pm$ 6	31 $\pm$ 6	32 $\pm$ 5
APD <sub>20</sub> (ms)	130 $\pm$ 26	159 $\pm$ 29	154 $\pm$ 31	166 $\pm$ 17**
APD <sub>90</sub> (ms)	248 $\pm$ 27	275 $\pm$ 34	306 $\pm$ 63**	309 $\pm$ 79**
V <sub>max</sub> (V)	291 $\pm$ 41	272 $\pm$ 44	304 $\pm$ 28	273 $\pm$ 93

$\bar{X} \pm \text{SD}$ , \*\*  $P < 0.05$ .

### 二. EBP对犬浦氏纤维的影响

#### (一)对 I<sub>si</sub> 的影响

先使跨膜电位保持在控制电位(holding potential, Eh) -40mV,给予波宽(Tc) 500ms, -15mV的指令电位(command potential, Ec),刺激频率为0.3Hz,钳制数秒钟后,可观察到钳制起始处有一稳态的慢内向电流,即 I<sub>si</sub> (I<sub>Ca<sup>2+</sup></sub>)。

结果发现EBP 10 $\mu\text{mol/L}$ 作用10min对犬浦氏纤维 I<sub>si</sub> 无明显作用,30和100 $\mu\text{mol/L}$ 对 I<sub>si</sub> 有明显的抑制作用。且依剂量性地抑制犬浦氏纤维 I<sub>si</sub> 的峰值,分别由给药前的50 $\pm$ 7nA降到41 $\pm$ 13nA ( $p > 0.05$ , n=4); 24 $\pm$ 10nA ( $p < 0.01$ ); 10 $\pm$ 7nA ( $p < 0.001$ ),如图1所示。

#### (二)对 I<sub>x</sub> 的影响

四例犬心浦氏纤维标本,置Eh为-20mV, Ec为+10mV, Tc为1s,频率约为0.2Hz时,可记录到一外向电流。给灌流液中加入四乙胺20mmol/L 5min后 I<sub>x</sub> 则从11.5 $\pm$ 3.8nA减少到7.0 $\pm$ 2.3nA ( $p < 0.05$ ),可认为是K<sup>+</sup>外向电流(I<sub>x</sub>)。

加入EBP 10, 30, 100 $\mu\text{mol/L}$ , 10min后分别使犬浦氏纤维 I<sub>x</sub> 的峰值由给药前的37 $\pm$ 14nA降至20 $\pm$ 8 ( $p > 0.05$ , n=4)后; 16.5 $\pm$ 2.1nA ( $p < 0.05$ ); 4 $\pm$ 2nA ( $p < 0.001$ )如图2所示。表明EBP能明显抑制K<sup>+</sup>的外向电流。

## 讨 论

心肌细胞跨膜电位 APD 的长短决定于动作电位复极时的内向电流和外向电流的相互平衡, 如果内向电流受阻或外向电流加速, APD 缩短; 若内向电流加速或外向电流受到抑制, 则 APD 延长。EBP 抑制  $I_{si}$  本应使  $APD_{20}$  缩短, 但由于 EBP 对  $I_x$  抑制作用强于  $I_{si}$  从而使复极 2 期对  $Ca^{2+}$  内流时间延长而使  $APD_{20}$  延长。

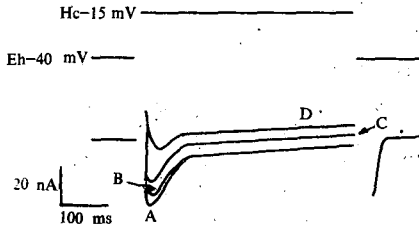


Fig 1. (A) is control of  $I_{si}$  in canine cardiac Purkinje fibres; (B) EBP  $10 \mu\text{mol/L}$ ; (C) EBP  $30 \mu\text{mol/L}$ ; (D) EBP  $100 \mu\text{mol/L}$ . EBP was found to reduce  $I_{si}$  in a dose-dependent manner.

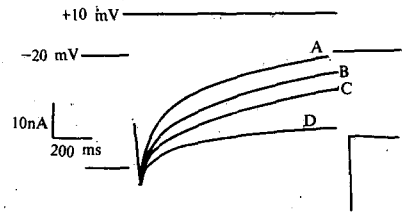


Fig 2. (A) Control; (B) EBP  $10 \mu\text{mol/L}$ ; (C) EBP  $30 \mu\text{mol/L}$ ; (D) EBP  $100 \mu\text{mol/L}$ . EBP was found to reduce  $I_x$  in a dose-dependent manner.

心肌细胞跨膜电位零相主要是快速  $Na^+$  内流引起,  $V_{max}$  可被作为  $Na^+$  内流的指标<sup>(6)</sup>, EBP 对 APA 和  $V_{max}$  无显著影响, 说明其对心肌细胞快速  $Na^+$  内流影响不显著。

双电极电压钳实验证明, EBP 对浦氏纤维  $I_x$  和  $I_{si}$  有明显抑制作用, 这与豚鼠乳头肌动作电位实验结果相符。

EBP 延长 APD 从而降低自律性, 减少异位节律活动, 这是 EBP 抗心律失常作用的重要机理, 主要是由于 EBP 抑制  $K^+$  外向电流所致。可见 EBP 是一个新型的钾通道阻滞剂。

EBP 和其母体小檗碱<sup>(7)</sup>及溴苄胺作用相似, 主要延长 APD 和 ERP, 均具有正性肌力作用, 提示 EBP 可能为主要延长动作电位时程类抗心律失常药物。

## 参考文献

1. 杨宝峰, 等. 7-溴化乙氧苯四氧巴马汀的抗心律失常作用. 哈尔滨医科大学学报 1990; 待发表.
2. 杨宝峰, 江明性. 7-溴化乙氧苯四氧巴马汀对离体豚鼠工作心脏的作用. 药学报 1989; 24: 81.
3. 杨宝峰, 等. 7-溴化乙氧苯四氧巴马汀对  $\alpha_1, \beta_1, H_2$  等受体的作用. 同济医科大学学报 1989; 4: 255.
4. 宗贤刚, 等. 粉防己碱对豚鼠心乳头肌动作电位和收缩力的影响. 中国药理学报 1983; 4: 258.
5. 王刚, 等. 粉防己碱对犬心浦氏纤维慢内向电流的作用. 药学报 1988; 23: 646.
6. Kotake H, et al. Electrophysiological study of cibenzoline in voltage-clamped rabbit sinoatrial node preparations. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 241: 982.
7. 方达超, 等. 小檗碱的抗心室纤颤作用. 中国药理学报 1986; 7: 321.

# THE MECHANISM OF ANTIARRHYTHMIC ACTION OF 7-BROMOETHOXYBENZENE - TETRAHYDROPALMATINE

BF Yang\*, XG Zong, G Wang, WX Yao and MX Jiang

(Department of Pharmacology, Tongji Medical University, Hankou 430033)

**ABSTRACT** The mechanism of antiarrhythmic action and the electrophysiologic effects of 7-bromoethoxybenzene-tetrahydropalmatine (EBP) have been studied using conventional microelectrode technique. The effect of EBP on the membrane  $I_{s_1}$  and  $I_x$  currents were investigated in the canine cardiac Purkinje fibres using the double microelectrode voltage clamp methods.

EBP was shown to increase the duration of action potential at 20 and 90% of repolarization of isolated guinea pig papillary muscles. However, the amplitude of action potential, the resting potential and the overshoot and maximum rate of 0 phase depolarization ( $V_{max}$ ) remained unchanged.

The membrane potential was held at 40 mV and command potential at -15 mV, 0.3 Hz 500 ms. After 10 min of perfusion of EBP 30  $\mu\text{mol/L}$ , the slow inward current ( $I_{s_1}$ ) was reduced markedly. When the holding potential was held at -20 mV, and the command potential at +10 mV, EBP (10 ~ 100  $\mu\text{mol/L}$ ) exerted a depressed effect on the delayed (outward) rectifier current ( $I_x$ ) in a dose-dependent manner.

It may be concluded that the antiarrhythmic effects of EBP is mainly related to decrease the automaticity and prolong the duration of action potential at 20~90% of repolarization of isolated guinea pig papillary muscles.

**Keywords** 7-Bromoethoxybenzene - tetrahydropalmatine; Action potential; Slow inward current; Antiarrhythmic action

\* Department of Pharmacology, Harbin Medical University, Harbin 150086.