

显著影响<sup>(3)</sup>。在部分除极乳头状肌细胞 AP 中,  $I_{Ca}$  决定了  $\dot{V}_{max}$  的高度<sup>(4)</sup>。[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> 增加促进缓慢内向钙离子流, 钙拮抗剂则抑制之<sup>(5)</sup>。本文实验 DSPM 能降低部分除极乳头状肌细胞 AP 0 相  $\dot{V}_{max}$ , 并对 CaCl<sub>2</sub> 增加  $\dot{V}_{max}$  的作用有较强的抑制效应, 而对 Iso 提高  $\dot{V}_{max}$  的作用无显著影响。提示 DSPM 对心肌电压依赖性钙通道(PDC)的阻滞作用较强, 符合我们过去提出 DSPM 为钙通道阻滞剂的设想。

心肌复极过程中, 钙拮抗剂由于抑制  $I_{Ca}$  提前激活  $I_K$  使 APD 缩短<sup>(6)</sup>。本实验中 Nif 使部分除极乳头状肌细胞 APD 显著缩短, 而 DSPM 却使 APD 延长, 其机理及意义尚待研究。

#### REFERENCES

- 1 Zhou CM, Zhang KJ, Wang XW, Bai L, Mao XM. Effects of 2 [p-(dimethylamino) styryl] pyridine methiodide on mouse and rabbit hearts. *Acta Pharmacol Sin* 1989; 10 : 239
- 2 Li DM, Zhou CM, Wang XW, Zhang KJ. Effects of 2[p-(dimethylamino) styryl] pyridine methiodide on action potential sinoatrial node cell of rabbits. *Ibid* 1989; 10 : 336
- 3 Hoffman BF, Suckling EE. Effect of several cations on transmembrane potentials of cardiac muscle. *Am J Physiol* 1956; 186 : 317
- 4 Arita M, Kiyosne T. Modification of depressed fast channel dependent slow conduction by lidocaine and verapamil in the presence or absence of catecholamines. *Jpn Circ J* 1983; 47 : 68
- 5 Kass BS, Tsien RW. Multiple effects of calcium antagonists on plateau currents in cardiac Purkinje fibers. *J Gen Physiol* 1975; 66 : 169
- 6 Kass RS, Wieggers SE. The ionic basis of concentration-related effects of noradrenaline on the action potential of calf cardiac Purkinje fibres. *J Physiol (Lond)* 1982; 322 : 541

\* \* \* \* \*

中国药理学报 *Acta Pharmacologica Sinica* 1989 Sep; 10 (5) : 406-410

## 甲基莲心碱对豚鼠心肌跨膜电位的影响

李贵荣、李孝光<sup>1</sup>、吕富华

(同济医科大学药理教研室, 汉口 430030, <sup>1</sup>西安医科大学电生理研究室, 西安 710033, 中国)

### Effects of neferine on transmembrane potentials of guinea pig myocardium

LI Gui-Rong, LI Xiao-Guang<sup>1</sup>, LÜ Fu-Hua

(Department of Pharmacology, Tongji Medical University, Hankou 430030, <sup>1</sup>Research Laboratory of Electrophysiology, Xi-an Medical University, Xi-an 710033, China)

**ABSTRACT** Neferine, an alkaloid first isolated from the seed embryo of *Nelumbo*

*nucifera* Gaertn in China, possesses an anti-arrhythmic action. The effects on the action potential duration (APD) and the maximal upstroke velocity ( $\dot{V}_{max}$ ) in

Received 1988 Jun 4 Accepted 1988 Feb 20

different driving rates, the slow response action potentials of  $K^+$ -depolarized ventricular myocardium and the ouabain-induced oscillatory potentials were studied in guinea pig papillary muscles. Neferine 10 and 50  $\mu\text{mol/L}$  markedly suppressed the transmembrane potentials  $\dot{V}_{\text{max}}$  at 0.1–5 Hz. It (50  $\mu\text{mol/L}$ ) prolonged the APD at 0.5–5 Hz. Neferine 10–100  $\mu\text{mol/L}$  inhibited the contractility, amplitude of action potentials and  $\dot{V}_{\text{max}}$  of  $K^+$ -depolarized guinea pig papillary muscles in a concentration-dependent manner, and 100  $\mu\text{mol/L}$  decreased the amplitude of action potentials and  $\dot{V}_{\text{max}}$  from  $73 \pm 7 \text{ mV}$  and  $6.0 \pm 1.7 \text{ V/s}$  of control to  $57 \pm 4 \text{ mV}$  and  $3.2 \pm 0.7 \text{ V/s}$ , respectively. In addition, neferine 50  $\mu\text{mol/L}$  abolished the oscillatory potentials induced by ouabain. The results indicate that the effects of neferine on APD and  $\dot{V}_{\text{max}}$  seem not to be related to the frequency of stimuli, and its anti-arrhythmic action is relevant to the inhibitory effects on  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  currents of myocardium.

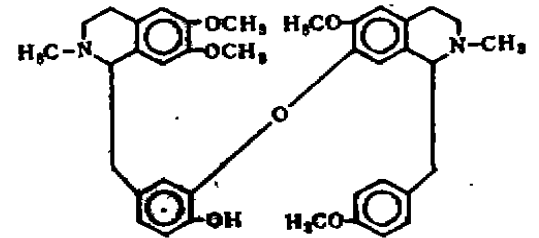
**KEY WORDS** neferine; papillary muscles; action potentials; ouabain

**摘要** 甲基莲心碱 (Nef) 10和50  $\mu\text{mol/L}$  显著抑制豚鼠乳头状肌跨膜电位不同频率时的  $\dot{V}_{\text{max}}$ , 40  $\mu\text{mol/L}$  对不同频率的 APD 有延长作用, 对  $\text{K}^+$  去极豚鼠乳头状肌收缩性和慢反应电位 APA,  $\dot{V}_{\text{max}}$  具浓度依赖性抑制作用。Nef 50  $\mu\text{mol/L}$  对哇巴因诱发的振荡电位抑制显著。表明, Nef 抑制  $\dot{V}_{\text{max}}$ , 延长 APD 似不受刺激频率影响, 对心肌慢反应和振荡性电活动具有显著抑制作用。

**关键词** 甲基莲心碱, 乳头状肌, 动作电位, 哇巴因

甲基莲心碱 (neferine, Nef) 是我国首次从睡莲科植物莲 (*Nelumbo nucifera* Gaertn) 种子的胚芽中提出的一种生物碱, 具有比较广泛的抗实验性心律失常作用<sup>(1)</sup>。此作用与其延长心肌不应期、抑制心肌兴奋性和自律性有关<sup>(2)</sup>。电生理研究表明 Nef 可以延长心室肌动作电位时程 (APD) 和有效不应期, 抑制动作电位零相幅

度 (APA) 和最大上升速率 ( $\dot{V}_{\text{max}}$ )<sup>(3)</sup>。本文采用豚鼠右心室乳头状肌标本, 观察 Nef 对跨膜电位不同频率时的 APD 和  $\dot{V}_{\text{max}}$ , 高  $\text{K}^+$  去极的慢反应电位以及哇巴因诱发的振荡电位的影响, 以进一步研究 Nef 的抗心律失常机理。



Neferine

## METHODS

豚鼠 30 只, 体重  $290 \pm \text{SD } 50 \text{ g}$ , 击头致昏开胸, 迅速摘出心脏, 置于  $\text{O}_2$  饱和的 Tyrode 液 (含 Tris 5 mmol/L) 中, 分离右心室乳头状肌, 固定在 3 ml 的标本槽中, 循环灌流 Tyrode 液, 通 100%  $\text{O}_2$ , 温度恒定在  $36 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 。标本给予 1 Hz, 3 ms, 2 倍阈强度矩形脉冲驱动, 稳定 1 h 进行实验, 用固定玻璃微电极 (充 KCl 3 mmol/L, 电阻 10–30 M $\Omega$ ) 引导乳头状肌跨膜电位, 输至 SBR-1 型双线示波器, 结果经摄影记录。

Nef 由中国预防医学科学院卫生研究所提供, 用其盐酸盐配成 1% 溶液, pH 5.8; 哇巴因为 Merck 厂产品。

## RESULTS

**对豚鼠乳头状肌跨膜电位频率依赖性 APD 的影响** 7 例豚鼠乳头状肌引导出跨膜电位后, 将刺激频率从 1 Hz 改变为 0.5, 2, 5 Hz, 然后恢复到 1 Hz, 每种频率至少刺激 3 min, 随着频率的增加, 乳头状肌跨膜电位  $\text{APD}_{50}$  和  $\text{APD}_{90}$  逐渐缩短。给 Nef 50  $\mu\text{mol/L}$  20 min 后, 对 0.5, 1, 2, 5 Hz 时的  $\text{APD}_{50}$  及  $\text{APD}_{90}$  从给药前的  $194 \pm 11$ ,  $177 \pm 12$ ,  $137 \pm 14$ ,  $85 \pm 15 \text{ ms}$  和  $224 \pm 10$ ,  $204 \pm 12$ ,  $168 \pm 13$ ,  $109$

±14 ms 延长到 206±10, 193±9, 159±10, 132±14 ms 和 240±10, 231±11, 197±9, 167±14 ms (P 均<0.01), Fig 1 是其中一例。

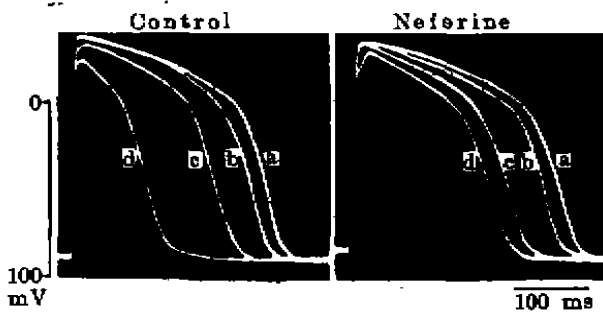


Fig 1. Effect of neferine 50 μmol/L on frequency-dependent APD of transmembrane potentials in a guinea pig papillary muscle. a, b, c, d, Transmembrane potentials of 0.5, 1, 2, 5 Hz.

**对豚鼠乳头状肌跨膜电位频率依赖性  $\dot{V}_{max}$  的影响** 引导出乳头状肌跨膜电位后, 按上法改变刺激频率, 记录不同频率时的  $\dot{V}_{max}$ , 然后给予 Nef 10 和 50 μmol/L, 20 min 后观察 Nef 对  $\dot{V}_{max}$  的影响。Nef 对不同频率情况下的  $\dot{V}_{max}$  都有明显的抑制作用 (Fig 2)。

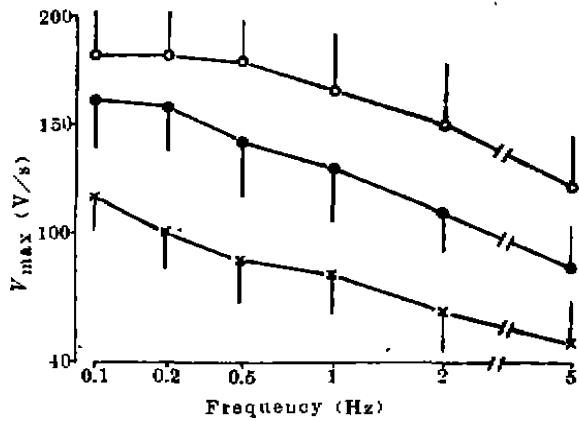


Fig 2. Effect of neferine on the frequency-dependent  $\dot{V}_{max}$  in guinea pig papillary muscles. Control (○), After neferine 10 (●), 50 (×), μmol/L, n=5,  $\bar{x} \pm SD$ .

**对高 K<sup>+</sup> 去极的豚鼠乳头状肌跨膜电位的影响** 豚鼠乳头状肌标本在正常 Tyrode 液中

平衡 1 h 后, 换用含 KCl 25 mmol/L 和 NaCl 116 mmol/L 的高 K<sup>+</sup> Tyrode 液, 加入 BaCl<sub>2</sub> 0.5 mmol/L, 恢复兴奋性。标本给予 1 Hz, 3 ms, 2 倍阈强度脉冲刺激, 引导出跨膜电位 APA,  $\dot{V}_{max}$  都小的慢反应电位。

在 5 例豚鼠乳头状肌观察了给 Nef 前后慢反应跨膜电位和乳头状肌机械收缩活动。Nef 10-100 μmol/L 浓度依赖性地抑制慢反应电位 APA,  $\dot{V}_{max}$  和收缩力 (F<sub>0</sub>) (Tab 1)。Fig 3 示其中一例。

Tab 1. Effects of neferine on the action potentials and contractility of K<sup>+</sup>-depolarized right ventricle papillary muscles of guinea pigs. n=5,  $\bar{x} \pm SD$ , \*P>0.05, \*\*P<0.05, \*\*\*P<0.01.

|                        | Control | Neferine (μmol/L)      |                      |                        |
|------------------------|---------|------------------------|----------------------|------------------------|
|                        |         | 10                     | 50                   | 100                    |
| APA(mV)                | 73±7    | 67±4 <sup>***</sup>    | 66±4 <sup>***</sup>  | 57±4 <sup>***</sup>    |
| $\dot{V}_{max}$ (V/s)  | 6±1.7   | 4.8±1.9 <sup>***</sup> | 4±1.4 <sup>***</sup> | 3.2±0.7 <sup>***</sup> |
| APD <sub>50</sub> (ms) | 131±16  | 118±18 <sup>**</sup>   | 121±14 <sup>**</sup> | 119±12 <sup>***</sup>  |
| APD <sub>90</sub> (ms) | 191±6   | 181±20 <sup>*</sup>    | 180±13 <sup>*</sup>  | 186±17 <sup>*</sup>    |
| F <sub>c</sub> (%)     | 100     | 66±17 <sup>***</sup>   | 29±7 <sup>***</sup>  | 19±6 <sup>***</sup>    |

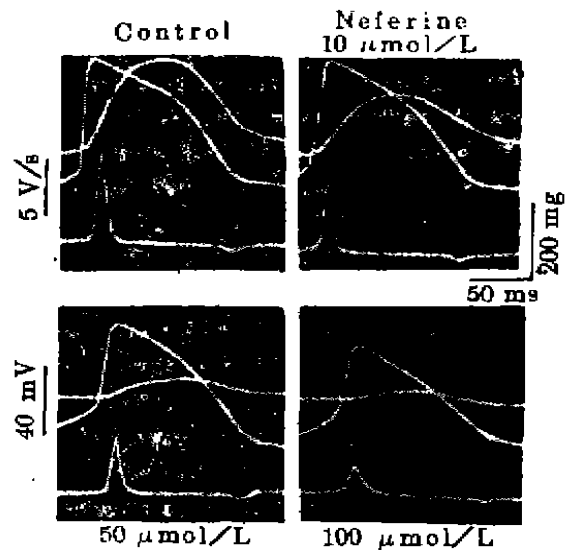


Fig 3. Effects of neferine on the transmembrane potential  $\dot{V}_{max}$  and force of contraction in K<sup>+</sup>-depolarized papillary muscle of guinea pig.

**对哇巴因诱发的豚鼠乳头状肌振荡电位的影响** 8例乳头状肌标本, 给哇巴因 370-500 nmol/L 15-20 min, 可引起乳头状肌跨膜电位 4 相明显的阈下不稳定性振荡, 有的出现自发节律(在出现 4 相不稳定性阈下振荡的同时, 伴有机活动的后收缩), Nef 50  $\mu$ mol/L 作用 20-30 min 后, 8 例乳头状肌标本中, 有 7 例跨膜电位的阈下振荡或自发节律完全消失 ( $P < 0.01$ ), Fig 4 示其中一例。

另 7 例豚鼠乳头状肌标本, 用 Nef 50  $\mu$ mol/L 预处理 20 min 后, 用哇巴因 370-500 nmol/L 不能诱发出振荡电位, 累积浓度到 750 nmol/L 才能诱发出来, 与前组不用 Nef 预处理时诱发振荡电位的哇巴因浓度 (370-500 nmol/L) 相比, Nef 可使哇巴因阈浓度明显提高 ( $P < 0.01$ )。

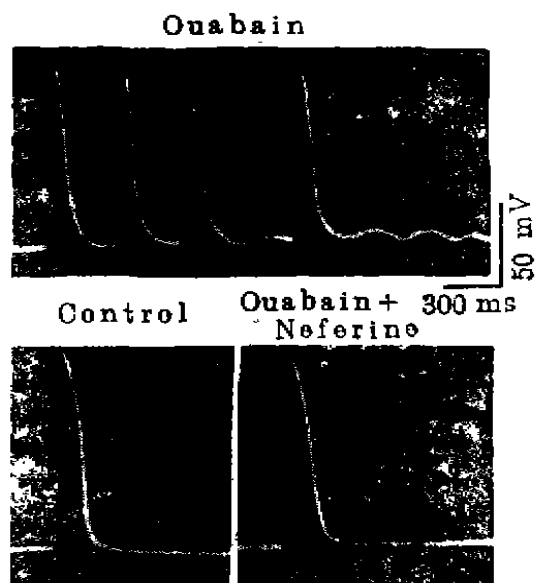


Fig 4. Effect of neferine 50  $\mu$ mol/L on the oscillatory potentials induced by ouabain 400 nmol/L in a guinea pig papillary muscle.

#### DISCUSSION

Nef 能明显抑制心肌跨膜电位  $\dot{V}_{max}$ , 延长 APD<sup>(3)</sup>。本文在不同刺激频率情况下, 观察了 Nef 对  $\dot{V}_{max}$  和 APD 的影响, 发现 Nef 对不同频率的  $\dot{V}_{max}$  和 APD 都有显著的抑制和延长心。

肌细胞跨膜电位零相主要是快速  $\text{Na}^+$  内流引起,  $\dot{V}_{max}$  是衡量  $\text{Na}^+$  内流的指标<sup>(4)</sup>, Nef 抑制不同频率时的  $\dot{V}_{max}$ , 表明 Nef 抑制  $\text{Na}^+$  内流似乎不受频率的影响。

APD 频率依赖性地缩短<sup>(5)</sup>, 认为与  $\text{K}^+$  电导增加而加速了动位电位复极有关<sup>(6)</sup>。Nef 对不同频率的 APD 都有延长作用, 看来其延长 APD 与频率关系不大, 可能与 Nef 抑制  $\text{K}^+$  电导而减慢动作电位复极有关。

在高  $\text{K}^+$  (20-27 mmol/L) 溶液中, 记录的是跨膜慢反应电位, 其 APA 较小,  $\dot{V}_{max}$  可间接地作为测定  $I_{Li}$  的指标<sup>(7,8)</sup>;  $\dot{V}_{max}$  的变化可以解释为除极时  $I_{Li}$  的净变化, 且一般认为  $I_{Li}$  主要是慢  $\text{Ca}^{2+}$  内流形成<sup>(9)</sup>。Nef 抑制高  $\text{K}^+$  去极的豚鼠乳头状肌跨膜电位 APA 和  $\dot{V}_{max}$ , 同时使收缩性降低, 表明其对  $\text{Ca}^{2+}$  通道的抑制作用。

洋地黄中毒时可诱发心肌振荡电位<sup>(10)</sup>; 认为是由于细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  超负荷引起振荡性细胞内钙释放的结果, 但似乎与  $\text{Na}^+$  内流也有关系<sup>(11)</sup>。Nef 明显抑制哇巴因诱发的心肌振荡电位, 提高诱发振荡电位的哇巴因阈浓度, 看来这与 Nef 对心肌  $\text{Na}^+$  和  $\text{Ca}^{2+}$  内流的抑制有关。

本文的研究进一步证明 Nef 抗心律失常作用与抑制心  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  的跨膜转运有关。

#### REFERENCES

- 1 Li GR, Qian JQ, Lü FH. Comparison studies on the effects of neferine and quinidine on experimental arrhythmia. *Chin Tradit Herbal Drugs* 1988; 19 : 217
- 2 Li GR, Qian JQ, Lü FH. Effects of neferine on isolated rabbit myocardium. *Acta Pharmacol Sin* 1988; 9 : 139
- 3 Li GR, Li XG, Qian JQ, Lü FH. Effects of neferine on electrical and mechanical activity in isolated guinea pig myocardium. *Chin J Pharmacol Toxicol* 1987; 1 : 268
- 4 Weidmann S. The effect of the cardiac membrane potential on the rapid availability of the sodium carrying system. *J Physiol (Lond)* 1955; 127 : 213
- 5 Antoni H. *Cardiovascular Physiology*. In:

- Schmidt RF, Thews G, eds. *Human physiology*. 1st ed. NY: Springer, 1983 : 362-1
- 6 Trautwein W, Kassebaum DG, Nelson RM, Hecht HH. Electrophysiological study of human heart muscle. *Circ Res* 1962; 10 : 306
- 7 Windisch H, Tritthart HA. Calcium ion effects on the rising phases of action potentials obtained from guinea-pig papillary muscles at different potassium concentrations. *J Mol Cell Cardiol* 1981; 13 : 457
- 8 Thyrum PT. Inotropic stimuli and systolic transmembrane calcium flow in depolarized guinea-pig atria. *J Pharmacol Exp Ther* 1974; 188 : 166
- 9 Kohlhardt M, Mnich Z. Studies on the inhibitory effect of verapamil on the slow inward current in mammalian ventricular myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 1978; 10 : 1037
- 10 Ferrier GR. Effects of transmembrane potential on oscillatory afterpotentials induced by acetylcholine in canine ventricular tissues. *J Pharmacol Exp Ther* 1980; 215 : 332
- 11 Vassalle M. Physiological basis of normal and abnormal automaticity. In: Rosenbaum MB, Elizari MV, eds. *Frontier of cardiac electrophysiology*. 1st ed. Boston: Martinus Nijhoff Publishers, 1983 : 120-43

\* \* \* \* \*

中国药理学报 *Acta Pharmacologica Sinica* 1989 Sep, 10 (5) : 410-414

## 赛拉唑对清醒犬心率和血压的影响

戎耀方 (南京农业大学药理教研室, 南京 210014, 中国)

Walter H HSU, Frederick B HEMBROUGH

(Department of Veterinary Physiology and Pharmacology, Iowa State University, Ames IA 50011, USA)

### Effects of xylazole on heart rate and blood pressure in conscious dogs

RONG Yao-Fang

(Department of Veterinary Pharmacology, Nanjing Agricultural University, Nanjing 210014, China)

Walter H HSU, Frederick B HEMBROUGH

(Department of Veterinary Physiology and Pharmacology, Iowa State University, Ames IA 50011, USA)

**ABSTRACT** Xylazole (Xyl) is an analogue of xylazine (Xyn) synthesized by Lanzhou Institute of Chinese Traditional Veterinary Medicine. The effects of Xyl on heart rate and blood pressure were studied in 5 conscious dogs. Xyl 1 mg/kg iv was similar to Xyn in producing bradycardia

and an initial transient hypertension followed by a lasting hypotension which was less significant than Xyn. Yohimbine (0.1 and 0.3 mg/kg), an  $\alpha_2$ -adrenoreceptor blocking agent, antagonized bradycardia and hypotension induced by Xyl. Tolazoline (3.3 mg/kg), a nonselective  $\alpha$ -adrenoreceptor blocking agent, reversed the bradycardia and hypotensive effect. Prazosin (1 mg/kg),

Received 1988 Aug 15 Accepted 1989 Mar 22