

普拉氯铵对心室肌动作电位和对乌头碱引起心律失常的作用

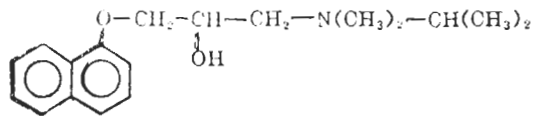
刘泰棣 韦建恒 王忠民 柴真* 刘晓波* 顾晓刚*

(北京大学生物系生理学教研室, 北京 100871)

摘要 在大鼠 pranolium 能预防乌头碱性心律失常的发生。当用 pranolium 15.6 和 31.2 mg/l 进行灌流时, 离体猪心室肌动作电位的幅度下降, 最大去极化速率降低, 动作电位时程及有效不应期延长。以上结果表明心得安的二甲氨基铵衍生物具有奎尼丁样的抗心律失常作用。

关键词 普拉氯铵(UM-272); 抗心律失常药; 动作电位; 心肌

Pranolium(UM-272)是心得安的二甲氨基铵类衍生物, 由美国密执安大学药理系合成。结构式为



该药无 β 阻滞作用, 但保留了心得安对膜的直接效应, 并能对抗哇巴因引起的室性心动过速及由结扎冠状动脉所致的心律失常⁽¹⁾。该药能

提高室颤阈: 预先给药可减少阻断冠动脉后再灌流所产生的室颤, 亦可改善由实验性心肌梗塞引起的室性心律失常⁽²⁻⁴⁾。在清醒的实验性心肌梗塞狗身上也观察到 pranolium 可降低室颤的发生⁽⁵⁾。本文研究该药对心室肌动作电位的影响及对乌头碱性心律失常的抑制作用。

方 法

用 18 只大鼠(体重 250 g 左右)观察该药对乌头碱性心律失常的对抗作用, 并用 22 个猪心观察对离体心室肌动作电位的影响。用在位大鼠心脏模型进行抗心律失常药的电生理研究, 本实验室曾作过报道^(6,7)。乌拉坦麻醉大鼠后做气管插管及颈静脉插管, 开胸并进行人工呼吸, 用浮置微电极记录心外膜心室肌动作电位, 同时描记 I, II 导联心电图。pranolium (密执安大学药理系 BR Lucchesi 教授赠) 5 mg/kg 与乌头碱 4 μ g 均经颈静脉注入。

离体猪心室肌动作电位的细胞内微电极记录⁽⁸⁾, 标本采用调节带, 用充以 95%O₂ +

1984年3月27日收稿 1984年10月13日修回

*北京大学生物系生理专业应届毕业生

Tab 1. Effects of pranolium on action potential of porcine ventricular fibers ($\bar{x} \pm SD$)

	15.6 mg/l (n=9)		31.2 mg/l (n=13)	
	Before	After	Before	After
Amplitude of action potential	103 ± 4	93 ± 6***	102 ± 5	96 ± 3***
Duration of action potential	205 ± 33	240 ± 33***	233 ± 25	274 ± 15***
Effective refractory period	235 ± 45	290 ± 56**	273 ± 40	337 ± 30***
V _{max}	92 ± 34	62 ± 15**	79 ± 28	51 ± 13***

p<0.05; *p<0.01

5%CO₂的台氏液(37±0.5℃)进行灌流。pranolium的剂量分别为15.6和31.2 mg/l,灌流15 min以观察对心室肌动作电位的影响。微电极内阻15-31 MΩ。

结 果

对大鼠乌头碱性心律失常的作用 8只大鼠iv pranolium 5 mg/kg后,心率有明显抑制,从对照的298±36 beat/min降低到用药后的225±39 beat/min。这种对心率的抑制作用一般持续20 min左右。上述大鼠在给药后20 min内,若iv乌头碱16 μg/kg,均未出现心律失常,心率亦无明显改变。

另外10只大鼠iv乌头碱20 min左右,待出现明显心律失常后,再给与pranolium,剂量同上。结果pranolium不能对抗已由乌头碱引起的心律失常,有时甚至有加重的趋势,其中6只鼠在用药后发生了室颤。

对离体猪心室肌动作电位的影响 Pranolium 15.6和31.2 mg/l分别相当于在体实验的1.25和2.5 mg/kg。9个标本用15.6 mg/l灌流15 min后,APA和V_{max}下降,APD以及ERP延长。13个标本用31.2 mg/l的剂量灌

流后,也得到类似的结果,效应更为显著。见表1及图1。

讨 论

在本实验中,在位大鼠的心脏经pranolium处理后仍表现有轻微的心率减慢,说明它可能仍保留着微弱的β阻滞作用。pranolium对乌头碱引起的实验性心律失常预防效果很好,这与它对其它方法引起的心律失常有抑制作用是一致的。但pranolium在治疗乌头碱性心律失常时效果不佳。尽管文献报道它无局部麻醉作用⁽²⁾。但从它对心肌细胞动作电位的作用来看,它能降低APA及V_{max},延长ERP,说明其机制已由β受体阻滞作用转向了奎尼丁样作用。此外,我们在离体心室肌上所得结果与Kniffen等人的工作⁽¹⁰⁾也是一致的。他们发现pranolium能使狗在位心脏的缺血心肌ERP延长。看来通过改变某些药物的结构,例如形成季铵类,以改进抗心律失常的效应,可能是一个可取的寻找新药物的途径。

参 考 文 献

- Schuster DP, Lucchesi BR, Nobel NL, Mimmagh MN, Counsell RE, Kniffen FJ. *J Pharmacol Exp Ther* 1973; 184: 813
- Kniffen FJ, Schuster DP, Lucchesi BR. *Ibid* 1973; 187: 260
- Gibson JK, Lucchesi BR. *Ibid* 1980; 214: 347
- Patterson E, Lucchesi BR. *J Cardiovasc Pharmacol* 1981; 3: 769
- Eller BT, Patterson E, Lucchesi BR. *Eur J Pharmacol* 1983 87: 407
- 刘泰熹, 韦建恒. 中华心血管病杂志 1981; 9: 311

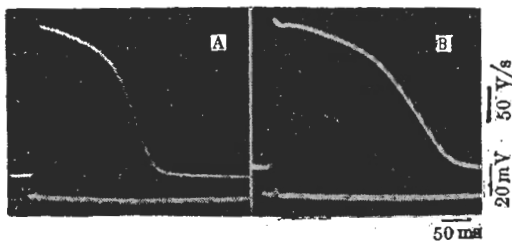


Fig 1. Effect of pranolium 31.2 mg/l on action potentials of porcine ventricular fiber. Lower tracing dV/dt_{max}. A) Control B) After pranolium.

- 7 刘泰樞、韦建恒、刘克球. 中华心血管病杂志 1983; 11: 62
- 8 刘泰樞、周曾铨、董璐雯. 北京大学学报(自然科学版) 1980; (3): 69

- 9 Gibson JK, Burmeister JL, Lucchesi BR. *J Pharmacol Exp Ther* 1978; 207: 304
- 10 Kniffen FJ, Lomas TE, Bumenister JL, Lucchesi BR. *Ibid* 1975; 194: 234

Acta Pharmacologica Sinica 1985 Dec; 6 (4): 258-260

EFFECTS OF PRANOLIUM ON ACTION POTENTIALS OF MYOCARDIAC CELLS AND ON ACONITINE-INDUCED ARRHYTHMIAS

LIU Tai-feng, WEI Jian-heng, WANG Zhong-min, CHAI Zhen, LIU Xiao-bo, GU Xiao-gang (Section of Physiology, Department of Biology, Beijing University, Beijing 100871)

ABSTRACT In rats pranolium (UM-272, a derivative of propranolol) prevented the arrhythmia induced by iv aconitine 16 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Perfusion with 15.6 and 31.2 mg/l on isolated porcine ventricular preparations, the action potential (AP) of the ventricular fiber changed significantly: 1) the amplitude and the maximum rate of depolarization were reduced; 2) the du-

ration and the effective refractory period were prolonged. These results showed that pranolium exhibited the quinidine-like anti-arrhythmic action on myocardium.

KEY WORDS pranolium (UM-272); anti-arrhythmia agents; action potentials; myocardium