

香兰心安对豚鼠离体乳头状肌和兔房室传导的电生理作用

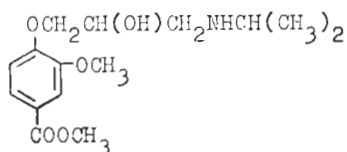
肖继皋、李选德、刘天培 (南京医学院药理学教研室, 南京 210005)

提要 香兰心安(Van)1-100 $\mu\text{mol/L}$ 可降低豚鼠心室乳头状肌细胞O相上升速率(\dot{V}_{max}), 0.1-10 $\mu\text{mol/L}$ 延长ERP, 增加ERP/APD₉₀比值。在高K⁺、缺O₂和酸中毒时, \dot{V}_{max} 仍降低。Van 5和10 mg/kg iv使兔P-R, A-H和H-V间期延长。Iso可部分拮抗这种延长, 而阿托品则不能。结果表明Van兼具第1和第2类抗心律失常药的性质。

关键词 香兰心安; 乳头状肌; 动作电位; 缺氧; 心脏传导系统

1985年9月12日收稿 1986年5月28日修回
本文曾在1985年1月新德里第一届亚洲药理学学术会议上宣读

香兰心安(Van)为我国研究的抗心律失常药物, 化学名为1-(2-甲氧基4-羧甲酯基-1-苯氧)-3-异丙胺基-2-丙醇)能拮抗多种实验性心律失常, 延长兔心房的有效不应期(ERP)。对 β 受体的阻滞作用较普萘洛尔弱, 而减慢心率和降压作用相对较强, 因而曾推论Van的抗心律失常作用除了 β 受体阻滞外, 还有其它重要因素参与^(1,2)。为进一步阐明其抗心律失常的作用机制, 本实验观察了Van对豚鼠右心室乳头状肌细胞动作电位(AP)和家兔房-室(A-V)传导的影响。



vanilol

方法和结果

Van 对乳头状肌细胞 AP 的作用 豚鼠 13

只, 6♀7♂, 体重 $356 \pm SD 58$ g。用戊巴比妥钠 30 mg/kg ip 麻醉后, 迅速取出心脏, 在 $95\%O_2$ 和 $5\%CO_2$ 饱和的台氏液中制备右心室乳头状肌标本, 移至肌槽后按前文方法⁽³⁾记录给药前心肌细胞的 AP 和 \dot{V}_{max} , 并每隔 5 次刺激改输入同振幅同波宽的一对双脉冲刺激, 调节两脉冲之间的间隔, 以产生可扩布性 AP 时的最短的间隔时间作为 ERP。然后将 Van 或普萘洛尔加入台氏液中, 使其累积浓度分别为 $0.1, 1, 10$ 和 $100 \mu\text{mol/L}$ 。每一浓度依次灌流 15 min 后摄影记录静息膜电位 (RMP)。动作电位振幅 (APA), APD_{50} , APD_{90} 和 ERP。在同一细胞内所取得的给药前和四种不同浓度的药物作用后的 AP 参数, 按配对 t 检验计算给药前后的差别。实验表明, Van 在 $10 \mu\text{mol/L}$ 以下浓度时, 对 RMP, APA, APD_{50} 和 APD_{90} 均无明显影响; $100 \mu\text{mol/L}$ 时 RMP, APA 降低, APD_{50} , APD_{90} 缩短, 在 $1-100 \mu\text{mol/L}$ 时 \dot{V}_{max} 降低幅度随剂量增加而加大。ERP 的变化出现较早, $0.1 \mu\text{mol/L}$ 即有延长, 但 $100 \mu\text{mol/L}$ 时反缩短。 $0.1-10 \mu\text{mol/L}$ 使 ERP/ APD_{90} 比

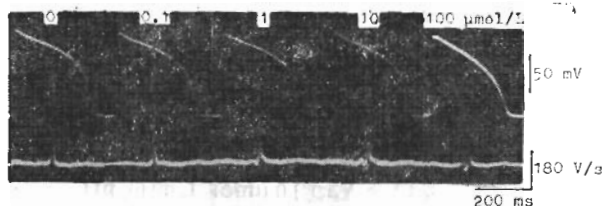


Fig 1. Effect of vanilol on action potentials of guinea pig right papillary muscle 15 min after the action of vanilol.

值增加(见表 1)。图 1 为其中的 1 例。所有标本经 Van 连续灌流 80 min 后用台氏液冲洗 $30-40$ min, 均可恢复到对照水平。

在另 6 个细胞标本中, 给药前的 \dot{V}_{max} 和 ERP 分别为 319 ± 37 V/s 和 210 ± 17 ms, 普萘洛尔 $10 \mu\text{mol/L}$ 作用后, 分别降低 28 ± 16 V/s ($p < 0.01$) 和 7 ± 5 ms ($p < 0.05$)。

Van 对缺 O_2 、高 K^+ 和酸中毒时心肌细胞 AP 的影响 豚鼠 16 只, 6♀和 10♂ 体重

342 ± 59 g, 按上述方法制备右心室乳头状肌, 在普通台氏液中稳定 1 h 后, 测定各项数值, 然后模仿心肌缺血时心肌代谢的紊乱, 用缺 O_2 、高 K^+ 和低 pH 的台氏液 ($NaCl 142, KCl 8, NaHCO_3 8, NaH_2PO_4 1.8, MgCl_2 0.5, CaCl_2 2.7, Glucose 5.5$ mmol/L, pH 6.8 左右, 用 N_2 代替 O_2 通入台氏液) 灌流, 经 $3-5$ min 后, APA, RMP 和 \dot{V}_{max} 开始逐渐降低, APD 缩短, 至 10 min 时已很显著, 15 min 时达高峰。本实验均于灌流 15 min 测定各数值。结果表明, RMP, APA, \dot{V}_{max} 显著下降, APD 显著缩短, 而 ERP/ APD_{90} 比值增大。用通常台氏液冲洗

Tab 1. Effects of vanilol on action potentials of guinea pig right papillary muscle cells ($n = 13$) $\bar{x} \pm SD$

Concn ($\mu\text{mol/L}$)	RMP (mV)	APA (mV)	\dot{V}_{max} (V/s)	APD_{50} (ms)	APD_{90} (ms)	ERP (ms)	ERP/ APD_{90}
0	85.5 ± 2.7	112 ± 4	350 ± 32	178 ± 25	228 ± 27	215 ± 26	0.945 ± 0.017
0.1	$85.3 \pm 2.5^*$	$112 \pm 3^*$	$350 \pm 32^*$	$178 \pm 25^*$	$228 \pm 27^*$	$225 \pm 28^{**}$	$0.988 \pm 0.015^{**}$
1.0	$85.3 \pm 2.5^*$	$112 \pm 3^*$	$335 \pm 33^{**}$	$177 \pm 26^*$	$227 \pm 26^*$	$239 \pm 28^{**}$	$1.053 \pm 0.013^{***}$
10.0	$85.3 \pm 2.5^*$	$112 \pm 4^*$	$304 \pm 31^{***}$	$176 \pm 26^*$	$226 \pm 26^*$	$235 \pm 27^{**}$	$1.043 \pm 0.011^{***}$
100.0	$81.4 \pm 2.2^{**}$	$105 \pm 4^{**}$	$253 \pm 39^{***}$	$157 \pm 26^{**}$	$209 \pm 27^{**}$	$193 \pm 26^{***}$	$0.926 \pm 0.015^{***}$

* $p > 0.05$ ** $p < 0.05$ *** $p < 0.01$

3-5 min 后, RMP, APA 逐渐增大, 至 8 min 时已接近对照水平。APD 的恢复较 APA 稍迟 1-2 min。本实验均于台氏液冲洗后 30 min 摄影一次, 各数值均能恢复到接近对照时的水平, 将低 pH 台氏液和含 Van 10 $\mu\text{mol/L}$ 的低 pH 台氏液各作用 15 min 后的增减% 进行比较, 发现后者 \dot{V}_{max} 的降低更显著, 而 ERP 的缩短幅度较小(见表 2), 表明在心肌缺血状态下, Van 仍可使 \dot{V}_{max} 降低, 而 ERP 相对延长。

Van 对家兔 A-V 传导的影响 家兔 15 只, 6 ♀ 9 ♂, 体重 $2.5 \pm 0.6 \text{ kg}$, 按左心插管法⁽⁴⁾ 记录希氏束电图(HBE), 并同步记录 ECG。在取得对照值后, 缓慢 iv Van 5 mg/kg, 待作用达高峰时(约 iv 后 2 min 左右), 再次缓慢 iv 5 mg/kg (累计 10 mg/kg), 观察血压(BP)、心率(HR)、P-R, A-H, H 和 H-V 间隔的改变。结果表明, 给药前及 iv Van 5 和 10 mg/kg 后, BP 分别为 15.1 ± 0.9 , 12.8 ± 1.2 ($p < 0.01$) 和 $11.7 \pm 1.3 \text{ kPa}$ ($p < 0.01$); HR 分别为 256 ± 27 , 214 ± 30 ($p < 0.01$) 和 $198 \pm 30 \text{ bpm}$ ($p < 0.01$); P-R 分别为 64 ± 7 , 80 ± 9 ($p < 0.01$) 和 $92 \pm 10 \text{ ms}$ ($p < 0.01$); A-H 分别为 49 ± 7 , 59 ± 9 ($p < 0.01$) 和 $66 \pm 7 \text{ ms}$ ($p < 0.01$),

H 波分别为 6.5 ± 0.9 , 6.6 ± 1.1 和 $7.5 \pm 0.7 \text{ ms}$ ($p < 0.01$); H-V 分别为 19 ± 6 , 28 ± 5 ($p < 0.01$) 和 $34 \pm 7 \text{ ms}$ ($p < 0.01$)。图 2 为其中的 1 例。Van 5 和 10 mg/kg 使 P-R 分别延长 28 和 42%, A-H 分别延长 21 和 37%, H-V 分别延长 46 和 81%。10 mg/kg 时 H 波延长 14%。表明 Van 更多地延长 H-V 间隔。但各兔均未出现 A-V 脱漏。Van 降低 BP、减慢 HR 和延长 A-H 传导时间的作用在 iv 后即刻出现, 3 min 后作用开始减弱, 至 5 min 时大多已恢

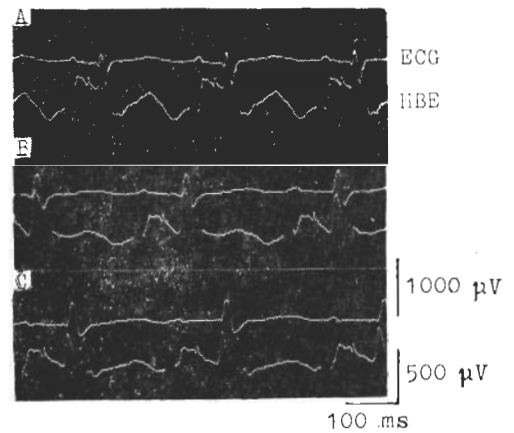


Fig 2. Effect of vanilol on His bundle electrogram and ECG of rabbit. A, control; B, iv vanilol 5 mg/kg; C, iv vanilol 10 mg/kg.

Tab 2. Effects of vanilol on the action potentials of guinea pig papillary muscle cells in hypoxia, high K^+ and acidosis

Group	RMP (mV)	APA (mV)	\dot{V}_{max} (V/s)	APD ₅₀ (ms)	APD ₉₀ (ms)	ERP (ms)	ERP/APD ₉₀
Before (n = 12)	(1) 86.9 ± 2.0	110 ± 4	350 ± 82	166 ± 26	195 ± 22	205 ± 32	1.05 ± 0.13
Control							
15 min after aTS	(2) 69.2 ± 8.9	88 ± 11	269 ± 76	120 ± 29	139 ± 30	157 ± 24	1.14** ± 0.15
Decrement	20*** ± 9%	20*** ± 8%	23*** ± 15%	28*** ± 12%	29*** ± 10%	23*** ± 7%	
Before (n = 11)	(3) 88.1 ± 1.8	112 ± 5	375 ± 85	150 ± 28	185 ± 30	194 ± 21	1.07 ± 0.15
Vanilol							
15 min after aTS + Van	(4) 72.5 ± 4.1	92 ± 4	288 ± 82	110 ± 25	133 ± 27	164 ± 25	1.24*** ± 0.35
Decrement	18*** ± 4%	18*** ± 4%	39***†† ± 13%	27*** ± 6%	28*** ± 8%	16***†† ± 7%	

aTS: Altered Tyrode's solution; aTS+Van; concentration of vanilol in aTS was 10 $\mu\text{mol/L}$. †† $p < 0.05$ compared with (2); *** $p < 0.01$ compared (2) and (4) with(1)and(3), respectively.

复到对照水平。

异丙肾上腺素(Iso)对 Van 抑制 A-V 传导的影响 另兔 6 只, 2 ♀ 4 ♂, 体重 2.6 ± 0.4 kg, 先 iv Van 5 mg/kg, 待 A-V 传导抑制作用达高峰时, 再 iv Iso 5 μ g/kg, 观察 Iso 对 Van 的拮抗作用。以给药前的数值为基数, 将 iv Van 5 mg/kg 后和 iv Iso 5 μ g/kg 后的各数值的增减%进行 *t* 检验。结果表明, iv Van 后, P-R, A-H 和 H-V 显著延长, H-V 的延长更多, HR 显著减慢, BP 显著降低。iv Iso 后, P-R, A-H 和 H-V 的延长%虽有所减小, 但与基数相比仍显著延长, BP 下降更多, 而 HR 的变化已不显著(见表 3)。表明 Iso 5 μ g/kg 不能完全拮抗 Van 5 mg/kg 所致的 A-V 传导抑制, 并能使 BP 进一步下降。

Tab 3. Effects of isoprenaline on vanilol-induced depression of atrioventricular conduction, heart rate (HR) and blood pressure (BP) (n=6)

	Control	%Change	
		Vanilol 5 mg/kg	Vanilol 5 mg/kg + Iso 5 μ g/kg
P-R	61 \pm 8 ms	+39 \pm 12	+31 \pm 14*
A-H	47 \pm 5 ms	+31 \pm 16	+20 \pm 10*
H-V	18 \pm 3 ms	+75 \pm 39	+59 \pm 37*
HR	256 \pm 39 bpm	-12 \pm 6	+3 \pm 10**
BP	15.2 \pm 1.0 kPa	-17.5 \pm 2.2	-25 \pm 5**

All $p < 0.01$ as compared with premedication values.

* $p > 0.05$; ** $p < 0.05$ as compared with Van

阿托品对 Van 抑制 A-V 传导的影响 另兔 5 只, 2 ♀ 3 ♂, 体重 2.5 ± 0.4 kg, 先 iv Van 5 mg/kg, 待取得各项数值后 1 h, 缓慢 iv 阿托品 3 mg/kg, 5 min 后再次 iv 等量的 Van, 并记录各数值, 以给药前为基数, 将 iv Van 以及阿托品后 iv 等量 Van 的增减%进行 *t* 检验。结果表明, iv Van 和阿托品加 Van 后, BP 分别下降 $9.5 \pm 3\%$ 和 $19 \pm 9\%$ ($p < 0.05$); HR 分别下降 $18 \pm 8\%$ 和 $19 \pm 10\%$ ($p > 0.5$); P-R 分别延长 $27 \pm 9\%$ 和 $30 \pm 12\%$ ($p > 0.5$); A-H 分别延长 21 ± 10 和 $30 \pm 25\%$ ($p > 0.5$); H-V 分别延长 $36 \pm 17\%$ 和 $51 \pm 18\%$ ($p > 0.2$), 表明 iv 阿托品可增强 Van 的降压

作用, 而不影响 Van 对 HR, P-R, A-H 和 H-V 的作用。

讨 论

Van 系原儿茶酸的 4 位上 OH 基与 β 受体阻滞剂的功能基团合并而成的衍生物, 在猫的 β 受体阻滞作用强度为普萘洛尔的 1/73, 而降压和减慢 HR 的作用相对较强⁽¹⁾。其抗心律失常作用除心肌直接作用外, 还有中枢作用的参与⁽²⁾。作用持续时间仅 15-20 min^(1,2), 而普萘洛尔的作用长达 3 h^(1,5)。这些现象均提示 Van 与普萘洛尔的作用有所不同。

普萘洛尔具有 β 受体阻滞和膜稳定作用, 但临床的抗心律失常剂量主要为 β 受体阻滞, 在 10 μ mol/L 时才降低 \dot{V}_{max} , 与文献(6-8)报道相似。Van 在 1 μ mol/L 时即可降低 \dot{V}_{max} , 0.1-10 μ mol/L 延长 ERP, 表明 Van 的膜稳定作用较强。按 Vaughan Williams 分类法, Van 兼有第 1 和第 2 类抗心律失常药的性质。

大剂量 Van (100 μ mol/L) 缩短 ERP 和 APD, 可能由药物过量所致。但所有标本均未出现期外收缩, 用台氏液冲洗后仍能恢复到对照时的水平, 表明大剂量 Van 对心肌电生理的作用是可逆的。

我们仿文献^(9,10)方法观察 Van 在低 pH 台氏液中仍使 \dot{V}_{max} 进一步降低, 而 ERP 的缩短幅度较小, 提示 Van 对缺血心肌仍有作用。

Van 对 H-V 的延长幅度大于 A-H, 提示 Van 对房室远端、束支和浦氏纤维的传导影响较大, iv 阿托品不能拮抗这种抑制, 但可使 BP 进一步下降, 后一作用可能与阿托品的扩张血管作用有关。5 μ g/kg Iso 只能部分拮抗 Van 的 A-V 传导抑制, 表明 Van 的 A-V 传导抑制作用除了 β 受体阻滞外, 还有直接的抑制作用机制参与, 而与胆碱能受体无明显关系。

参 考 文 献

- 1 潘鑫鑫、肖继皋、陆友珍、刘天培、香兰心安的抗心律失常和 β 受体阻滞作用. 中国药理学报 1981; 2: 97

- 2 肖继皋、袁孝如、陈新、刘天培。 香兰心安抗心律失常的中枢作用。同上 1983; 4 : 103
- 3 肖继皋、李选德、刘天培。 氮固酮与慢心律对心室肌细胞动作电位影响的比较。南京医学院学报 1985; 5 : 212
- 4 肖继皋、李选德、刘天培。 环维黄杨星D对房室传导的影响——与利多卡因的比较性研究。同上 1984; 4 : 14
- 5 Dunlop D, Shanks RG. Selective blockade of adrenoceptive beta receptors in the heart. *Br J Pharmacol* 1968; 32 : 201
- 6 Davis LD, Temte JV. Effects of propranolol on the transmembrane potentials of ventricular muscle and Purkinje fibers of the dog. *Circ Res* 1968; 22 : 661
- 7 Coltart DJ, Meldrum SJ. The effect of racemic propranolol, dextro-propranolol and racemic practolol on the human and canine cardiac transmembrane action potential. *Arch Int Pharmacodyn Thér* 1971; 192 : 188
- 8 Morales-Aguilera A, Vaugham Williams EM. The effects on cardiac muscle of β -receptor antagonists in relation to their activity as local anaesthetics. *Br J Pharmacol* 1965; 24 : 332
- 9 Kimura S, Nakaya H, Kanno M. Effects of verapamil and lidocaine on changes in action potential characteristics and conduction time induced by combined hypoxia, hyperkalemia, and acidosis in canine ventricular myocardium. *J Cardiovasc Pharmacol* 1982; 4 : 658
- 10 Moréna H, Janse MJ, Fiolet WTJ, Krieger WJG, Crijns H, Durrer D. Comparison of the effects of regional ischemia, hypoxia, hyperkalemia, and acidosis on intracellular and extracellular potentials and metabolism in the isolated porcine heart. *Circ Res* 1980; 46 : 634

Acta Pharmacologica Sinica 1987 Jan; 8 (1) : 40-44

Electrophysiological effects of vanilol on isolated papillary muscles of guinea pigs and atrioventricular conduction of rabbits

XIAO Ji-Gao, LI Xuan-De, LIU Tian-Pei

(Dept Pharmacology, Nanjing Medical College, Nanjing 210005)

ABSTRACT Vanilol (1-(2-methoxy-4-methoxycarbonyl-1-phenoxy)-3-isopropyl-amino-2-propanol), a derivative of protocatechuic acid with the same side chain as propranolol, could antagonize the experimental arrhythmias. Vanilol 1-100 $\mu\text{mol/L}$ caused a depression of V_{\max} of phase O in isolated papillary muscle cells of guinea pig. Vanilol (0.1, 1, 10 $\mu\text{mol/L}$) prolonged the effective refractory period (ERP), and increased the rate of ERP/APD₉₀, from 0.945 ± 0.017 of control to 0.988 ± 0.015 ($p < 0.05$), 1.053 ± 0.013 ($p < 0.01$) and 1.043 ± 0.011 ($p < 0.01$). In the Tyrode's

solution of high K^+ , hypoxia and acidosis vanilol (10 $\mu\text{mol/L}$) reduced the V_{\max} further. Vanilol, 5 and 10 mg/kg iv, prolonged P-R interval of ECG, A-H and H-V of HBE. Isoprenaline (Iso) only partially antagonized these prolongations but atropine did not. These results suggest that vanilol has characteristics of class 1 and 2 anti-arrhythmic agents.

KEY WORDS vanilol; papillary muscles; action potentials; anoxia; heart conduction system