

## 2-[对-(二甲氨基)苯乙烯]氯化甲基吡啶对大鼠心电图、豚鼠左心房收缩及乳头肌动作电位的影响

蒋学英\* 周承明 李迪明 张克锦

(新疆医学院药理教研室, 乌鲁木齐 830001)

**摘要** 2-[对-(二甲氨基)苯乙烯]氯化甲基吡啶(DSPM-Cl), 是由氯取代 2-[对-(二甲氨基)苯乙烯]碘化甲基吡啶(DSPM)上的碘而得。本文应用心电图、机械收缩描记方法及细胞内标准微电极技术, 研究 DSPM-Cl 对大鼠心电图(ECG)、豚鼠心房肌量效曲线及对豚鼠乳头肌快反应动作电位(AP)、高钾除极慢反应动作电位(SAP)的影响。结果显示, DSPM-Cl( $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ )对大鼠有明显的负性频率、负性传导作用, 分别使 PP 间期、PR 间期延长达 66.2% ( $P < 0.01$ ), 17.0% ( $P < 0.01$ ),  $50 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  能明显抑制左心房收缩力, 非竞争性拮抗 Iso 及  $\text{CaCl}_2$  对豚鼠左心房的正性肌力作用,  $\text{PD}_{50}$  分别为 4.6, 4.34,  $100 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  DSPM-Cl 延长动作电位时程  $\text{APD}_{90}$ , 有效不应期(ERP), 降低高钾除极豚鼠乳头肌 0 期最大上升速率  $V_{\text{max}}$ , 其作用与 Ver 相似, 提示 DSPM-Cl 可能为钙拮抗剂。

**关键词** 2-[对-(二甲氨基)苯乙烯]氯化甲基吡啶; 异丙肾上腺; 维拉帕米; 乳头肌; 动作电位

2-[对-(二甲氨基)苯乙烯]碘化甲基吡啶(DSPM)为一含碘的脂溶性化学试剂, 本室以前的实验已证明 DSPM 为一钙拮抗剂<sup>[1-4]</sup>, DSPM-Cl<sup>[5]</sup> 系由 Cl 取代 DSPM 中的 I 而得, 增加了 DSPM 的水溶性并减少了 I 的摄入量, 本文从心电图, 机械收缩及乳头肌动作电位等方面初步研究 DSPM-Cl 的心血管药理作用, 并与维拉帕米(Ver)进行了比较。

### 材料与方 法

**在体大鼠心电图的描记** Wistar 大鼠,  $350 \pm 50 \text{ g}$ , ♀♂兼用, 乌拉坦( $0.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) ip 麻醉, 稳定 30 min 后记录体表心电图(纸速  $50 \text{ mm} \cdot \text{s}^{-1}$ , 灵敏度  $2 \text{ cm} \cdot \text{mV}^{-1}$ ), 胸前导联, 采用舌下静脉给药方式, 观察并记录心电图变化。

**左心房收缩量—效曲线的制作** 豚鼠, 体重  $400 \pm 50 \text{ g}$ , ♀♂兼用; 击昏放血, 开胸取出心脏, 于改良台式液中取出左心房, 纵向分成两标本, 分别置于含改良台式液 15 ml 的麦氏管中。改良台式液成分为( $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ): NaCl 137, KCl 5.4,  $\text{MgCl}_2$  1.05,  $\text{CaCl}_2$  1.3,  $\text{NaHCO}_3$  1.2, Tris 5.0, Glucose 1.1, pH 7.4,  $36 \pm 1^\circ\text{C}$ , 通以纯  $\text{O}_2$ , 心房条上端与肌力换能器相联, 下端固定于通气钩, 用生理二道仪记录收缩力, 静息张力 0.5 g, 用波宽 3 s, 频率 1 Hz, 120%~150% 阈电压的矩形脉冲驱动标本, 平衡 1 h 后描记收缩力, 按累积法制作量—效曲线。

本文于 1995 年 1 月 3 日收到。

\* 现单位: 中国医学科学院药物研究所, 北京 100050。

**乳头肌动作电位的记录** 豚鼠,  $300 \pm 20$  g, ♀ ♂ 兼用, 击昏放血, 取出心脏, 在改良台氏液中制备乳头肌标本, 用不锈钢针固定于浴槽底部的硅胶片上, 以上述纯  $O_2$  饱和的改良台氏液循环灌流, 温度:  $36 \pm 1^\circ C$ , 流速:  $10 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ , 由刺激器引出频率 1 Hz, 波宽 3 ms, 强度为 120%~150% 阈强度的矩形脉冲驱动标本, 动作电位(AP)的记录采用标准细胞内微电极技术, 玻璃微电极尖端小于  $0.5 \mu\text{m}$ , 内充  $\text{KCl } 3 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 直流阻抗为  $10 \sim 20 \text{ M}\Omega$ 。AP 信号经 MEZ 8201 型微电极放大器, 然后分为两路, 一路直接到示波器上线, 一路经电子微分器输入示波器下线, 与微分器校正信号比较获得 AP 的 0 期最大除极速率( $V_{\text{max}}$ )。标本稳定 1 h 后开时记录, 并采用累积法给药。实验在同一细胞内进行, 实验结果通过照相记录, 并经放大后测量。

**有效不应期(ERP)的测量** 以主间隔 8 Hz 中含 8 个 1 Hz, 3 ms, 150% 阈强度的串脉冲驱动标本, 在测 ERP 时将刺激强度增至 4 倍阈强度, 并逐渐缩短主间隔, 直到第 9 个脉冲刚能引出可扩布性 AP 为止, 其中第 8、第 9 个脉冲的间隔时间即为 ERP。

**慢反应动作电位(SAP)的引导** 引导 SPA 时, 先用正常改良台氏液灌流 1 h, 然后换用高钾( $24 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )的改良台氏液, 使心肌细胞除极, 此时快  $\text{Na}^+$  通道失活, 快反应 AP 消失, 加入异丙肾上腺素(Iso)  $1.4 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 同时将刺激改为 0.25 Hz, 200% 阈强度, 即可引出 SAP, 将 SAP 稳定 30 min 以上, 照相记录, 并采用累积法给药。实验在同一细胞内进行, 实验结果经放大后测量。

**数据的统计学处理** 数据处理采用配对  $t$  检验, 所有数据均以  $\bar{x} \pm s$  表示。

## 结 果

### DSPM-Cl 和 Ver 对大鼠心电图的影响

1 DSPM-Cl 组( $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 舌下静脉)  $n=7$ , 给药后 5 min 起效, 1 h 后 PP 间期延长达峰值, 延长 66.2% ( $P < 0.01$ )。1 h 30 min PR 间期延长达峰值 17% ( $P < 0.01$ ), 7 h 后作用基本恢复。给药前后各组 QRS 波宽无明显变化。

2 Ver 组( $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 舌下静脉给药)  $n=5$ , 给药后立即见效, 3 min 后 PP 间期与 PR 间期延长达峰值, 分别延长 49% ( $P < 0.01$ ), 14.8% ( $P < 0.01$ )。PR 间期给药后 25 min, PP 间期给药后 3 h 恢复。给药前后各组 QRS 波宽无明显变化。

### DSPM-Cl 和 Ver 对 Iso 正性肌力作用的影响

标本在改良台氏液中平衡 1 h 后, 制作 Iso 对左心房正性肌力作用的累积量-效应曲线(CCRC), 达最大效应后, 反复冲洗标本, 稳定 15 min 后, 分别加入  $30, 50 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  DSPM-Cl 及  $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  Ver(每个标本只用一种药物, 一个浓度)。给药 1 h 后, 再次做 Iso 的 CCRC。结果表明, DSPM-Cl 与 Ver 相似, 能抑制 Iso 的正性肌力作用, 使其量-效应曲线右移, 最大效应降低, 表现为非竞争性拮抗型, DSPM-Cl 和 Ver 的  $\text{PD}^{50}$  分别为 6.0 和 5.08(见图 1)。

### DSPM-Cl 和 Ver 对 $\text{CaCl}_2$ 正性肌力作用的影响

参照 Iso 的 CCRC 的测法, 测定  $\text{CaCl}_2$  对左房正性肌力作用的 CCRC。分别加入  $50, 100 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  DSPM-Cl 及  $3, 10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  Ver, 药物作用 1 h 后重复测定  $\text{CaCl}_2$  量-效应曲线, 结果显示, DSPM-Cl 与 Ver 相似, 使  $\text{CaCl}_2$  量-效应曲线右移, 最大效应降低。  $\text{PD}^{50}$  分别为 4.34, 5.15(见图 2)。

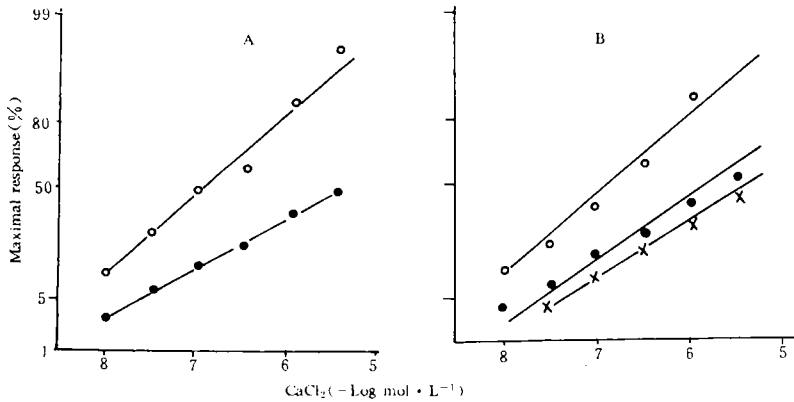


Fig 1 Effects of (A) Ver  $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  (●) and (B) DSPM-Cl  $30 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  (●),  $50 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  (×) on isoproterenol-induced inotropic action in guinea pig atria ( $n=10$ ). (○) are controls.

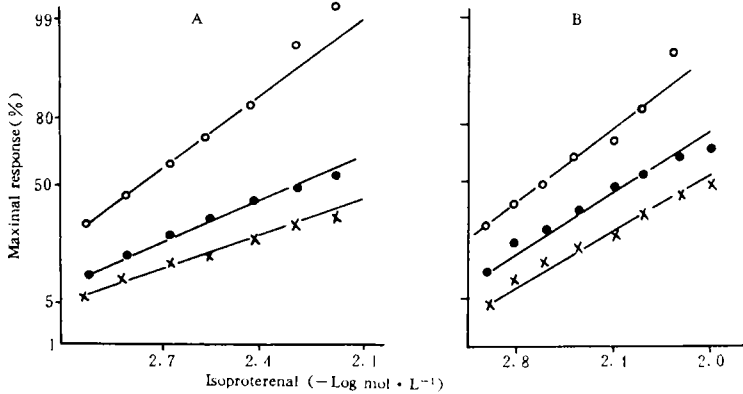


Fig 2 Effects of (A) DSPM-Cl  $30$  (●),  $50$  (×)  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  and (B) Ver  $3$  (●),  $10$  (×)  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  on  $\text{CaCl}_2$ -induced inotropic action in guinea pig atria, (○) are controls ( $n=12$ ).

**DSPM-Cl 对豚鼠心室乳头肌 AP 的影响**

标本在正常改良台氏液中稳定 1 h, 记录 AP, 30 min 后, 用累积给药法加入 30, 50, 100  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  DSPM-Cl, 在每种浓度持续作用 35 min 后照相记录。结果显示: 在 DSPM-Cl 各种浓度下 APA,  $\text{APD}_{50}$ ,  $V_{\text{max}}$  均无明显变化 ( $P > 0.05$ ); 50  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  DSPM-Cl 分别使  $\text{APD}_{90}$ , ERP 延长 13.5% ( $P < 0.05$ ), 14.1% ( $P < 0.05$ ); 100  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  分别使  $\text{APD}_{90}$ , ERP 延长 15%, 16.5% ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

**DSPM-Cl 对 SAP 的影响**

标本在正常台氏液中稳定 1 h 后, 记录 AP, 15 min 后, 换 24  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  高  $\text{K}^+$  台氏液, 稳定 30 min 后照相记录。采用累积法加入 30, 50, 100  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  DSPM-Cl, 在每种浓度作用 35 min 后照相记录。结果显示: 30  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  DSPM-Cl 使  $V_{\text{max}}$  下降 15.3% ( $P < 0.05$ ); 50  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  DSPM-Cl 使  $\text{APD}_{50}$  延长 12.9% ( $P < 0.05$ ),  $\text{APD}_{90}$  延长 14.9% ( $P < 0.05$ ),  $V_{\text{max}}$  下降 19.8% ( $P < 0.01$ ); 100  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  DSPM-Cl 使  $\text{APD}_{50}$  延长 12.9% ( $P < 0.05$ ),  $\text{APD}_{90}$  延长 15.1% ( $P < 0.05$ ),  $V_{\text{max}}$  下降 29.4% ( $P < 0.01$ ), APA 虽有降低趋势但无统计学意义 ( $P > 0.05$ ) (见表 2)。

**Tab 1 Effect of DSPM-Cl on action potentials in guinea pig papillary muscles**

DSPM-Cl ( $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	APA ms	V <sub>max</sub> V/s	APD <sub>50</sub> ms	APD <sub>90</sub> ms	ERP ms
Control	112±3.8	55±1.6	136±18	170±19	170±19
30	111±3.7	55±1.8	140±18	190±15	187±22
50	111±3.5	55±1.0	143±22	194±33*	193±24*
100	108±3.5	54±2.0	147±29	198±35*	195±28*

$n=10$ ,  $\bar{x} \pm s$ , \* $P < 0.05$  vs control.

**Tab 2 Effect of DSPM-Cl on action potential in guinea pig papillary muscles depolarized by high KCl (24 mmol · L<sup>-1</sup>) Tyrode solution**

DSPM-Cl ( $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	APA ms	V <sub>max</sub> V/s	APD <sub>50</sub> ms	APD <sub>90</sub> ms
Control	76.8±5.8	4.96±0.9	139.1±13.5	156.0±14.6
30	76.1±6.0	4.20±0.4*	149.5±12.1	166.0±18.3
50	75.0±6.1	3.98±0.5**	157.0±14.3*	175.7±14.6*
100	72.8±5.5	3.5±0.66**	161.1±14.0*	180.0±16.1*

$n=10$ ,  $\bar{x} \pm s$ , \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$  vs control.

## 讨 论

Ca<sup>2+</sup>通道主要有两类:电压依赖性钙通道(PDC)和受体控制性钙通道(ROC)。PDC受膜电位控制,与膜的去极化水平有关,ROC是由去甲肾上腺素, Iso, 5-羟色胺等与膜上相应受体直接结合而开放<sup>[6]</sup>。

心脏的频率及传导速度主要由慢反应细胞决定,本实验结果表明: DSPM-Cl有明显的负性频率,负性传导作用,使PP间期,PR间期延长;提示其有可能抑制慢反应细胞动作电位,这种抑制即可能由抑制PDC产生,也可能与其抑制ROC有关。钙拮抗剂抑制慢通道,它对儿茶酚胺类药物的抑制反应不同于普萘洛尔类,呈非竞争型式<sup>[7]</sup>。本实验 DSPM-Cl和Ver均使Iso量一效曲线右移,最大效应降低,提示 DSPM-Cl对Iso的拮抗作用不同于 $\beta$ 受体阻滞剂普萘洛尔。

Gosfraid等也认为钙拮抗剂与钙并非竞争同一位点,钙拮抗剂使可开放的慢通道数目减少,故增加Ca<sup>2+</sup>浓度也不能达到其最大收缩效应(V<sub>max</sub>),其对心肌钙量一效曲线呈非竞争性拮抗形式。本实验 DSPM-Cl与Verpamil相似,使心肌钙量效曲线右移,最大效应降低,并呈明显的剂量依赖性,提示其可能为一钙拮抗剂。

当前的研究结果显示: DSPM-Cl能延长快反应动作电位APD<sub>90</sub>,ERP,明显抑制由Iso诱发的高钾除极SAP的V<sub>max</sub>,延长APD。目前认为,高钾除极慢反应动作电位的V<sub>max</sub>主要由慢钙内向电流调节, DSPM-Cl抑制V<sub>max</sub>,表明其对钙电流有抑制作用。

Verpamil等慢通道阻滞剂使动作电位延长的原因可能是由于其抑制Ca<sup>2+</sup>内流,使细胞内钙减少,从而也抑制了依赖于胞内Ca<sup>2+</sup>增高而开放的钙敏钾通道<sup>[6]</sup>,导致复极化时钾外流减少。目前认为,ERP与动作电位时程密切相关,APD延长,ERP也相应延长<sup>[7]</sup>。本实验 DSPM-Cl在正常及高钾情况下均使APD延长,并使正常情况下ERP延长,提示 DSPM-Cl可能在阻滞Ca<sup>2+</sup>内流的同时,也可能抑制了钙敏钾通道。

DSPM-Cl与碘化物(DSPM)相似,对大鼠有负性频率、负性传导作用,使PP间期与PR间

期延长;延长豚鼠乳头肌高钾除极慢反应动作电位 APD, 降低  $V_{max}$ ;其剂量、起效时间与 DSPM 基本一致,作用持续时间比后者稍短,提示其钙拮抗作用与 DSPM 相似。

### 参 考 文 献

- 1 周承民,张克锦. 2-[对-(二甲氨基)苯乙烯]碘化甲基吡啶对小鼠、家兔心脏作用的初步研究. 中国药理学报, 1989, 10: 239
- 2 李迪民,周承民,张克锦. 2-[对-(二甲氨基)苯乙烯]碘化甲基吡啶对兔窦房结细胞动作电位的影响. 中国药理学报, 1989, 10: 336
- 3 帕尔哈提·克里木,周承民,张克锦等. 2-[对-(二甲氨基)苯乙烯]碘化甲基吡啶对豚鼠除极乳头肌细胞动作电位的影响. 中国药理学报, 1989, 10: 402
- 4 毛新明,周承民,王晓雯等. 2-[对-(二甲氨基)苯乙烯]碘化甲基吡啶对豚鼠除极乳头状肌细胞动作电位及慢钙电流的影响. 中国药理学报, 1993, 14: 514
- 5 李志良,张克锦,郭运通. 钙通道阻滞剂 2-[对-(二甲氨基)苯乙烯]氯化甲基吡啶的制备. 新疆医学院学报, 1991, (3): 15
- 6 方达超,江明性. 药理学进展, 慢通道阻滞剂的作用原理. 1983~1985, 106
- 7 陈修主编. 心血管药理学. 北京:人民卫生出版社, 1989: 170

## EFFECTS OF 2-(*P*-DIMETHYLAMINOSTYRYL) PYRIDINE METHYCHOLIDE(DSPM-Cl) ON ECG, LEFT ATRIUM CONTRACTIVITY AND ON PAPILLARY MUSCLE ACTION POTENTIALS

XY Jiang\*, CM Zhou, DM Li and KJ Zhang

(Department of Pharmacology, Xinjiang Medical College, Urumqi 830054)

**ABSTRACT** The effects of DSPM-Cl on ECG in rats, on the dose-effect curve in guinea pig left atria and on the fast action potential (AP), high- $K^+$  depolarized slow action potential (SAP) in guinea pigs papillary muscle were examined electrophysiologically. DSPM-Cl ( $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) showed significant negative frequency, negative conductivity effect, and prolonged the PP and PR interval. DSPM-Cl ( $30 \sim 50 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) was shown to inhibit left atria contractility and shift the concentration-response curve of Iso and  $\text{CaCl}_2$  to the right with  $\text{PD}_{50}$  values of 4.60 and 4.13, respectively. In addition, DSPM-Cl was found to prolong the duration of action potential  $90$  ( $\text{APD}_{90}$ ) and effective refractory period (ERP), and decrease the maximal upstroke velocity ( $V_{max}$ ) in  $K^+$ -depolarized guinea pigs papillary muscles. The results suggest that, like verpamil, DSPM-Cl might be a calcium antagonist.

**Key word** 2-(*p*-Dimethylaminotyryl) pyridine methycholide; Isoproterenol; Verpamil; Papillary muscle; Action potential

\*Present address; Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100050.