

# 牛磺酸对心肌细胞电活动的影响及意义

黄永平 周世文(重庆 400037 第三军医大学新桥医院全军临床药理基地)

牛磺酸(taurine, Tau)是一种结构简单、广泛分布于动物细胞和体液中的,并具有广泛生物学活性的 $\beta$ -氨基酸。近年来的研究表明 Tau 对心肌缺血再灌注损伤及其引起的心律失常有明显的防治作用,但其作用机制尚未完全阐明。本文着重从 Tau 对心肌细胞电活动及有关离子通道的影响去探讨 Tau 抗心律失常作用的可能机制。

## 1 对窦房结细胞的影响

窦房结是心脏节律性收缩的基本起搏中心,是神经、体液和许多药物调节心率的主要作用点之一。牛磺酸对窦房结的电活动具有调节作用, Satoh<sup>[1]</sup>等观察了牛磺酸对兔窦房结细胞(sino-atrial cell)在不同钙浓度(细胞外钙 $[Ca^{2+}]_0$ )中的自发动作电位(action potential, AP)的影响,结果发现随着细胞外钙浓度增加(从0.9~10.8mmol/L),窦房结细胞动作电位去极化最大速率明显改变,而动作电位的其它参数变化不明显。当 $[Ca^{2+}]_0$ 为0.9mmol/L时,加入牛磺酸(1~20mmol/L)可引起窦房结细胞自发动作电位频率增加(正性变时效应),同时使最大静息电位向超极化漂移;在正常 $[Ca^{2+}]_0$ 时(1.8mmol/L),牛磺酸仅增加去极化的最大速率,在高 $[Ca]_0$ 时(5.4~10.8mmol/L),1~5mmol/L的牛磺酸对窦房结细胞自发动作电位有负性变时效应,而20mmol的牛磺酸则具有正性变时效应,缩短动作电位时间,使最大静息电位向超极化漂移,亦抑制去极化的最大速率。但不同浓度(1~20mmol/L)的牛磺酸对高钙(10.8mmol/L)引起的不规则电活动均有抑制作用。由此可见,牛磺酸对窦房结动作电位的影响有赖于细胞外钙水平,这对于在不同钙水平下维持窦房结的自发动作电位是有利的。

## 2 对心肌细胞的影响

牛磺酸对心室肌细胞动作电位和离子通道的影响,文献报道较多。有人发现<sup>[2]</sup>,牛磺酸可直接间接调节心室肌细胞内钙( $[Ca^{2+}]_i$ )水平,从而对抗低钙或钙超载(calcium overload)引起的心肌特性改变。其影响途径可能与 $Ca^{2+}$ 通道( $[Ca^{2+}]_i/[Ca^{2+}]_i$ )依赖的钙通

道)或 $Na^+$ 通道( $Na^+ - Ca^{2+}$ 交换)引起的细胞内钙水平变化有关。但随后的研究很快发现牛磺酸在正常情况对 $Na^+ - Ca^{2+}$ 交换没有明显影响<sup>[3,4]</sup>。那么牛磺酸是怎样调节心室肌细胞 $[Ca]_i$ 的呢, Satoh<sup>[5]</sup>应用全细胞电压钳(voltage clamp)和电流钳(current clamp)技术研究牛磺酸对3d鸡胚心室肌细胞在不同 $[Ca]_i$ 水平时的动作电位和离子电流的影响,发现当Pca为10时,牛磺酸(10和20mmol/L)可引起正性变时效应,亦增加去极化的最大速率;当Pca为7时,牛磺酸起负性变时效应,而未用牛磺酸时,Pca为10的自发动作电位次数为 $61.2 \pm 2.1$ 次/min, Pca为7时的自发动作电位次数为 $68.2 \pm 1.8$ 次/min;电压钳实验表明, Pca为7时牛磺酸可抑制L-型钙电流 $[ICa(L)]$ ,同时推迟钾电流(IK);在Pca为10时,牛磺酸同时增加 $ICa(L)$ 和IK,可见牛磺酸对 $Ca^{2+}$ 的影响是复杂的,依据细胞内钙水平而调节钙通道(L-型)的开放与关闭<sup>[6]</sup>。

研究表明,牛磺酸对心室肌细胞ATP敏感的 $K^+$ 通道有直接的抑制作用,但对其传导性没有影响<sup>[7]</sup>。Han<sup>[8]</sup>等应用膜片钳技术(patch-clamp)观察了牛磺酸对兔心室肌细胞ATP敏感的 $K^+$ 通道的影响,结果发现细胞内牛磺酸(20mmol/L)明显抑制 $K^+ - ATP$ 酶活性,但细胞内牛磺酸引起的抑制对ATP引起的 $K^+$ 通道抑制没有影响,分析通道开放与关闭的时间分布,发现牛磺酸可缩短通道“暴发性”开放的时间,延长开放间期或减少功能性通道的数目。应用药物(2,4-dinitrophenol, DNP)在一定时间滞后后可激活 $K^+ - ATP$ 酶,但预先给予牛磺酸可使该时间滞后期大大延长,达到 $6.6 \pm 1.2$ min,而未用牛磺酸仅有 $2.8 \pm 1.5$ min。从溶液去除DNP, $K^+ - ATP$ 酶活性随时间逐渐降低,而加入牛磺酸(20mmol/L)可加速酶活性降低的速度。这一结果提示,牛磺酸呈剂量依赖性抑制ATP敏感的 $K$ 通道。在心肌缺血时,牛磺酸耗竭可促使 $K^+ - ATP$ 酶早期激活,易引发心律失常。

另外,有人发现牛磺酸与心室肌细胞钠电流( $INa$ )有关。Satoh<sup>[9]</sup>发现牛磺酸可使17d鸡胚心室肌细胞

1Na 电位向超极化方向漂移或发生逆转,而  $\text{Na}^+$  - 牛磺酸在进出细胞膜时可能存在共转运 (cotransport) 现象。可见牛磺酸在调节细胞功能方面具有重要作用。Sada<sup>[10]</sup>等观察牛磺酸对豚鼠心室肌细胞  $\text{Na}^+$  通道电流 ( $\text{I}_{\text{Na}}$ ) 动作电位和全细胞钠电流动作电位的影响。 $\text{I}_{\text{Na}}$  激活与应用牛磺酸前后的动力学参数用一级动力学模型 (first - order kinetic model) 测定。结果表明,当牛磺酸的浓度大于 10mmol/L 时,牛磺酸降低  $\text{I}_{\text{Na}}$ ,但不改变逆转电位和通道的最大传导性,并使失活时的静息电位曲线向负电位方向漂移,而在激活时,使其电位的斜度稍降低,但不影响激活速率,说明牛磺酸可能通过减少通道激活与失活时的流动电荷数来降低  $\text{I}_{\text{Na}}$ ,可能与其降低心室肌细胞的自律性有关。

### 3 对乳头的影响

李萍<sup>[11]</sup>等用玻璃微电极记录豚鼠乳头肌对 KCl (24mmol/L) 和河豚毒素 (tetrodotoxin, 40 $\mu\text{mol/L}$ ) 诱发的慢动作电位及牛磺酸的影响,发现牛磺酸 (20mmol/L) 可以降低慢动作电位的去极化速度、延长动作电位时间 ( $\text{APD}_{50}$ ),并对钙 (3mmol/L) 引起的慢动作电位的幅度和最大去极化速率有拮抗作用,同时牛磺酸可以提高哇巴啉 (ouabain) 引起振荡后电位 (oscillatory afterpotential) 的浓度,延长振荡后电位的发作时间,说明牛磺酸对钙离子具有拮抗作用。

综上所述,牛磺酸通过调节窦房结细胞的自律性、改变心室肌细胞离子通道的开放与关闭而降低心室肌细胞的自律性,可能是其抗心律失常作用的分子基础。而牛磺酸的钙拮抗作用、膜稳定作用和抗氧化作用,使其在不同心脏疾患所引发的心律失常的防治中具有更广泛的药理学效应。

### 参考文献

1 Satoh H. Satoh H. Electrophysiological actions of taurine on

- spontaneously beating rabbit sino - atrial nodal cells. *Jpn J Pharmacol*, 1995, 67(1): 29.
- 2 Satoh H. Cardioprotective actions of taurine against intracellular and extracellular calcium-induced effects. *Adv Exp Med Biol*, 1994, 359: 181.
- 3 Bakily G, Haddad G, Jaalouk D, *et al.* Modulation of  $\text{Ca}^{2+}$  and  $\text{Na}^+$  transport by taurine in heart and vascular smooth muscle. *Adv Exp Med Biol*, 1996, 403: 263.
- 4 Katsube Y, Sperelakis N.  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  exchange current: lack of effect of taurine. *J Pharmacol*, 1996, 316(1): 97.
- 5 Satoh H. Regulation by taurine of the spontaneous activity in young embryonic chick cardiomyocytes. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1995, 25(1): 3.
- 6 Sada H, Ban T, Sperelakis N. Action potential duration - stabilizing action of taurine in guinea pig ventricular myocytes. *Jpn J Pharmacol*, 1996, 70(4): 303.
- 7 Satoh H. Direct inhibition by taurine of the ATP - sensitive  $\text{K}^+$  channel in guinea pig ventricular cardiomyocytes. *Gen Pharmacol*, 1996, 27(4): 625.
- 8 Han J, Kim E, Ho WK *et al.* Blockade of the ATP - sensitive potassium channel by taurine in rabbit ventricular myocytes. *J Mol Cell Cardiol*, 1996, 28(9): 2043.
- 9 Satoh H. Taurine - induced hyperpolarizing shift of the reversal potential of the fast  $\text{Na}^+$  current in embryonic chick cardiomyocytes. *Gen Pharmacol*, 1995, 26(3): 517.
- 10 Sada H, Ban T, Sperelakis N. Kinetic mechanism of  $\text{Na}^+$  channel depression by taurine in guinea pig ventricular myocytes. *Jpn J Pharmacol*, 1996, 71(2): 147.
- 11 Li Ping, Kang Yi, Wang Guoxiang. Effects of taurine on slow action potentials in papillary muscles of guinea pig. *中国药理学报*, 1995, 16(3): 269.

收稿日期: 1998