

## · 基础研究 ·

## 索他洛尔对豚鼠心室肌动作电位及延迟整流钾电流的作用特性

李泱 王琳 邱苹 高伟

**【摘要】** 目的 研究索他洛尔对豚鼠乳头状肌动作电位(AP)和单个心室肌细胞延迟整流钾电流的作用及索他洛尔致心律失常的可能机制。方法 用标准微电极技术和全细胞膜片钳技术,分别测定豚鼠乳头状肌 AP 和单个心室肌细胞离子电流。结果 在索他洛尔浓度为 100  $\mu\text{mol/L}$  时可明显延长 APD,使 APD<sub>20</sub>和 APD<sub>90</sub>分别延长 13.33% 和 19.71%。且该作用随 BCL 增加而增加,呈现出逆频率依赖性特点。在单个心室肌细胞的实验中 100  $\mu\text{mol/L}$  索他洛尔仅对  $I_{Kr}$  有阻滞作用,使  $I_{Kr}$  及  $I_{Kr, \text{tail}}$  的幅值从  $(0.68 \pm 0.27) \text{ pA/pF}$  和  $(0.94 \pm 0.30) \text{ pA/pF}$  降至  $(0.47 \pm 0.18) \text{ pA/pF}$  和  $(0.60 \pm 0.32) \text{ pA/pF}$ ; 且此作用也呈逆频率依赖性。结论 索他洛尔对心肌电生理的逆频率依赖性的作用特性可能是其诱发尖端扭转型室速(TdP)等心律失常的机制之一。

**【关键词】** 索他洛尔;乳头状肌;心室肌细胞;动作电位;延迟整流钾电流

## Effects of sotalol on the action potential of papillary muscle and delayed rectifier potassium currents of ventricular myocytes in guinea pig

LI Yang, WANG Lin, QIU Ping, GAO Wei

Institute of Geriatric Cardiology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

**【Abstract】** Objective To evaluate the effects of sotalol (Sot) on the action potential duration (APD) of papillary muscle and delayed rectifier potassium current of ventricular myocytes in guinea pig. Methods Action potential of papillary muscle was studied with standard microelectrode technique and the ion currents of single ventricular myocyte in guinea pig were measured by whole cell patch clamp technique. Results 100  $\mu\text{mol/L}$  Sot could prolong APD, with 11.33% prolongation of APD<sub>20</sub> and 19.17% prolongation of APD<sub>90</sub> in inverse frequency-dependent manner at a basic cycle length (BCL) of 250 ms to 2000 ms, respectively. Sot can effectively block rapidly the component of delayed rectifier potassium current ( $I_{Kr}$ ).  $I_{Kr}$  and  $I_{Kr, \text{tail}}$  were reduced from  $(0.68 \pm 0.27) \text{ pA/pF}$  and  $(0.94 \pm 0.30) \text{ pA/pF}$  to  $(0.47 \pm 0.18) \text{ pA/pF}$  and  $(0.60 \pm 0.32) \text{ pA/pF}$  by Sot (100  $\mu\text{mol/L}$ ) in a reverse frequency-dependent manner, respectively. No any change in  $I_{Ks}$  was observed in the presence of Sot. Conclusion Sot can lengthen APD of papillary muscle and only inhibit  $I_{Kr}$  of ventricular myocytes in guinea pig. This action shows a reverse frequency-dependent fashion.

**【Key words】** sotalol; papillary muscle; ventricular myocytes; action potential; delayed rectifier potassium current

近年来,Ⅲ类抗心律失常药物在临床上应用越来越广泛<sup>[1]</sup>。作为其主要代表,索他洛尔(sotalol, Sot)已应用于临床多年。它兼有第Ⅱ类和第Ⅲ类抗心律失常药物作用的特点。索他洛尔的作用机制主要是阻滞动作电位 3 相复极时钾离子外流,从而延长动作电位时程(APD)和有效不应期(ERP);其次是抑制交感神经,减慢窦性心律,并可减慢房室传导和心室内传导速度,终止折返。但由于它延长 QT 间期,明显减慢心率,在发挥疗效的同时可诱发尖端扭转型室性心动

过速等新的心律失常,所以在临床应用上较难推广<sup>[2,3]</sup>。本实验为此应用标准微电极技术和膜片钳技术研究了 *d*-索他洛尔对豚鼠乳头状肌跨膜动作电位和单个心室肌细胞延迟整流钾电流的作用特点,以明确其抗心律失常和诱发心律失常的机制,为临床安全、有效的用药提供实验依据。

## 1 材料与方 法

1.1 溶液与试剂 Tyrode 液成分 (mmol/L): NaCl, 135; KCl, 5.4; CaCl<sub>2</sub>, 1.8; MgCl<sub>2</sub>, 1; NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 0.33; HEPES, 10; Glucose, 10; pH 用 NaOH 调至 7.25; 无 Ca<sup>2+</sup> Tyrode 液和 0.2 mmol/L Ca<sup>2+</sup> 的 Tyrode 液分别

作者单位:100853 北京市,解放军总医院老年心血管病研究所

作者简介:李泱,男,医学博士,副研究员

通讯作者:李泱,电话:010-66936762

为 Tyrode 液中不加  $\text{CaCl}_2$  或仅加  $0.2 \text{ mmol/L CaCl}_2$ 。

记录  $\text{K}^+$  电流的电极内液成分 ( $\text{mmol/L}$ ):  $\text{KCl}$ , 45;  $\text{K-aspartate}$ , 85;  $\text{Na-pyruvate}$ , 5;  $\text{Mg ATP}$ , 5.0;  $\text{EGTA}$ , 10;  $\text{HEPES}$ , 10;  $\text{Glucose}$ , 11;  $\text{pH}$  用  $\text{KOH}$  调至 7.3; 记录  $\text{K}^+$  电流的电极内液为无 Tyrode 液。

Sot、胶原酶 I、蛋白酶 E、牛血清白蛋白、 $\text{K-aspartate}$ 、 $\text{Mg ATP}$ 、 $\text{HEPES}$ 、 $\text{CaCl}_2$  均为 Sigma Chemical Co 产品;  $\text{EGTA}$  购自 Fluka Biochemika; 其他试剂均为分析纯。

1.2 乳头肌标本的制备和动作电位的记录 取豚鼠, 雌雄兼有, 体重  $250 \sim 350 \text{ g}$ 。摘出心脏, 于  $95\% \text{ O}_2 + 5\% \text{ CO}_2$  混合气体饱和的台氏液中分离右心室乳头肌, 台氏液成分 ( $\text{mmol/L}$ )  $\text{NaCl}$ , 137;  $\text{KCl}$ , 5.4;  $\text{NaHCO}_3$ , 12.0;  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , 0.42;  $\text{MgCl}_2$ , 1.05;  $\text{CaCl}_2$ , 1.8;  $\text{Glucose}$ , 5.5,  $\text{pH}$ :  $7.2 \sim 7.4$ 。将标本置于  $1 \text{ ml}$  的恒温水浴槽中固定, 用  $(35 \pm 0.5)^\circ\text{C}$  台氏液循环灌流标本, 由 SEN-3201 型刺激器 (成都仪器厂) 输出不同频率的方波以场刺激驱动标本, 平衡  $1 \text{ h}$ 。中间更换灌流液两次。

用充满  $3 \text{ mol/L}$  溶液的玻璃微电极 ( $20 \sim 50 \text{ M}\Omega$ ) 引导膜电位并输至 MEZ-8021 型微电极放大器 (Nihon Kohden, Japan), 用 SDW-型动作电位微分离器 (成都仪器厂) 将动作电位及微分信号输至计算机中。记录动作电位图形和各种参数。

1.3 心室肌细胞分离 参照文献 4 并作改进, 采用酶解法制备心室肌单细胞。取豚鼠经戊巴比妥钠 ( $30 \text{ mg/kg}$ , ip) 麻醉后作气管插管, 分离主动脉并插管, 取心脏在  $37^\circ\text{C}$  和通气条件下行 Langendorff 灌流。用含 I 型胶原酶  $0.33$ 、蛋白酶 E  $0.25$  和牛血清白蛋白  $0.25 \text{ g/L}$  的无  $\text{Ca}^{2+}$  Tyrode 液灌流  $5 \text{ min}$  以消化心肌, 用无  $\text{Ca}^{2+}$  Tyrode 液终止反应。除心房肌, 剪碎心室肌, 在含  $0.2 \text{ mmol/L Ca}^{2+}$  的 Tyrode 液中温孵。取上清液即得单个心室肌细胞。将其存放于含  $0.025\%$  牛血清白蛋白和  $200 \text{ U/L}$  氨苄西林的 Tyrode 液中, 室温保存  $1 \text{ h}$ 。取上述细胞液加于  $1 \text{ ml}$  灌流槽中, 待细胞贴壁后, 于倒置显微镜 (上海光学仪器厂, 37 Xaz) 下选择边缘整齐、表面无颗粒、横纹清晰、无收缩的细胞, 在  $25^\circ\text{C}$  下进行实验。

1.4 离子通道电流的记录 采用全细胞膜片钳记录方法, 在电流钳制下记录单细胞 AP。膜片钳放大器 (HEKA, Germany) 同计算机连接。刺激信号及电压输入信号的采集均由软件 (Pulse, Pulse-Fit) 控制。玻璃毛坏 (中科院上海生理所, GG-17) 经微电极拉制仪 (Narishige, PP-83) 拉制成电阻为  $2.5 \sim$

$3.5 \text{ M}\Omega$  的电极。调节三维操纵器 (Narishige, MN-3) 进行封接, 使封接电阻  $> 1 \text{ G}\Omega$ , 吸破细胞膜形成全细胞记录模式。电容测定时, 施以  $0.4 \text{ V/s}$  的斜坡刺激, 测电流并按方程  $C_m = 1/(dv/dt)$  计算, 其中  $C_m$  为膜电容,  $I$  为电流值,  $dv/dt$  即电压斜率。为消除细胞间误差, 电流值以电流密度 ( $\text{pA/pF}$ ) 表示。信号经截止频率为  $1 \text{ kHz}$  的四阶贝塞尔低通滤波器, 采样率为  $5 \text{ kHz}$ 。

1.5 数据处理 结果用  $\bar{x} \pm s$  表示,  $t$  检验统计分析, 检验标准  $P < 0.05$ 。

## 2 结果

2.1 Sot 对乳头状肌 AP 的作用 以  $1.0 \text{ Hz}$ 、波宽  $3 \text{ ms}$ 、 $110\% \sim 120\%$  阈电压的方波刺激, 引出 AP, 并记录  $\text{APD}_{20}$ 、 $\text{APD}_{90}$ 。待标本平衡后, 在浴槽内加入 Sot 使终浓度为  $100 \mu\text{mol/L}$ 。与给药前相比, Sot 可明显延长 APD, 分别使  $\text{APD}_{20}$  和  $\text{APD}_{90}$  延长  $13.33\%$  和  $19.71\%$ 。但该药对动作电位幅度 (APA)、最大去极化速率 ( $V_{\text{max}}$ )、超射值 (Os) 和静息电位 (RP) 影响甚微 ( $n = 11$ ), 见图 1。

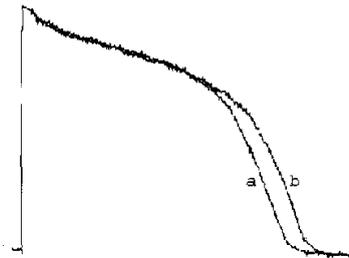


图 1 Sot 对豚鼠乳头状肌动作电位的作用  
a. 对照; b.  $100 \mu\text{mol/L Sot}$

2.2 Sot 对乳头状肌 AP 作用的频率依赖性 以基础周长 (BCL) 分别为:  $2000, 1000, 500, 250 \text{ ms}$ 、波宽  $3 \text{ ms}$ 、 $110\% \sim 120\%$  阈电压的方波刺激, 引出 AP, 并记录  $\text{APD}_{20}$ 、 $\text{APD}_{90}$ 。  $100 \mu\text{mol/L Sot}$ , 随 BCL 增长 Sot 延长 APD 作用则相应增加, 即其作用呈频率依赖性 ( $n = 11$ ), 结果见表 1。

2.3 Sot 对单个心室肌细胞  $I_{\text{Kr}}$  的影响 保持电位  $-50 \text{ mV}$ , 施予  $0 \text{ mV}$ ,  $225 \text{ ms}$  的去极化脉冲, 记录  $I_{\text{Kr}}$ , 脉冲复极至  $-40 \text{ mV}$  时, 记录  $I_{\text{Kr, tail}}$ 。电流可被  $5.0 \mu\text{mol/L}$  多非利特完全阻断。结果显示,  $100 \mu\text{mol/L Sot}$  对其有阻滞作用, 使  $I_{\text{Kr}}$  及  $I_{\text{Kr, tail}}$  分别从  $(0.68 \pm 0.27) \text{ pA/pF}$  和  $(0.94 \pm 0.30) \text{ pA/pF}$  降至  $(0.47 \pm 0.18) \text{ pA/pF}$  和  $(0.60 \pm 0.32) \text{ pA/pF}$  ( $n = 16$ ,  $P < 0.05$ ), 下降率为  $30.41\%$  和  $36.17\%$ , 见图 2。

表1 Sot对APD作用的频率依赖性( $\bar{x} \pm s, n=11$ )

BCL(ms)	APD <sub>20</sub> (ms)			APD <sub>90</sub> (ms)		
	Control	Sot	Increase(%)	Control	Sot	Increase(%)
2 000	240 ± 27	322 ± 18	34.17	293 ± 25	397 ± 12	35.49
1 000	224 ± 23	277 ± 14	24.04	246 ± 15	300 ± 7	22.04
500	191 ± 13	214 ± 10	12.10	222 ± 16	253 ± 9	13.96
250	118 ± 7	111 ± 9	6.20	148 ± 12	157 ± 13	5.68

注: BCL: basic cycle length; APD<sub>20</sub>: 20% duration of action potential; APD<sub>90</sub>: 90% duration of action potential

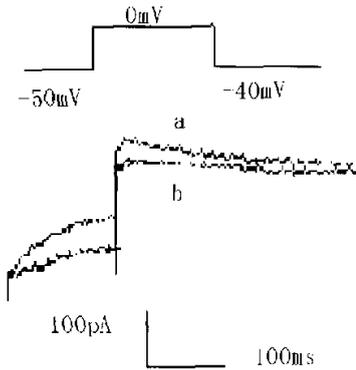


图2 Sot对豚鼠单个心室肌细胞  $I_{Kr,tail}$  的作用  
a. 对照; b. 100  $\mu\text{mol/L}$  Sot

2.4 Sot对单个心室肌细胞  $I_{Kr}$  作用的频率依赖性

使细胞外液含 100  $\mu\text{mol/L}$  的  $\text{CaCl}_2$  阻断  $I_{Ca,L}$ 、50  $\mu\text{mol/L}$  的 TTX 阻断  $I_{Na}$ 。保持电位 -50 mV, 施予 0 mV, 225 ms 的去极化脉冲, 分别以 0.25、0.5、1.0、2.0 Hz 方波连续刺激 10 次, 复极至 -40 mV 引出  $I_{Kr,tail}$ 。给药前 0.25 Hz 的刺激其幅值基本稳定, 而 2 Hz 刺激时尾电流幅值随刺激次数增加而减少。100  $\mu\text{mol/L}$  Sot 在 0.25 和 2.0 Hz 时分别使  $I_{Kr,tail}$  ( $0.94 \pm 0.44$ ) pA/pF 和 ( $0.92 \pm 0.51$ ) pA/pF 降至 ( $0.60 \pm 0.32$ ) pA/pF 和 ( $0.43 \pm 0.18$ ) pA/pF。尾电流幅值随刺激次数增加而减少更加明显。以 0.25 Hz 和 2.0 Hz 刺激时的尾电流幅值对相应刺激次数作图, 见图 3A, 并以各频率下最后一次刺激引出的尾电流幅值对相应频率作图, 可见 Sot 的阻滞作用呈逆频率依赖性 ( $n=16$ )。见图 3B。

2.5 Sot对单个心室肌细胞  $I_K$  不同成分的选择性作用  $I_K$  至少包括快激活 ( $I_{Kr}$ ) 和慢激活 ( $I_{Ks}$ ) 两种成分, 为考察索他洛尔是否与 Sot 同样仅对  $I_{Kr}$  有选择性, 实验采用了包络实验, 保持电位 -50 mV, 施予 +20 mV, 不同时间程 (50~5 000 ms) 的方波去极化脉冲, 复极至 -35 mV, 观察给予 100  $\mu\text{mol/L}$  Sot 前后  $I_{K,tail}/I_K$  比值的变化。结果显示, 对照在 200 ms 时

比值约为 0.92, 之后随时间增加比值下降, 在 1 000 ms 后二者比值趋于恒定, 约为 0.44。而 Sot 则使比值始终稳定于 0.38 左右, 说明 Sot 仅与其中一个成分起作用 ( $n=15$ ), 见图 4。

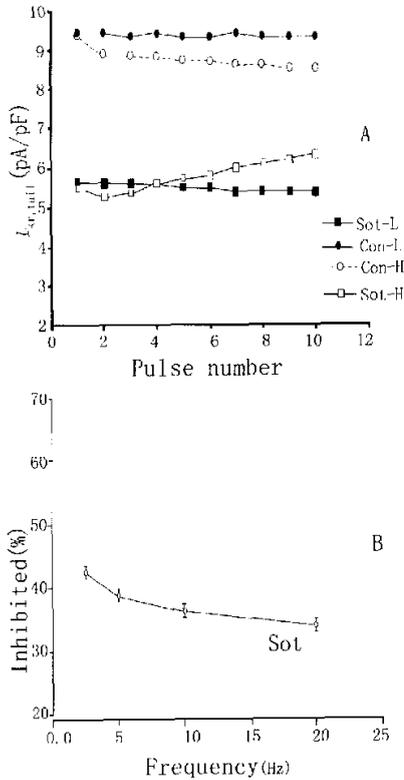


图3 Sot对豚鼠单个心室肌细胞  $I_{Kr,tail}$  作用的频率依赖性  
A. Sot作用随各频率下刺激点数的改变;  
B. Sot抑制率的频率依赖性

2.6 Sot对单个心室肌细胞  $I_{Ks}$  的作用 保持电位 -50 mV, 施予 +50 mV, 7 s 的去极化脉冲, 记录  $I_{Ks}$ , 复极至 -30 mV 记录  $I_{Ks,tail}$ 。应用 100  $\mu\text{mol/L}$  Sot 后使  $I_{Ks}$  及  $I_{Ks,tail}$  电流幅值变化不大 ( $n=15$ ), 见图 5。

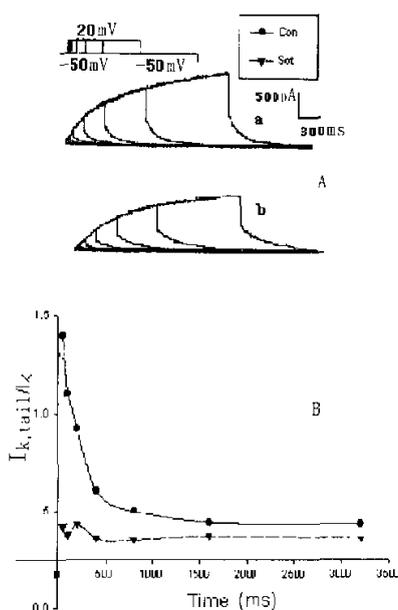


图4 Sot对豚鼠单个心室肌细胞  $I_K$  不同成分的选择作用  
A. 包络实验的原始电流图, 其中 a 为对照, b 为  $100 \mu\text{mol/L}$  Sot;  
B.  $I_{K, \text{tail}}/I_K$  对刺激时间作图

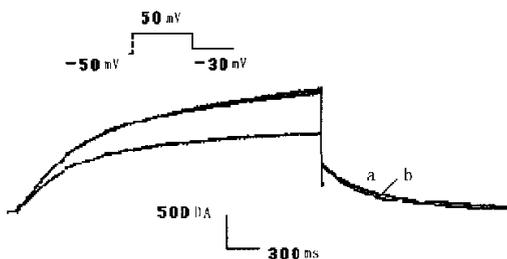


图5 Sot对豚鼠单个心室肌细胞  $I_{K_r, \text{tail}}$  的作用  
a. 对照; b.  $100 \mu\text{mol/L}$  Sot

### 3 讨论

研究结果证实, *d*-索他洛尔可延长乳头状肌的 APD。心肌细胞 APD 的长短, 决定于复极时内向电流和外向电流的相互作用, 若内向电流加速或外向电流受到抑制, 则 APD 延长。APD 的长短主要由钙内向电流 ( $I_{Ca,L}$ ) 和外向的延迟整流钾电流 ( $I_K$ ) 的大小决定; APD<sub>90</sub> 还受内向整流钾电流 ( $I_{K1}$ ) 的影响<sup>[5]</sup>。*d*-索他洛尔延长心肌 APD 主要离子机制与其阻滞延迟整流性钾电流有关<sup>[6]</sup>。

心室肌细胞膜上存在两种延迟整流性钾电流,

即快激活成分 ( $I_{Kr}$ ) 和慢激活成分 ( $I_{Ks}$ ), 它们门控动力学特性不同, 激活和失活曲线及对药物反应各异。目前, III 类抗心律失常药物主要以  $I_{Kr}$  为靶位点, 索他洛尔作为  $I_{Kr}$  的选择性抑制剂, 可通过阻滞  $I_{Kr}$  使心肌细胞 APD 延长。可有效终止功能性折返环, 如房性心动过速 (AT)、心房颤动 (Af) 或室性心动过速 (VT) 和心室颤动 (Vf)。试验 ESVM 表明, 在防止复发性致死性室性心律失常上, 索他洛尔优于 I 类药物, 在 Af 复律后维持窦律上, 索他洛尔与奎尼丁效果相似, 一旦 Af 复发, 索他洛尔控制室率优于奎尼丁<sup>[7,8]</sup>。但由于其对  $I_{Ks}$  没有抑制作用, 故在心率加快时, 不能阻止  $I_{Ks}$  的“累积电流效应”, 使得其延长 APD 的作用呈逆频率依赖特征<sup>[9]</sup>。即心率越快, 其作用越弱, 而在频率减慢时, 其延长 APD 的作用明显增加, 从而导致 APD 的过度延长, 使 QT 间期增加, 最终可能诱发长 QT 综合征和尖端扭转型室速 (TdP) 等心律失常发生<sup>[10,11]</sup>。可见索他洛尔既具有良好的抗心律失常效应, 又存在较为明显的不良反应, 因此临床应用时必须引起注意。对于病窦综合征、房室传导阻断和 QT 间期延长等心率较慢的患者, 不宜选用索他洛尔或不宜采用较大的剂量治疗。

### 参考文献

- 1 Chaudhry GM, Haffajee CI. Antiarrhythmic agents and proarrhythmia. Crit Care Med, 2000, 28(10 Suppl): N158-N164.
- 2 Yao X, Yannoulis NC, Kiehn J, et al. Differential effects of dl-sotalol and d-sotalol on isoproterenol-increased delayed rectifier outward potassium current in guinea pig single ventricular myocytes. J Tongji Med Univ, 1998, 18: 13-17.
- 3 Kimura M, Umetsura K, Ikeda Y, et al. Comparison of class II and class III activity of dl-sotalol in healthy volunteers. Jpn Heart J, 1998, 39: 79-86.
- 4 Mitre R, Morard M. A uniform enzymatic method for dissociation of myocytes from heart and stomachs of vertebrates. Am J Physiol, 1985, 249: H1056-H1060.
- 5 Balsler JR, Bennett PB, Roden DM. Time-dependent outward current in guinea pig ventricular myocytes. Gating kinetics of the delayed rectifier. J Gen Physiol, 1992, 96: 835-863.
- 6 Varro A, Balati B, Iost N, et al. The role of the delayed rectifier component  $I_{Ks}$  in dog ventricular muscle and Purkinje fibre repolarization. J Physiol, 2000, 523(Pt 1): 67-81.
- 7 Fermini B, Jurkewicz NK, Tow B, et al. Use-dependent effects of the class antiarrhythmic agent NE-10064

(下转第 301 页)

有动脉粥样硬化、肌纤维发育不良及大动脉炎。老年人以肾动脉粥样硬化为主,且血管多为弥漫性病变。肾血管性高血压是最常见的可治性高血压,但却有很多被诊断为原发性高血压而得不到及时的治疗,造成多脏器损害的后果。要减少误诊,在临床上必须做好鉴别诊断,从众多的高血压患者中筛选出肾血管性高血压。对于包括重度高血压(DBP>120 mmHg)、难治性高血压、突发的持续性中重度高血压、年龄<20岁或年龄>50岁、伴有腹部血管杂音(局限于肾动脉区的高调长程杂音)或不明原因的腹部症状性高血压患者、吸烟者或伴有闭塞性血管疾病等情况,肾血管性高血压发生的可能性为5%~15%。对于重度高血压伴肾功能不全或采用综合治疗无效者;急进性或恶性高血压;不明原因或可用转换酶抑制剂治疗的伴近期血肌酐升高的高血压;中重度高血压意外发现双肾不等大;属上述情况者,发生肾动脉狭窄的可能性>25%。当肾动脉狭窄>50%、伴有肾小球滤过率明显下降和(或)肾脏缩小时,临床可诊断缺血性肾病。该患者双侧肾动脉均有狭窄,达到80%~90%,伴有肾功能的降低及双侧肾萎缩,故考虑临床诊断缺血性肾病。

陈步星医师:肾动脉狭窄的检测方法包括影像学与功能学两方面。影像学的检查有肾血管造影、数字减影肾血管造影、螺旋CT及核磁共振血管成像。继发于肾动脉狭窄的功能不正常的检测有静脉肾盂造影术、肾静脉肾素测定、卡托普利试验、肾图、卡托普利肾图和彩色多普勒超声检测等。每种检测方法各有优缺点,应根据肾动脉狭窄的危险因素和发生概率

选择不同的检测方法。肾动脉狭窄的治疗包括介入治疗、外科手术及药物治疗。近年来介入治疗有了较大的发展,与外科手术比较,介入治疗创伤小,并发症少,病死率低,已成为治疗肾动脉狭窄的首选方法,特别是置入支架后可使高血压的改善达到44%~67%。介入治疗的适应证包括单侧或双侧肾动脉狭窄≤70%,同时伴有:(1)高血压,药物依从性差同时有多个心血管危险因素;(2)轻、中度肾功能损害;(3)反复发作的肺水肿;(4)反复发作的高血压危象并有心绞痛;(5)肾动脉闭塞或次全闭塞而出现的急性或亚急性肾功能衰竭。

本例患者此次发病表现为突发急性肺水肿,心脏超声心动图示左室轻度扩大,射血分数为57%。因此,本例患者为左室收缩功能受损不严重基础上突发急性肺水肿,这是双侧重度肾动脉狭窄的一种常见并发症,也是肾动脉介入治疗的绝对适应证。而介入治疗可预防因双侧肾动脉狭窄而出现的反复肺水肿,改善肾功能。此患者在双侧狭窄的肾动脉置入支架术后,血压明显改善,未再出现肺水肿。对于肾动脉狭窄的介入治疗,其主要缺点就是术后6个月狭窄率为1.6%~25%,本例患者在术后门诊随访1年半,其血压和肾功能比较稳定,因而未对其进行肾动脉造影检查确定有无再狭窄。

(参加讨论的医师:高光敏,陈步星,马风云,赵希哲,许玉韵)

(收稿日期:2003-08-04)

(本文编辑 张和起)

(上接第286页)

- (azimilide) on cardiac repolarization; block of delayed rectifier potassium and L-type calcium currents. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1995, 26:259-271.
- 8 Numaguchi H, Mullins FM, Johnson JP Jr, et al. Probing the interaction between inactivation gating and d-sotalol block of HERG. *Circ Res*, 2000, 87:1012-1018.
- 9 Lai L, Su M, Tseng Y, et al. Sensitivity of the slow component of the delayed rectifier potassium current ( $I_{Ks}$ ) to potassium channel blockers: implications for clinical reverse use-dependent effects. *J Biomed Sci*, 1999, 6:251-259.
- 10 Naitoh N, Yamaura M, Tagawa M, et al. A comparison of

electrophysiologic properties between responders and non-responders to dl-sotalol among patients with ventricular tachyarrhythmia. Importance of the lack of a reverse use-dependent effect on ventricular refractoriness to responders. *Jpn Heart J*, 1998, 39:619-630.

- 11 Fiset C, Drolet B, Hamelin BA, et al. Block of  $I_{Ks}$  by the diuretic agent indapamide modulates cardiac electrophysiological effects of the class III antiarrhythmic drug dl-sotalol. *J Pharmacol Exp Ther*, 1997, 283:148-156.

(收稿日期:2003-03-24)

(本文编辑 张和起)