

研究论文

兔主动脉前庭自律细胞与窦房结电生理特性的比较

张晓云*, 陈彦静, 葛赋贵, 王德宝

张家口医学院生理教研室, 张家口 075029

摘要: 为进一步阐明左心室流出道(主动脉前庭)自律细胞的特性, 及其与窦房结细胞的异同, 本实验利用常规的玻璃微电极细胞内记录技术, 观察了一些离子通道阻断剂分别对离体兔窦房结起搏细胞与左心室流出道慢反应自律细胞的电生理特性的影响, 重点探讨了这两种自律细胞的 0 期、4 期去极离子流的异同。结果表明: (1) 用 1 $\mu\text{mol/L}$ 维拉帕米(verapamil, VER)灌流后, 窦房结及主动脉前庭自律细胞的动作电位幅值 (APA)、0 相最大除极速率 ($V_{\max}$)、最大舒张电位 (MDP) 绝对值、舒张期除极速率 (VDD)、自发放电频率 (RPF) 均明显下降, 复极 90% 时间 (APD_{90}) 延长 ($P < 0.05$)。 (2) 用 180 $\mu\text{mol/L}$ 氯化镍 (NiCl_2) 灌流, 两自律细胞的 VDD 均明显下降; APA、 $V_{\max}$ 和 RPF 也显著降低, 且窦房结细胞的 APD_{90} 明显延长。 (3) 给予 2 mmol/L 4-氨基吡啶 (4-AP) 后, 窦房结及主动脉前庭自律细胞的 VDD 均明显增快, MDP 绝对值、APA 和 $V_{\max}$ 显著下降, APD_{90} 明显延长 ($P < 0.05$)。 (4) 给予 2 mmol/L 氯化铯 (CsCl), 两自律细胞的 VDD 及 RPF 均明显变慢。结果提示: (1) 主动脉前庭自发慢反应电位的 0 相、4 相去极离子流及复极离子流均与窦房结优势起搏细胞相似。 (2) 主动脉前庭起搏细胞 Ca^{2+} 内流为其 0 相主要去极离子流, 复极过程主要由 K^+ 外流引起, 4 相自动除极以 K^+ 外流衰减为主, 另外, $I_{\text{Ca-T}}$ 、 $I_{\text{Ca-L}}$ 及 I_f 在起搏电流中也起一定作用。

关键词: 主动脉前庭; 窦房结; 电生理; 比较研究

中图分类号: Q463; R331.3

Comparison of the electrophysiological features between the rhythmic cells of the aortic vestibule and the sinoatrial node in the rabbit

ZHANG Xiao-Yun*, CHEN Yan-Jing, GE Fu-Gui, WANG De-Bao

Department of Physiology, Zhangjiakou Medical College, Zhangjiakou 075029

Abstract: The purpose of this study was to clarify the characteristics of the pacemaker cells in the left ventricular outflow tract (aortic vestibule) and compare them with those of the cells in the sinoatrial node (SAN). By using conventional intracellular microelectrode technique to record their action potentials, some ionic channel blockers were used to observe their electrophysiological effects on the two types of pacemaker cells in the rabbit, especially on the ionic movement during phase 0 and phase 4. The results obtained are as follows. (1) Perfusion with 1 $\mu\text{mol/L}$ verapamil (VER) resulted in a significant reduction in the amplitude of action potential (APA), maximal rate of depolarization ($V_{\max}$), absolute value of the maximal diastolic potential (MDP), velocity of diastolic depolarization (VDD) and rate of pacemaker firing (RPF), and also a prolongation of the 90% of the duration of action potential (APD_{90}) in the pacemaker cells of the SAN and aortic vestibule ($P < 0.05$). (2) Perfusion with 180 $\mu\text{mol/L}$ nickel chloride (NiCl_2) resulted in a decrease in VDD in the two types of the pacemaker cells ($P < 0.01$). APA, $V_{\max}$ and RPF fell notably, and the APD_{90} prolonged in the sinoatrial node cells ($P < 0.05$). (3) 2 mmol/L 4-aminopyridine (4-AP) led to a increase in VDD in both types of pacemaker cells ($P < 0.01$). At the same time the absolute values of MDP, APA and $V_{\max}$ decreased significantly, and APD_{90} prolonged notably ($P < 0.05$). During the perfusion, RPF in SAN increased markedly, while RPF in aortic vestibule exhibited no significant change. (4) 2 mmol/L cesium chloride (CsCl) led to a decrease in VDD and RPF in the two types of the pacemak-

Received 2002-10-28 Accepted 2003-03-11

This work was supported by the Natural Science Foundation of Hebei Province (No. 300379).

* Corresponding author. Tel: +86-313-8041661; E-mail: zhang_xiaoyun@163.net

万方数据

er cells ($P < 0.05$). These results suggested: (1) the ion currents in phase 0 and phase 4 of depolarization and repolarization of slow-response activity in aortic vestibule are similar to those in dominant pacemaker cells of sinoatrial node; (2) for the pacemaker cells in the left ventricular outflow tract, Ca^{2+} current is the main depolarizing ion current of the phase 0, K^{+} current is the main factor responsible for the repolarization. Attenuation of K^{+} current is responsible for the phase 4 spontaneous depolarization. In addition, it seems that I_{Ca-T} , I_{Ca-L} and I_f play some role in the pacemaker currents.

Key words: aortic vestibule; sinoatrial node; electrophysiology; comparative research

近年来临床电生理的检测发现,一些过去难以诊断的室颤、早搏、心动过速等心律失常与心室流出道的结构、形态和功能障碍有关^[1-3]。但直到目前,对心室流出道的研究,尤其是对其电生理特性的研究较少。我室过去的工作发现,豚鼠、大鼠、家兔左心室流出道存在慢反应自律细胞,并对其组织学形态、电位特征及离子流基础进行了初步探讨^[4-6]。但这一区域的电生理特性及其离子流基础与窦房结起搏细胞的比较研究,尚未开展。为进一步阐明该部位自律细胞的特性,及其与窦房结细胞的异同,本实验利用常规的玻璃微电极细胞内记录技术,并施以多种离子通道阻滞剂,观察和分析了两者的异同,以进一步分析左心室流出道自律细胞电生理的特征。

1 材料和方法

1.1 标本制备 选用体重 2.5-3.5 kg 健康家兔,雌雄不拘。击颅致昏后迅速开胸取出心脏,置于 O_2 饱和的改良 Locke 液中。家兔窦房结和主动脉前庭标本制备参见文献^[6,7]。制好的标本以不锈钢针固定于灌流槽内的硅橡胶上,用 $36 \pm 0.5^{\circ}C$ 的改良 Locke 液恒温、恒速灌流,流速为 5 ml/min,在灌流液中持续充以 O_2 , pH 7.4。标本在灌流液中稳定 30 min 后开始实验。

1.2 电位引导 玻璃微电极充以电极液后直流电阻为 10-20 MΩ。引导出窦房结细胞自发电位,用优选法选出优势起搏细胞^[7],使微电极稳定于同一细胞内,记录其动作电位图形。同法记录主动脉前庭自律细胞自发电位,若记录不到,则将刺激电极置于标本远离瓣膜一端的心肌组织上,给一波宽 2 ms、1 Hz、两倍阈强度的方波刺激,刺激时间由数秒至数分钟不等,直至诱发出稳定的自发节律,停止电刺激,自发节律稳定后开始实验。细胞内玻璃微电极引导的电信号经 DWF-3 型微电极放大器放大后,一路输入监听器监听,另一路经高速数模转换器输入微机,采样存储动作电位并分析其各项参数指标。

1.3 观测指标 最大舒张电位(maximal diastolic

potential, MDP)、动作电位幅值(amplitude of action potential, APA)、0 相最大除极速率(maximal rate of depolarization, V_{max})、舒张期除极速率(velocity of diastolic depolarization, VDD)、自发放电频率(rate of pacemaker firing, RPF)、复极 50% 和 90% 时间(50% and 90% of duration of action potential, APD_{50} and APD_{90})。

1.4 实验过程和分组 待自发节律稳定 10 min 后开始采集一组正常的慢反应动作电位做对照,然后改用含有一定浓度的药液灌流,分别记录每次灌流后不同作用时间的电位变化。分组包括:(1)窦房结细胞组:a) 1 μmol/L 维拉帕米(VER)组($n = 5$); b) 180 μmol/L 氯化镍($NiCl_2$)组($n = 8$); c) 2 mmol/L 4-氨基吡啶(4-AP)组($n = 6$); d) 2 mmol/L 氯化铯(CsCl)组($n = 6$)。(2)主动脉前庭自律细胞组:a) 1 μmol/L 维拉帕米(VER)组($n = 6$); b) 180 μmol/L 氯化镍($NiCl_2$)组($n = 10$); c) 2 mmol/L 4-氨基吡啶(4-AP)组($n = 6$); d) 2 mmol/L 氯化铯(CsCl)组($n = 6$)。

1.5 统计学处理 应用 Excel 统计软件进行,动作电位的各观察数据均用 $mean \pm SE$ 表示,给因素前后各项指标采用自身配对 t 检验。

2 结果

2.1 维拉帕米(verapamil, VER)对窦房结起搏细胞及主动脉前庭自发慢反应电位的影响

2.1.1 VER 对窦房结起搏细胞的影响 用 1 μmol/L 的 VER 灌流后 1 min, MDP 绝对值、APA、 V_{max} 和 RPF 明显下降,3 min 时 VDD 明显减慢, APD_{90} 明显延长,与正常对照相比有显著差异($P < 0.05$)。(表 1, 图 1A)一般作用 10 min 自发节律可被完全阻断,冲洗 30 min 后,上述效应均有所恢复,但不能完全恢复。

2.1.2 VER 对主动脉前庭自发慢反应电位的影响

用 1 μmol/L 的 VER 灌流后 1 min, APA、 V_{max} 、VDD 和 RPF 明显下降;3 min 时, APD_{90} 显著延长;灌流 6 min, MDP 绝对值减小(表 2, 图 1A)。

由上述结果可见,用 1 μmol/L 的 VER 灌流后 1

min，窦房结细胞及主动脉前庭自律细胞的 APA、 $V_{\max}$ 、RPF 均明显下降，窦房结细胞的 MDP 绝对值也明显减小，而主动脉前庭的 VDD 在 1 min 时即显著减慢；3 min 时，两者的 APD₉₀ 均延长；6 min 后，主动脉前庭的 MDP 绝对值才明显减小。

表 1. 通道阻断剂对家兔窦房结起搏细胞动作电位的影响

Table 1. Effect of ionic channel blockers on action potentials of the rabbit SAN pacemaker cells

	MDP (mV)	APA (mV)	$V_{\max}$ (V/s)	VDD (mV/s)	APD ₅₀ (ms)	APD ₉₀ (ms)	RPF (bpm)
Control	-65.84 ± 6.24	62.88 ± 4.65	4.56 ± 1.13	53.62 ± 4.25	106.24 ± 8.68	136.16 ± 9.91	157.60 ± 11.15
VER (6 min)	-45.00 ± 4.39**	31.84 ± 3.47**	1.98 ± 1.24**	29.78 ± 3.37**	113.04 ± 13.87	157.12 ± 11.75*	120.16 ± 9.58**
Control	-61.76 ± 6.33	62.09 ± 6.53	4.14 ± 1.01	49.64 ± 6.49	98.30 ± 10.61	131.06 ± 8.86	158.50 ± 8.92
NiCl ₂ (6 min)	-61.20 ± 7.79	43.58 ± 4.67**	2.18 ± 0.93**	22.83 ± 5.28**	95.32 ± 9.40	145.80 ± 9.15*	99.87 ± 7.95**
Control	-58.35 ± 7.22	61.35 ± 6.66	4.42 ± 1.14	50.33 ± 5.62	100.08 ± 7.68	133.00 ± 11.38	156.32 ± 11.81
4-AP (10 min)	-39.13 ± 4.39**	35.17 ± 5.05**	1.90 ± 0.93**	68.02 ± 6.97**	108.28 ± 5.31	150.83 ± 12.45*	188.05 ± 13.31**
Control	-57.72 ± 4.75	62.27 ± 4.81	4.13 ± 0.85	55.82 ± 5.29	87.98 ± 5.79	129.68 ± 6.09	152.18 ± 8.78
CsCl (10 min)	-56.17 ± 5.64	60.10 ± 3.04	3.63 ± 0.86	44.60 ± 6.86*	90.03 ± 8.81	131.65 ± 4.97	132.93 ± 9.42*

Mean ± SE. **P* < 0.05 vs control ; ***P* < 0.01 vs control.

表 2. 通道阻断剂对家兔主动脉前庭自发慢反应电位的影响

Table 2. Effect of ionic channel blockers on spontaneous slow potential of rabbit aortic vestibule

	MDP (mV)	APA (mV)	$V_{\max}$ (V/s)	VDD (mV/s)	APD ₅₀ (ms)	APD ₉₀ (ms)	RPF (bpm)
Control	-63.72 ± 7.09	58.28 ± 7.72	10.57 ± 2.29	28.38 ± 4.02	101.67 ± 11.33	137.83 ± 9.43	136.62 ± 9.52
VER (6 min)	-55.45 ± 6.87*	25.27 ± 3.77**	1.88 ± 0.84**	14.92 ± 2.44**	104.50 ± 9.22	153.83 ± 10.40*	98.58 ± 8.77**
Control	-59.85 ± 6.40	57.17 ± 6.12	10.49 ± 1.88	23.22 ± 4.23	95.20 ± 10.89	118.60 ± 11.26	133.37 ± 11.73
NiCl ₂ (6 min)	-56.52 ± 7.05	46.15 ± 4.61**	7.99 ± 1.53*	10.93 ± 1.99**	95.90 ± 9.06	129.00 ± 12.01	115.44 ± 7.71**
Control	-55.50 ± 4.49	55.90 ± 4.72	10.22 ± 3.09	29.90 ± 3.77	97.33 ± 8.89	129.33 ± 10.37	137.90 ± 9.92
4-AP (10 min)	-42.73 ± 6.41**	43.63 ± 6.81**	7.47 ± 2.12**	39.48 ± 5.11**	167.67 ± 12.58**	227.00 ± 13.36**	133.82 ± 13.12
Control	-55.97 ± 9.41	56.11 ± 8.02	10.70 ± 1.29	37.92 ± 13.47	122.29 ± 16.77	179.85 ± 17.76	122.94 ± 8.47
CsCl (10 min)	-56.21 ± 9.23	55.95 ± 8.42	10.36 ± 1.51	28.21 ± 10.26*	123.85 ± 12.08	190.29 ± 12.76	113.88 ± 8.15**

Mean ± SE. **P* < 0.05 vs control ; ***P* < 0.01 vs control.

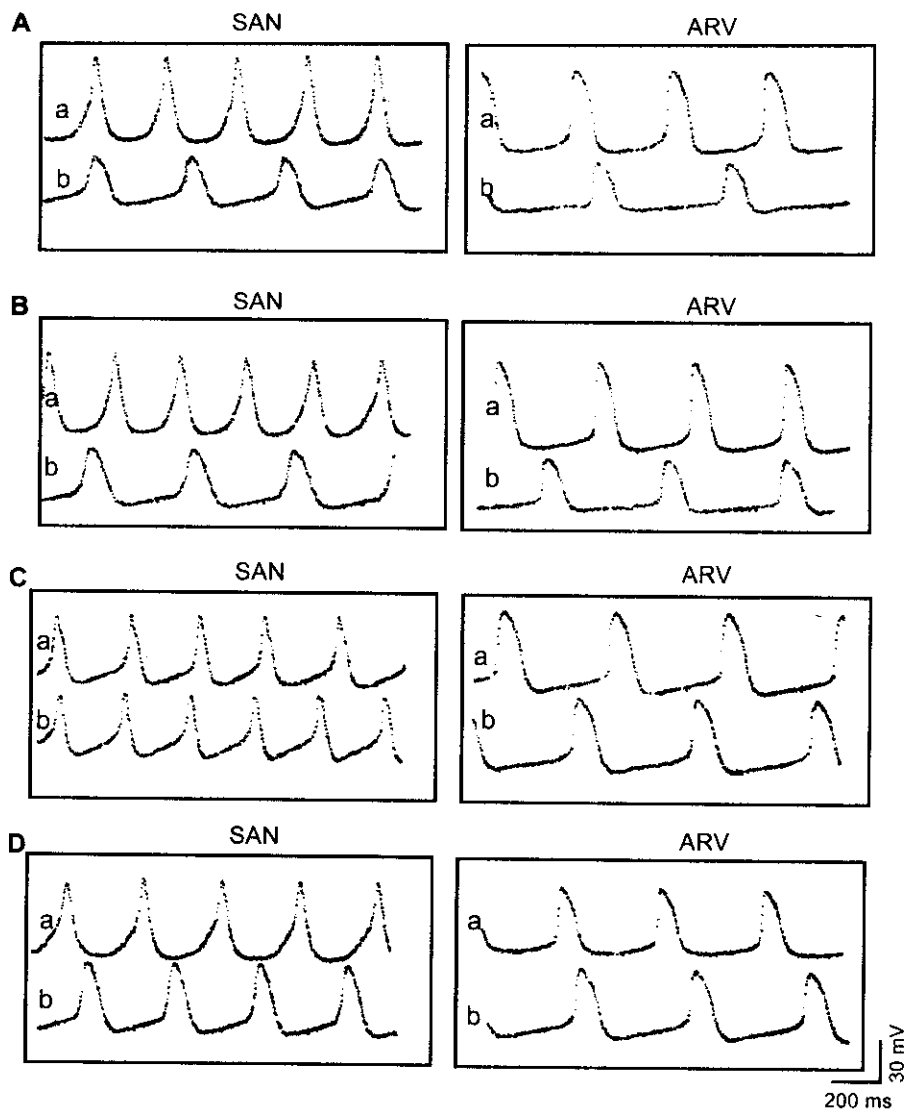


图 1. 不同离子通道阻断剂对家兔窦房结起搏细胞和主动脉前庭自发慢电位的影响

Fig. 1. Effects of different blockers on the spontaneous slow action potential of rabbit sinoatrial node pacemaker cells and aortic vestibule. a, control ;b, after perfusion with different blockers. A :Verapamil. B :NiCl₂. C :4-aminopyridine. D :CsCl.

2.2 氯化镍 (NiCl₂) 对窦房结和主动脉前庭自律细胞慢反应电位的影响

2.2.1 NiCl₂ 对窦房结起搏细胞动作电位的影响

给予 180 μmol/L NiCl₂ 后 1 min, APA、V_{max}、VDD 明显下降;3 min 时 APD₉₀ 开始明显延长,自发节律不稳,RPF 显著减慢($P<0.01$);6 min 时上述指标变化幅度减小。冲洗 30 min 后,上述效应可部分恢复(表 1,图 1B)。

2.2.2 NiCl₂ 对主动脉前庭自律细胞慢反应电位的影响

给予 180 μmol/L NiCl₂ 后 1 min, VDD、RPF 明显下降;灌流 3 min, 出现阵发性节律不齐, VDD、RPF 继续下降, APA、V_{max} 开始显著降低($P<0.05$);灌流 6 min 时,上述效应更为显著,自发节律基本稳定;冲洗 30 min,上述效应可部分恢复(表 2,图 1B)。

由上述结果可见,用 180 μmol/L NiCl₂ 灌流窦房结及主动脉前庭自律细胞后 1 min,两者自发慢电位的 VDD 均显著下降,窦房结细胞的 APA、V_{max} 明显下降($P<0.01$),而主动脉前庭的 RPF 显著变慢($P<0.01$);灌流 3 min 时,两者的 APA、V_{max}、VDD 和 RPF 均明显下降,而且窦房结细胞的 APD₉₀ 也显著延长;6 min 时,上述指标进一步变化,但变化幅度减小。

2.3 4-氨基吡啶(4-AP)对窦房结起搏细胞及主动脉前庭自发慢反应电位的影响

2.3.1 4-AP 对窦房结起搏细胞动作电位的影响

用 2 mmol/L 的 4-AP 灌流 1 min 时,MDP 绝对值、APA、V_{max} 明显下降;VDD、RPF 明显增快;5 min APD₉₀ 开始显著延长;灌流 10 min,以上效应趋于稳

定；冲洗 10 min 后各指标基本恢复正常(表 1, 图 1C)。

2.3.2 4-AP 对主动脉前庭自发慢反应电位的影响

给予 2 mmol/L 4-AP 后 1 min, VDD 明显增快, APD_{50} 、 APD_{90} 显著延长; 5 min 时, MDP 绝对值、APA、 V_{max} 下降, RPF 并无增快的趋势, 有时反而变慢; 冲洗 10 min 左右, 基本恢复原有节律(表 2, 图 1C)。

由上述结果可见, 用 2 mmol/L 4-AP 灌流 1 min 时, 窦房结细胞和主动脉前庭慢反应电位的 VDD 均明显增快; 窦房结细胞的 MDP 绝对值、APA、 V_{max} 显著下降, 而主动脉前庭的 APD_{50} 、 APD_{90} 则明显延长; 5 min 时, 窦房结细胞除 APD_{50} 外, 均变化显著; 主动脉前庭除 RPF 外, 与正常对照均有显著差别。在整个灌流中, 窦房结细胞的 RPF 明显增快而主动脉前庭的 RPF 并无增快的趋势。

2.4 氯化铯(CsCl)对窦房结和主动脉前庭自律细胞慢反应电位的影响

2.4.1 CsCl 对窦房结起搏细胞动作电位的影响

给予 2 mmol/L CsCl 灌流后 1 min, RPF 减小, 节律显著变慢, 灌流 5 min, VDD 开始明显下降; 10 min 后, VDD、RPF 进一步下降(表 1, 图 1D)。冲洗后上述效应可完全恢复。

2.4.2 CsCl 对主动脉前庭自律细胞慢反应电位的影响

给予 2 mmol/L CsCl 灌流后 1 min, VDD 明显减慢; 5 min 时, RPF 开始变慢, VDD 不再减慢。 APD_{90} 有延长的趋势, 但无统计学意义(表 2, 图 1D)。

由上述结果可见, 用 2 mmol/L CsCl 灌流后 1 min, 窦房结起搏细胞的 RPF 明显下降, 而主动脉前庭自律细胞的 VDD 显著变慢; 灌流后 5 min, 两种自律细胞的 RPF 及 VDD 均明显减慢; 10 min 左右达到最大效应。

3 讨论

目前对窦房结细胞的起搏离子流研究进展很快, 采用穿孔膜片钳记录所分离细胞的跨膜离子流, 表明家兔窦房结优势起搏细胞的最大舒张电位一般约为 -60 mV, 超射 5 - 10 mV, 0 期除极速率缓慢, 最大仅为 2 - 6 V/s, 舒张期去极速度最快, 从 4 期到 0 期的电位变化自然、平滑而稳定。而其他慢反应细胞舒张期除极速率较慢^[8]。本实验结果表明, 在同等实验条件下, 与窦房结起搏细胞相比, 主动脉前庭自发慢反应电位的 APA 略低、0 期除极速率较快、4 期除极速率较慢、自发放电频率低, 符合上述用膜片钳分析的结果。表明主动脉前庭自律细胞与窦房结优势起搏细胞的动作电位略有不同, 与潜

在起搏细胞的动作电位相似, 可能为另一潜在起搏点。用钙通道阻断剂 VER 和 $NiCl_2$ 灌流后, 主动脉前庭自发慢反应动作电位的变化效应基本与窦房结细胞一致, 即 APA 减小、 V_{max} 减慢, VDD 和 RPF 也明显减慢。但 VER 对 APA 和 V_{max} 作用更显著, 而 $NiCl_2$ 减慢 VDD 的程度大于 VER。现在已知 Ca^{2+} 通道广泛存在于可兴奋细胞膜上, 其中以 Ca^{2+} 通道中的 T 型(I_{Ca-T})和 L 型(I_{Ca-L})最重要。VER 可选择性阻断 I_{Ca-L} 而 Ni^{2+} 作为一种工具药, 已用于心肌的研究, 现已证实 Ni^{2+} 可选择性地阻断 I_{Ca-T} ^[9, 10]。有研究表明: 豚鼠心室肌细胞的两种 Ca^{2+} 通道的药理敏感性显著不同, I_{Ca-L} 的生理作用更显著, 它与动作电位的幅度有关。本实验结果也表明, VER 阻断 I_{Ca-L} 后, 窦房结和主动脉前庭的 APA 和 V_{max} 均明显减小, 而且主动脉前庭对 I_{Ca-L} 的依赖性更为明显。 I_{Ca-T} 可能参与自律细胞的自发活动和一些异常冲动^[11, 12]。有研究认为, 哺乳类动物心脏窦房结细胞(SANC)的 VDD 是由 T 型钙通道电流和逐渐衰减的 K^+ 外向电流构成的^[13]。在本实验中, 用 $NiCl_2$ 阻断 I_{Ca-T} 后, SANC 的反应更敏感, 与上述资料相符。而主动脉前庭自律细胞对 I_{Ca-L} 和 I_{Ca-T} 都有一定的依赖性, 表明在主动脉前庭 4 相去极中, I_{Ca-L} 和 I_{Ca-T} 都起重要作用。 $NiCl_2$ 不影响其动作电位的时程, 这与 SANC 的表现不同。可能主动脉前庭自律细胞动作电位的复极离子流与窦房结细胞尚有不同之处, 还有待于进一步研究。

4-AP 作为一种非选择性钾离子通道阻断剂已广泛应用于实验研究。实验证实, 应用 4-AP 后, SANC 和主动脉前庭自发慢反应电位的 MDP 绝对值均减小, APD_{90} 延长, 但主动脉前庭 APD_{90} 延长更明显, 两者 VDD 均明显加快, SANC 的 RPF 也显著加快而主动脉前庭 RPF 变化不明显。表明 K^+ 外流的衰减可能也参与主动脉前庭自律细胞 4 相自动去极, 但 4-AP 可能对主动脉前庭自律细胞的 I_K 阻滞作用较大, 因此明显延长其复极化时间, 而对自发放电频率影响较小。

I_f 是一种因为超极化而被激活开放的离子流, 是引发舒张期自动除极的离子流之一。至于 I_f 是否参与慢反应自律细胞的 4 相起搏, 尚有许多争议^[14, 15]。 $CsCl$ 是 I_f 阻断剂, 可选择性阻断 I_f 通道的开放。给予 $CsCl$ 后, 主动脉前庭自律细胞和 SANC 的 VDD 和 RPF 均明显减慢, 但主动脉前庭的 VDD 的变化出现较早, 反应更敏感, 说明主动脉前庭自律细胞的 4 相去极离子中, I_f 电流所起的作用更明显^[5]。最近的研究进一步证实, I_K 的进行性衰

减是 SANC 最重要的起搏离子流, I_f 占的比例较小, 只有在窦房结最大舒张电位处于超极化时, 才可能成为起搏电流的主要成分^[16]。在本实验中, CsCl 对 SANC 的 RPF 的变化出现较早, 而 VDD 的变化出现较晚, 与上述实验结果相符。

综上所述, 家兔主动脉前庭慢反应自律细胞动作电位 0 相、4 相去极离子流及复极离子流与窦房结起搏细胞相似, Ca^{2+} 内流为其 0 相主要离子流, 其复极过程主要由 K^+ 外流引起, 4 相自动去极中, 除 K^+ 外流的衰减起重要作用外, 还有 I_{Ca-L} 和 I_{Ca-T} 参与 4 相除极。另外, I_f 在起搏电流中也起一定的作用。但其 0 相去极速度较快而 4 相去极较慢, RPF 也较慢, 说明主动脉前庭自发慢反应电位与窦房结细胞有不同之处, 可能有 Na^+ 或其它离子参与, 尚有待进一步研究。

参 考 文 献

[1] Sato Y, Kato K, Hashimoto M, Akiyama H, Matsumoto N, Takase H, Ogawa K, Sakamaki T, Yagi H, Kanmatsuse K. Localized right ventricular structural abnormalities in patients with idiopathic ventricular fibrillation :magnetic resonance imaging study. *Heart Vessels* 1996 ;11 :100-103.

[2] Proclemer A, Basadonna PT, Slavich GA, Miani D, Fresco C, Fioretti PM. Cardiac magnetic resonance imaging findings in patients with right ventricular outflow tract premature contractions. *Eur Heart J* 1997 ;18 (12) :2002-2010.

[3] Globits S, Kreiner G, Frank H, Heinz G, Klaar U, Frey B, Gossinger H. Significance of morphological abnormalities detected by MRI in patients undergoing successful ablation of right ventricular outflow tract tachycardia. *Circulation* 1997 ;96 (8) :2633-2640.

[4] Chen YJ (陈彦静), Ge FG. A study of automatic activity and morphology of guinea-pig aortic vestibule. *Acta Physiol Sin (生理学报)* 1994 ;16 (5) :458-464 (Chinese, English abstract).

[5] Qiu LY (邱丽颖), Chen YJ, Ge FG, Wang DB. An analysis of ionic flow of spontaneous slow action potential of guinea pig aortic vestibule. *Acta Physiol Sin (生理学报)* 2000 ;52 (4) :308-312 (Chinese, English abstract).

[6] Chen YJ (陈彦静), Qiu LY, Li JD, Ge FG, Wang DB. Observation of automatic of rabbit aortic vestibule. *Acta Zhangjiakou Med Coll Sin (张家口医学院学报)* 1999 ;16 (3) :17-18 (Chinese, English abstract).

[7] Brown HF. Electrophysiology of the sinoatrial node. *Physiol Rev* 1982 ;62 (2) :505-530.

[8] Li CZ (李慈珍), Liu YM, Yang ZF, Wang HW, Yang JM. An improved method of isolation of rabbit sinus node cells and the perforated patch recording with amphotericin B. *Chin J Appl Physiol (中国应用生理学杂志)* 1999 ;15 (1) :88-92 (Chinese, English abstract).

[9] Kilitzner T, Morad M. The effects of Ni^{2+} on ionic currents and tension generation in frog ventricular muscle. *Pfluger Arch* 1983 ;398 :267-273.

[10] Kecskemeti V, Rubanyi G, Kelemen K. Effects of nickel ions on the transmembrane action potential of guinea pig heart preparations. *J Mol Cell Cardiol* 1985 ;17 :477-484.

[11] XU SZ, Zhang Y, Ren JY. Effect of berberine on L- and T-type calcium channels in guinea pig ventricular myocytes. *Acta Pharmacol Sin* 1997 ;18 (6) :515-518.

[12] Yin JX, Liu TF, Cao Z. Fine structure and action potential of mouse sinoatrial node. *Chin J Physiol Sin* 1992 ;13 (4) :345-352.

[13] Zhang YJ, Guo MF, Wang YL, He RR. Electrophysiologic effect of dipfluzine on pacemaker cells in sinoatrial node of rabbits. *Chin J Pharmacol Toxicol* 1999 ;13 (3) :179-182.

[14] Difrancesco D. The onset and automatic regulation of cardiac pacemaker activity relevance of the I_f current. *Cardiovasc Res* 1995 ;29 :449-456.

[15] Irisawa H, Brown HF, Giles W. Cardiac pacemaking in sinoatrial node. *Physiol Rev* 1993 ;73 :197-227.

[16] Vassalle M. The pacemaker current (I_f) does not play an important role in regulating SA node pacemaker activity. *Cardiovasc Res* 1995 ;30 (2) :309-310.