

- local anesthetics. *Life Sci* 1979; 24: 1581
- 13 Courtney KR. Interval-dependent effects of small antiarrhythmic drugs on excitability of guinea-pig myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 1980; 12: 1273
- 14 Sada H, Ban T. Effects of various structurally related beta-adrenoceptor blocking agents on maximum upstroke velocity of action potential in guinea-pig papillary muscles. *Naunyn Schmiedbergs Arch Pharmacol* 1981; 317: 245

常咯啉对豚鼠乳头状肌动作电位最大除极速率的频率依赖性抑制

匡燕、刘天培 (南京医学院药理教研室, 南京 210005, 中国)

摘要 用标准微电极技术, 研究了常咯啉对豚鼠右心室乳头状肌动作电位 V_{max} 的频率依赖性抑制作用 (RDB), 并与 IA (奎尼丁), IB (美西律) 和 IC (劳卡胺) 类药物进行比较, 初步探讨其细分类, 美西律的 RDB 开始最快, 其第 2 个 V_{max} 所产生的抑制已占 RDB 的 61%; 奎尼丁、劳卡胺和常咯啉的 RDB 开始速率常数分别为 -0.143 、 -0.085 和 -0.051 AP^{-1} (刺激间歇为 300 ms)。4 个药物 RDB 恢复的时间常数分别为 1.58, 9.06, 13.37 和 55.16s。结果提示, 常咯啉的 RDB 动力学过程与 IC 类药物最为相似。

关键词 常咯啉; 噻啉类; 奎尼丁; 美西律; 劳卡胺; 乳头状肌; 动作电位; 电生理学

中国药理学报 *Acta Pharmacologica Sinica* 1990 May; 11 (3): 229-231

甲氧普胺对豚鼠乳头状肌动作电位 V_{max} 的影响

芦晓东¹、赵更生 (西安医科大学药理教研室, 西安 710061, 中国)

Effects of metoclopramide on V_{max} of action potentials in guinea pig papillary muscles

LU Xiao-Dong, ZHAO Geng-Sheng
(Department of Pharmacology, Xi'an Medical University, Xi'an 710061, China)

ABSTRACT The effects of metoclopramide (MCP) on V_{max} of action potentials of guinea pig papillary muscles were studied with intracellular microelectrodes. MCP 10-550 $\mu\text{mol/L}$ abbreviated the action potential duration at 90% repolarization (APD_{90}) and decreased the maximal rate of rise of action potential (V_{max}) dose-dependently. MCP caused rate-dependent and voltage-dependent reductions of V_{max} and retardation of the recovery of V_{max} . The results present the possible causes of depressant effect of MCP on Na channel.

KEY WORDS metoclopramide; papillary muscles; action potentials

摘要 用细胞内固定微电极技术观察了甲氧普胺对豚

鼠乳头状肌动作电位及其 V_{max} 特性的影响。结果表明, 甲氧普胺使心肌细胞的 APD_{90} 缩短, V_{max} 降低, 对动作电位的 V_{max} 的影响具有频率和电压依赖, 并使 V_{max} 值的恢复时间延长。

关键词 甲氧普胺; 乳头状肌; 动作电位

甲氧普胺 (metoclopramide, MCP; 灭吐灵; 胃复安) 一直作为止吐药用于临床⁽¹⁾。MCP 的化学结构与普鲁卡因类似, 我们发现 MCP 也有抗心律失常作用⁽²⁾, 本文观察 MCP 对豚鼠心室乳头状肌细胞动作电位的影响。

MATERIALS AND METHODS

MCP 由无锡县制药厂提供, 为白色粉末。乳头状肌标本制备 豚鼠, ♀♂ 兼用, 击头致昏, 右心室乳头状肌置于 95% O_2 +5% CO_2 饱和的 Tyrode 溶液 $36 \pm 0.5^\circ\text{C}$, pH 7.2-7.4。灌流速度 10 ml/min。

取内充 KCl 3 mol/L 的玻璃微电极 (电阻约 10-40 M Ω), 用固定电极法引出心肌细胞内动作电位, 通过 Ag-AgCl 丝经 FW-2 微

Received 1988 Sep 29 Accepted 1989 Dec 11

¹Now in Department of Pharmacology, Shanxi Medical College, Taiyuan 030001, China

电极放大器,一路导入 SBR-1 型示波器上线,显示动作电位;另一路导入电子微分器经微分后输至示波器下线,显示动作电位 0 相上升的最大速率 V_{max} 。

由 ES-103 刺激器经隔离器输出 1 Hz, 2 ms, 150% 阈强度的方波驱动标本, 平衡 1 h 后开始实验。每一标本均在同一细胞内完成给药前后的动作电位 V_{max} 的记录, 统计学处理采用配对 t 检验。

频率依赖性效应 以 0.1–2 Hz 驱动乳头状肌标本, 标本每静止 3 min 依次更换一种刺激频率⁽³⁾。观察加入 MCP 前后在各个刺激频率时的稳态 V_{max} 变化。

电压依赖性效应 以含 KCl 5.4–25 mol/L 的 Tyrode 溶液灌流, 使心肌细胞静息电位(RP)处于不同电位水平^(4,5)。观察加入 MCP 前后在各个 RP 时 V_{max} 的变化。

V_{max} 恢复动力学效应 以含正常 KCl 浓度(5.4 mmol/L)的 Tyrode 溶液灌流标本, 基本刺激频率是 0.2 Hz, 每 6 个基本刺激后即停止基本刺激, 给一个 3 倍阈电压的额外刺激^(6,7)。第 6 个基本刺激与额外刺激间的间隔时间逐渐增加直到获得稳态的 V_{max} 值。

RESULTS

MCP 对动作电位作用的浓度依赖性效应 用累积给药法, 按 0.5 log mol/L, 给药间隔 15 min。结果可见, 随 MCP 10–550 $\mu\text{mol/L}$ 浓度的递增, APD_{90} 逐渐缩短, V_{max} 明显减小 (Fig 1)。

MCP 对 V_{max} 作用的频率依赖性效应 标本静息 3 min 后, 以第一个动作电位的 V_{max} 为 100%, 求出用药前后各频率刺激时 V_{max} 降低的 %, 制作动态 V_{max} 频率效应曲线。给药前刺激频率增加, V_{max} 降低, 给 MCP 10 和 100 $\mu\text{mol/L}$, 15 min 后, 观察到在同一药物浓度下刺激频率越高, V_{max} 降低越明显; 在同一刺激频率下, 药物浓度越高,

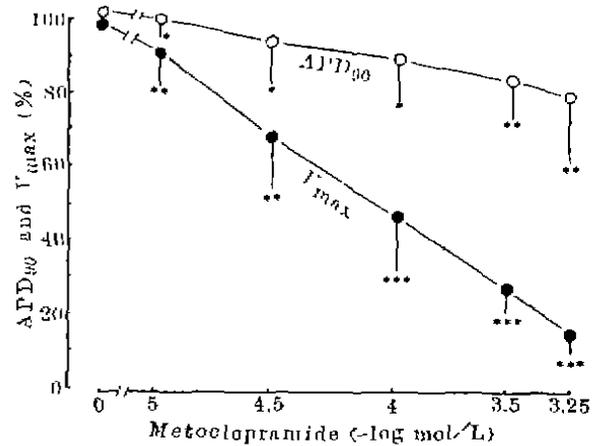


Fig 1. Influence of metoclopramide on action potential duration of 90% repolarization (APD_{90}) and maximal rate of rise of action potentials (V_{max}) of guinea pig papillary muscles. $n=10$, $\bar{x} \pm \text{SD}$. * $P > 0.05$, ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$ vs 0 $\mu\text{mol/L}$.

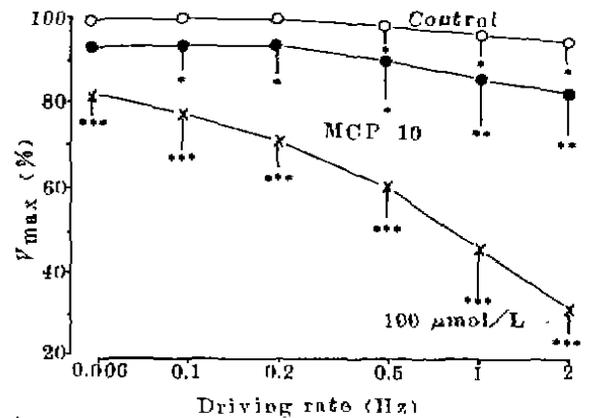


Fig 2. Rate-dependent effect of metoclopramide on steady-state V_{max} of guinea pig papillary muscles. $n=8$, $\bar{x} \pm \text{SD}$. * $P > 0.05$, ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$ vs 0 $\mu\text{mol/L}$.

V_{max} 降低也越明显 (Fig 2)。

MCP 对 V_{max} 作用的电压依赖性效应 以静息电位时 V_{max} 为 100%, 求出用药后各

个静息电位时 V_{max} 降低的%，制作电压-效应曲线，加 MCP 100 $\mu\text{mol/L}$ 后 15 min，静息电位负值越小， V_{max} 降低越明显 (Fig 3)。

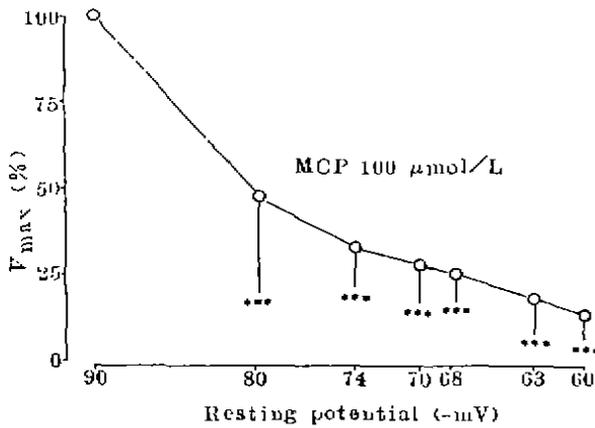


Fig 3. Voltage-dependent effect of metoclopramide on V_{max} of guinea pig papillary muscles. $n=8$, $\bar{x} \pm \text{SD}$. *** $P < 0.01$ vs -90 mV.

MCP 对 V_{max} 恢复动力学效应 以舒张间隔时间(额外刺激- APD_{90})为横座标。 A_0 (恢复至稳态的 V_{max} 值)与 V_{max} (各个时刻的 V_{max} 值)比值为纵座标制作 V_{max} 恢复动力学曲线(Fig 4)。给药前 V_{max} 恢复时间为 189-80 ms，加 MCP 100 $\mu\text{mol/L}$ 后 15 min， V_{max} 恢复时间为 648-57 ms ($P < 0.01$) 可见 MCP 延长了 V_{max} 的恢复时间。

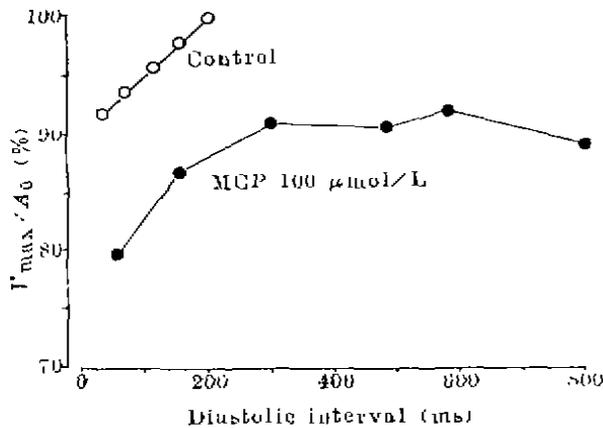


Fig 4. Effect of metoclopramide on recovery kinetics of V_{max} of guinea pig papillary muscles. $n=8$, $\bar{x} \pm \text{SD}$.

DISCUSSION

实验发现 MCP 对 V_{max} 的抑制作用呈剂量依赖性；且能延长 V_{max} 的恢复时间。表明 MCP 可减慢心肌传导，有利于中断折返性心律失常。其对 V_{max} 抑制作用的电压依赖性和频率依赖性，说明对快速型心律失常尤其部分除极的心律失常效果更佳。结果提示 MCP 的抗心律失常作用可能与抑制 I_{Na} 有关。

本实验中，使标本静息 3 min 更换一种刺激频率。采用非随机的给予不同刺激频率，由低到高依次给予，因为标本静息 3 min 已恢复到静息水平，按随机或非随机给予不同刺激频率，结果均一样。

REFERENCES

- Fontaine J, Reuse JJ. Pharmacological analysis of the effects of metoclopramide on the guinea-pig ileum *in vitro*. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1973; 204 : 293
- Lu XD, Zhao GS. Effect of metoclopramide on experimental arrhythmia. *Chin Pharmacol Bull* 1986; 2 (5) : 34
- Chen CM, Gettes LS, Katzung BG. Effect of lidocaine and quinidine on steady-state characteristics and recovery kinetics of $(dV/dt)_{max}$ in guinea pig ventricular myocardium. *Circ Res* 1975; 37 : 20
- Hondeghem LM, Katzung BG. Time- and voltage-dependent interactions of antiarrhythmic drugs with cardiac sodium channels. *Biochim Biophys Acta* 1977; 472 : 373
- Singh BN, Vaughan Williams EM. Effect of altering potassium concentration on the action of lidocaine and diphenylhydantoin on rabbit atrial and ventricular muscle. *Circ Res* 1971; 29 : 286
- Sada H, Kojima M, Ban T. Effect of procainamide on transmembrane action potentials in guinea-pig papillary muscles as affected by external potassium concentration. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1979; 309: 179
- Grant AO, Hondeghem LM, Katzung BG. Effects of droperidol on depolarization-induced automaticity, maximum upstroke velocity (\dot{V}_{max}) and the kinetics of recovery of \dot{V}_{max} in guinea-pig ventricular myocardium. *J Pharmacol Exp Ther* 1978; 205 : 193