

## 硫酸亚铁对豚鼠乳头状肌电机械活动的影响<sup>1</sup>

罗光伟、李孝光 (西安医科大学电生理研究室, 西安 710061, 中国)

### Effects of FeSO<sub>4</sub> on electrical and mechanical activity of guinea pig papillary muscles

LUO Guang-Wei, LI Xiao-Guang

(Department of Electrophysiology, Xi'an Medical University, Xi'an 710061, China)

**ABSTRACT** FeSO<sub>4</sub> 0.1-0.7 mmol/L shortened the action potential duration, decreased the action potential amplitude (APA) and maximal upstroke velocity of 0 phase ( $\dot{V}_{max}$ ), and reduced the contractile force of myocardium in a concentration-dependent manner. FeSO<sub>4</sub> 0.2 mmol/L depressed the APA and  $\dot{V}_{max}$  of papillary muscles in Tyrode's solution containing MnCl<sub>2</sub> 3 mmol/L, and reduced the APA,  $\dot{V}_{max}$  and duration of slow action potentials in potassium-depolarized papillary muscles. These results suggest that Fe<sup>2+</sup> may inhibit the transmembrane movement of Ca<sup>2+</sup> and Na<sup>+</sup> in myocardial cells. This may be one of the mechanisms of heart failure and circulatory collapse in acute iron poisoning.

**KEY WORDS** ferrous compounds; papillary muscles; action potentials; microelectrodes

**摘要** FeSO<sub>4</sub> 0.1-0.7 mmol/L 可缩短动作电位时程, 降低动作电位幅度 (APA) 和 0 相除极最大速率 ( $\dot{V}_{max}$ ) 抑制心肌收缩力, 并呈现浓度依赖性变化。FeSO<sub>4</sub> 0.2 mmol/L 还可抑制 MnCl<sub>2</sub> 作用下心肌 APA,  $\dot{V}_{max}$  及高钾去极化慢反应动作电位的时程, APA,  $\dot{V}_{max}$ 。从而提示, Fe<sup>2+</sup> 具有抑制 Ca<sup>2+</sup>, Na<sup>+</sup> 跨膜转运的作用。

**关键词** 亚铁化合物; 乳头状肌; 动作电位; 微电极

Received 1988 Dec 13 Accepted 1989 Mar 23

<sup>1</sup>Project supported by the Science Fund of the Chinese Academy of Sciences, No Bio-1984-414

急性铁中毒死亡率较高<sup>(1)</sup>, 致死剂量的 FeSO<sub>4</sub> (200 mg/kg) 可使兔心脏收缩力降低、每搏输出量下降<sup>(2)</sup>, 但机理未明。有人认为与 Fe<sup>2+</sup> 催化过氧化脂质的形成并引起电子传递系统中电子分流, 从而抑制线粒体 ATP 合成有关<sup>(3)</sup>。急性铁中毒多见于小儿误服<sup>(4)</sup>, 也偶见于工业生产中铁尘污染和临床铁剂应用过量。患者可出现低血压休克、心力衰竭等循环系统症状。为了探讨 Fe<sup>2+</sup> 对心脏活动影响的机理, 本实验观察了 FeSO<sub>4</sub> 对豚鼠心室乳头状肌动作电位、收缩力及有效不应期的作用, 并观察了 FeSO<sub>4</sub> 对在 MnCl<sub>2</sub> 作用下心肌动作电位和高钾去极化时心肌慢反应电位的影响。

#### MATERIALS AND METHODS

豚鼠 20 只, ♀♂不拘, 体重 320 ± SD 50 g。击头处死, 速取心脏浸入饱和 O<sub>2</sub> 的 Tyrode 液中<sup>(5)</sup>。分离制备右心室乳头状肌标本, 将其固定于灌流槽中, 灌流槽与盛有 Tyrode 液 50 ml 容器相连, 以 O<sub>2</sub><sup>(6)</sup> 推动 Tyrode 液循环于两者之间, 循环速度 10 ml/min。实验过程中, 溶液温度控制在 34 ± 0.5 °C, 用 Tris 及 HCl 调节控制 pH 在 7.2-7.4 之间。

乳头状肌腱索端连接于肌力换能器, 用 1 Hz, 2 ms 波宽, 1.5 倍阈强度的方波刺激驱动标本。肌力换能器的电信号经前置放大器输入到 SBR-1 型示波器下线, 显示乳头状肌收

缩力(force of contraction,  $F_c$ ).

动作电位(AP)记录采用玻璃微电极, 尖端小于 $0.5\mu\text{m}$ , 内充KCl 3 mol/L电阻为10-30 M $\Omega$ . AP信号经FW-2型微电极放大器输入示波器上线. 示波器下线记录 $F_c$ 或AP的0相上升最大速率( $\dot{V}_{\text{max}}$ ). 标本稳定1h后开始实验, 同步记录 $F_c$ 和AP, 在同一细胞内完成对照和药物作用观察.

按文献<sup>(7)</sup>进行有效不应期(ERP)的测量: 即用双脉冲刺激驱动标本, 逐渐增加两个刺激间隔, 以第2个脉冲引起扩布性AP时最短刺激间隔为ERP. 实验结果照相记录, 数据处理采用配对 $t$ 检验.

硫酸亚铁( $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ), 西安化学试剂厂生产, 药品纯度大于99.0%.

## RESULTS

**FeSO<sub>4</sub>对豚鼠心室乳头状肌动作电位及收缩力的影响** 记录出稳定的AP和 $F_c$ 后, 采用累积给药法, 观察了FeSO<sub>4</sub> 0.05, 0.1, 0.2, 0.5, 0.7 mmol/L对豚鼠乳头状肌AP和 $F_c$ 的影响. 每次给药后观察15 min. 结果可见, FeSO<sub>4</sub> 0.05 mmol/L对心肌AP和 $F_c$ 作用不明显, 0.1 mmol/L使AP复极50%的时程( $\text{APD}_{50}$ )缩短及 $F_c$ 降低, 0.2 mmol/L时AP振幅(APA)及 $\dot{V}_{\text{max}}$ 降低, 随着浓度加大, 上述指标变化更加明显, 呈现浓度依赖性改变. 达0.7 mmol/L时AP复极90%的时程( $\text{APD}_{90}$ )也缩短, ERP在所观察的浓度范围内无显著性变化(Tab 1). 当浓度达1 mmol/L时7例标本

中有5例失去兴奋性. Fig 1显示正常乳头状肌AP、 $F_c$ 及在FeSO<sub>4</sub> 0.1, 0.7 mmol/L作用下AP、 $F_c$ 的变化比较.

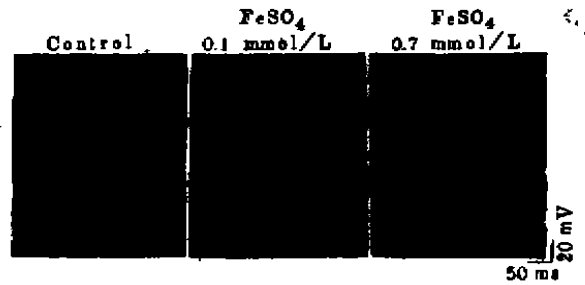


Fig 1. Effects of FeSO<sub>4</sub> on action potentials and contractile force of guinea pig papillary muscles.

**FeSO<sub>4</sub>对MnCl<sub>2</sub>作用下心肌动作电位的影响** 记录出心肌AP后, 加MnCl<sub>2</sub>使Tyrode液中MnCl<sub>2</sub>浓度达3 mmol/L, 15 min后加入FeSO<sub>4</sub>, 分别观察了FeSO<sub>4</sub> 0.1及0.2 mmol/L对钙拮抗剂MnCl<sub>2</sub>作用下心肌AP的影响. 结果: MnCl<sub>2</sub>作用15 min后, APA和 $\dot{V}_{\text{max}}$ 无明显改变, 而 $\text{APD}_{50}$ 和 $\text{APD}_{90}$ 显著缩短, 呈现钙阻滞现象. 加入FeSO<sub>4</sub>可使APA和 $\dot{V}_{\text{max}}$ 降低, 0.2 mmol/L时变化更加显著. 而对MnCl<sub>2</sub>作用下 $\text{APD}_{50}$ 及 $\text{APD}_{90}$ 无影响(Tab 2).

**FeSO<sub>4</sub>对慢反应动作电位的影响** 记录出心肌AP后, 将Tyrode液换成高钾(25 mmol/L)除极液, 并加入BaCl<sub>2</sub> 1 mmol/L<sup>(8)</sup>, 此时心肌AP由快反应变成慢反应电位. 加入FeSO<sub>4</sub> 0.2 mmol/L可使该电位APA,  $\text{APD}_{50}$ ,  $\text{APD}_{90}$ 与 $\dot{V}_{\text{max}}$ 显著减小(Tab 3).

Tab 1. Effects of FeSO<sub>4</sub> on action potentials and contractile force of guinea pig papillary muscles.  $n=7$ ,  $\bar{x} \pm \text{SD}$ . \* $P > 0.05$ , \*\* $P < 0.05$ , \*\*\* $P < 0.01$ .

FeSO <sub>4</sub> (mmol/L)	APA (mV)	APD <sub>50</sub> (ms)	APD <sub>90</sub> (ms)	ERP (ms)	$\dot{V}_{\text{max}}$ (V/s)	$F_c$ (%)
0	92 ± 2	278 ± 20	313 ± 31	346 ± 39	332 ± 21	100 ± 0
0.05	92 ± 5*	273 ± 24*	306 ± 32*	348 ± 40*	325 ± 19*	93 ± 19*
0.1	91 ± 3*	254 ± 23**	299 ± 36*	367 ± 54*	318 ± 42*	88 ± 17**
0.2	88 ± 4**	245 ± 22**	284 ± 35*	360 ± 47*	277 ± 50**	69 ± 19***
0.5	87 ± 5**	232 ± 37**	278 ± 41*	377 ± 62*	267 ± 56**	42 ± 10***
0.7	88 ± 3**	219 ± 25***	272 ± 33**	358 ± 59*	245 ± 58***	30 ± 5***

Tab 2. Effects of  $\text{FeSO}_4$  on action potentials of guinea pig papillary muscles in Tyrode's solution containing  $\text{MnCl}_2$  3 mmol/L.  $n=6$ ,  $\bar{x}\pm\text{SD}$ . \* $P>0.05$ , \*\* $P<0.05$ , \*\*\* $P<0.01$ .

Drug (mmol/L)	APA (mV)	APD <sub>50</sub> (ms)	APD <sub>90</sub> (ms)	$\dot{V}_{\text{max}}$ (V/s)
Control	95±18	231±48	290±54	235±34
$\text{MnCl}_2$ 3	96±14*	212±44**	274±60**	235±49*
$\text{FeSO}_4$ 0.1	92±10*	212±42**	273±65**	205±29*
0.2	84±9**	210±40**	255±49**	185±25**

Tab 3. Effects of  $\text{FeSO}_4$  0.2 mmol/L on slow action potentials in potassium-depolarized guinea pig papillary muscles.  $n=7$ .  $\bar{x}\pm\text{SD}$ . \* $P>0.05$ , \*\* $P<0.05$ , \*\*\* $P<0.01$ .

Parameter	Control	$\text{FeSO}_4$
APA(mV)	59±10	44±12**
APD <sub>50</sub> (ms)	203±46	142±38***
APD <sub>90</sub> (ms)	257±53	215±57***
$\dot{V}_{\text{max}}$ (V/s)	9±2	6±1***

## DISCUSSION

由本实验看出： $\text{FeSO}_4$ 可以降低心肌收缩力，缩短AP时程并抑制由 $\text{Ca}^{2+}$ 内流主导的慢反应动作电位<sup>(9)</sup>。提示可能与 $\text{Fe}^{2+}$ 抑制 $\text{Ca}^{2+}$ 的跨膜转运有关。APA及 $\dot{V}_{\text{max}}$ 作为反映细胞膜 $\text{Na}^+$ 通道状态和 $\text{Na}^+$ 内流速度的指标，已被广泛接受<sup>(10)</sup>。 $\text{FeSO}_4$ 降低正常及 $\text{MnCl}_2$ 作用下心肌APA和 $\dot{V}_{\text{max}}$ ，说明 $\text{Fe}^{2+}$ 还可抑制心肌细胞 $\text{Na}^+$ 内流。

$\text{Fe}^{2+}$ 通过对 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Na}^+$ 跨膜转运的抑制而影响心肌电机械活动，也可能是铁中毒时心功

能改变的机理之一。

## REFERENCES

- 1 Barr DGD, Fraser DKB. Acute iron poisoning in children: role of chelating agents. *Br Med J* 1968; 1 : 737
- 2 Artman M, Olson RD, Boerth RC. Depression of myocardial contractility in acute iron toxicity in rabbits. *Toxicol Appl Pharmacol* 1982; 66 : 329
- 3 Robotham JL, Lietman PS. Acute iron poisoning. *Am J Dis Child* 1980; 134 : 875
- 4 Henretig FM, Karl SR, Weintraub WH. Severe iron poisoning treated with enteral and intravenous deferoxamine. *Ann Emerg Med* 1983; 12 : 306
- 5 Li XG, Zhu MT, Feng XZ, Yu XJ, Yang L. Experimental observation of Purkinje fiber action potential recorded by microelectrode from the hearts of pigs *in vitro*. *Acta Acad Med Xi'an* 1984; 5 : 1
- 6 Ronald SA, Cranefield PF. The electrical activity of canine cardiac Purkinje fibers in sodium-free, calcium-rich solutions. *J Gen Physiol* 1973; 61 : 786
- 7 Xie JT, Belic N, McCullough J, Singer DH. Effects of resibufogenin on action potential of myocardial fibers of dog and guinea pig. *Acta Pharmacol Sin* 1985; 6 : 169
- 8 Ehara T, Inazawa M. Calcium-dependent slow action potentials in potassium-depolarized guinea pig ventricular myocardium enhanced by barium ions. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1980; 315 : 47
- 9 Mascher D. Electrical and mechanical responses from ventricular muscle fibers after inactivation of the sodium carrying system. *Pflügers Arch* 1970; 317 : 359
- 10 Zhao RR. The fast and slow channel in myocardium. *Prog Physiol Sci* 1981; 12 : 217

## International Congress on Very Ultra Low Dosage

1990 Sep 20-22

Bordeaux

Please contact, Secretariat, Hematology Laboratory, Faculty of Pharmacy,  
3 Place de la Victoire, 33076 Bordeaux, France.