

agonists. Berlin: Springer, 1985 : 3-31
7 Nayler WG, Dillon JS, Daly MJ. Cellular sites of action of calcium antagonists and β -adrenoceptor blockers. In: Opie LH, ed.

Calcium antagonists and cardiovascular disease. NY: Raven Press, 1984 : 181-91 (Katz AM, ed. *Perspectives in cardiovascular research*; vol 9)

中国药理学报 *Acta Pharmacologica Sinica* 1991 Mar; 12 (2) : 170-172

甲氧普胺对心肌慢反应动作电位的影响

卢晓东¹、赵更生、赵永强 (西安医科大学药理教研室, 西安 710061, 中国)

Effects of metoclopramide on slow response action potentials of myocardium

LU Xiao-Dong¹, ZHAO Geng-Sheng, ZHAO Yong-Qiang (*Department of Pharmacology, Xi'an Medical University, Xi'an 710061, China*)

ABSTRACT The effects of metoclopramide (Met) on the action potential of rabbit sinus node cells and slow response action potential of guinea pig papillary muscles were studied with the intracellular microelectrodes. Met $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ prolonged the action potential duration at 90% repolarization (APD_{90}) of SA node cell and sinus cycle length (SCL). Met $100 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ caused a decrease in action potential amplitude (APA), V_{max} and the slope of phase 4 of action potential of SA node cell. APD_{90} and SCL were prolonged further. For slow response action potential induced by KCl ($25 \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$), Met $100 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ produced a decrease in APA and depolarization rate. Met $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ began to suppress the spontaneous electrical activities induced by barium ion. These findings suggest that Met probably has the effect of blocking calcium inward current in myocardium.

KEY WORDS metoclopramide; sinoatrial node; papillary muscles; action potentials

提要 用细胞内微电极技术观察甲氧普胺(Met)对兔窦房结细胞和豚鼠乳头状肌慢反应动作电位的影响。

Met ($10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)延长兔窦房结细胞的 APD_{90} 和 SCL. Met ($100 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)使 APA, V_{max} 和 SP_4 降低, APD_{90} 和 SCL 进一步延长;使高钾除极化慢反应动作电位 APA 和 V_{max} 缩小;使 BaCl_2 诱发的自发电活动频率减慢、APA 降低. 说明 Met 可能具有阻滞钙内流的作用.

关键词 甲氧普胺; 窦房结; 乳头状肌; 动作电位

甲氧普胺(metoclopramide, Met, 原名胃复安或灭吐灵)有抗实验性心律失常的作用⁽¹⁾. 离体心房实验证明 Met 可减慢窦房结的自发频率、提高肾上腺素诱发自律性的阈浓度、抑制心肌收缩力(待发表资料), 提示 Met 可能有抑制 Ca^{2+} 内流的作用. 本文旨在研究 Met 对心肌慢反应电位的影响, 以探讨其抗心律失常作用机理.

MATERIALS AND METHODS

Met 由江苏省无锡县制药厂提供, 为白色粉末, 用蒸馏水稀释.

兔, 体重 $1.8 \pm \text{SD } 0.4 \text{ kg}$, $\text{♀} \text{♂}$ 兼用, 击颈致昏, 开胸取心, 按文献⁽²⁾方法制取窦房结标本, 置于灌流槽中, Tyrode's 溶液(温度 $36 \pm 0.5^\circ\text{C}$, pH 7.2-7.4)循环速度 $10 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$, 窦房结保持自动节律.

豚鼠, 体重 $230 \pm \text{SD } 20 \text{ g}$, $\text{♀} \text{♂}$ 兼用, 击头致昏, 开胸取心, 在 $95\% \text{ O}_2 + 5\% \text{ CO}_2$ 饱和的 Tyrode's 溶液中制备右心室乳头状肌

Received 1989 Sep 15 Accepted 1990 Nov 14
¹Now in 460 West Forest # 519, Detroit MI 48202, USA.

标本, 置于灌流槽中。

待标本稳定 1 h 后, 将电阻为 10-40 MΩ、内充 KCl 3 mol · L⁻¹ 溶液的玻璃微电极刺入心肌细胞内, 引出 AP 通过 Ag-AgCl 丝经 FW-2 微电放大器, 一路导入 SBR-1 型示波器上线, 显示 AP; 另一路经 BME-2 型电子微分器导入示波器下线, 显示 AP 的零相上升最大速率(V_{max})。

在同一细胞内完成对照和药物作用的观察, 实验结果照相记录, 所得资料用配对 t 检验进行统计学处理。

RESULTS

Met 对兔窦房结 AP 的影响 待窦房结优势起搏细胞电位(依据: ①缓慢的 0 相除极, ②明显的 4 相除极, ③平滑的 4-0 相过渡)稳定后, 照相记录 AP 及其微分作为对照, 然后向灌流液中加入 Met 10 μmol · L⁻¹, 15 min 后, 窦房结动作电位时程(APD₉₀)和窦房周期(SCL)延长。加入 Met 100 μmol · L⁻¹ 后 15 min, 动作电位幅度(APA)、V_{max} 和 4 相舒张期除极化斜率(SP₄)降低, APD₉₀ 和 SCL 进一步延长(Tab 1)。

Tab 1. Effects of metoclopramide on action potentials of isolated rabbit sinoatrial node cells. $\bar{x} \pm SD$, n=8 rabbits. *P>0.05, **P<0.05, ***P<0.01.

	Metoclopramide (μmol · L ⁻¹)		
	0	10	100
APA (mV)	52 ± 13	52 ± 14*	36 ± 17**
V _{max} (V · s ⁻¹)	7.3 ± 3.4	6.4 ± 2.2*	2.6 ± 1.0**
SP ₄ (mV · s ⁻¹)	51 ± 9	47 ± 18*	31 ± 20**
APD ₉₀ (ms)	104 ± 18	124 ± 27**	137 ± 30***
SCL (ms)	488 ± 58	538 ± 44***	637 ± 113***

Met 对高钾除极化慢反应动作电位的影响 以含 KCl 25 mmol · L⁻¹ 的 Tyrode's 溶液⁽³⁾灌流豚鼠乳头状肌标本, 膜电位可达到 46 mV 左右, 此时, 快钠电流完全失活, 可

引出典型慢反应 AP, 稳定 30 min 后, 向灌流液中加入 Met 10 μmol · L⁻¹, AP 各参数无显著性变化。当 Met 浓度增加到 100 μmol · L⁻¹ 后, APA、V_{max} 均降低(Tab 2)。

Tab 2. Effects of metoclopramide on the slow response action potentials induced by KCl (25 mmol · L⁻¹) in guinea pig papillary muscles. $\bar{x} \pm SD$, n=8 guinea pigs. *P>0.05, **P<0.05, ***P<0.01.

	Metoclopramide (μmol · L ⁻¹)		
	0	10	100
APA (mV)	78 ± 7	78 ± 7*	70 ± 8**
V _{max} (V · s ⁻¹)	4.1 ± 1.8	4.1 ± 1.8*	1.8 ± 1.0**

Met 对 BaCl₂ 诱发乳头状肌异位自发电活动的影响 标本稳定后, 停止刺激, 加入 1 mmol · L⁻¹ BaCl₂ 后 10 min 出现自发节律性电活动⁽⁴⁾, 电位稳定 30 min 后, 向灌流液中加入 Met 10 μmol · L⁻¹, 15 min 后, 自发电活动的频率由每分钟 71 ± 9 次减少到 65 ± 8 (n=8, P<0.05)。加入 100 μmol · L⁻¹ 后 15 min, 自发电活动的 APA 由 77 ± 8 mV 降至 60 ± 10 mV (n=8, P<0.05), 频率进一步减少至 61 ± 12 (n=8, P<0.05)。当 Met 达 300 μmol · L⁻¹ 时, 8 例中有 4 例的自发电活动受到完全抑制(Fig 1)。

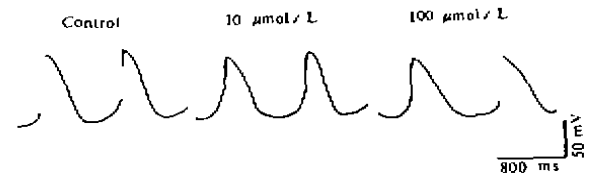


Fig 1. Influence of metoclopramide on the spontaneous electrical activity induced by barium in guinea pig papillary muscle.

DISCUSSION

一般认为, 窦房结细胞的起搏电流是由于钾外流的减少、慢内向电流的增加和恒定的超

极化电流(Ih)共同作用的结果,并且在正常情况下,这种慢内向电流的作用要比外向电流的作用更为重要⁽⁵⁾。由此可以推测, Met 减慢舒张期的自动除极速率可能是阻滞慢内向电流所致。窦房结细胞动作电位的 0 相是 Na⁺、Ca²⁺通过慢通道内流所致⁽⁶⁾。因此, Met 降低窦房结 APA 和 V_{max} 可能与其抑制 i_{si} 有关。

提高细胞外钾浓度,使心室肌细胞膜部分除极化, Na⁺通道失活,此时,动作电位 0 相主要由 Ca²⁺ 荷载的慢内向电流形成,故称为慢反应电活动。Met 能抑制这种慢反应电位,说明其对 Ca²⁺通道有阻滞作用。

有资料⁽⁷⁾证明, Ba²⁺引起的异常冲动是自发的、持续性的,而且较为稳定,对阻止慢内向电流的药物特别敏感。因此,这个模型能提供一个阻滞慢通道作用的间接证据。本实验结果证明, Met 减慢这种异常电活动发放频率、降低 APA,可能是通过拮抗 Ca²⁺内流而实现。

总之,本文结果说明 Met 具有阻滞 Ca²⁺内流的作用,这对因异常 Ca²⁺内流而产生的异位激动来说,治疗意义较大。

REFERENCES

- 1 Lu XD, Zhao GS. The effect of metoclopramide on experimental arrhythmia. *Chin Pharmacol Bull* 1986; 2(5) : 34
- 2 Kreitner D. Electrophysiological study of the two main pacemaker mechanisms in the rabbit sinus node. *Cardiovasc Res* 1985; 19 : 304
- 3 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
- 4 Shibata J. The effects of barium on the action potential and the membrane current of sheep heart Purkinje fibers. *J Pharmacol Exp Ther* 1973; 185 : 418
- 5 Yanagihara K, Irisawa H. Potassium current during the pacemaker depolarization in rabbit sinoatrial node cell. *Pflügers Arch* 1980; 388 : 255
- 6 Irisawa H. Comparative physiology of the cardiac pacemaker mechanism. *Physiol Rev* 1978; 58 : 461
- 7 Hiraoka M, Ikeda K, Sano T. The mechanism of Ba-induced automaticity in ventricular muscle fibers. *J Mol Cell Cardiol* 1978; 10 (Suppl 1) : S 35

Corrigendum

This *Acta* 1990 Sep; 11 (5) : 423, Tab 1 The authors apologize to correct the heading which should be

Berberine ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	SCL / ACL (ms)	APA (mV)	APD ₅₀ (ms)	APD ₉₅ (ms)	V _{max} (V / s)	SDRP ₄ (mV / s)
--	-------------------	-------------	---------------------------	---------------------------	-----------------------------	-------------------------------