

硫酸亚铁对豚鼠乳头状肌电机械活动的影响¹

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 FeSO₄ 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 FeSO₄ 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. FeSO₄ 0.2 mmol/L depressed the APA and \dot{V}_{max} of papillary muscles in Tyrode's solution containing MnCl₂ 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 Fe²⁺ may inhibit the transmembrane movement of Ca²⁺ and Na⁺ 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 FeSO₄ 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。FeSO₄ 0.2 mmol/L 还可抑制 MnCl₂ 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, Fe²⁺ 具有抑制 Ca²⁺, Na⁺ 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

¹Project 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⁽¹⁾, 致死剂量的 FeSO₄ (200 mg/kg) 可使兔心脏收缩力降低、每搏输出量下降⁽²⁾, 但机理未明。有人认为与 Fe²⁺ 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⁽³⁾。急性铁中毒多见于小儿误服⁽⁴⁾, 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 Fe²⁺ 对心脏活动影响的机理, 本实验观察了 FeSO₄ 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 FeSO₄ 对在 MnCl₂ 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 O₂ 的 Tyrode 液中⁽⁵⁾。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 O₂⁽⁶⁾ 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 Ω . 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}_{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⁽⁷⁾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

FeSO₄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FeSO₄ 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, FeSO₄ 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(APD_{50})缩短及 F_c 降低, 0.2 mmol/L时AP振幅(APA)及 \dot{V}_{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(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FeSO₄ 0.1, 0.7 mmol/L作用下AP、 F_c 的变化比较.

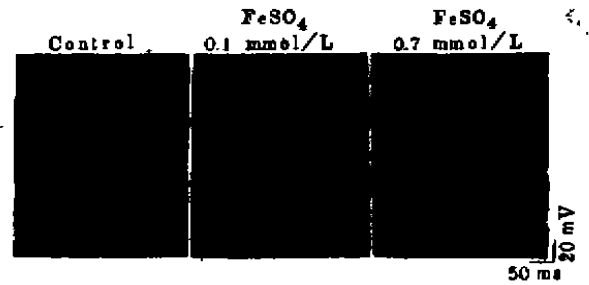


Fig 1. Effects of FeSO₄ on action potentials and contractile force of guinea pig papillary muscles.

FeSO₄对MnCl₂作用下心肌动作电位的影响 记录出心肌AP后, 加MnCl₂使Tyrode液中MnCl₂浓度达3 mmol/L, 15 min后加入FeSO₄, 分别观察了FeSO₄ 0.1及0.2 mmol/L对钙拮抗剂MnCl₂作用下心肌AP的影响. 结果: MnCl₂作用15 min后, APA和 \dot{V}_{max} 无明显改变, 而 APD_{50} 和 APD_{90} 显著缩短, 呈现钙阻滞现象. 加入FeSO₄可使APA和 \dot{V}_{max} 降低, 0.2 mmol/L时变化更加显著. 而对MnCl₂作用下 APD_{50} 及 APD_{90} 无影响(Tab 2).

FeSO₄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BaCl₂ 1 mmol/L⁽⁸⁾, 此时心肌AP由快反应变成慢反应电位. 加入FeSO₄ 0.2 mmol/L可使该电位APA, APD_{50} , APD_{90} 与 \dot{V}_{max} 显著减小(Tab 3).

Tab 1. Effects of FeSO₄ 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 ₄ (mmol/L)	APA (mV)	APD ₅₀ (ms)	APD ₉₀ (ms)	ERP (ms)	\dot{V}_{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 FeSO₄ on action potentials of guinea pig papillary muscles in Tyrode's solution containing MnCl₂ 3 mmol/L. n=6, $\bar{x} \pm SD$. *P>0.05, **P<0.05, ***P<0.01.

Drug (mmol/L)	APA (mV)	APD ₅₀ (ms)	APD ₉₀ (ms)	\dot{V}_{max} (V/s)
Control	95 ± 18	231 ± 48	290 ± 54	235 ± 34
MnCl ₂ 3	96 ± 14*	212 ± 44**	274 ± 60**	235 ± 49*
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 FeSO₄ 0.2 mmol/L on slow action potentials in potassium-depolarized guinea pig papillary muscles. n=7. $\bar{x} \pm SD$. *P>0.05, **P<0.05, ***P<0.01.

Parameter	Control	FeSO ₄
APA(mV)	59 ± 10	44 ± 12**
APD ₅₀ (ms)	203 ± 46	142 ± 38***
APD ₉₀ (ms)	257 ± 53	215 ± 57***
\dot{V}_{max} (V/s)	9 ± 2	6 ± 1***

DISCUSSION

由本实验看出: FeSO₄可以降低心肌收缩力, 缩短 AP 时程并抑制由 Ca²⁺内流主导的慢反应动作电位⁽⁹⁾. 提示可能与 Fe²⁺抑制 Ca²⁺的跨膜转运有关. APA 及 \dot{V}_{max} 作为反映细胞膜 Na⁺通道状态和 Na⁺内流速度的指标, 已被广泛接受⁽¹⁰⁾. FeSO₄降低正常及 MnCl₂作用下心肌 APA 和 \dot{V}_{max} , 说明 Fe²⁺还可抑制心肌细胞 Na⁺内流.

Fe²⁺通过对 Ca²⁺, 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.