

组织胺引起的豚鼠心室肌迟后去极化和触发激动

生理学教研室 陈 础 胡和成 陈庚新 徐学峥

内容提要 组织胺 4.85×10^{-6} mol/L使动作电位时程 APD_{50} 和 APD_{90} 分别缩短24.7%和27.3%，并产生迟后去极化(DAD)和触发激动，而对跨膜电位其它参数无明显影响。提示组织胺的致室性心律失常作用，很可能与促进心肌细胞慢钙内向电流而引起DAD和触发激动有关。

关键词 组织胺/药物作用；乳头肌/生理学；动作电位；迟后去极化；触发激动

近年来的临床和实验研究发现，组织胺可引起窦性、房性和室性各种类型的心律失常^[1,2]，并发现心肌缺血后冠状窦血液中组织胺含量明显提高^[3,4]。提示组织胺可能是急性心肌缺血性心律失常的诱因之一^[1,5]，但其确切机理尚未清楚，特别是组织胺致室性心律失常的细胞电生理研究尚少见报道。

迟后去极化(DAD)是发生在动作电位(AP)复极化终止后的瞬时性或振荡性去极化，已被认为是引起心律失常的可能原因之一^[6,7]。本文用豚鼠右室乳头肌作为标本，研究组织胺对心室肌跨膜电位的影响以及诱发DAD的可能性，以探讨组织胺致室性心律失常的细胞电生理机理。

1 材料和方法

1.1 实验动物 采用豚鼠，体重210~270g，雌雄兼用。击昏后取心，在通有95%O₂和5%CO₂的台氏液中，分离出右心室乳头肌，用不锈钢针固定在硅橡胶上，放入浴槽中。台氏液成分为：NaCl 137、KCl 3、MgCl₂ 0.5、NaH₂PO₄ 1.8、NaHCO₃ 12、CaCl₂ 2.7、葡萄糖11mmol/L、溶液pH7.4左右，浴温 36.5 ± 0.5 ℃。

1.2 跨膜电位记录 应用细胞内玻璃微电

极，内充3mol/L KCl，阻值为10~30MΩ，由JSD-731C型刺激器输出波宽为0.5ms、强度为阈强度的1.5倍、刺激基础周长(BCL)为1000ms的方波驱动标本。从微电极引出的电位经FW-2型微电极放大器，一路连接至SBP-1型示波器作连续观察；一路输入Apple-I微电脑进行实时分析，并将所需AP各参数打印出来或贮存在磁盘中；另一路输至LMS-2B型二道生理记录仪，记录AP和DAD图形。实验标本经稳定1h后将微电极插入细胞内，再稳定0.5h后记录AP和引发DAD作为对照；后加入磷酸组织胺 4.85×10^{-6} mol/L(中科院上海生化所产品)，记录10、20、30min时的AP和DAD。当观察DAD时，每10次刺激后停止3s。在部分实验标本中，观察了BCL为500ms和200ms时引起的DAD。

2 结果

2.1 组织胺对心室乳头肌跨膜电位的影响
用含组织胺 4.85×10^{-6} mol/L的台氏液灌流心室乳头肌，10min后， APD_{50} 和 APD_{90} 分别比对照缩短7.6%和11.0%；20min时分别缩短14.1%和16.7%；30min时进一步缩短，比对照值分别短24.7%和27.3%。而

组织胺对AP其它参数的影响,除10min时静息电位(RP)、20min时0期最大上升速率(dv/dt_{max})有变化外,其余均无明显变化(附表)。

附表 组织胺对豚鼠心室肌细胞跨膜电位的影响($\bar{X} \pm SD$)

分 组	min	n	APD ₅₀ (ms)	APD ₉₀ (ms)	RP (mv)	APA (mv)	V _{max}
组 织 胺	10	8	157±12*	186±13**	81±3*	117±7	232±48
	20	7	146±12**	174±13**	82±3	115±4	200±38*
	30	7	128±12**	152±11**	83±2	118±4	238±48
对 照		10	170±15	209±13	84±2	121±3	264±46

*P<0.05 **P<0.01

2.2 组织胺诱发乳头肌产生DAD和触发激动 如图1所示,在正常台氏液灌流时,所用的BCL为1000ms、500ms和200ms时均不能引起DAD;而加入组织胺 4.85×10^{-6} mol/L灌流后,随着APD的缩短均可诱发DAD。有些

标本在BCL为1000ms时不能诱发,但用BCL为500ms或200ms则可诱发。当DAD的幅度达到阈电位水平,可引起一个触发激动,随后有一个阈下的DAD(图2)。有二例标本出现自动去极化而产生连续的触发激动(图3)。

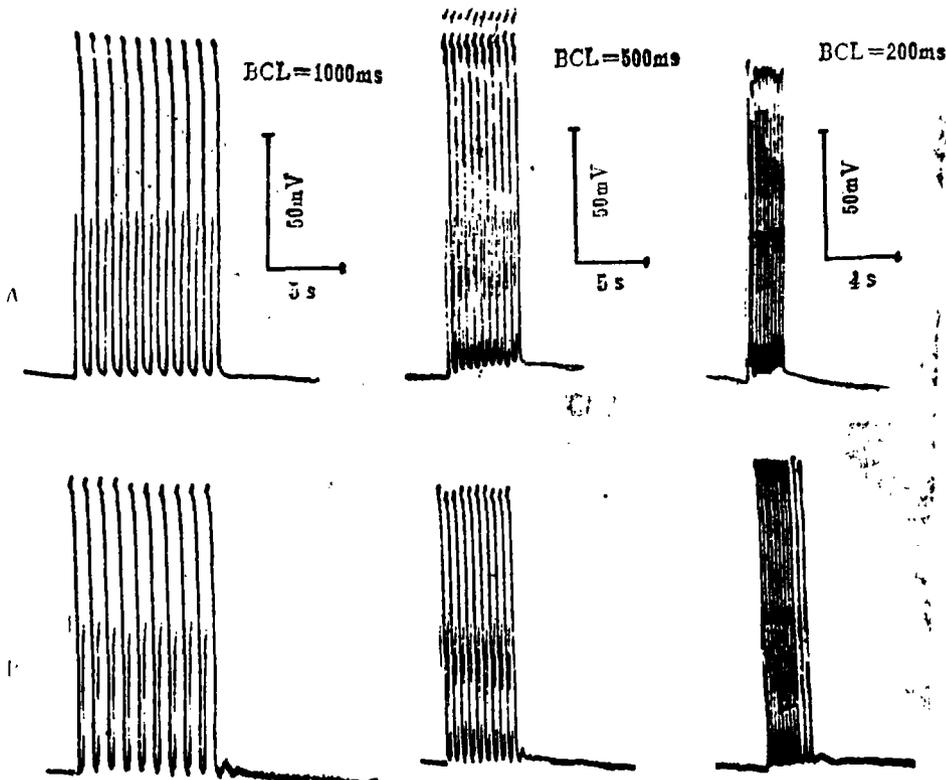


图1 组织胺诱发心室乳头肌产生DAD

A 对照:用BCL=1000、500、200ms均不能诱发DAD;

B 组织胺灌流后:用BCL=1000、500、200ms均可诱发DAD

3 讨论

Wolff等^[3]观察到狗在冠脉左前降支结扎后引起室性心律失常的同时,冠状窦血

液中组织胺浓度提高10倍;Roberston等^[4]发现离体豚鼠心脏在结扎的冠脉再灌注后发生室性心律失常的同时,有组织胺和

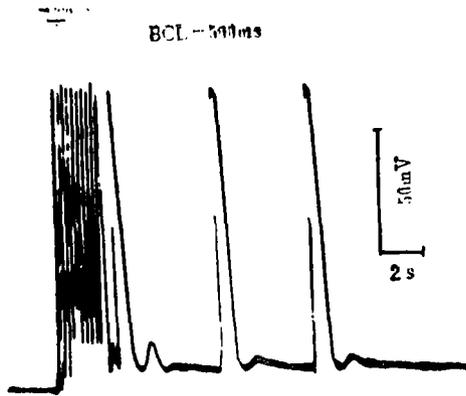


图2 组织胺诱发心室乳头肌产生DAD和触发激动在停止刺激后出现的DAD达到阈电位而引起一次触发激动,并跟随有一个阈下的DAD

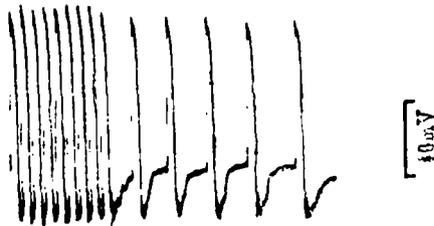


图3 组织胺引起心室乳头肌产生自动除极化而产生连续的触发活动

肌酸磷酸激酶(CPK)释放;组织胺可降低室颤阈,使缺血心脏的心律失常发生率明显提高^[1,2,5]。本实验观察到组织胺使APD明显缩短,与Senges等^[8]实验结果相符,可能因组织胺促进缓慢内向电流,转而加速激

活K⁺外向电流,使复极化加速所致。APD缩短意味着有效不应期(ERP)缩短,有利于兴奋折返而致折返型室性心律失常^[7]。实验发现组织胺可诱发心室肌产生DAD和触发激动,此可导致触发型心律失常^[6,7]。目前认为,DAD和触发激动的产生与缓慢内向电流增强,引起细胞内Ca²⁺水平提高有关^[6,7]。因此,组织胺致室性心律失常作用的细胞生理机理,很可能与组织胺促进缓慢内向电流,使APD缩短,产生DAD和触发激动有关,从而导致折返型和触发型心律失常^[1,2,7]。

(金承夏老师参加本实验部分工作,特此致谢)

参 考 文 献

1. Wolff A A, et al. *Circ Res* 1986; 58(1): 1
 2. 陈 础. 浙江医科大学学报 1989; 18(6): 269
 3. Wolff A A, et al. *Fed Proc* 1984; 43(3): 458
 4. Robertson D A, et al. *Fed Proc* 1985; 44(4): 1287
 5. 李蘧山,等. 中国药理学报 1987; 8(5): 536
 6. 马新亮. 生理科学进展 1985; 16(1): 68
 7. Hoffman B F, et al. *Experientia* 1987; 43(10): 1049
 8. Senges J, et al. *J Pharmacol Exp Ther* 1976; 198(3): 668
 9. Levy M N and Vassel M. *Excitation and neural control of the heart*. 1st ed. Washington, D C. American Physiological Society, 1982: 1-35
- (1989年3月26日收稿,同年5月11日修回)

INDUCTION OF DELAYED AFTERDEPOLARIZATION AND TRIGGERED ACTIVITY BY HISTAMINE IN GUINEA PIG VENTRICULAR MUSCLE

Chen Chu, Hu Hecheng and Chen Gengxin, et al
Department of Physiology

The effects of histamine on cellular electrical activity have been observed in guinea pig papillary muscle. Experiments offered evidence that histamine 4.85×10^{-9} mol/L resulted in a significant diminution in action potential at 50% repolarization (APD₅₀) and 90% repolarization (APD₉₀), and particularly, histamine was proved to induce delayed afterdepolarization (DAD) and triggered activity. However, no significant differences were observed in resting potential (RP), amplitude of action potential (APA) and the maximal depolarization rate of 0 (V_{max}). The results suggest that the mechanism of the arrhythmogenic action of histamine might be related to the enhancement of slow inward calcium current to thus induce the delayed afterdepolarization and triggered activity in ventricular muscle cells.

KEY WORDS Histamine/drug eff, Papillary muscle/physiol, Action potentials, Delayed afterdepolarization, Triggered activity