

基础与实验研究

扎考比利对大鼠离体冠状动脉环的舒张作用及其机制

刘成芳, 王瑾, 刘宇, 和荣丽, 张卫国, 牛龙刚, 吴博威

摘要

目的: 研究扎考比利(zacopride)舒张大鼠冠状动脉环的作用及其可能机制。

方法: 雄性 SD 大鼠冠状动脉环的张力舒缩状态采用 PowerLab 和 DMT 系统记录, SD 大鼠随机分为 4 组, 内皮完整 [+Endo, +Endo (vehicle)] 组、 +Endo (zacopride) 组、完全去除内皮 [-Endo, -Endo (vehicle)] 组和 -Endo (zacopride) 组, 每组 6 只大鼠, 观察 zacopride 对 KCl 、血管收缩剂血栓素 A2 类似物 (U46619) 预收缩离体大鼠冠状动脉环的舒张作用; 研究不同作用类药物对 zacopride 舒张血管作用的影响。

结果: 在 +Endo (zacopride) 组和 -Endo (zacopride) 组, Zacobpride 对 KCl (60 mmol/L) 和 U46619 (10⁻⁶ mol/L) 预收缩的冠状动脉环呈现浓度依赖性地舒张作用, +Endo (zacopride) 组 Zacobpride 对 KCl 和 U46619 预收缩冠状动脉的最大舒张幅度分别为 (90.15 ± 6.38) % 和 (81.67 ± 4.97) %, -Endo (zacopride) 组 zacobpride 对 KCl 和 U46619 预收缩冠状动脉的最大舒张幅度分别为 (85.48 ± 5.04) % 和 (79.65 ± 3.51) %, 两组 zacobpride 对 KCl 和 U46619 预收缩冠状动脉的最大舒张幅度都显著高于其 +Endo (vehicle) 组和 -Endo (vehicle) 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$) ; 内向整流钾通道 (I_{K1}) 阻断剂 BaCl₂ 明显减弱 zacobpride 的舒张血管作用, 使 zacobpride 对 KCl 和 U46619 预收缩动脉环的最大舒张幅度均减小 ($P < 0.05$), 差异有统计学意义。而一氧化氮合酶抑制剂亚硝基左旋精氨酸甲酯 (L-NAME) 、钙激活钾通道阻断剂四乙胺 (TEA) 、三磷酸腺苷敏感性钾通道阻断剂格列苯脲 (Glib) 和电压依赖性钾通道阻断剂 4-氨基吡啶 (4-AP) 对 zacobpride 的舒张血管作用没有明显影响 (P 均 > 0.05)。

结论: Zacobpride 对 KCl 和 U46619 预收缩大鼠冠状动脉环有明显的舒张作用; Zacobpride 对冠状动脉的舒张作用与激动 I_{K1} 通道有关。

关键词 扎考比利; 冠状动脉; 血管舒张; 内向整流钾通道

Effect and Mechanism of Zacobpride on Vasodilatation of Isolated Coronary Arterial Rings in Experimental Rats

LIU Cheng-fang, WANG Jin, LIU Yu, HE Rong-li, ZHANG Wei-guo, NIU Long-gang, WU Bo-wei.

Department of Human Anatomy, Shanxi Medical University, Taiyuan (030001), Shanxi, China

Corresponding Author: WU Bo-wei, Email: qwaesd299@163.com

Abstract

Objective: To investigate the effect with its possible mechanisms of zacobpride on vasodilatation of isolated coronary arterial rings in experimental rats.

Methods: The tension of vasodilatation of isolated coronary arterial rings of male SD rats was recorded by Powerlab and DMT system. The rats were divided into 4 groups: +Endo (vehicle) group, +Endo (zacobpride) group and -Endo (vehicle) group, -Endo (zacobpride) group. $n=6$ in each group. The vasodilatation effects of zacobpride on KCl (60 mmol/L) and U46619 (10⁻⁶ mol/L) pre-constricted arterial ring were recorded; the effects of different agents on zacobpride caused vasodilatation were studied.

Results: In both +Endo (zacobpride) and -Endo (zacobpride) groups, zacobpride showed a dose dependent vasodilatation effect on coronary ring pre-constricted by KCl and U46619. The maximum vasodilatation effect of zacobpride in KCl treated +Endo (zacobpride) group was (90.15 ± 6.38) %, in U46619 treated-Endo (zacobpride) group was (81.67 ± 4.97) %; the

基金项目: 山西省自然科学基金(2015021177); 山西医科大学博士启动基金(03201405); 山西医科大学青年基金(Q02201205);

山西医科大学基础医学院 331 培植项目(201208)

作者单位: 030001 山西省太原市, 山西医科大学 人体解剖学教研室

作者简介: 刘成芳 讲师 博士 研究方向为心律失常、心血管重构 Email:ljlcf@126.com 通讯作者: 吴博威 Email:qwaesd299@163.com

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2015) 12-1212-04 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2015.12.019

maximum vasodilatation effect of zacopride in KCl treated-Endo (zacopride) group was (85.48±5.04) %, in U46619 treated-Endo (zacopride) group was (79.65 ± 3.51) %, compared to each corresponding vehicle group, all $P<0.05$. The inhibitor of IK1 channel, BaCl₂ could significantly reduce the vasodilatation effect of zacopride in KCl and U46619 pre-constricted coronary ring, $P<0.05$. However, the inhibitor of eNOS (L-NAME), the blocker of K_{Ca} channel (TEA), blocker of Kv channel (4-AP) and blocker of KATP channel (Glib) had no such significant effects, all $P>0.05$.

Conclusion: Zacobpride had vasodilatation effect on coronary arterial ring which was pre-constricted by KCl and U46619, which might be related to the channel of I_{K1}.

Key words Zacobpride; Coronary artery; Vasodilatation; Inwardly-rectifying potassium Channels

(Chinese Circulation Journal, 2015,30:1212.)

扎考比利 (zacobpride), 属于苯甲酰胺衍生物, 为 5-HT₄ 受体激动剂和 5-HT₃ 受体阻断剂, 是一种全胃肠动力药^[1]。近年来国内外学者还发现 zacobpride 具有促进呼吸、止吐和抗焦虑等作用^[2-4]。在心血管方面的研究中, 本课题组前期研究发现并证实了 zacobpride 对大鼠心室肌内向整流钾通道 (I_{K1}) 具有显著的激动作用, 并且 zacobpride 通过激动 I_{K1} 可以抑制触发性心律失常和缺血性心律失常^[5-7]。Liao 等^[8] 和 Wu 等^[9] 的研究发现, Zacobpride 可加强缺血后适应和减轻离体心脏的缺血 / 再灌注损伤, 这些研究从不同侧面观察到 zacobpride 对心脏损伤的保护作用。但关于 zacobpride 对冠状动脉的作用还少见报道, 因此本研究拟通过离体血管张力测定实验观察 zacobpride 对成年大鼠离体冠状动脉环的舒张作用, 并分析其可能的舒张机理。

1 材料和方法

实验动物: 清洁级雄性 SD 大鼠, 体重 240~260 g, 由山西医科大学实验动物中心提供, 许可证号为 SCXK(晋) 2009-0001。

实验试剂及仪器: Zacobpride hydrochloride, 购于英国 Tocris 公司; 苯肾上腺素 (PE)、乙酰胆碱 (Ach)、左旋硝基精氨酸甲酯 (L-NAME)、4-氨基吡啶 (4-AP)、格列苯脲 (Glib)、四乙胺 (TEA) 和血栓素 A 类似物 (U46619) 均购自美国 Sigma 公司; 其余试剂为市售分析纯。HEPES 缓冲液的成分及其浓度 (mmol/L) 如下: NaCl:144, KCl:5.8, MgCl₂:1.2, CaCl₂:2.5, 葡萄糖:11.1, HEPES:5, pH=7.38。610 M 多通道血管张力测定仪 (Multi Myograph System-610M) 丹麦 DMT 公司; Powerlab 生物信号采集处理系统 澳大利亚埃德仪器国际贸易有限公司。

离体冠状动脉环的制备: SD 大鼠脱臼处死后, 立即取出心脏, 浸入 4℃, pH=7.38 的 HEPES 液中。钝性分离大鼠冠状动脉, 在前降支处剪取 2 mm 的血管环。将分离干净的冠状动脉环穿入两根直径为 40 μm 的钨丝, 然后将血管环固定在血管张力测定仪浴槽内传感器上。浴槽内持续通以 95 % O₂ 和 5 % CO₂ 的混合气体, 温度恒定为 37℃。动脉环平衡 90 min 后开始实验, 平衡期间每隔 15~20 min 更换浴槽内 HEPES 一次。冠状动脉环的张力变化通过 DMT 的换能系统采集, 并用 Chart5.5 记录在计算机上。

血管环活性检测: 冠状动脉环在 HEPES 液内平衡 90 min 后, 用 60 mmol/L KCl 收缩动脉环 3 次, 当 3 次的收缩幅度相差不超过 10% 时, 则认为冠状动脉环反应良好。选取收缩张力达到 2 mN 以上并且收缩平台稳定的血管环进行 zacobpride 舒张实验的研究。

冠状动脉环的去内皮: 用 10⁻⁶ mol/L PE 预收缩反应良好的冠状动脉环, 收缩稳定后加入 10⁻⁵ mol/L Ach 检验血管内皮的完整性, 若加 Ach 后使 PE 预收缩的血管舒张大于 90%, 认为内皮完整 (+Endo); 用比冠状动脉内径稍细的细管插入冠状动脉内, 然后向其内温和的打入气泡, 连续几次后, 即可将冠状动脉内皮机械性地去除掉^[10], 随后用 10⁻⁶ mol/L PE 预收缩, 再加入 10⁻⁵ mol/L Ach, 当 Ach 不产生舒张作用或舒张幅度小于预收缩的 10% 时, 认为已完全去除内皮 (-Endo)。

Zacobpride 对 KCl 或 U46619 预收缩冠状动脉环的舒张作用: SD 大鼠随机分为 4 组: +Endo (vehicle) 组、+Endo (zacobpride) 组、-Endo (vehicle) 组和 -Endo (zacobpride) 组, 每组 6 只大鼠。用 60 mmol/L KCl 或 10⁻⁶ mol/L U46619 (浴槽内终浓度) 预收缩每组大鼠冠状动脉环达平台后, 采用累积加药的方法, +Endo (zacobpride) 和 -Endo (zacobpride) 组依次加入不同浓度的 zacobpride (10⁻⁶, 10^{-5.5}、10⁻⁵、10^{-4.5}、10⁻⁴ mol/L) 舒张冠状动脉环, 当前一浓度舒张血管达平台后再加

入后一浓度, +Endo(vehicle) 和 -Endo (vehicle) 组分别加入与 zacopride 等容量等摩尔浓度的 NaCl。以 60 mmol/L KCl 或 10^{-6} mol/L U46619 所致冠状动脉环收缩的最大幅度为 100%, 计算各个浓度 zacopride 对冠状动脉环的舒张百分比。

钾通道阻断剂和一氧化氮合酶抑制剂对 zacopride 舒张大鼠冠状动脉环作用的影响: 实验分为 6 组, 设对照组, 每组 6 只大鼠, 用 60 mmol/L KCl 或 10^{-6} mol/L U46619 预收缩内皮完整冠状动脉环达平台后, 分别加入钙激活钾通道 (K_{Ca}) 阻断剂 TEA (10^{-2} mol/L) 为 TEA+zacopride 组、 I_{K1} 阻断剂 $BaCl_2$ (10^{-4} mol/L) 为 $BaCl_2+zacopride$ 组、三磷酸腺苷敏感性钾通道 (K_{ATP}) 阻断剂 Glib (10^{-5} mol/L) 为 Glib+zacopride 组、电压依赖性钾通道 (K_V) 阻断剂 4-AP (10^{-3} mol/L) 为 4-AP+zacopride 组及一氧化氮合酶抑制剂 L-NAME (10^{-4} mol/L) 为 L-NAME+zacopride 组, 对照组加入等容量等摩尔浓度的 NaCl。孵育约 10 min 后冠状动脉环再达平台, 各组累积加入浓度梯度的 zacopride (10^{-6} , $10^{-5.5}$ 、 10^{-5} 、 $10^{-4.5}$ 、 10^{-4} mol/L), 以 60 mmol/L KCl 或 10^{-6} mol/L U46619 收缩达平台时的最大收缩幅度为 100%, 计算不同作用类药物在各个浓度 zacopride 对冠状动脉环的舒张百分比数。

统计学分析: 应用 SPSS 13.0 软件, 结果均以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。进行两样本 t 检验进行统计学分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

不同浓度 zacopride 对大鼠冠状动脉环发生浓度依赖性的舒张作用 (表 1): 在 +Endo (zacopride) 组和 -Endo (zacopride)

组, zacopride 对 60 mmol/L KCl 和 10^{-6} mol/L U46619 预收缩大鼠冠状动脉环的最大舒张幅度分别为 (90.15 ± 6.38) %、(81.67 ± 4.97) % 及 (85.48 ± 5.04) %、(79.65 ± 3.51) %, 均显著高于对应的 +Endo (vehicle) 组和 -Endo (vehicle) 组 (P 均 < 0.05)。+Endo (zacopride) 组和 -Endo (zacopride) 组之间对 60 mmol/L KCl 和 10^{-6} mol/L U46619 预收缩大鼠冠状动脉环的最大舒张幅度差异没有统计学意义 ($P > 0.05$)。

钾通道阻断剂和一氧化氮合酶抑制剂对 zacopride 舒张大鼠冠状动脉环的干预作用 (表 2): 在 60 mmol/L KCl 或 10^{-6} mol/L U46619 预收缩的内皮完整冠状动脉环上, $BaCl_2+zacopride$ 组 ($10^{-4.5}$ ~ 10^{-4} mol/L) 对 KCl、U46619 预收缩冠状动脉环的最大舒张幅度均明显低于其对照组 (P 均 < 0.05), 差异有统计学意义。4-AP、TEA、Glib 和 L-NAME 均没有显著影响 zacopride 对冠状动脉环的舒张作用 ($P > 0.05$)。

表 1 不同浓度 zacopride 对 KCl、U46619 预收缩冠状动脉环的舒张百分比(%, $\bar{x} \pm s$)

组别	zacopride 浓度 (mol/L)				
	10^{-6}	$10^{-5.5}$	10^{-5}	$10^{-4.5}$	10^{-4}
60 mmol/L KCl 预收缩冠状动脉环					
+Endo (vehicle) 组	0.01 \pm 0.01	-0.03 \pm 0.01	-0.01 \pm 0.01	0.05 \pm 0.01	0.02 \pm 0.01
+Endo (zacopride) 组	2.40 \pm 0.01	10.01 \pm 0.78	27.14 \pm 6.57	50.31 \pm 9.24*	90.15 \pm 6.38*
-Endo (vehicle) 组	0.01 \pm 0.01	0.01 \pm 0.01	0.02 \pm 0.02	-0.01 \pm 0.01	0.03 \pm 0.01
-Endo (zacopride) 组	1.83 \pm 0.41	8.45 \pm 1.29	28.84 \pm 1.64	48.70 \pm 3.47 [△]	85.48 \pm 5.04 [△]
10^{-6} mol/L U46619 预收缩冠状动脉环					
+Endo (vehicle) 组	-0.01 \pm 0.01	0.02 \pm 0.01	-0.02 \pm 0.01	0.02 \pm 0.01	0.04 \pm 0.01
+Endo (zacopride) 组	1.80 \pm 0.09	9.86 \pm 1.56	21.38 \pm 4.15	45.74 \pm 5.87*	81.67 \pm 4.97*
-Endo (vehicle) 组	0.02 \pm 0.01	0.03 \pm 0.01	-0.02 \pm 0.01	0.02 \pm 0.01	0.02 \pm 0.01
-Endo (zacopride) 组	2.07 \pm 0.80	11.02 \pm 2.04	21.34 \pm 2.75	46.14 \pm 3.51 [△]	79.65 \pm 3.51 [△]

注: U46619: 血管收缩剂血栓素 A2 类似物; zacopride: 扎考比利; +Endo (vehicle) 组: 内皮完整对照组; -Endo (vehicle) 组: 去内皮对照组; +Endo (zacopride) 组: 内皮完整扎考比利组; -Endo (zacopride) 组: 去内皮扎考比利组。与 +Endo (vehicle) 组相比 * $P < 0.05$; 与 -Endo (vehicle) 组比 [△] $P < 0.05$

表 2 四组中各药物在不同浓度 zacopride 舒张 KCl、U46619 预收缩冠状动脉环中的作用舒张百分比(%, $\bar{x} \pm s$)

组别	zacopride 浓度 (mol/L)				
	10^{-6}	$10^{-5.5}$	10^{-5}	$10^{-4.5}$	10^{-4}
zacopride 舒张 KCl 预收缩冠状动脉环					
对照组	0.74 \pm 0.17	11.07 \pm 1.24	23.11 \pm 2.98	56.11 \pm 4.87	90.53 \pm 7.83
TEA+zacopride 组	1.01 \pm 0.19	9.49 \pm 1.20	21.04 \pm 3.54	50.78 \pm 7.01	86.88 \pm 7.24
$BaCl_2+zacopride$ 组	1.65 \pm 0.43	4.96 \pm 1.24	14.23 \pm 1.69	28.65 \pm 7.88*	54.16 \pm 4.35*
Glib+zacopride 组	1.99 \pm 1.01	11.02 \pm 2.14	24.51 \pm 1.49	49.33 \pm 3.89	88.46 \pm 7.12
4-AP+zacopride 组	1.74 \pm 0.09	10.97 \pm 2.07	23.14 \pm 3.84	56.97 \pm 5.32	87.38 \pm 7.14
L-NAME+zacopride 组	1.09 \pm 0.77	11.45 \pm 1.73	21.64 \pm 2.85	53.79 \pm 6.74	86.53 \pm 6.54
zacopride 舒张 U46619 预收缩冠状动脉环					
对照组	1.18 \pm 0.02	9.02 \pm 0.41	20.09 \pm 1.73	55.71 \pm 8.70	83.46 \pm 5.40
TEA+zacopride 组	1.24 \pm 0.31	11.17 \pm 0.34	19.17 \pm 2.54	50.33 \pm 6.41	75.99 \pm 4.02
$BaCl_2+zacopride$ 组	1.47 \pm 0.30	6.12 \pm 1.01	10.08 \pm 2.38	31.14 \pm 5.62*	58.57 \pm 5.62*
Glib+zacopride 组	2.07 \pm 0.51	11.28 \pm 1.29	23.34 \pm 1.64	50.14 \pm 3.47	79.65 \pm 3.51
4-AP+zacopride 组	2.41 \pm 0.64	10.24 \pm 1.41	20.31 \pm 4.64	54.30 \pm 6.70	85.65 \pm 10.47
L-NAME+zacopride 组	2.04 \pm 0.41	10.37 \pm 0.74	22.07 \pm 3.88	50.77 \pm 9.04	86.30 \pm 5.99

注: TEA: 四乙胺; Glib: 格列苯脲; 4-AP: 4-氨基吡啶; L-NAME: 左旋硝基精氨酸甲酯。与对照组相比 * $P < 0.05$ 。余注见表 1

3 讨论

在 I_{K1} 激动剂的研究中发现, 氟卡尼, 吗啡和一氧化氮 (NO) 等药物有增强 I_{K1} 的作用, 但都表现为非特异性^[11, 12]。本课题组前期研究发现并证实了首个 I_{K1} 选择性激动剂 zacopride, 其对大鼠心室肌 I_{K1} 表现出特异性的激动作用, 其对大鼠心室肌 I_{K1} 的内向电流和外向电流都有增强效应, 而对 L-型 Ca 电流 (I_{Ca-L})、钠电流 (I_{Na})、钠钙交换电流 ($I_{Na/Ca}$)、持续外向延迟整流钾电流 (I_{sus})、瞬时外向钾电流 (I_{to}) 和钠钾泵电流 (I_{pump}) 等其它影响动作电位的主要离子电流均无显著作用^[7]。构成 I_{K1} 通道的亚单位主要来自 Kir2 亚家族 (Kir2.x) 中的 Kir2.1、Kir2.2 和 Kir2.3, Wang 等^[13] 的研究发现, Kir2.1 通道是 I_{K1} 的主要亚型, 所介导的电流占总 I_{K1} 电流的 80% 以上。我们的研究进一步发现, zacopride 对大鼠心肌 I_{K1} 的激动作用是经 Kir2.1 介导的, 而与 Kir2.2 和 Kir2.3 无关^[14]。研究发现, 在血管平滑肌上 I_{K1} 亚基主要是 Kir2.1 的表达, 无 Kir2.2 和 Kir2.3 的表达^[15], 这提示我们 zacopride 可能通过激动血管平滑肌上的 I_{K1} 来发挥舒张冠状动脉的作用, 这是本研究的主要目标。

本研究结果表明, 无论离体动脉环的内皮是否完整, zacopride 都可以浓度依赖性地舒张由 KCl 和 U46619 预收缩的大鼠冠状动脉, 并且 L-NAME 没有影响 zacopride 的舒张血管作用, 说明 zacopride 的舒张血管作用是不依赖于血管内皮的, 这提示 zacopride 可能直接作用于血管平滑肌而使冠状动脉舒张。而钾通道是选择性允许 K^+ 跨膜通过的离子通道, 在调节血管平滑肌舒缩活动中具有重要作用。激活血管平滑肌上的钾通道, 能引起细胞膜超级化, 从而抑制细胞外钙内流, 引起平滑肌舒张^[16]。血管平滑肌细胞上主要表达四种类型的钾通道: K_{Ca} 、 I_{K1} 、 K_{ATP} 和 K_v , 本实验观察到, I_{K1} 激动剂 zacopride 浓度依赖性地舒张大鼠冠状动脉环, 并且 I_{K1} 阻断剂 $BaCl_2$ 明显减弱 zacopride 的舒张血管作用, 而 KCa 阻断剂 TEA、 K_{ATP} 阻断剂 Glib 和 K_v 阻断剂 4-AP 对 zacopride 的舒张血管作用没有明显影响, 这进一步证实了 zacopride 对 I_{K1} 的选择性激动作用, 并且可以明显地舒张血管, 这将为 zacopride 在心血管方面的开发利用提供进一步的参考价值。

参考文献

- [1] Costall B, Domeney AM, Gerrard PA, et al. Zopride: anxiolytic profile in rodent and primate models of anxiety. *Pharm Pharmacol* 1988, 40: 302-305.
- [2] Yamakuni H, Nakayama H, Matsui S, et al. Inhibitory effect of zopride on cisplatin-induced delayed emesis in ferrets. *J Pharmacol Sci*. 2006, 101: 99-102.
- [3] Meyer LC, Fuller A, Mitchell D. Zopride and 8-OH-DPAT reverse opioid-induced respiratory depression and hypoxia but not cataleptic immobilization in goats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2006, 290: R405-413.
- [4] Xin W, Olga D, Harriet K, et al. 5-Hydroxytryptamine 1A/7 and 4 receptors differentially prevent opioid-induced inhibition of brain stem cardiorespiratory function. *Hypertension*, 2007, 50: 368-376.
- [5] 刘清华, 吴博威, 张杨, 等. Zopride 增强心肌内向整流钾电流 (I_{K1}) 发挥抗心律失常效应. 中国病理生理杂志, 2010, 26: 1041-1046.
- [6] 刘清华, 张杨, 林媛媛, 等. 5-HT4 受体激动剂兼 5-HT3 受体阻断剂 2-(4-Piperonyl)piperazinyl-benzothiazole 致心律失常机制探析. 中国药理学通报, 2010, 26: 461-465.
- [7] QH Liu, XL Li, YW Xu, et al. A novel discovery of I_{K1} channel agonist: zopride selectively enhances I_{K1} current and suppresses triggered arrhythmias in the rat. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2012, 59: 37-48.
- [8] Liao Z, Feng Z, and Long C. Agonist of inward rectifier K^+ channels enhances the protection of ischemic postconditioning in isolated rat hearts. *Perfusion*, 2014, 29: 321-326.
- [9] Wu B, Long C, Hei F, et al. The protective effect of St. Thomas cardioplegia enriched with zopride on the isolated rat heart. *Artif Organs*, 2013, 37: E44-50.
- [10] Liu Y, Harder DR, Lombard JH. Myogenic activation of canine small renal arteries after nonchemical removal of the endothelium. *Am J of Physiol Heart and Circ Physiol*, 1994, 267: H302-H307.
- [11] Xiao GS, Zhou JJ, Wang GY, et al. In vitro electrophysiologic effects of morphine in rabbit ventricular myocytes. *Anesthesiology*, 2005, 103: 280-286.
- [12] Gomez R, Caballero R, Barana A, et al. Nitric oxide increases cardiac I_{K1} by nitrosylation of cysteine 76 of Kir2.1 channels. *Circ Res*, 2009, 105: 383-392.
- [13] Wang Z, Yue L, White M, et al. Differential distribution of inward rectifier potassium channel transcripts in human atrium versus ventricle. *Circulation*, 1998, 98: 2422-2428.
- [14] Zhang L, Liu Q, Liu C, et al. Zopride selectively activates the Kir2.1 channel via a PKA signaling pathway in rat cardiomyocytes. *Sci China Life Sci*, 2013, 56: 788-796.
- [15] 张乐之, 开丽, 谭娅. 平滑肌内向整流钾通道 (KIR). 生命科学研究. 2002, 6: 70-73.
- [16] 李宁, 王雄. 利拉鲁肽对离体大鼠胸主动脉环的血管舒张效应及其机制研究. 中国循环杂志. 2015, 30: 50-53.

(收稿日期: 2015-03-18)

(编辑: 常文静)