

## 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 A<sub>2</sub> 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, Zacopride 对 KCl (60 mmol/L) 和 U46619 (10<sup>-6</sup> 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 Zacopride 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 zacopride 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 zacopride 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<sub>K1</sub>) 阻断剂 BaCl<sub>2</sub> 明显减弱 zacopride 的舒张血管作用, 使 zacopride 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 zacopride 的舒张血管作用没有明显影响 ( $P$  均  $> 0.05$ )。

结论: Zacopride 对 KCl 和 U46619 预收缩大鼠冠状动脉环有明显的舒张作用; Zacopride 对冠状动脉的舒张作用与激动 I<sub>K1</sub> 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 Zacopride 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 zacopride 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 (zacopride) group and -Endo (vehicle) group, -Endo (zacopride) group.  $n=6$  in each group. The vasodilatation effects of zacopride on KCl (60 mmol/L) and U46619 (10<sup>-6</sup> mol/L) pre-constricted arterial ring were recorded; the effects of different agents on zacopride caused vasodilatation were studied.

Results: In both +Endo (zacopride) and -Endo (zacopride) groups, zacopride showed a dose dependent vasodilatation effect on coronary ring pre-constricted by KCl and U46619. The maximum vasodilatation effect of zacopride in KCl treated +Endo (zacopride) group was (90.15 ± 6.38) %, in U46619 treated-Endo (zacopride) 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  $(85.48 \pm 5.04) \%$ , in U46619 treated-Endo (zacopride) group was  $(79.65 \pm 3.51) \%$ , compared to each corresponding vehicle group, all  $P < 0.05$ . The inhibitor of IK1 channel, BaCl<sub>2</sub> 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<sub>Ca</sub> channel (TEA), blocker of Kv channel (4-AP) and blocker of KATP channel (Glib) had no such significant effects, all  $P > 0.05$ .

Conclusion: Zacopride had vasodilatation effect on coronary arterial ring which was pre-constricted by KCl and U46619, which might be related to the channel of I<sub>K1</sub>.

**Key words** Zacopride; Coronary artery; Vasodilatation; Inwardly-rectifying potassium Channels

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

扎考比利 (zacopride), 属于苯甲酰胺衍生物, 为 5-HT<sub>4</sub> 受体激动剂和 5-HT<sub>3</sub> 受体阻断剂, 是一种全胃肠动力药<sup>[1]</sup>。近年来国内外学者还发现 zacopride 具有促进呼吸、止吐和抗焦虑等作用<sup>[2-4]</sup>。在心血管方面的研究中, 本课题组前期研究发现并证实了 zacopride 对大鼠心室内向整流钾通道 (I<sub>K1</sub>) 具有显著的激动作用, 并且 zacopride 通过激动 I<sub>K1</sub> 可以抑制触发性心律失常和缺血性心律失常<sup>[5-7]</sup>。Liao 等<sup>[8]</sup>和 Wu 等<sup>[9]</sup>的研究发现, Zacopride 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 zacopride 对心脏损伤的保护作用。但关于 zacopride 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 zacopride 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: Zacopride 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, MgCl<sub>2</sub>: 1.2, CaCl<sub>2</sub>: 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% O<sub>2</sub> 和 5% CO<sub>2</sub> 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 zacopride 舒张实验的研究。

冠状动脉环的去内皮: 用 10<sup>-6</sup> mol/L PE 预收缩反应良好的冠状动脉环, 收缩稳定后加入 10<sup>-5</sup> 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<sup>[10]</sup>, 随后用 10<sup>-6</sup> mol/L PE 预收缩, 再加入 10<sup>-5</sup> 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)。

Zacopride 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 (zacopride) 组、-Endo (vehicle) 组和 -Endo (zacopride) 组, 每组 6 只大鼠。用 60 mmol/L KCl 或 10<sup>-6</sup> 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 (zacopride) 和 -Endo (zacopride) 组依次加入不同浓度的 zacopride (10<sup>-6</sup>, 10<sup>-5.5</sup>, 10<sup>-5</sup>, 10<sup>-4.5</sup>, 10<sup>-4</sup> 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  $(90.15 \pm 6.38)\%$ 、 $(81.67 \pm 4.97)\%$  及  $(85.48 \pm 5.04)\%$ 、 $(79.65 \pm 3.51)\%$ , 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 ( $10^{-4.5} \sim 10^{-4}$  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	$1.83 \pm 0.41$	$8.45 \pm 1.29$	$28.84 \pm 1.64$	$48.70 \pm 3.47^{\Delta}$	$85.48 \pm 5.04^{\Delta}$
$10^{-6}$ 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	$2.07 \pm 0.80$	$11.02 \pm 2.04$	$21.34 \pm 2.75$	$46.14 \pm 3.51^{\Delta}$	$79.65 \pm 3.51^{\Delta}$

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  $^{\Delta}P < 0.05$

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: 格列苯胺; 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<sup>[11, 12]</sup>。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<sup>[7]</sup>。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<sup>[13]</sup> 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 对大鼠心室肌  $I_{K1}$  的激动作用是经 Kir2.1 介导的, 而与 Kir2.2 和 Kir2.3 无关<sup>[14]</sup>。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<sup>[15]</sup>, 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<sup>[16]</sup>。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<sub>2</sub> 明显减弱 zacopride 的舒张血管作用, 而 K<sub>Ca</sub> 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. Zacopride: 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 zacopride on cisplatin-induced delayed emesis in ferrets. *J Pharmacol Sci*. 2006, 101: 99-102.
- [3] Meyer LC, Fuller A, Mitchell D. Zacopride and 8-OH-DPAT reverse opioid-induced respiratory depression and hypoxia but not catatonic 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. Zacopride 增强心肌内向整流钾电流 (IK1) 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-HT<sub>4</sub> 受体激动剂兼 5-HT<sub>3</sub> 受体阻断剂 2-1-(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: zacopride selectively enhances  $ik1$  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<sup>+</sup> 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 zacopride 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 Cir 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 IK1 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. Zacopride 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)