

抗心律失常药常咯啉对麻醉狗心肌力学的影响

沈幼棠 吴培明 万粉娣 (上海中医学院附属曙光医院生理实验室, 上海)

陈维洲 董月丽 (中国科学院上海药物研究所, 上海)

摘要: 6只戊巴比妥钠麻醉狗, iv 常咯啉 $1\text{ mg/kg}/\text{min}$, 给药 5 min , dP/dt_{\max} , V_{pm} , V_{max} 以及 $LVSP$ 平均值均有明显降低, $P-R$ 间期延长, 给药 20 min 降低最甚。停药后各指标逐渐恢复至给药前水平。

给药 5 , 10 和 20 min 血浆中常咯啉浓度分别为 6.7 ± 0.7 , 9.4 ± 0.5 和 $12.9 \pm 0.8\text{ }\mu\text{g/ml}$, 而 V_{pm} 抑制% 分别为 20 ± 3 , 32 ± 4 和 50 ± 7 ; 心电图 $P-R$ 间期延长% 为 15 ± 4 , 35 ± 5 , 和 51 ± 10 。统计分析结果, 血药浓度与药物对 V_{pm} 的抑制和对 $P-R$ 间期的延长呈正比。本文结果提示, iv 常咯啉对心肌收缩性能具有一定的抑制作用, 但这种作用是可逆性的。

关键词 常咯啉; 麻醉狗; 心肌收缩性能; V_{pm} , V_{max}

常咯啉是一新的抗心律失常药, 对多种实验性心律失常模型均有防治作用^(1,2)。麻醉狗 iv 常咯啉使动脉压、心输出量及左心室作功量下降, $P-R$ 延长及 QRS 增宽⁽³⁾。常咯啉亦可使人的 P 波及 QRS 增宽, $P-R$ 间期延长, 可能有延长心房和房室结不应期及抑制心肌的作用⁽⁴⁾。本文进一步观察常咯啉对心肌收缩性能的影响, 同时分析血浆中常咯啉浓度与心肌收缩力及 $P-R$ 间期之间的关系。

方 法

狗 6 条, $14.0 \pm (\bar{x} \pm SE) 0.6\text{ kg}$ 。在戊巴比妥钠 30 mg/kg 麻醉下, 气管插管行人工呼吸。由左颈总动脉插入内充肝素溶液心导管,

与测压系统连接, 在示波器监视下, 将导管顶端推至左心室。

左心室内压(LVP)信号经模拟计算装置作联机(on-line)处理后, 得出 $(dP/dt)/P$ 变化曲线, 它的正向峰值即表示等容收缩期心肌纤维收缩成分缩短速度 V_{pm} 。将 LVP 与 $(dP/dt)/P$ 同时输入 SBR-1型双线示波器 X 与 Y 轴, 进一步连续显示心肌力量—速度向量环⁽⁵⁾。示波照相机按需拍摄函数曲线, 并根据曲线正向下降枝斜率向 Y 轴外推求得 0 负荷最大速度 V_{max} 。 LVP 上升变化率 dP/dt 由阻容微分方法得出后与 $(dP/dt)/P$, LVP 和 II 导联 ECG 输入 SJ-41型四道生理记录仪同步描记。计取 ECG, $LVSP$, dP/dt_{\max} , V_{pm} , V_{max} 等项数据。

常咯啉 iv 剂量为 20 mg/kg , 药液稀释于 20 ml 生理盐水中, 以 1 mg/kg/min 恒速推注, 共 20 min , 在对照期, 给药 5 , 10 , 15 和 20 min 及停药后 10 , 15 , 20 , 30 和 40 min 时, 对各指标作一段同步连续描记, 并进行示波向量环拍摄。在给药后 5 , 10 , 20 min 和停药后 15 和 30 min 取静脉血样, 以测定不同时间内的血浆中常咯啉浓度。

表 1 iv 常咯啉对各项指标的影响 ($\bar{x} \pm SE$)

指 标	0'	给 药				停 药				
		5'	10'	15'	20'	10'	15'	20'	30'	40'
dP/dt _{max} (mm Hg/s)	1492 ± 183	995** ± 126	733** ± 77	608** ± 47	517** ± 40	695** ± 89	790** ± 115	850** ± 151	1025 ± 183	1125 ± 225
LVSP (mm Hg)	119 ± 8	103** ± 6	85** ± 7	79** ± 6	73** ± 4	87** ± 5	90* ± 5	93* ± 6	98 ± 5	101 ± 5
Vpm (s ⁻¹)	83 ± 2	66** ± 2	57** ± 3	51** ± 4	44** ± 5	55* ± 7	63* ± 7	65* ± 7	72 ± 7	75 ± 7
V _{max} (s ⁻¹)	103 ± 3.6	87** ± 2.2	74** ± 3.9	64** ± 4.6	58** ± 4.9	69** ± 6.1	80** ± 6.2	80** ± 5.4	86* ± 5.2	92 ± 5.3
P-R间期 (ms)	82 ± 4	95* ± 6	112** ± 8	122** ± 9	125** ± 12	119** ± 9	115* ± 10	113* ± 10	105** ± 9	97 ± 10
心 率 (beats/min)	153 ± 12	143 ± 10	132* ± 10	122* ± 10	120* ± 10	123* ± 10	127 ± 10	127 ± 10	130 ± 10	132 ± 10

与给药前比较 *P<0.05, **P<0.01

结 果

常咯啉对各项指标的变化值列于表 1。常咯啉 iv 后 2—3 min 便开始出现 LVSP, dP/dt_{max}, Vpm 及 V_{max} 降低, 5 min 时各项指标均有显著下降, 20 min 时(即 20 mg/kg), 降低最甚, 但停药后便逐渐趋向给药前水平。图 1 显示 #5 狗在 iv 常咯啉过程中的描记资料, 其心肌力量-速度环变化结果见图 2。

给药 5, 10 和 20 min 血浆中常咯啉浓度分别为 6.7 ± 0.7 , 9.4 ± 0.5 , 和 $12.9 \pm 0.8 \mu\text{g}/\text{ml}$, Vpm 的抑制% 分别为 20 ± 3 , 32 ± 4 , 和 50 ± 7 , 两者有线性相关($r = 0.86$, $P < 0.01$)。停药后 15 和 30 min, 血浆中浓度迅速降为 4.0 ± 1.0 和 $2.4 \pm 0.3 \mu\text{g}/\text{ml}$, Vpm 的抑制亦随之分别减弱至 24 ± 9 和 $13 \pm 9\%$ 。上述时间内 P-R 间期亦有明显延长, 见表 2。在给药过程中, 血浆中常咯啉浓度的递增和 P-R 间期延长% 呈正比($r = 0.78$, $P < 0.01$), 停药后 P-R 间期的延长亦逐渐回复。

以上结果提示, 常咯啉对心肌收缩性能有一定的抑制作用, 且与血浆中常咯啉的浓度呈正比关系, 但这种抑制作用是可逆的。同时,

常咯啉也具有一定的降压作用及负性变时性效应。

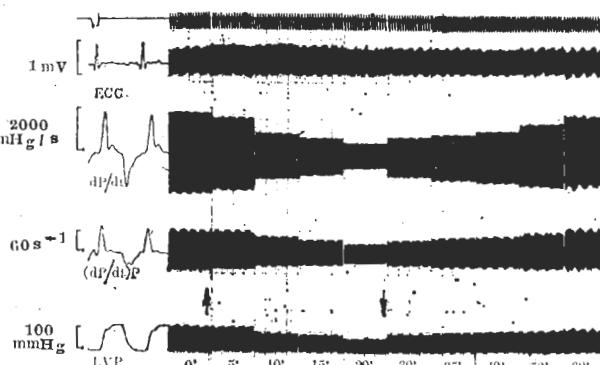


图 1 #5 狗 iv 常咯啉后各项指标同步描记
资料。↑给药 ↓停药

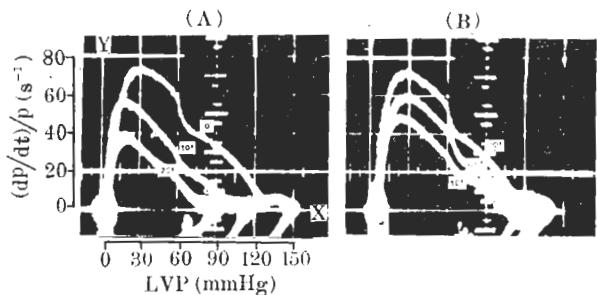


图 2 #5 狗心肌力量-速度环部分变化结果
(A) 对照, 给药后 10, 20 min
(B) 停药后 10, 20, 30 min

表 2 iv 常咯啉 1 mg/kg/min, 血浆中常咯啉浓度, 心肌收缩力 Vpm 和 P-R 间期变化

项 目	给 药			停 药	
	5 min	10 min	20 min	15 min	30 min
血浆中常咯啉浓度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	6.7 \pm 0.7	9.4 \pm 0.5	12.9 \pm 0.8	4.0 \pm 1.0	2.4 \pm 0.3
Vpm 抑制%	20 \pm 3	32 \pm 4	50 \pm 7	24 \pm 9	13 \pm 9
P-R 间期延长%	15 \pm 4	35 \pm 5	51 \pm 10	38 \pm 7	27 \pm 7

讨 论

近年提出的等容期心肌纤维收缩成分缩短速度 Vpm, V_{\max} 等指标, 在间接反映心肌收缩蛋白主动性运动以及相对克服负荷影响方面具有一定意义⁽⁶⁻⁸⁾。本文结果表明, 在 iv 常咯啉过程中, 此类指标将发生进行性下降, 提示常咯啉对心肌原动力有一定的抑制作用。然而停药后逐步向对照水平回复, 停药后 40 min 各项指标值与给药前比较, 差异不显著。表明常咯啉虽有抑制心肌收缩性能, 但是可逆的。常咯啉所致动脉压、心输出量和左心室作功的降低等血流动力学变化⁽³⁾, 可以认为与心肌收缩性能受抑直接有关。

本实验观察到血浆中常咯啉浓度与药物对 Vpm 的抑制和 P-R 间期的延长呈正比关系。这些结果为我们在临床 iv 常咯啉过程中, 以 P-R 间期延长间接估计心肌收缩性能抑制及血药浓度提供了实验依据。

本实验以 1 mg/kg/min 恒速推注, 总剂量达 20 mg/kg, 在单位时间内药物剂量及总剂量虽较高, 但进行性累加给药, 使我们能进

一步了解常咯啉在有效及超越有效剂量条件下, 对心肌收缩性能抑制的一系列过程。前文报告^(1,3)相同剂量的常咯啉, 而注速减慢一半, 对血压、心输出量以及 ECG 改变的程度亦较轻。所以, 临幊上只要控制注速和心脏监护, 还是可以用静脉给药来治疗快速型心律失常的。

参 考 文 献

- 李良泉、瞿志祥、王志敏、曾衍霖、丁光生、胡国钧、杨学义. 中国科学 1979 年 7 月; (7): 723
- 陈维洲、董月丽、汪长根、丁光生、杨学义. 生理学报 1979 年 10 月; 31 (4): 382
- 陈维洲、董月丽、丁光生. 药学学报 1979 年 12 月; 14 (2): 710
- 常咯啉临床研究协作组. 中华医学杂志 1978 年 2 月; 58 (2): 84
- 沈幼棠. 生理科学进展 1979 年 10 月; 10 (4): 364
- Schmidt HD, Hoppe H. Basic Res Cardiol 1978 Jul; 73 (4): 380
- Simmons RM, Jewell BR. Mechanics and models of muscular contraction. In: Linden RJ, ed. Recent advance in physiology. 9th ed. London: Cox & Wyman, 1974: 88—167
- Grossman W, Broods H, Meister S, Sherman H, Dexter L. Circ Res 1971 Feb; 28 (2): 290

Acta Pharmacologica Sinica 1981 Mar; 2 (1): 23—26

EFFECTS OF ANTIARRHYTHMIC DRUG CHANGROLIN ON MYOCARDIAL CONTRACTILITY IN ANESTHETIZED DOGS

SHEN You-tang, WU Pei-ming, WAN Fen-ting

(Physiology Laboratory, Shu Guang Hospital of Shanghai Traditional Chinese Medical College, Shanghai)

CHEM Wei-zhou, DONG Yue-li

(Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai)

ABSTRACT An iv infusion of changrolin 1 mg/kg/min was given to 6 anesthetized

dogs for 20 min. The dP/dt_{\max} , Vpm, V_{\max} and LVSP significantly decreased and the

P-R interval of ECG prolonged at 5 min. The reduction of all these parameters was most obvious at 20min. After the cessation of changrolin infusion these indices restored to control level.

The concentrations of changrolin in plasma at 5, 10 and 20 min after iv administration were 6.7 ± 0.7 , 9.4 ± 0.5 and $12.9 \pm 0.8 \mu\text{g/ml}$, the depression % of Vpm were 20 ± 3 , 32 ± 4 and 50 ± 7 , and the prolongation % of P-R interval were 15 ± 4 , 35 ± 5 and 51 ± 10 , respectively. Both the re-

lationship between plasma changrolin concentration and depression % of Vpm ($r = 0.86$, $P < 0.01$), and the relationship between plasma changrolin concentration and prolongation % of P-R interval were linear ($r = 0.78$, $P < 0.01$).

This paper showed that iv infusion of changrolin had certain depressive effects on myocardial contractility, but this depression was reversible.

KEY WORDS changrolin; anesthetized dog; myocardial contractility; Vpm; V_{\max}