

刺激兔下丘脑合并心肌缺血引起的心律失常及人参的抗心律失常作用

张荣宝 李震元 施浣云 (浙江医科大学生理教研室, 杭州 310006)

提要 电刺激伴有心肌局部损伤性缺血的兔的右侧下丘脑背内侧核合并下丘脑前区近视束旁区, 可反复诱发以频发室性早搏为主要特征的心律失常, 其发生率接近 90%。它可用作评价抗心律失常药物的动物模型。在同一兔每间隔 10 min 刺激一次的过程中, 室性早搏次数有自然递减趋势 (1/2 h 内约递减 24%)。若间隔时间较长再行刺激下丘脑, 则这种递减趋势减弱。通过本模型证明, 人参制剂有明显的抗室性心律失常作用。

关键词 心律失常; 下丘脑刺激; 冠状动脉烧灼; 人参

电刺激兔, 猫等动物的中枢神经系统一定部位, 能引起各种形式的心律失常, 其中尤以刺激下丘脑与中脑的某些部位最为明显^(1,2)。一般单纯电刺激下丘脑后部, 这种心律失常的出现率约为 50%⁽³⁾。根据冠脉阻塞能增加神经性心律失常的敏感性^(4,5), 我们在过去可评价抗心绞痛药物的实验性心肌缺血模型基础

1981年10月5日收稿 1982年2月8日修回

上⁽⁶⁾，建立了刺激下丘脑合并心肌损伤性缺血所致的心律失常动物模型。作为心律失常主要特征的频发室性早搏出现率接近90%。本文对上述模型的实验方法，ECG特征及人参等药物的抗心律失常作用作一报道。

方 法

白色家兔，♂，体重 $2.4 \pm (SD) 0.4$ kg。用1%氯醛糖和10%尿酯混合液按5 ml/kg剂量iv麻醉，插气管套管进行人工呼吸。再iv三碘季胺酚4 mg/kg麻痹肌肉。描记对照ECG(I导联)后，左胸第3肋间切开，暴露心脏，用电灼器轻度烧灼冠状动脉前降支约位于左心室上1/3与中1/3交界处的2个分支，以造成2个局部心肌缺血区，每点烧灼范围直径约2 mm左右(见图1)。

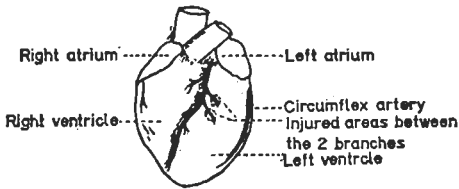


Fig 1. Position of cauterizing 2 branches of anterior descending coronary artery in rabbit

在烧灼后即刻记录ECG。一般可看到ST段抬高，表示心外膜肌层缺血。闭合胸腔后，将兔固定于定向仪上，颅骨钻孔，插入2支周围绝缘唯尖端裸露的不锈钢针，电极直径0.3-0.4 mm，尖端裸露长0.3-0.8 mm。脑定位参照Sawyer氏图谱，刺激点分别为右侧下丘脑背内侧核DMH:APO, R1, H-3, 右下丘脑前区近视束旁区(AHA-OT:AP1, R 2.5, H-4.5)⁽⁶⁾。电刺激参数：方波波宽0.2 ms，频率50 Hz，强度3-6 mA，刺激时间30 s(部分达40 s-1 min)。刺激点的损伤范围实验后切片表明约0.2-0.4 mm，记录刺激前后及刺激过程中ECG的变化。对照记录为连续电刺激2次以上(部分兔达5-6次)均出现以室性早搏为主的心律失常后，即iv各种药物比较它们有无抗心律失常作用。药物及剂量分别为：1.

利多卡因(第二军医大学朝晖制药厂盐酸利多卡因注射液，批号791005)5 mg/kg。2. 乙胺碘呋酮(法国LABAZ厂Amiodarone hydrochloride-Cordarone-iv针剂，批号9156/A)5 mg/kg。3. 人参注射液(由浙江药材公司购得的红参，按“醇提水沉淀”工艺方法⁽⁷⁾，用65%乙醇回流7次后，按常规制成1:1含量的注射液)0.6-1.0 g/kg。部分兔实验完后用生理盐水与亚铁氰化钾甲醛溶液灌流脑部，将兔脑在10%甲醛液中固定，并作切片鉴定刺激部位如前文报道⁽⁶⁾。

结 果

烧灼前降支分支对 ECG 的影响 及电刺激下丘脑引起 ECG 的变化 在68只兔中电灼前降支分支后，90%以上兔的ECG表现ST段不同程度的抬高，T波高耸、低平或倒置不等(见图2B)。插入刺激电极开始电刺激后，ECG在数s内即表现心率明显减慢，或在开始数s心率略快或改变不大，以后转为心率减慢，心律失常及传导阻滞，多为插入性或频发室性早搏(见图2D, F)，有时呈二联律(见图4F)，三联律或多源性室性早搏，少数出现室性心动过速或阵发性室上性心动过速。在68

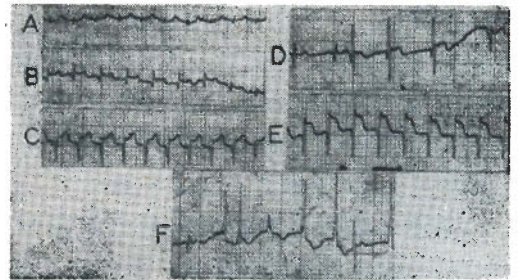


Fig 2. Cardiac arrhythmia induced by hypothalamic stimulation in rabbit 19 with ischemic heart. A) Control ECG. B) Elevation of ST segment immediately after cauterizing branches of coronary artery. C) After implanting electrodes into right DMH and AHA-OT. D) Frequent ventricular extrasystoles (ve) during 10-15 s electric stimulation. E) 1 min after cessation of stimulation. F) Frequent ve reappeared at 10-15 s electric stimulation. Amplitude = 15 mm/mV; Speed of paper = 25 mm/s (same in the following figures)

只兔中有 59 只出现室性早搏, 即其出现率达 87%。在刺激过程中 ST 段可由对照的抬高转为平坦或压低, 刺激停止后 ST 段又转为抬高 (见图 2 C, D, E), R 波的变化与体位由仰卧转为俯卧有关)。且在数 s 到 10 s 时间内 ECG 恢复到对照水平, 少数在刺激停止后可再次出现室性早搏, 但也很快恢复。

9 只兔进行了空白对照试验, 在 80 min 时间过程中, 按间隔 0, 10, 10, 10, 20 和 30 min 分别记录电刺激下丘脑 1/2 min 内出现的室性早搏次数, 分别为 11 ± 4 , 9 ± 5 , 7 ± 4 , 7 ± 2 , 9 ± 4 , 10 ± 6 次。由此可见, 在间隔 10 min 的 2, 3, 4 次刺激时略有递减趋势。再分别间隔 20 与 30 min 的 2 次刺激又有所回升。

3 只兔进行了刺激下丘脑不同部位的比较, 以观察刺激部位的相对特异性。除了刺激右 DMH 合并 AHA-OT 旁区外, 选择另 2 刺激点, 2 电极的相对位置不变而各向前移动 2 mm, 向上移 2 mm, 即分别为右内侧视前区 (MPO: AP2, R1, H-1 与右外侧视前区 (LPO: AP3, R2.5, H-2.5)。3 只兔共进行 8 组比较刺激, 每次间隔 10 min 以上。结果在刺激 DMH 合并 AHA-OT 的 8 次实验中, 1/2 min 平均早搏数为 15 ± 12 , 而刺激 MPO 合并 LPO 的 8 次实验中, 7 次均未出现早搏, 仅有 1 次刺激出现 1 次早搏, 故有显著差异 ($P < 0.01$)。这表明右 DMH 合并 AHA-OT 区引起室性早搏的刺激部位有一定的相对特异性。刺激 MPO 合并 LPO 基本上不出现早搏。

iv 利多卡因和乙胺碘呋酮对电刺激下丘脑引起的室性心律失常的影响 在重复 2 次电刺激下丘脑均能诱发室性早搏, 或在应用其他药物后, 室性早搏未能抑制者, iv 利多卡因, 注后 1-3 min 及 20 min 内再用同样电流刺激下丘脑。在 7 只兔室性早搏全部不再出现 (见图 3)。同样条件 iv 乙胺碘呋酮 5 mg/kg, 在 5 只兔中 2 只注后 20 min 内不出现室性早搏, 3 例室性早搏明显减少, 分别为 1/2 min 2 次 (对照 14 次), 3 次 (对照 40 次), 1 次 (对

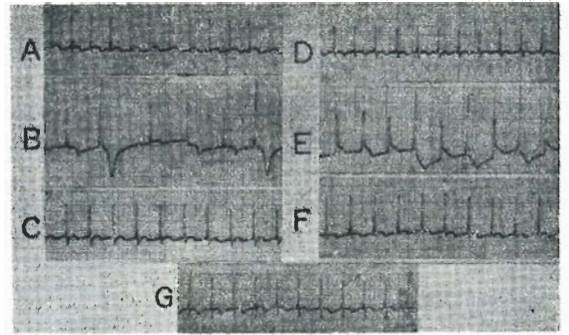


Fig 3. Effect of lidocaine on ve induced by hypothalamic stimulation on rabbit D-3 with cauterized branches of coronary artery. A) Control ECG. B) 30 s electric stimulation. C) 1 min after iv lidocaine 5 mg/kg. D) No ve during 35 s electric stimulation after 2 min. E) Bigeminal ve reappeared during 20-30 s electric stimulation 1 h after iv. F) 1 min after 2nd iv lidocaine 5 mg/kg. G) No ve on electric stimulation after 2 min.

照 7 次)。其抗室性早搏作用较利多卡因略差。

iv 人参制剂对电刺激下丘脑所致室性心律失常的影响 在 11 只兔重复 2 次刺激下丘脑出现相似的室性早搏后 iv 人参制剂, 观察到在 iv 后数 min 到 2 h 内再用相同电刺激下丘脑, 不再出现室性早搏或早搏明显减少, 其节律异常的变化亦较不明显 (图 4 H-K)。10 例注射前 2 次对照刺激 1/2 min 室性早搏数为 12 ± 7 , iv 后 1/2 h 内 3 次刺激的 1/2 min 室性早搏数减至 3 ± 3 ($P < 0.01$), 以注射人参后 (3 次平均) 比注射前 (2 次平均) 早搏数减少的 % 与空白对照第 3, 4, 5, 的 3 次刺激的平均早搏数较前 2 次刺激的平均早搏数减少的 % 进行比较, 同样有显著差异 ($P < 0.01$)。这表明人参制剂能明显抑制室性早搏的产生。其中 2 只兔在注射人参制剂 4-12 h 后, 相同电刺激可再次出现室性早搏 (图 4 L, M), 这表明人参的作用已经过去。如再次 iv 人参制剂, 又可见一定程度的抑制作用, 但不及第 1 次注射的效果明显 (图 4 N-Q)。1 只兔 2 次对照实验均出现阵发性室上性心动过速, 注射人参后在 2 h 内, 同样电刺激下丘脑, 未出现心动过速。

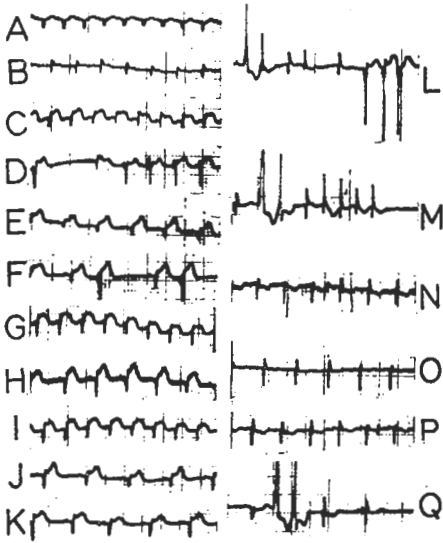


Fig 4. Effect of *Panax ginseng* on ve induced by hypothalamic stimulation in rabbit 45. A) Control ECG. B) Slight elevation of ST segment after cauterizing branches of coronary artery. C) ECG after implanting electrodes into hypothalamus. D) Frequent ve at 40 s electric stimulation. E) After cessation of stimulation. F) Bigeminal ve reappeared at 41 s electric stimulation. G) After cessation of stimulation. H) Slowing of heart rate immediately after iv *Panax ginseng*. I) 1 min after iv. J) No ve during 40 s stimulation 2 min after iv. K) Still no ve on stimulation after 2 h. L) Ve appeared at 5-8 s electric stimulation after 4 h 25 min. M) Same result as in L for electric stimulation after 7 min. N) After cessation of stimulation. O) Slowing of heart rate and alleviation of T wave inversion immediately after iv *Panax ginseng* once more. P) 1 min after iv of *Panax ginseng*. Q) 2 ve appeared at 4-7 s of electric stimulation 2 min after iv.

讨 论

预先烧灼兔左冠状动脉前降支分支以造成局部损伤性缺血，再电刺激下丘脑的右背内侧核合并下丘脑前区近视束旁区，能有效地诱发以频发性室性早搏为主要特征的心律失常。这种心律失常的发生率接近 90%，较单纯电刺激下丘脑后部为高。发生率高的原因，除因刺激的神经核团及刺激参数不尽相同外，显然与心肌缺血因素有关。进一步的研究证明本模型的室

性早搏与心交感神经直接兴奋心脏以及血压升高引起反射性迷走神经冲动增加两种因素有关(待发表资料)，是否因交感冲动促进心肌缺血区域的慢反应活动，引起局部兴奋折返等因素⁽⁸⁾有关，尚待研究。常用的狗冠脉前降支阻塞性动物模型，其室性早搏最高发生率常在阻塞后 12-24 h 出现^(9,10)，而本模型的室性心律失常则能迅速引起，反复诱发。实验表明本模型的下丘脑刺激点具有一定特异性。它在重复刺激过程中室性早搏虽略有递减趋势，但在间隔时间较长再刺激下丘脑时，即接近对照水平。已知的抗心律失常药利多卡因⁽¹¹⁾，乙胺碘呋酮⁽¹²⁾均能完全或近乎完全地抑制这种室性早搏，而注射生理盐水或另一些制剂却无效(未发表资料)，表明本工作所用刺激下丘脑合并心肌缺血诱发的室性早搏模型是可信的。

人参制剂对频发性室性早搏为主的室性心律失常有明显抑制作用。这与人参能减弱或消除由氯仿-肾上腺素引起的心律失常的报道⁽¹³⁾相一致。本工作还提示人参似能改善心肌缺血性心电变化，其机制值得进一步探讨。

致谢 人参制剂由浙江医科大学附属一院制剂室钱乃仁主任和孙惠莉同志制备。本教研室徐文仲同志参加部份工作。

参 考 文 献

- 1 Allen WF. *Am J Physiol* 1931 Sep; 98(2):344
- 2 Korteweg GCT, Boeles JTF, Ten Cate J. *J Neurophysiol* 1957 Jan; 20 (1):100
- 3 Evans DE, Gillis RA. *J Pharmacol Exp Ther* 1974 Dec; 191(3):506
- 4 Wallace AG, Schaal SF, Sugimoto T, Rozear M, Alexaner JA. *Bull NY Acad Med* 1967 Dec; 43(12):1119
- 5 Satinsky J, Kosowsky B, Lown B, Kerzner J. *Circulation* 1971 Oct; 44 (Suppl):II-60
- 6 张荣宝、陈庚新. 生理学报 1979 年 1 月; 31(1): 1
- 7 沈阳制药厂. 中草药通讯 1976 年 12 月; 45(12): 16
- 8 Hoffman BF. Neural influences on cardiac electrical activity and rhythm. In: Randall WC, ed. *Neural regulation of the heart*. NY: Oxford University Press, 1977:289-312

- 9 Reynolds RD, Kelliher GJ, Ritchie DM, Roberts J, Beasley RB. *Cardiovasc Res* 1979 Mar; 13(3):152
- 10 Kroll DA, Lucchesi BR. *J Pharmacol Exp Ther* 1975 Aug; 194(2):427
- 11 上海第一医学院主编. 医用药理学. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 1976年:432—40
- 12 孙静华、朱荣华. 北京医学 1980年2月; 2(1):40
- 13 张宝恒. 北京医学院学报 1959年4月; 1(2):101

Acta Pharmacologica Sinica 1982 Dec; 3 (4) : 226—230

CARDIAC ARRHYTHMIA INDUCED BY HYPOTHALAMIC STIMULATION IN CARDIAC ISCHEMIC RABBITS AND THE ANTIARRHYTHMIC ACTION OF *PANAX GINSENG*

ZHANG Rong-bao, LI Zhen-yuan, SHI Huan-yun

(Department of Physiology, Zhejiang Medical University, Hangzhou 310006)

ABSTRACT Frequent ventricular extrasystoles were recurrently provoked by electrical stimulation of right dorsal medial hypothalamic nucleus and anterior hypothalamic area near the medial margin of optic tract in anesthetized rabbits with 2 branches of anterior descending coronary artery cauterized. The stimulation employed was 30-min (sometimes 40—60 min) train of square wave pulses of 0.2 ms, 50 Hz and 3—6 mA through 2 insulated stainless steel electrodes with bare tips of 0.3—0.8 mm. Ventricular extrasystoles were elicited in

nearly 90% of the rabbits. It was ineffective to stimulate right medial preoptic area plus lateral preoptic area. In the first few stimulations at intervals of 10 min, the number of ventricular extrasystoles tended to decrease spontaneously (about 24% in 0.5 h). The decreasing tendency of induced extrasystoles was lessened after succeeded longer interval. On this model the preparation of *Panax ginseng* had an obvious anti-arrhythmic effect.

KEY WORDS cardiac arrhythmia, hypothalamic stimulation, coronary artery cauterization, *Panax ginseng*