

硫代脯氨酸对兔急性心肌缺血性心律失常的影响

杨晓敏、赵德化、盛宝恒 (第四军医大学药理教研室, 西安 710015)

提要 局麻开胸下, 结扎冠状动脉(CAL), 结扎前或后 iv 硫代脯氨酸(T)100 mg/kg, 均使室性早搏(VP)和室颤(VF)发生时间较对照组显著推迟。在全麻开胸兔, CAL前 iv T可预防缺血中心区功能不应期(FRP)延长, 并能预防缺血边缘区 FRP 缩短; CAL后 iv T, 仅有前一作用。T可能通过减轻 CAL后不应期离散, 发挥抗心律失常作用。

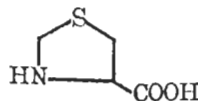
关键词 硫代脯氨酸; 心律失常; 急性心肌缺血; 功能不应期

硫代脯氨酸(L-4-thioproline, 简称T), 有抗实验性心律失常作用⁽¹⁾。可预防利多卡因中毒性心律失常⁽²⁾, 但尚未见其对抗急性心肌缺血性心律失常的报道。本文观察了T对兔急性心肌缺血性心律失常的影响, 并采用吸引电极技术^(3,4), 分析了T可能的作用机理。

药 品

T为西安制药厂药物研究所合成, 白色针

状结晶, 用生理盐水(NS)稍加热配成2.5%溶液, pH为4.7。



方法和结果

T对CAL后室性早搏(VP)和室颤(VF)发生时间的影响 兔33只, 体重 $2.4 \pm SD 0.3$ kg, ♀♂不拘。2%普鲁卡因局麻开胸, 以浸有0.1%普鲁卡因纱布覆盖手术面。自主呼吸。于冠状动脉左室支上1/4和下3/4交界处, 穿一无损伤缝合线, 以备结扎。记录并用示波器监视II导ECG。CAL后从示波器显示T波高耸起, 计算VP和VF发生时间。实验分4组: CAL前9 min时 iv T和等容NS (pH 4.7)组; CAL后1 min内 iv T和等容NS (pH 4.7)组; 结果见表1。T可显著推迟心律失常发生时间, 但对VP和VF发生率无显著影

Tab 1. Effect of iv L-4-thiopropine (T) 100 mg/kg and saline 4 ml/kg (NS) on arrhythmia caused by coronary artery ligation (CAL) in unanesthetized rabbits. Compared to NS: ** $p < 0.05$; *** $p < 0.01$

CAL	Drugs	Rabbits	Times to appear (min) ($\bar{x} \pm SD$)	
			VP	VF
Before	NS	8	1.7 \pm 0.6	6.1 \pm 1.9
	T	10	7.4 \pm 2.0***	12.8 \pm 3.8***
After	NS	7	1.5 \pm 0.5	5.4 \pm 1.8
	T	8	6.2 \pm 1.3***	10.3 \pm 3.9**

响。

T 对兔急性缺血心脏不同区域 FRP 的影响 兔 35 只, 体重 2.5 \pm 0.2 kg, 雌雄不拘, 戊巴比妥钠 30 mg/kg iv 麻醉开胸、自主呼吸、右室起搏。左室支同上述实验相同部位穿线, 并套一塑料管。拉线阻断血流 15—20 s, 以确定缺血范围。心尖部颜色苍白为中心区 (central region, CR); 结扎线上方颜色无变化区为非缺血区 (nonischemic region, NR); 与 NR 相邻之缺血区为周边区 (boundary region, BR)。上述三区均安放双极不锈钢刺激电极 (尖端直径 0.05 mm, 两极间距 1.0 mm); 吸引电极仅安放于 BR 区。二台刺激器串联, 提供起搏刺激 (波宽 2 ms, 强度 10 V, 频率 4 Hz) 和早搏刺激

(波宽 2 ms, 2 倍舒张期阈电压)。8 个起搏刺激触发 1 个早搏刺激。吸引电极引出的单相动作电位 (MAP) 输入 RM-46 多导生理仪描记 (图 1)。纸速 50 mm/s。以 MAP 上升支起点至引起早搏刺激伪迹间最短距离为 FRP。



Fig 1. Position of electrodes: 1) pacing electrode; 2) nonischemic region; 3) boundary region; 4) central region; 5) suction electrode; S1, S2: Stimulators.

实验分 4 组, CAL 前 iv T 和 NS 组, 于 CAL 前测定三个区的 FRP 作为对照; CAL 后 iv T 和 NS 组, 于 CAL 前测定三个区的 FRP 作为对照。2 min 测一次三个区的 FRP, 每次在 1 min 内完成。仿文献⁽⁴⁾以同一时间内, 两个不同区域 FRP 之差值作为不应期离散的指标。结果见表 2 和图 2。

Tab 2. Functional refractory period in different myocardial regions induced by iv NS 4 ml/kg or T 100 mg/kg in anesthetized rabbits (ms) ($\bar{x} \pm SD$). (1) Before CAL iv NS (n=9) or T (n=8); (2) After CAL iv NS (n=9) or T (n=9); Compared to NS: * $p > 0.05$; ** $p < 0.05$; *** $p < 0.01$

Regions	Drug	Control	Time after coronary artery ligation			
			2 min	4 min	6 min	8 min
Central	(1) NS	117 \pm 9	168 \pm 16	157 \pm 26	136 \pm 30	113 \pm 21
		115 \pm 7*	117 \pm 13***	102 \pm 8***	99 \pm 8***	98 \pm 9*
	(2) NS	117 \pm 7	175 \pm 9	161 \pm 17	144 \pm 18	114 \pm 14
		122 \pm 7*	107 \pm 6***	95 \pm 10***	93 \pm 14***	93 \pm 12**
Boundary	(1) NS	117 \pm 10	77 \pm 12	78 \pm 10	77 \pm 17	76 \pm 9
		113 \pm 9*	100 \pm 16***	92 \pm 13**	88 \pm 16*	89 \pm 16*
	(2) NS	114 \pm 8	90 \pm 20	88 \pm 15	84 \pm 14	83 \pm 12
		121 \pm 5*	100 \pm 10*	95 \pm 9*	92 \pm 14*	93 \pm 15*
Nonischemic	(1) NS	106 \pm 6	106 \pm 8	102 \pm 9	103 \pm 9	101 \pm 9
		106 \pm 9*	102 \pm 12*	100 \pm 14*	101 \pm 12*	101 \pm 14*
	(2) NS	109 \pm 7	109 \pm 7	108 \pm 5	108 \pm 6	106 \pm 5
		118 \pm 7*	110 \pm 11*	107 \pm 13*	105 \pm 10*	105 \pm 9*

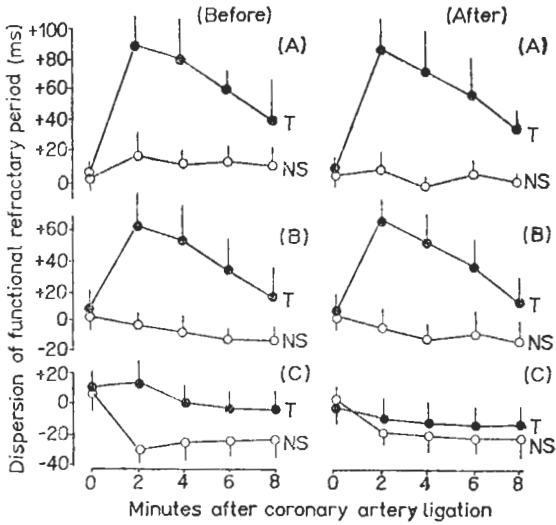


Fig 2. Dispersions of FRP after iv L-4-thiopropiline (T) and saline (NS) (before CAL; left column; after CAL; right column). The prolongation of FRP in central regions and the shortening of FRP in boundary regions caused serious dispersion of FRP in ischemic hearts. T iv before CAL prevented the prolongation of FRP in central regions and the shortening of FRP in boundary regions, thus decreased the extent of dispersion of FRP. T iv after CAL prevented only the prolongation of FRP in central regions, but no effect on FRP in boundary regions. (A): $FRP_{CR}-FRP_{BR}$; (B): $FRP_{CR}-FRP_{NR}$; (C): $FRP_{BR}-FRP_{NR}$; BR: boundary region; CR: central region; NR: nonischemic region.

讨 论

本实验用改良弹簧银球电极⁽⁵⁾, 维持 300—500 mm Hg 负压和约 10 kΩ 电极电阻, 能稳定记录 1 h 的 MAP. 置于 BR 的吸引电极, 能拾取 NR、BR、CR 的早搏冲动, 故可测得不同区域的 FRP 变化。

急性实验性心肌缺血早期, BR 的 FRP 和动作电位时程平行缩短; CR 的 FRP 延长, 超过动作电位时程, 出现复极后不应性 (PRR), 使

同一时刻不应期在空间分布不均一, 即不应期离散 (dispersion)⁽³⁻⁸⁾, 促使折返形成, 发生心律失常. 本文用同一时间内不同区域 FRP 差值作为不应期离散指标, NS 组结果与文献⁽³⁾相近. NS 组 VP 和 VF 发生于 CAL 后 2—6 min (表 1), 此时不应期离散亦最大 (表 2、图 2); 提示不应期离散和心律失常有一定的关系. iv T 使心律失常发生时间推迟, 降低不应期离散; 后者可能是 T 发挥抗心律失常作用的电生理基础。

产电性 Na^+ 泵的活动变化, 可能参与不应期离散的形成⁽⁷⁻⁹⁾. BR 缺血程度轻, 产电 Na^+ 泵活动可抵消细胞外高 K^+ 的影响, 维持静息电位和快 Na^+ 通道, 使不应期和动作电位时程平行缩短. CR 缺血严重, 血流“冲洗”作用丧失, 细胞外高 K^+ 可抵消 Na^+ 泵作用, 静息电位降低, 慢通道开放, 出现 PRR.

参 考 文 献

- 1 赵惠萍、冯高闲. 中国药理学报 1984; 5: 30
- 2 杨晓敏、赵德化、盛宝恒. 解放军医学杂志 1985; 2: 116
- 3 吴博威、赵志清、赵荣瑞. 生理学报 1983; 35: 319
- 4 Hoffman BF, Cranefield BF, Lepeschkin E, Surawicz B, Herrlich HC. *Am J Physiol* 1959; 196: 1297
- 5 赵荣瑞、吴博威、赵志清. 生理学报 1983; 35: 116
- 6 Lazzara R, El-Sherif N, Hope RR, Scherlag BJ. *Circ Res* 1978; 42: 740
- 7 McDonald TF, MacLeod DP. *J Physiol (Lond)* 1973; 229: 559
- 8 Ettinger PO, Regan TJ, Oldewurtel HA, Khan MI. *Circ Res* 1973; 33: 521
- 9 Schwartz A, Wood JM, Allen JC, et al. *Am J Cardiol* 1973; 32: 46
- 10 Lombardi F, Casalon C. *Cardiovasc Res* 1984; 18: 14

Effect of L-4-thiopropoline on arrhythmias caused by acute myocardial ischemia in rabbits

YANG Xiao-min, ZHAO De-hua, SHENG Bao-heng

(Dept Pharmacology, Fourth Military Medical College, Xi-An 710015)

ABSTRACT L-4-thiopropoline (T) iv prolonged the latent period of ventricular arrhythmias caused by acute coronary artery ligation (CAL) in unanesthetized rabbits. T 100 mg/kg iv 9 min before CAL prolonged the latent period of ventricular premature beats (VP) from 1.7 ± 0.6 to 7.4 ± 2.0 min, ventricular fibrillation (VF) from 6.1 ± 1.9 to 12.8 ± 3.8 min. T iv within 1 min after CAL prolonged the latent period of VP from 1.5 ± 0.5 to 6.2 ± 1.3 min VF from 5.4 ± 1.8 to 10.3 ± 3.9 min. By suction electrodes, changes in functional refractory period (FRP) in different ischemic zones were recorded in anesthetized rabbits. T 100 mg/kg iv before CAL prevented the prolongation of FRP in central zones of ischemia and the short-

ening of FRP in boundary ischemic zones. T 100 mg/kg iv after CAL prevented only the prolongation of FRP in central zones of ischemic hearts, but no effect on FRP in boundary ischemic zones. However, given iv both before and after CAL, T decreased the extent of dispersion of FRP in ischemic hearts. Our results suggest that it is the decreasing effect of T on the dispersion of FRP in ischemic hearts that plays an important role of T on arrhythmias caused by acute ischemia shown by its palliative effect on the dispersion of FRP in ischemic hearts.

KEY WORDS L-4-thiopropoline; arrhythmia; acute myocardial ischemia; functional refractory period