

常咯啉对麻醉兔心脏传导系统的电生理作用

俞 莺、俞方曙、顾培堃、金正均 (上海第二医科大学药理教研室, 上海 200025)

提要 用希氏束电图和计算机程序刺激研究常咯啉(CRL)和普鲁卡因胺(PA)对兔心脏电生理作用。iv CRL 5 mg/kg 使 SCL 缩短, SNRTc 无明显变化, A-H, H-V, V 间期延长, 而 iv PA 15 mg/kg 使 SCL 和 SNRTc 增加。两药均延长 AERP, AVNFRP, VRRP, VERP, VARP。CRL 5 和 8 mg/kg 提高 I_{vit} , 使心室 S-I 曲线右移, 表明心室整个心动周期兴奋性下降。PA 15 和 20 mg/kg 仅使曲线头部右移, 影响舒张前期兴奋性。

关键词 常咯啉; 心脏传导系统; 希氏束电图; 电刺激; 普鲁卡因胺; 电生理

常咯啉(changrolin, CRL)是一新型化学结构的抗心律失常药, 对实验性心律失常模型和临床心律失常患者都有明显疗效⁽¹⁻²⁾。豚鼠心室肌及犬浦肯野氏纤维单细胞电生理的研究表明, CRL 可使 APA, V_{max} 减小, ERP 延长, APD 缩短, 两者比值增大, 作用和 PA 相似⁽³⁻⁴⁾, 但 CRL 对心脏传导系统的电生理作用还较少研究。本文直接定位观察 CRL 对兔窦房结、心房、房室结、希浦系统和心室的电生理作用, 进一步探讨它的机理和分类。

材料与方 法

希氏束电图记录 取 $2.6 \pm SD 0.3$ kg 兔 12 只, ♀♂ 兼用, iv 乌拉坦 1-1.5 g/kg 麻醉。将一根 5 F 四极导管(极间距离 7.5 mm)经左颈动脉插到主动脉根部, 主动脉瓣水平记录希氏束电位⁽⁵⁾, 电信号经前级放大及滤波(30-300 Hz)显示在多道生理记录仪荧光屏上(日本三荣 2 G 66)并和 II 导体心电图、高位心房电图同步记录, 走纸速度 100 mm/s。另外将一根 4 F 四极导管(极间距离 5 mm)从右颈静脉插入右心房, 末端二极用于刺激, 近端二极记录高位心房电图, 刺激器是计算机程序控制

的恒流数字式刺激器, 各动物心房起搏周期相同, S_1-S_1 为 200 ms, 以避免心率个体差异对不应期及传导的影响。 S_1 刺激波宽 2 ms, 电流为舒张期阈值二倍, 8 个起搏刺激 S_1 后, 刺激器自动发放一期外刺激 S_2 , S_2 波宽、电流和 S_1 相同, S_1-S_2 从 200 ms 开始逐渐自动缩短, 每次减少 5 ms, 在 S_1-S_2 110 ms 以后, 减少 2 ms, 直到 S_2 不能引起心房兴奋, 这时最大 S_1-S_2 间期为心房有效不应期(AERP), 而最短 H_1-H_2 间期为房室结功能性不应期(AVNFRP), 在每个 S_2 后有 6 s 停顿, 使心脏有个恢复过程, 不干扰心脏对下一串刺激的反应。

窦房结恢复时间(SNRT)的测定见文献(6), 由于 SNRT 受自主心动周期(SCL)影响较大, 故需校正(SNRTc = SNRT-SCL)。

CRL 针剂由上海天丰制药厂提供, 用生理盐水配成 0.2% 溶液。普鲁卡因胺(PA)针剂, 北京制药厂产品, 生理盐水配成 0.4% 溶液。兔麻醉后稳定 30 min 开始资料收集, 先用生理盐水对照, 30 min 后 iv CRL 或 PA, 两药间隔 4-4.5 h, 次序随机, CRL 前或后, 差别不显著。CRL 5 mg/kg 蠕动泵恒速注射, 约 2 mg/min。PA 15 mg/kg, 约 4 mg/min。测定药后 5 min 开始, 药后 4 h 电生理参数基本恢复。

所有资料用 IBM 计算机处理。首先用 Bartlett 法进行多方差齐性检验, 在方差齐时进行 Friedman's 双因素方差分析, 有意义资料($p < 0.05$)再用 Student-Newman Keuls 法进行各均数间比较。SNRTc 资料用配对 t 检验。

心室强度-间期(S-I)曲线 另取 2.5 ± 0.2 kg 兔 16 只, 匀分为 CRL 组和 PA 组。麻醉同前。一根 5 F 四极导管, 极间距离(7.5 mm)置于右室心尖部, 末端电极为负极, 单极起搏心室, 正极通过导线置于左腹股沟, 近端二极记录心室电图⁽⁷⁾, 心室起搏周期 S_1-S_1 180 ms,

S₁波宽、电流及期外刺激方法同上(S₁:S₂=8:1),但S₁-S₂从180 ms开始,S₂电流从小增大,到恰好引起心室除极,这时S₂电流值为舒张期阈电流(I_{vt});然后S₂电流不变,自动缩短S₁-S₂间期,每次缩短5 ms,当S₁-S₂ 130 ms,每次2 ms,直到S₂不能引起心室兴奋,这时S₁-S₂间期为心室相对不应期(VRRP);S₁-S₂不变,增加S₂电流,每次增加0.2 mA,S₂ 5 mA后,增加0.4 mA,到心室又能兴奋;在这基础上再缩短S₁-S₂间期;然后再增加S₂电流,这样继续下去,直到S₂电流达12 mA,这时S₁-S₂间期为绝对不应期(VARP)。S₂为二倍阈电流时的心室不应期称有效不应期(VERP)。每次在改变电流前,重复三遍,以保证结果可靠。

药物浓度和给药速度同上实验。CRL组:先给生理盐水对照,然后iv CRL 5 mg/kg,90 min后注CRL 8 mg/kg,其中3 mg/kg在测量过程中缓慢注射。PA组:同样。第一次15 mg/kg,第二次20 mg/kg,其中5 mg/kg静脉维持,二次间隔2 h。

数据用配对t检验及团体t检验。用团体t检验时,如方差不齐(p<0.05)用校正t检验。

结 果

CRL和PA对窦房结、房室结的电生理作用(表1)

1. 窦房结自律性变化 CRL(5 mg/kg)保持缓慢恒速注射时,兔心率加快,SCL缩短,SNRTc变化不一致,其中4只兔缩短,3只兔稍延长,其余无变化,统计学无意义(表1),说明CRL有效浓度时,对窦房结自律性抑制不明显,而PA(15 mg/kg)使心率减慢,SCL和SNRTc延长。

2. 传导的变化 CRL和PA对A-H, H-V, V间期的作用不同。在固定心房起搏周期(S₁-S₁200 ms)时,CRL延长房室结传导时间(54±7至65±9)、希浦系统传导时间(22±2至29±3)和心室传导时间(45±5至53±5)(表1),以希浦系统传导延长最明显,但各部

分延长的时间先后无明显差别,在注药过程中就见逐渐延长,5 min最明显,而PA对这三部分传导影响无意义,但文献报道⁽⁸⁾大剂量(狗30 mg/kg)增加房室传导时间,抑制室内传导。当改变心房起搏周期(每次10 ms),CRL同样能明显延长A-H间期(表1),这对快速室上性心律失常时减慢心律有很大意义。

Tab 1. Effects of changrolin (CRL) and procainamide (PA) on AV nodal conduction time (ms) in rabbits. $\bar{x}\pm SD$. *p>0.05, **p<0.05, ***p<0.01

Paced cycle length(ms)	Control		
	Control	CRL 5 mg/kg	PA 15 mg/kg
200 (n=12)	54±7	65±7***	56±7*
180(12)	56±6	66±8***	58±8*
160(12)	58±6	67±8***	61±8*
140(12)	60±8	72±10***	64±11*
120(10)	66±9	78±10***	70±9*
110(10)	73±13	86±12***	74±10*
100 (6)	82±16	89±12*	83±16*

3. 不应期的变化 两药都能延长AERP, AVNFRP,两药之间无统计学差别(表2)。图1

Tab 2. Electrophysiologic effects of iv changrolin (CRL) and procainamide (PA) on sinus node, atrium, atrioventricular node in anesthetized rabbits. n=12, SNRTc n=9, $\bar{x}\pm SD$. *p>0.05, **p<0.05, ***p<0.01

	Control	CRL 5 mg/kg	PA 15 mg/kg
AERP (ms)	88±10	99±12***	95±11**
AVNFRP (ms)	129±9	139±12**	138±13***
A-H (ms)	54±7	65±9***	56±7*
H-V (ms)	22±2	29±3***	23±3*
SNRTc (ms)	72±8	72±15*	82±16***
SCL (ms)	251±32	240±26***	260±25***
V (ms)	45±5	53±5***	46±5*

AERP=atrial effective refractory period; AVNFRP=atrioventricular nodal functional refractory period; A-H=interval from the beginning of atrial depolarization (A) to the beginning of His-bundle electrogram (H) at paced rates; H-V=His bundle to ventricular activation; V=intraventricular conduction time; SNRTc=corrected sinus nodal recovery time; SCL=spontaneous cycle length.

显示 1 例兔子用药前后不应期的变化。但本实验在较长的起搏周期下，用期外刺激方法不能测出房室结有效不应期 (AVNERP)，只能用 AVNFRP 反应 AVNERP 变化⁽⁹⁾。

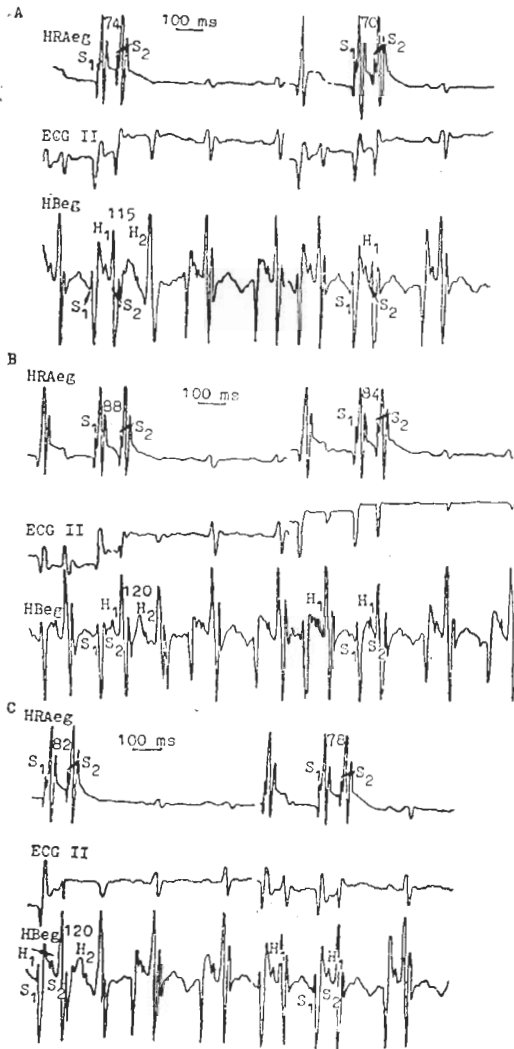


Fig 1. Effects of iv changrolin (CRL) and procainamide (PA) on atrial effective refractory period (AERP), atrioventricular nodal functional refractory period (AVNFRP) in a rabbit. HRAeg = high right atrial electrogram; ECG lead II, HBeg = His-bundle electrogram. A) During control studies, AERP = 70 ms, AVNFRP = 115 ms. B) After CRL 5 mg/kg, AERP 84 ms and AVNFRP 120 ms. C) After PA 15 mg/kg, AERP 78 ms and AVNFRP 120 ms.

CRL 和 PA 对心室兴奋性的影响(表 3)

1. 心室强度-间期(strength-interval, S-I) 曲线变化 S-I 曲线能精确、重复地估计全心动周期的心室兴奋性变化，正常对照 S-I 曲线形状和特征与文献(7)相同。CRL(5 mg/kg, 8 mg/kg)基本不改变曲线形状，使曲线右移(图 2)，即在各种不同的电流强度下，CRL 都能增加心室不应期，也就是说，在同样 S₁-S₂ 间期，用 CRL 后，心室除极所需电流比正常对照更大，CRL 还能明显提高心室舒张后期阈电流。PA(15 mg/kg, 20 mg/kg)的作用和 CRL 不完全相同，它不改变舒张后期阈电流，仅使曲线前面部分右移(图 2)，这和文献(10)一致。

2. 心室不应期变化 两药都能延长 VRRP, VERP, VARP。CRL 5 mg/kg 和 PA 15 mg/kg, 20 mg/kg 作用无明显差别，但 CRL 8 mg/kg 对 VERP, VARP 作用强于 PA 20 mg/kg。CRL 有明显剂量依赖性。

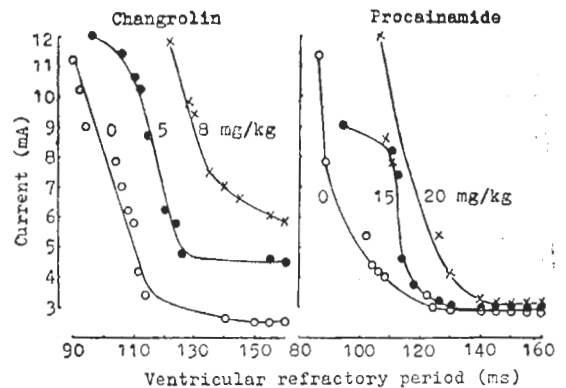


Fig 2. Strength-interval curves 5 min after iv CRL and PA in 2 rabbits. Curves were constructed during ventricular pacing 180 ms cycle length.

讨 论

CRL 作用于心房、房室结、希浦系统和心室。提高心房和房室结不应期，减慢房室结传导，使单向传导阻滞变成双向传导阻滞可能是 CRL 防治心房和房室结折返性心律失常的主要原因。由于能增加房室结功能性不应期，在各

Tab 3. Electrophysiologic effects of iv CRL and PA on ventricular diastolic threshold current (I_{vdt}), ventricular relative refractory period (VRRP), ventricular effective refractory period (VERP), ventricular absolute refractory period (VARP) in 8 rabbits. $\bar{x} \pm SD$. * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$

	Changrolin (mg/kg)			Procainamide (mg/kg)		
	0	5	8	0	15	20
I_{vdt} (mA)	2.4 ± 0.4	3.6 ± 0.7***	4.2 ± 1.1***	2.5 ± 0.4	2.5 ± 0.4*	2.5 ± 0.5*
VRRP(ms)	131 ± 10	141 ± 14***	148 ± 12**	130 ± 15	137 ± 16***	144 ± 11***
VERP(ms)	114 ± 6	124 ± 6***	143 ± 12***	108 ± 9	118 ± 10***	122 ± 13**
VARP(ms)	90 ± 6	96 ± 9***	118 ± 14***	88 ± 6	95 ± 7***	99 ± 7***

种不同的心房起搏频率下，延长房室结传导，故推断 CRL 较适用于心室律较快的室上性心律失常，减慢心室律。CRL 对心室电生理性质呈全面抑制作用：延长希浦系统和心室传导、延长心室不应期、降低心室兴奋性，兴奋性下降使心肌兴奋性恢复和心肌完全复极一致或长于心肌复极，这样异位节律点兴奋只能引起心肌局部反应，折返中止，CRL 能治疗折返或异位自律性增强引起的室性心律失常。这个实验结果从整体角度证实了李锐松等的报道⁽¹¹⁾。

CRL 能否治疗预激综合症的房室反复性心动过速，未见临床报道。根据本实验，CRL 能作用于心房-房室结-心室-Kent 氏束这个折返环的多个环节，能抑制始发基础心房或心室异位搏动，故能起到一定预防和治疗作用。但 CRL 对旁道作用不清楚，需要临床电生理的进一步证实。

根据目前 Harrison 抗心律失常药分类法⁽¹²⁾，CRL 似乎兼有 I_A 和 I_B 类性质。CRL 缩短动作电位时间，而 PA 延长动作电位时间；在整体实验中，对心室兴奋性的影响，两药也不完全相同，所以对室性心律失常，CRL 的作用可能更好。

参 考 文 献

- 1 常咯啉临床研究协作组。抗心律失常药常咯啉临床观察。中华医学杂志 1978; 58: 84
- 2 王志敏、张月芳、陈立信、丁光生。常咯啉与奎尼丁治疗实验性心律失常的比较。生理学报

- 1980; 32: 23
- 3 范世藩、徐森根、周念辉、王志敏。抗心律失常新药常咯啉对心肌电活动的作用。同上 1979; 31: 175
- 4 顾培堃、王彬尧、陈延连、尚鸣、刘学技、金正均。常咯啉对犬心浦肯野纤维动作电位的影响。中国药理学报 1983; 4: 170
- 5 Jaillon P, Winkle RA. Electrophysiologic comparative study of procainamide and N-acetylprocainamide in anesthetized dogs: concentration-response relationship. *Circulation* 1979; 60: 1385
- 6 Strauss HC, Kerr CR, Grant AO, Wenger TL, Scheinman MM. Technique for evaluation of sinus node function: experimental and clinical contribution. In: Masoni A, Alboni P, eds. *Cardiac electrophysiology today*. 1st ed. NY: Academic Press, 1982: 31-8
- 7 Karagueuzian HS, Katoh T, McCullen A, Mandel WJ, Peter T. Electrophysiologic and hemodynamic effects of propafenone, a new antiarrhythmic agent, on the anesthetized, closed-chest dog: Comparative study with lidocaine. *Am Heart J* 1984; 107: 418
- 8 Danilo P Jr, Rosen MR. Antiarrhythmic drugs. In: Wilkerson RD, ed. *Cardiac pharmacology*. 1st ed. NY: Academic Press, 1981: 278-9
- 9 Tsukada T. Effects of heart rate and isoproterenol on the functional refractory period of the AV node. *Jpn J Physiol* 1978; 28: 17
- 10 Camardo JS, Greenspan AM, Horowitz LN, Spielman SR, Josephson ME. Strength-interval relation in the human ventricle: effect of procainamide. *Am J Cardiol* 1980; 45: 856
- 11 李锐松、陈维洲、张月芳、丁光生。常咯啉对猫心乳头状肌的收缩性和兴奋性的影响。中国药理学报。1984; 5: 26

Electrophysiologic effects of changrolin on cardiac conduction system in anesthetized rabbits

YU Ying¹, YU Fang-Shu, GU Pei-Kun, JIN Zhen-Jun

(Department of Pharmacology, Shanghai Second Medical University, Shanghai 200025)

ABSTRACT The electrophysiologic effects of changrolin (CRL) and procainamide (PA) were evaluated in anesthetized rabbits by His-bundle electrogram and computer controlled stimulation. CRL significantly decreased the mean spontaneous cycle length (SCL) (from 251 ± 32 to 240 ± 26). Corrected sinus nodal recovery time (SNRTc) had no significant changes during atrial pacing. PA, however, increased SCL and SNRTc. Both drugs definitely prolonged atrial effective refractory period (AERP), atrioventricular nodal functional refractory period (AVNFRP), ventricular relative, effective and absolute refractory period (VRRP, VERP, VARP). CRL, unlike PA, prolonged atrioventricular nodal conduction time (A-H) (from 54 ± 7 to 65 ± 9), His-Purkinje

system (H-V) (from 22 ± 2 to 29 ± 3) and ventricular conduction time (V) (from 45 ± 5 to 53 ± 5). It also increased ventricular threshold current in late diastole and shifted the ventricular strength-interval (S-I) curve to the right. This finding indicates that CRL decreases ventricular excitability throughout the cardiac cycle. PA only shifted the steep portion of the curve to the right and decreased excitability in the early diastole.

KEY WORDS changrolin; heart conduction system; bundle of His; electric stimulation; procainamide; electrophysiology

¹Now in the Shanghai Institute of Digestive Diseases, Shanghai Second Medical University, Shanghai 200001