

烟酰胺对兔心窦房传导和窦房恢复时间的影响¹

王晓雯、王洪占、周承明、张克锦 (新疆医学院药理教研室, 乌鲁木齐 830054)

提要 利用在体和离体右心房起搏技术, 观察烟酰胺(Nic)对兔窦房传导时间(SACT)及窦房恢复时间(SNRT)的影响。在体实验中Nic使SNRT缩短12%, SNRTc缩短30%。离体实验中, 驱动频率高于窦性频率20-30和40-45%时, Nic可使SNRT分别缩短20和24%; 使SNRTc分别缩短32和36%。Nic对SACT虽有缩短趋势, 但无统计学差异。

关键词 人工心脏起搏; 电生理学; 窦房结; 烟酰胺

烟酰胺(nicotinamide, Nic)具有正性肌力

作用⁽¹⁾。近几年国内发现Nic能缓解维拉帕米(verapamil, Ver)、硫酸镁及硫酸锰所致心率减慢及房室传导阻滞⁽²⁾。临床应用Nic治疗病态窦房结综合征(SSS)及房室传导阻滞亦获较好疗效⁽³⁾。我室实验证明Nic可选择性地缩短兔希氏束电图的A-H间期, 并增加窦房结细胞动作电位的4相自发除极斜率, 从而加速房室传导和心率, 其作用可为Ver所阻断, 因此认为Nic可能为一慢通道激活剂⁽⁴⁾。本文利用在体和离体兔右心房起搏技术, 观察Nic对窦房传导和窦房恢复时间的影响, 以探讨其治疗

1986年4月8日收稿 1987年4月3日修回

¹ 中国科学院科学基金资助的课题 No 650

病态窦房结综合征的机理。

方 法

在位兔心窦房传导及窦房恢复时间的测定
兔体重 $1.7 \pm SD 0.2 \text{ kg}$ 。♀♂兼用。ip 乌拉坦 1 g/kg 麻醉后, 将 4 F 双极起搏导管自右颈静脉插入, 送至右心房上部, 接刺激器。根据 II 导联心电图(ECG)P 波形态调整电极位置, 使刺激讯号接近 P 波起点。起搏电压 6-7 V。ECG 纸速 100 mm/s 。按连续刺激法⁽⁵⁾, 应用高于原窦性频率 10 次/min 的频率心房起搏, 连续 8 次后, 立即停止起搏, 观察窦房传导时间。隔 2 min 再测一次, 求其平均值。3 min 后再按心房超速驱动抑制法⁽⁶⁾, 用高于窦性频率 30% 的频率起搏, 持续 30 s, 骤停后观察窦房恢复时间。测 2 次取平均值。5 min 后给兔 iv Nic (0.6 g/kg), 给药后 2 min 记录 ECG。并重复上述实验。数据处理采用配对 *t* 检验。对照组兔 iv 等量生理盐水, 观察上述指标。

窦房传导时间给药前后共测 3 个参数: A_1A_1 : 起搏前自然窦性周长(SCL); A_2A_3 : 突然停止起搏后, 从最后一个起搏脉冲到第一个窦性 P 波出现时间; $(A_2A_3) - (A_1A_1)/2$ 为窦房传导时间。

窦房恢复时间给药前后共测 3 个参数: A_1A_1 即 SCL; A_2A_3 即 SNRT; 校正窦房结恢复时间(SNRTc) = SNRT - SCL, 以消除心率对 SNRT 的影响。

离体兔心窦房传导和窦房恢复时间的测定
兔体重 $1.7 \pm SD 0.3 \text{ kg}$, ♀♂不拘。击昏后放血。取出心脏, 浸泡在氧饱和的改良台氏液中。制备含有窦房结, 界嵴和部分右心耳的窦房结标本⁽⁷⁾。固定于标本槽中。台氏液灌流速度: $5-6 \text{ ml/min}$ 。温度: $36 \pm 0.5 \text{ }^\circ\text{C}$ 。pH 7.4 ± 0.05 。台氏液成分见前文⁽¹⁵⁾。通以纯 O_2 。

用玻璃微电极(内充 KCl 3 mol/L , 直径 $0.5 \mu\text{m}$, 阻抗 $15-40 \text{ M}\Omega$)引出生物电讯号, 经铂丝由微电极放大器输至示波器上线。并在心内膜界嵴外缘放置双极铜丝电极(间距 0.5 mm)

由前置放大器输至示波器下线, 记录心房心电图。双极刺激电极置于心耳内面离心房电极 2 mm 处, 由刺激器经隔离器输出高于阈电压 30% 的方波, 作心房起搏用。

稳定 30 min 后探查优势起搏细胞^(4,7)。按在体起搏方法测定窦房传导时间。分别用高于窦性频率 20-30 和 40-45% 的频率起搏心房测窦房恢复时间后, 标本以含 Nic (33 mmol/L) 的台氏液灌流, 15 min 后重复上述实验。实验完备, 又改用正常台氏液灌流。用药前后所有资料均在同一细胞内取得。拍照记录。资料经放大后测量。数据处理采用配对 *t* 检验。

离体窦房传导时间测定六个参数⁽⁸⁾: (1) A_1A_1 ; (2) A_2A_3 ; (3) 逆向传导时间(retrograde conduction time, RCT)起搏脉冲至优势起搏细胞动作电位(AP) 0 相起点的间距; (4) 正向传导时间(antegrade conduction time, ACT), AP 之 0 相起点至心房心电图复合波起点; (5) 直接测定的 SACT 以正、逆向传导之和表示; (6) 间接估测的 SACT 以 $A_2A_3 - A_1A_1$ 之差表示。

测定窦房恢复时间方法同在体实验。

仪器与药品 Nic 北京化工厂产; 微电极放大器(MEZ-8201)日本光电公司; 示波器(SBR-1)汕头超声电子仪器厂; 刺激器(MSE-3R)日本; 直流前置放大器南京六合无线电元件厂; LMS-2 A 型二道生理记录仪成都仪器厂。

结 果

Nic 对在位兔心 SACT 及 SNRT 的影响

兔 10 只记录正常 ECG。6 只兔 iv Nic 2 min 后。与用药前相比, 心率增加 5% ($p < 0.05$); SACT 缩短 34% ($p > 0.05$); SNRT 缩短 12% ($p < 0.01$); SNRTc 缩短 30% ($p < 0.01$) (见表 1)。对照组各参数无明显变化。

Nic 对离体兔心 SACT 及 SNRT 的影响

1. 比较 Nic 对估测 SACT 及直测 SACT 的影响 兔 10 只, 测定正常各参数(表 2,

Tab 1. Effects of iv nicotinamide (0.6 g/kg) on sinoatrial conduction time (SACT) and sinus node recovery time (SNRT) *in vivo*. A₁A₁: spontaneous sinus cycle. A₂A₂: atrial stimulation cycle length. A₂A₃: atrial return cycle. HR: heart rate. n = 6, $\bar{x} \pm SD$, *p > 0.05, **p < 0.05, ***p < 0.01

	Control	Nic
HR (bpm)	249 ± 26	262 ± 20**
A ₁ A ₁ (ms)	243 ± 26	230 ± 18**
A ₂ A ₂ (ms)	229 ± 18	218 ± 16*
A ₂ A ₃ (ms)	302 ± 30	267 ± 28*
SACT (ms)	29 ± 6	19 ± 10*
A ₂ A ₂ (ms)	192 ± 21	182 ± 15*
SNRT (ms)	333 ± 23	292 ± 24***
SNRTc (ms)	90 ± 9	63 ± 12***

Tab 2. Effects of nicotinamide (33 mmol/L) on sinoatrial conduction time estimated by constant atrial pacing compared with measured sinoatrial conduction time *in vitro*. ACT: antegrade conduction time. RCT: retrograde conduction time. n = 10, $\bar{x} \pm SD$. *p > 0.05, ***p < 0.01

	Control	Nic
Sinus cycle length (ms)	394 ± 53	327 ± 46***
Estimated A ₂ A ₃ (ms)	511 ± 110	419 ± 116*
SACT (ms)	117 ± 73	92 ± 76*
Measured ACT (ms)	44 ± 21	47 ± 23*
RCT (ms)	34 ± 18	29 ± 17*
SACT (ms)	75 ± 36	73 ± 37*

Tab 3. Effects of nicotinamide (33 mmol/L) on sinus node recovery time by overdrive suppression *in vitro*. n = 8, $\bar{x} \pm SD$. **p < 0.05, ***p < 0.01

	Control	Nic
Sinus cycle length	394 ± 53	327 ± 46***
Pacing at 20–30% bpm faster		
A ₂ A ₂ (ms)	306 ± 32	266 ± 34
A ₂ A ₃ (ms)	522 ± 75	419 ± 70***
SNRTc (ms)	161 ± 46	109 ± 47**
Pacing at 40–45% bpm faster		
A ₂ A ₂ (ms)	262 ± 40	228 ± 35
A ₂ A ₃ (ms)	595 ± 110	451 ± 66***
SNRTc (ms)	187 ± 66	119 ± 48***

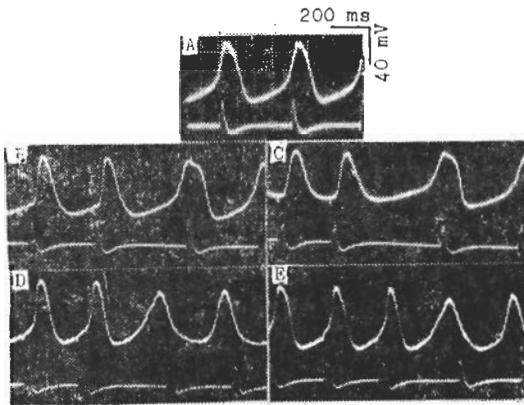


Fig 1. Effects of nicotinamide (33 mmol/L) on sinoatrial conduction time (SACT) and sinoatrial node recovery time (SNRT) in isolated rabbit hearts. The upper tracings are the membrane action potential recorded from a sinoatrial node cell. The lower tracings are the surface electrogram recorded from the crista terminalis. A. Control. B. SACT before Nic administration. C. SNRT (pacing at 30% beats/min faster) before Nic administration. D. SACT after Nic administration. E. SNRT (pacing at 30% beats/min faster) after Nic administration.

图1)。Nic 灌流 15 min 后, 与用药前相比, 心率显著增快, 由 155 ± 20 次/min 增至 187 ± 26 次/min, 增加 21% ($p < 0.01$)。估测 SACT 缩短 21% ($p > 0.05$)、直测 SACT 缩短 3% ($p > 0.05$)。RCT 延长 7% ($p > 0.05$)。ACT 缩短 15% ($p > 0.05$)。

2. Nic 对不同起搏频率时 SNRT 的影响

SNRT 随起搏频率增加而延长, 但起搏频率高于窦性频率 50% 以上时, 窦性心率低于起搏频率, SNRT 反而缩短。选择二组适宜的起搏频率驱动心房, 灌流 Nic 15 min 后, 与用药前相比, 高于窦性频率 20–30% 起搏组: SNRT 缩短 20% ($p < 0.01$); SNRTc 缩短 32% ($p < 0.05$); 高于窦性频率 40–45% 起搏组: SNRT 缩短 24% ($p < 0.01$); SNRTc 缩短 36% ($p < 0.01$) (表 3, 图 1)。停药后再用正常台氏液灌流 20 min, 心率恢复正常, 其它各参数均与用药前无差异。

讨 论

本文实验结果表明, Nic 使超速驱动后 SNRT 及 SNRTc 显著缩短, SACT 虽有缩短趋

势, 但无统计学意义。可能因为影响测定 SACT 的因素较多或窦房传导束为心肌过渡细胞组成之故⁽⁹⁾。

目前认为测定窦房传导和窦房恢复时间对诊断病态窦房结综合征有重要意义⁽¹⁰⁾。SNRT 在一定程度上反映窦房结起搏点的自律性⁽¹¹⁾。在体窦房结实验中, 超速驱动后阻抑现象能被阿托品减弱, 毒扁豆碱增强。因此 West 等⁽¹²⁾认为超速驱动引起乙酰胆碱释放增加为 SNRT 延长的原因。Amory 等发现阿托品并不能完全取消超速驱动后阻抑作用, 并且超速驱动引起窦房结组织 $[K^+]_i$ 升高和 \dot{V}_{max} 降低, 不依赖于乙酰胆碱存在。因此提出超速驱动后阻抑是窦房结细胞 K^+ 外流增加之故⁽¹³⁾。Kodama 等发现哇巴因显著加强超速驱动后阻抑现象, 由于哇巴因抑制心肌细胞膜的主动转运, 使 $[Ca^{2+}]_i$ 和 $[Na^+]_i$ 增加, 因此提出超速驱动时 $[Ca^{2+}]_i$ 或 $[Na^+]_i$ 升高, 降低了内向背景电流, 从而使 4 相自动除极速率减慢⁽¹⁴⁾。本实验中 Nic 显著缩短超速驱动后 SNRT。我室曾证明 Nic 能加速兔窦房结优势起搏细胞 4 相自动除极速率, 并提出 Nic 可能为慢通道激活剂⁽⁴⁾。支持 Kodama 关于超速驱动后 SNRT 延长的观点。Nic 使超速驱动后 SNRT 缩短, 为临床应用 Nic 治疗 SSS 提供了实验依据。

参 考 文 献

- 1 Calder RM. Effect of nicotinic acid on myocardial systole, coronary flow and arrhythmias of isolated heart. *Proc Soc Exp Biol Med* 1947; 65 : 76
- 2 周承明、张克锦. 烟酰胺对家兔窦房结功能及房室传导的影响. *中华心血管病杂志* 1983; 11 : 65
- 3 柯若俨、王维敏. 烟酰胺治疗病态窦房结综合征

- 10 例观察. *实用内科杂志* 1985; 1 : 28
- 4 王洪占、王岱远、周承明、张克锦. 烟酰胺对家兔窦房结细胞动作电位的影响及其机制探讨. *药理学学报* 1985; 20 : 340
- 5 Narula OS, Shantha N, Vasquez M, Towne WD, Linhart JW. A new method for measurement of sinoatrial conduction time. *Circulation* 1978; 58 : 706
- 6 Mandel W, Hayakawa H, Danzig R, Marcus HS. Evaluation of sino-atrial node function in man by overdrive suppression. *Ibid* 1971; 44 : 59
- 7 Grant AO, Kirkorian G, Benditt DG, Strauss HC. The estimation of sinoatrial conduction time in rabbit heart by the constant atrial pacing technique. *Ibid* 1979; 60 : 597
- 8 Miller HC, Strauss HC. Measurement of sinoatrial conduction time by premature atrial stimulation in the rabbit. *Circ Res* 1974; 35 : 935
- 9 Strauss HC, Bigger JT Jr. Electrophysiological properties of the rabbit sinoatrial perinodal fibers. *Ibid* 1972; 31 : 490
- 10 Kasanuki H. Electrophysiological and clinical study of sick sinus syndrome using the overdrive suppression test. *Jpn Circ J* 1980; 44 : 505
- 11 Narula OS, Samet P, Javier RP. Significance of the sinusnode recovery time. *Circulation* 1972; 45 : 140
- 12 West TC. Effects of chronotropic influences on subthreshold oscillations in the sino-atrial node. In: Carlos C, Hoffman BF, De Mello WC, Carvalho AP, eds. *The specialized tissues of the heart*. NY: Elsevier, 1961 : 81-94
- 13 Amory DW, West TC. Chronotropic response following direct electrical stimulation of isolated sinoatrial node. *J Pharmacol Exp Ther* 1962; 137 : 14
- 14 Kodama I, Toyama J. Post-overdrive suppression of the rabbit sinus node pacemaker cells. *Jpn Circ J* 1980; 44 : 539
- 15 吴瑞林、王羽迅、朱思明、葛志恒. 离体兔心窦房结起搏细胞跨膜电位的引导. *南京医学院学报* 1984; 4 : 8

Acta Pharmacologica Sinica 1987 Nov; 8 (6) : 505-509

Effects of nicotinamide on sinoatrial conduction time and sinus node recovery time in rabbit hearts¹

WANG Xiao-Wen, WANG Hong-Zhan, ZHOU Cheng-Ming, ZHANG Ke-Jin

(Department of Pharmacology, Xinjiang Medical College, Wulumuqi 830054)

ABSTRACT The effects of nicotinamide (Nic) on sinoatrial conduction time (SACT) and sinoatrial node recovery time (SNRT) were studied in anesthetized rabbits and the isolated sinoatrial preparation of rabbit hearts by right atrium pacing techniques. *In vivo*, SNRT and corrected sinoatrial node recovery time (SNRTc) were markedly shortened after Nic administration (0.6 g/kg, iv) 12% ($p < 0.01$) and 30% ($p < 0.01$) respectively. *In vitro*, When the preparation was overdriven at a frequency about 20-

30% or 40-45% above the intrinsic firing rate, Nic (33 mmol/L) induced 20% ($p < 0.01$) or 24% ($p < 0.01$) shortening of SNRT and 32% ($p < 0.05$) or 36% ($p < 0.01$) shortening of SNRTc. SACT tended to be shortened but insignificantly ($p > 0.05$).

KEY WORDS artificial cardiac pacing; electrophysiology; sinoatrial node; nicotinamide

¹ Project supported by the Science Fund of the Chinese Academy of Sciences, № 650