

组胺对豚鼠缺血心脏的致心律失常作用¹

李蕴山、傅绍莹、李春光 (河北医学院药理教研室, 石家庄 050017)

提要 组胺(H) 0.4及0.6 μmol 使麻醉豚鼠结扎冠脉后20 min制备的Langendorff心脏心律失常较假结冠者明显加重; 西咪替丁1及10 $\mu\text{mol/L}$ 、扑尔敏和美吡拉敏5及10 $\mu\text{mol/L}$ 均显著对抗H的效应; 提示缺血心脏对H致心律失常作用的敏感性明显高于未缺血心脏; H的效应可能由H₁及H₂受体中介, 但以H₂为主。

关键词 组胺; 心肌梗塞; 心律失常; 组胺H₁受体阻断剂; 组胺H₂受体阻断剂

组胺(histamine, H)可致心律失常⁽¹⁾, 犬急性心肌缺血时, 心脏释放H⁽²⁾。因而, H可能是急性心肌缺血时心律失常诱因之一⁽³⁾。为证实这种可能性, 有必要探讨缺血心肌对H的敏感性变化。犬及豚鼠缺血心肌自发性或由电刺激所致节律失常可被H促进^(4,5), 但均系采用左室肌。本文则采用离体豚鼠缺血心脏, 观察其对H致心律失常作用的敏感性。

药 品

磷酸组胺为中国科学院上海生化所产品,

1986年6月26日收稿 1987年2月2日修回

· 国家自然科学基金资助项目 No 3860497

配成生理盐水母液(pH 4.0), 冷藏备用。西咪替丁(cimetidine, Cim)为西南制药厂产品。扑尔敏(chlorpheniramine, Chl)注射剂为江苏盐城制药厂产品。美吡拉敏(mepyramine, Mep)为Sigma厂产品。以上药品均配成母液, 临用前以生理盐水稀释。

方法及结果

H对豚鼠心脏的致心律失常作用

豚鼠两批共66只, 雌雄不拘, 体重 $696 \pm SD 100$ 及 480 ± 86 g, 戊巴比妥钠 60 mg/kg ip麻醉, 气管插管, 人工通气, 将豚鼠分为三种不同处理: 第一组为开胸对照, 即开胸, 剪开心包, 暴露心脏(open chest); 第二组为假结冠组(sham coronary ligation), 即于肺动脉圆锥及左心房间找出冠脉左前降支, 在冠脉下穿以0号线; 第三组为结冠组, 即穿线后, 立即结扎冠脉(coronary artery ligation); 20 min后, 分别取以上三组豚鼠心脏, 制备Langendorff离体心脏, 以Ringer-Locke(R-L)液(pH 7.4)恒压灌注, 连续通以 $95\% O_2 + 5\% CO_2$, $37.0 \pm 0.5^\circ C$, 记录心表面心电图⁽⁶⁾, 平衡30 min后, 从主动脉插管注射H 0.2 ml, 记录给H前后心率(HR)及给H后20 min内心律变化。实验结束后, 将结冠组心脏以碳素墨水法测定左心室缺血区占全部左室重量的比率⁽⁷⁾, 凡大于50%及小于30%者弃去不计。

H对不同处理的豚鼠离体心脏均可立即加快HR, 随后出现P-R间期延长或II、III度房室阻滞以及各种类型的快速型心律失常, 包括室性、房性及结性早搏(ES)、室性心动过速(VT)及心室纤颤(VF)。为区别心律失常的严重程度, 按文献⁽⁷⁾法, 略加修改, 计算心律失常得分(arrhythmia score)以及log ES, 并计数VT-VF发生率及VT-VF持续时间。心律失常得分计算方法如下: ES 0-50个为0分; ES 51-300个或ES < 50个, 加VT持续 < 5 s为1分; ES 301-500个或ES 51-300个, 加VT < 5 s为2分; ES > 501或ES 301-500个, 加VT 6-10

s为3分; ES > 501, 加VT 6-10 s为4分; VT > 11 s为5分; VF为6分。

H 0.2、0.4及0.6 μ mol时, 结冠组豚鼠心脏心律失常得分呈剂量依赖性升高($r = 0.708$, $p < 0.01$); 且各组得分显著高于开胸对照组; 结冠组加H 0.4及0.6 μ mol得分明显高于相应的假结冠组; 而假结冠组与开胸对照组心律失常得分均无显著差别(图1)。

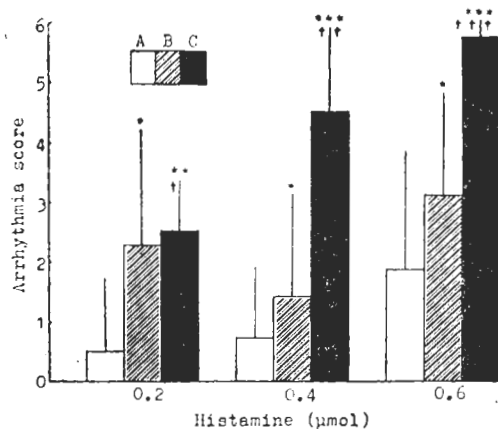


Fig 1. Arrhythmias by histamine in Langendorff hearts of guinea pigs. A, open chest ($n = 9$); B, sham coronary ligation ($n = 7$); C, coronary artery ligation ($n = 6$). * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$ vs A; † $p > 0.05$, †† $p < 0.05$, ††† $p < 0.01$ vs B.

结冠组早搏数(log ES)在H 0.2及0.4 μ mol时均比开胸对照组显著增多(p 值分别 < 0.05及0.01); 结冠组加H 0.4 μ mol组早搏数较相应的假结冠组显著增多($p < 0.05$); 而H 0.6 μ mol时, 则不显著, 这可能是由于在H 0.6 μ mol时, 结冠组VF发生率增高(4/6), 而开胸对照组及假结冠组不发生VF所致。假结冠组早搏数在H 0.2、0.6 μ mol时亦较开胸对照组显著增多($p < 0.05$)。此外, 结冠组加H 0.6 μ mol时, VT-VF持续时间也较开胸对照组及假结冠组明显延长(p 值分别 < 0.01及0.05); 开胸对照组和假结冠组各剂量之间无明显差别。

另用豚鼠5只, 麻醉、开胸、结冠后20 min, 制备Langendorff离体心脏, 灌流30 min,

Tab 1. Effects of H₁ and H₂ receptor antagonists on the arrhythmias, log ES and group incidence and duration of VT-VF events by histamine (0.6 μmol) in coronary artery ligated Langendorff hearts of guinea pigs. $\bar{x} \pm SD$. * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$ vs control

Drug (μmol/L)	n	Arrhythmia score	log ES	Incidence VT-VF(%)	Duration of VT-VF (s)
Control	16	4.8 ± 1.1	3.8 ± 0.3	87.5	215 ± 343
Cimetidine					
0.1	5	3.4 ± 2.0*	3.6 ± 0.4*	40*	165 ± 333*
1.0	5	2.0 ± 2.0***	2.4 ± 1.1***	20*	34 ± 72*
10.0	5	0.4 ± 0.9***	2.6 ± 1.1***	0**	0*
Control	10	4.8 ± 1.3	3.8 ± 0.6	70	187 ± 303
Chlorpheniramine					
1.0	6	3.7 ± 0.8*	3.9 ± 0.1	50*	6 ± 8*
5.0	6	1.2 ± 1.2**	2.9 ± 1.2**	0**	0*
10.0	6	1.3 ± 2.0**	2.7 ± 1.3**	16**	0.5 ± 1.2*
Mepyramine					
1.0	5	3.2 ± 2.0*	3.2 ± 1.1	40*	14 ± 20*
5.0	5	2.0 ± 2.5*	3.0 ± 0.7**	20*	48 ± 99*
10.0	5	1.0 ± 2.2**	1.5 ± 0.8***	20*	8 ± 17*

从主动脉插管注入生理盐水 0.2 ml, 连续记录心表面心电图 20 min, 仅出现少数 ES, 心律失常得分仅 0.2 ± 0.4。

H₂ 受体拮抗剂对 H 致心律失常作用的影响 豚鼠 31 只, 体重 470 ± 100 g, 随机分为 4 组, 其中 3 组于结冠前 30 min 分别 im 不同剂量 Cim(0.4、4.0、40.0 μmol/kg), 另一组 im 等容量生理盐水为对照。然后按上述方法开胸及结冠, 20 min 后制备 Langendorff 心脏, 以含不同浓度 Cim 的 R-L 液灌流, 灌流液中 Cim 的浓度相当于 im 该药后血浆中 Cim 的浓度。该浓度是根据 Cim 在大鼠体内的分布容积⁽⁸⁾及豚鼠总体水⁽⁹⁾估算得来, 分别为: 0.1、1.0 及 10.0 μmol/L。以含上述不同浓度 Cim 的营养液灌流 30 min 后, 于主动脉插管内注入 H 0.6 μmol, 记录给 H 前及后 20 min 内心表面心电图。

结果如表 1, Cim 1 及 10 μmol/L 组心律失常得分非常显著地低于对照组 ($p < 0.01$); log ES 也较对照组明显为少; Cim 0.1 μmol/L 组则与对照组无明显差异。此外, Cim 10 μmol/L 组 VT-VF 发生率明显低于对照组。Cim 对给 H 前 HR 及给 H 后所致 HR 增快与传导延缓

无明显影响。

H₁ 受体拮抗剂对 H 致心律失常作用的影响 豚鼠 43 只, 体重 430 ± 90 g, 随机分为 7 组。按上述方法进行实验。其中 6 组于结冠前 30 min 分别 im Chl 或 Mep 各三个不同剂量, 另一组 im 生理盐水为对照。im Chl 或 Mep 剂量与 im Cim 为等 μmol 剂量; 灌流液中 Chl 或 Mep 亦与 Cim 为等 mol/L 浓度, 以便于比较两类受体拮抗剂对 H 的拮抗效应。

结果见表 1。Chl 5 及 10 μmol/L 可明显减少心律失常得分及 log ES, VT-VF 发生率也较对照组显著为低, 而 Chl 1 μmol/L 无效。以上三个浓度组对 HR 及 P-R 间期均无明显影响。Mep. 10 μmol/L 组心律失常得分明显低于对照组, Mep 5 及 10 μmol/L 组 log ES 均比对照组显著为少, Mep 10 μmol/L 显著减慢 HR(Mep 组 HR 为 125 ± 17, n = 5; 对照组为 209 ± 35, n = 10, $p < 0.01$); 而且显著延长 P-R 间期(Mep 10 μmol/L 组 P-R 间期为 110 ± 60 ms, n = 5, 对照组为 70 ± 10 ms, n = 10, $p < 0.05$)。

讨 论

本文修改的心律失常计分方法⁽⁷⁾, 从结冠

心脏对不同剂量H的反应以及不同剂量Cim预处理后对H的反应看,均具有显著相关性(r 分别为0.7083及0.5349, p 值分别 <0.01 及 0.05),因而看来该法是评价心律失常严重程度的较好方法之一。

本实验表明离体豚鼠缺血心脏与缺血左室肌^(4,5)相似,对H致心律失常的敏感性显著高于未缺血者。此外,由于假结冠加H $0.2 \mu\text{mol}$ 组心律失常得分与相应的结冠组无明显差别,且ES数目也明显多于开胸对照组,因而提示穿线引起的心肌损伤在一定程度上也提高心肌对H的敏感性。

Cim 1-10、Chl 5-10及Mep $10 \mu\text{mol/L}$ 均明显拮抗H对缺血心脏的致心律失常作用,表明两类H受体均参与H的效应,但以 H_2 受体为主。Mep同时明显减慢HR及延长P-R间期;而Chl则否。提示Mep主要通过膜稳定⁽¹⁰⁾、而Chl则通过 H_1 受体阻断作用而拮抗H的效应。

致谢 孟祥琴同志参加技术工作

参 考 文 献

- 1 Levi R, Malm JR, Bowman FO, Rosen MR. The arrhythmogenic actions of histamine on human atrial fibers *Circ Res* 1981; 49 : 545
- 2 Wolff AA, Levi R, Fisher VJ, Chenouda AA. Cardiac histamine release and ventricular arrhythmias after coronary artery occlusion in the dog. *Fed Proc* 1984; 43 : 458
- 3 Wolff AA, Levi R. Histamine and cardiac arrhythmia. *Circ Res* 1986; 58 : 1
- 4 Cameron JS, Gaide MS, Goad PL, et al. Enhanced adverse electrophysiologic effects of histamine after myocardial infarction in guinea pigs. *J Pharmacol Exp Ther* 1985; 232 : 480
- 5 Gaide MS, Altman CB, Camerone JS, Kaiser CJ, Myerburg RJ, Bassett AL. Histamine modification of spontaneous rate rhythm in infarcted canine ventricle. *Agents Actions* 1984; 15 : 488
- 6 李春光,傅绍萱,李蕴山. 组胺协同哇巴因致豚鼠心室纤颤的作用. *中国药理学报* 1986; 7 : 212
- 7 Au TLS, Collins GA, Harvie CJ, Walker MJA. The actions of prostaglandin I_2 and E_2 on arrhythmias produced by coronary occlusion in the rat and dog. *Prostaglandins* 1979; 18 : 707
- 8 Weiner IM, Roth L. Renal excretion of cimetidine. *J Pharmacol Exp Ther* 1981; 216 : 516
- 9 Cizek LJ. Total water content of laboratory animals with special reference to volume of fluid within the lumen of the gastrointestinal tract. *Am J Physiol* 1954; 179 : 104
- 10 Steffen CG, Mihan R, Zimmerman M. Evaluation of various antihistamines as local anesthetic agents. *J Invest Dermatol* 1957; 29 : 7

Acta Pharmacologica Sinica 1987 Nov; 8 (6) : 536-540

Arrhythmogenic effects of histamine on ischemic hearts of guinea pigs

LI Yun-Shan, FU Shao-Xuan, LI Chun-Guang

(Department of Pharmacology, Hebei Medical College, Shijiazhuang 050017)

ABSTRACT The arrhythmogenic effects of histamine on guinea pig Langendorff heart prepared 20 min after coronary ligation were studied. The arrhythmias induced by histamine 0.4 and $0.6 \mu\text{mol}$ in the ischemic hearts were much more serious than that in the sham-operated hearts. The arrhythmogenic effects of histamine were antagonized

by drugs capable of blocking either H_2 receptors (cimetidine 1 and $10 \mu\text{mol/L}$) or H_1 receptors (chlorpheniramine and mepyramine 5 and $10 \mu\text{mol/L}$). The results suggested that the ischemic and nonischemic hearts differed much in their sensitivities to the

arrhythmogenic effects of histamine, which were the resultant of two components: H_1 and H_2 , and mediated mainly by H_2 receptors.

KEY WORDS histamine; histamine H_1 receptor blockaders; histamine H_2 receptor blockaders; myocardial infarction; arrhythmia

