

364-367

## 普罗帕酮、奎尼丁及其合用时对犬心室纤颤阈值的影响

吕 斐、张旭明、梅伯英 (中山医科大学孙逸仙纪念医院心内科, 广州 510120, 中国)

Effects of propafenone, quinidine, and their combination on ventricular fibrillation threshold in dogs

LU Fei, ZHANG Xu-Ming, MEI Bo-Ying  
(Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Sun Yat-Sen Memorial Hospital, Sun Yat-Sen University of Medical Sciences, Guangzhou 510120, China)

**ABSTRACT** The effects of propafenone (Pro), a new  $I_c$  anti-arrhythmic agent (AAA), quinidine (Qui), and their combination on ventricular fibrillation threshold (VFT) and other electrophysiological properties were evaluated in 20 dogs. VFT was determined by a train of pulses, 4 ms in duration, delivered at 10 ms intervals. The results showed that in normal anesthetized, open-chest dogs: (1) Pro decreased VFT by 21.4%; (2) Qui increased VFT by 75.5%; (3) the Pro-induced decreased VFT was abolished by simultaneous administration of Qui; and (4) the above effects of the two drugs used separately or in combination on VFT were not related to their effects on ventricular effective refractory period and atrioventricular conduction time.

**KEY WORDS** anti-arrhythmia agents; propafenone; quinidine; ventricular fibrillation; combination drug therapy

**提要** 本文着重探讨了普罗帕酮、奎尼丁及其合用时对正常犬室颤阈(VFT)的影响。VFT采用脉宽4ms, 间期10ms的串刺激方法测定。结果表明普罗帕酮降低VFT 21.4%, 奎尼丁提高VFT 75.5%。合用时奎尼丁可防止普罗帕酮引起的VFT降低。上述作用与心室有效不应期及房室传导时间等指标的变化无关联。

**关键词** 抗心律失常药; 普罗帕酮; 奎尼丁; 心室纤颤; 联合药物治疗

“抗颤动药”是指在抗心律失常药(AAA)中具有增强心室肌电稳定性, 提高VFT的药物,

应对心源性猝死(SCD)的预防具有重要意义<sup>[1]</sup>。文献中有关奎尼丁(Qui)对犬VFT的影响尚无一致看法<sup>[2-4]</sup>, 亦未见到普罗帕酮(Pro)对犬VFT影响的报道。本文旨在从抗颤动特性的角度, 以VFT为主要指标研究Qui, Pro及其合用时对正常麻醉犬心肌电生理特性的作用, 探讨两药在防治SCD发生中的价值。

## MATERIALS AND METHODS

Pro为广州明兴制药厂出品(批号: 880210), Qui为美国Sigma Co出品, 剂量分别为4和20 mg·kg<sup>-1</sup>。20只健康成年杂种狗, 性别不拘, 体重12.9±2.4 kg, 随机分成3组。于除颤后15 min开始iv注药, Pro及Qui组分别于注药后60-90和40-60 min内测定有关指标, 合用组同Pro组。

用3%戊巴比妥钠溶液(30 mg·kg<sup>-1</sup>) ip麻醉, 使用SC型呼吸机(上海医疗器械厂出品)进行人工呼吸(空气)。胸骨正中切开, 将心脏吊在心包内, 钳夹破坏窦房结, 右股动静脉切开, 用于监测动脉血压、补液和注药。用Siemens四导记录仪(Mingograf 34)同步记录动脉瞬时血压、标准导联II心电图, 右室外膜双极心电图及刺激信号, 各间期测定时的走纸速度为100 mm·s<sup>-1</sup>。实验全过程维持动脉血pH于7.35-7.45之间, pO<sub>2</sub> 12.66 kPa以上, 总补液量约500 ml, 手术完毕后稳定10 min开始测量有关指标。

采用通常使用的每8个基础刺激(S<sub>1</sub>)后发放一个额外程序刺激(S<sub>2</sub>)的方法测定右室有效不应期(ERP)。S<sub>1</sub>、S<sub>2</sub>由同一电极(负极)发放, 使用的右室外膜双极电极间的距离为10 mm, 刺激强度为舒张期起搏阈值的两倍, 脉宽2 ms, S<sub>1</sub>-S<sub>2</sub>间期从350 ms开始, 10 ms为步长, 负向扫描测定右室ERP。ERP定义为不引起心室除极的最长S<sub>1</sub>-S<sub>2</sub>间期。

采用串刺激(train stimulation)的方法测定VFT, 致颤电极置于右室心尖外膜(负极), 正极置于腹部皮下; 于16个室上性刺激(右心耳起搏, 间期400 ms)后发放一串致颤刺激, 脉宽4 ms, 间隔10 ms, 并抑制串刺激后的2个室上性起搏刺激。串刺激始于QRS波开始后80 ms处, 止于T波结束点。每次递增1-2

Received 1990 Mar 21

Accepted 1992 Feb 27

mA, 同一强度重复两次。VFT 定义为能诱发室颤的最小刺激强度, 该强度是在示波器上通过测定与致颤电极相串联的一个精密电阻(100 Ω)上的电压降而确定的。输出隔离器恒流输出, 0-50 mA 连续可调(刺激器及其输出隔离器为华南师范大学无线电厂制造)。室颤发生 15 s 后, 使用直流电击在心脏表面直接除颤(除颤能量为 10 J 左右)。除颤后恢复至少 15 min 方进行一次 VFT 等指标的测定。

测定上述 16 个室上性刺激(右心耳刺激)的最后 1 个激动的 QT, QRS 及 SR 间期和动脉血压, 其中 SR 间期为刺激信号 S 到 QRS 波起点间的时限, 作为房室传导时间的一个粗略指标; JT 间期为 QT 间期与 QRS 间期之差, 上述各间期均以 ms 为单位。

统计学处理: 应用上海科技出版社出版的 POMS-200 医学数理统计软件系统, 选用 *t* 检验、方差分析及多元直线回归分析, 所有数据均以  $\bar{x} \pm s$  的方式表示。

**RESULTS**

**1 对血压的作用** iv Pro, Qui 及 Pro+Qui 三组的动脉血压(收缩压与舒张压)均明显降低(Tab 1); Qui 降低收缩压与舒张压的作用均比 Pro 明显( $P < 0.05$  和  $0.01$ ); 两药合用时比单独使用 Pro 或 Qui 时明显( $P < 0.05$ )。

**2 对 VFT 的作用** 预实验表明以不同次间测定值的变异为 6.7%; 基础状态(注药前)之 VFT 平均为  $22.2 \pm 6.7$  mA (范围为 10-30 mA)。Pro 使 VFT 降低 21.4%, Qui 使 VFT 提高 75.5%, 合用时使 VFT 提高 38.7% (Tab

Tab 1. Effects of propafenone iv ( $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), quinidine iv ( $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), and their combination on systolic and diastolic blood pressure (SBP and DBP) in kPa.  $\bar{x} \pm s$ , \*\*\* $P < 0.01$  vs before injection.

Drug	n		Before	After
Pro	7	SBP	$16.9 \pm 1.9$	$14.8 \pm 1.9^{**}$
	7	DBP	$12.4 \pm 1.8$	$11.0 \pm 2.0^{**}$
Qui	7	SBP	$16.2 \pm 1.5$	$12.0 \pm 1.7^{***}$
	7	DBP	$11.8 \pm 1.4$	$7.9 \pm 1.3^{***}$
Pro+Qui	6	SBP	$16.2 \pm 3.0$	$10.4 \pm 1.6^{**}$
	6	DBP	$12.4 \pm 1.8$	$7.8 \pm 1.5^{**}$

Tab 2. Cardiac effects of propafenone iv ( $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), quinidine iv ( $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), and their combination.  $\bar{x} \pm s$ , \*\*\* $P < 0.01$  vs before injection.

	Drug	n	Before	After
VFT (mA)	Pro	7	$24.7 \pm 5.7$	$19.4 \pm 6.3^{***}$
	Qui	7	$19.9 \pm 7.1$	$34.9 \pm 9.5^{**}$
	Pro+Qui	6	$21.8 \pm 7.4$	$30.5 \pm 7.1^{***}$
ERP (ms)	Pro	7	$162.9 \pm 20.6$	$207.1 \pm 28.1^{***}$
	Qui	7	$181.4 \pm 22.7$	$211.4 \pm 36.7^{**}$
	Pro+Qui	6	$176.7 \pm 26.6$	$253.3 \pm 23.4^{***}$
QT (ms)	Pro	7	$232.9 \pm 24.3$	$261.4 \pm 29.9^{**}$
	Qui	7	$242.9 \pm 18.9$	$284.3 \pm 33.1^{***}$
	Pro+Qui	6	$228.3 \pm 22.3$	$296.7 \pm 23.4^{***}$
JT (ms)	Pro	7	$181.4 \pm 20.3$	$200.0 \pm 25.1^{***}$
	Qui	7	$190.0 \pm 15.3$	$221.4 \pm 30.8^{**}$
	Pro+Qui	6	$183.3 \pm 22.5$	$231.7 \pm 22.3^{**}$
QRS (ms)	Pro	7	$51.4 \pm 6.9$	$61.4 \pm 6.9^{**}$
	Qui	7	$52.9 \pm 4.9$	$62.9 \pm 4.9^{**}$
	Pro+Qui	6	$45.0 \pm 5.5$	$65.0 \pm 5.5^{**}$
SR (ms)	Pro	7	$105.7 \pm 7.9$	$127.1 \pm 11.1^{***}$
	Qui	7	$124.3 \pm 9.8$	$162.9 \pm 16.0^{**}$
	Pro+Qui	6	$105.0 \pm 13.8$	$176.7 \pm 37.8^{***}$

2), 但未能达到单独使用 Qui 时的幅度 ( $P < 0.05$ )

**3 对 ERP 的作用** Pro, Qui 及其合用时均明显延长 ERP (Tab 2)。Pro 组与 Qui 组间差异无显著性; 但合用时比单独应用 Pro 或 Qui 时延长 ERP 明显 ( $P < 0.01$ )。

**4 对 QT, JT 及 QRS 间期的作用** 三组之 QT 间期均明显延长 (Tab 2); 虽然 Qui 组比 Pro 组之 QT 间期延长明显, 但两者相差不显著 ( $P > 0.05$ ); 合用时延长 QT 间期比单独使用 Pro 或 Qui 时更明显 ( $P < 0.01$ )。

三组之 JT 间期均明显延长 (Tab 2); 合用时比单独使用 Pro 时明显延长 JT 间期 ( $P < 0.01$ )。虽然合用时延长 JT 间期比单独使用 Qui 时明显, Qui 组亦比 Pro 组更明显, 但两者相差不显著 ( $P > 0.05$ )。

三组之 QRS 间期均明显增宽 (Tab 2); 合用时具有相加作用。

**5 对 SR 间期的作用** 三组之 SR 间期

均明显延长(Tab 2);合用时比单独使用 Pro 或 Qui 时 SR 间期延长明显( $P < 0.01$ ),但 Pro 与 Qui 组间差异不显著( $P > 0.05$ ).

**6 VFT 变化与 ERP 及 SR 间期变化间的关系** 多元直线回归分析结果表明三组之 VFT 变化与 ERP 及 SR 间期变化间的相关系数及偏回归系数均无显著性意义( $P > 0.05$ ),两者变化间无相关关系,即 VFT 之变化是不依赖于 ERP 及 SR 间期之变化而独立存在的.

## DISCUSSION

本实验表明 Qui 可使血压明显下降,与早年报道<sup>[4]</sup>相符,已有报道 Pro  $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  iv 对清醒犬血压无影响<sup>[5]</sup>,故本研究 Pro 致血压下降除与药物负性肌力作用有关外,麻醉与开胸等亦有影响.

Pro 延长心脏各部分传导时间<sup>[9]</sup>,Qui 延长 PR, QT, QRS 间期和心室 ERP 的作用亦已被充分确定. 本实验结果与上述结果相符,不同的是,本实验应用的 Pro 剂量除明显延长传导时间外,心室 ERP 及 QT, JT 间期亦显著延长;而本实验的 Qui 剂量明显延长 ERP, QT, JT 间期外,亦明显延长传导时间. 这与 Harrison 根据  $I_A$  与  $I_C$  AAA 两者的不应期和传导性不同反应加以分类的观点<sup>[10]</sup>略有不同. 文献已有报道 iv Pro  $1-2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  不能有效控制对常规 AAA 耐药的持续性室速<sup>[11]</sup>. 故本实验 Pro 剂量定为  $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ .

VFT 现已广泛地应用于评价 AAA 的抗心律失常特性. VFT 的测定可在同一对照系统内进行,有利于研究单一因素对心室易颤性的影响<sup>[5,6]</sup>. 本实验显示 Pro 轻度降低犬之 VFT, Pro 可提高兔及豚鼠 VFT<sup>[7]</sup>. 由于犬的生理状态更接近人类,故本实验结果具有较大的临床价值. 本实验表明 Qui 可提高 VFT,与 Wegria 的观察结果<sup>[4]</sup>一致. 文献对 Qui 对犬的 VFT 效应尚不一致. 我们对实验条件与影响因素已严加控制,基础实验时犬的 VFT 值

与文献报道者<sup>[8]</sup>极为相似,因此,本研究的方法及结果应是可信的.

从电生理学和药理学的观点来看,AAA 中的  $I_A$  与  $I_C$  类合用似乎缺乏合理性<sup>[10]</sup>. 相反,可能发生药物致心律失常作用. 文献报道 Qui 与 Pro 合用会增强抗心律失常作用<sup>[12]</sup>. 本实验结果表明 Qui 可阻遏 Pro 引起的 VFT 降低,提高心室肌电稳定性,从而兼备了抗异位搏动与抗颤动的双重作用.

## REFERENCES

- 1 Anderson JL. Antifibrillatory versus antiectopic therapy. *Am J Cardiol* 1984; 54: 7A-13A.
- 2 Bacaner MB. Quantitative comparison of bretylium with other antifibrillatory drugs. *Am J Cardiol* 1968; 21: 504-12.
- 3 Inoue H, Toda I, Nozaki A, Matsuo H, Sugimoto T. Effects of bretylium tosylate on inhomogeneity of refractoriness and ventricular fibrillation threshold in canine hearts with quinidine induced long QT interval. *Cardiovasc Res* 1985; 19: 655-60.
- 4 Wegria R, Nickerson ND. The effects of papaverine and quinidine on the fibrillation threshold of the mammalian ventricles. *J Pharmacol Exp Ther* 1942; 75: 50-7.
- 5 Karagueuzian HS, Fujimoto T, Katoh T, Peter T, McCullen A, Mandel WJ. Suppression of ventricular arrhythmias by propafenone, a new antiarrhythmic agent, during acute myocardial infarction in the conscious dog. A comparative study with lidocaine. *Circulation* 1982; 66: 1190-8.
- 6 Nanas JN, Kratos AC. Relative effects of propranolol and timolol on ventricular fibrillation threshold and hemodynamics in the dog. *Am Heart J* 1986; 111: 1094-100.
- 7 Xu YQ, Lin YM, Mei YA, Gao RB, Xu JM. Electrophysiological effects of propafenone on fast response action potential of papillary muscle of guinea pig. *Acta Pharmacol Sin* 1985; 6: 251-4.
- 8 Moore EN, Spear JF. Ventricular fibrillation threshold. Its physiological and pharmacological importance. *Arch Intern Med* 1975; 135: 446-53.
- 9 Shen EN, Sung RJ, Morady F, Schwartz AB, Scheinman MM, DiCarlo L. Electrophysiologic and hemodynamic effects of intravenous propafenone in patients with recurrent ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3: 1291-7.
- 10 Harrison DC. Antiarrhythmic drug classification: new science and practical applications. *Am J Cardiol* 1985; 56: 185-7.
- 11 Doherty JU, Waxman HL, Kienle MG, Cassidy DM,

Marchlinski FE, Buxton AE. Limited role of intravenous propafenone hydrochloride in the treatment of sustained ventricular tachycardia, electrophysiologic effects and results of programmed ventricular stimulation. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4 : 378-81.

12 Klein RC, Huang SK, Marcus FI, Horwitz L, Fenster PE, Rushforth N, *et al.* Enhanced antiarrhythmic efficacy of propafenone when used in combination with procainamide or quinidine. *Am Heart J* 1987, 114 : 551-8.

BIBLID: ISSN 0253-9756 中国药理学报 *Acta Pharmacologica Sinica* 1992 Jul; 13 (4) : 367-370

367-370

## 酮替芬对人血中性粒细胞呼吸爆发和细胞内游离钙离子的影响<sup>1</sup>

辛小华、卞如濂 (浙江医科大学药理教研室, 杭州 310006, 中国)

**Effects of ketotifen on human neutrophil respiratory burst and intracellular free calcium**

XIN Xiao-Hua, BIAN Ru-Lian  
(Department of Pharmacology, Zhejiang Medical University, Hangzhou 310006, China)

**ABSTRACT** The stimulatory effect of FMLP  $5 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , OAG  $25 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$  and calcimycin  $10 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$  on luminol-dependent chemiluminescence (CL) was observed in human neutrophils (Neu). The rest level of Neu intracellular free calcium ( $[\text{Ca}]_i$ ) measured by  $\text{Ca}^{2+}$ -sensitive probe Quin 2/AM was calculated to be  $200 \pm 19 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ . By the addition of FMLP  $0.1 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$  or calcimycin  $0.5 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , the peak  $[\text{Ca}]_i$  increased to  $769 \pm 104 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$  and  $953 \pm 53 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , respectively. Ketotifen ( $50\text{--}300 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) inhibited Neu CL in a dose-dependent manner with activator FMLP. Inhibition was also seen when Neu CL was activated by calcimycin and OAG, respectively. However, ketotifen did not inhibit Neu  $[\text{Ca}]_i$  increment activated by FMLP and calcimycin.

**KEY WORDS** ketotifen; neutrophils; luminescence; luminol; calcium; calcimycin; *N*-formylmethionine leucyl-phenylalanine

**提要** 以鲁米诺为化学发光剂测定人血中性粒细胞 (Neu)呼吸爆发能力表明, FMLP, calcimycin 和

OAG 激活 Neu 形成化学发光。Quin 2 为荧光探针测得 FMLP 和 calcimycin 攻击 Neu 引起细胞内  $[\text{Ca}]_i$  升高分别达  $769 \pm 104 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $953 \pm 53 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。Ket 抑制 FMLP 激活的 Neu 化学发光呈剂量依赖性。Ket 对 calcimycin 和 OAG 激活的 Neu 化学发光也有明显的抑制作用。但 Ket 不抑制 FMLP, calcimycin 攻击的  $[\text{Ca}]_i$  升高。

**关键词** 酮替芬; 中性粒细胞; 发光; 鲁米诺; 钙; 钙西霉素; *N*-甲酰甲硫氨酸亮氨酸基苯丙氨酸

酮替芬(ketotifen, Ket)是预防过敏性哮喘发作的有效药物<sup>(1)</sup>。但关于 Ket 的作用机制目前尚未完全明确。中性粒细胞(neutrophil, Neu)的激活与气道高反应性密切相关<sup>(2-4)</sup>。本实验取人外周血 Neu 为研究对象, 观察 Ket 对 Neu 激活剂 FMLP, OAG 和 calcimycin 激活的呼吸爆发和胞浆内游离钙离子  $[\text{Ca}]_i$  的作用, 探索 Ket 的抗过敏作用机制。

### MATERIALS AND METHODS

FMLP (*N*-formylmethionine leucyl-phenylalanine), calcimycin ( $\text{Ca}^{2+}$  ionophore), OAG (1,2-oleoyl-acetyl-glycerol), Quin 2/AM 均系美国 Sigma 产品, 鲁米诺 (luminol, 德国 Merck-Schuchardt 药厂), 右旋糖酐(dextran T-500, 瑞典 Pharmacia), HEPES(德国 Merck), Hypaque-Ficoll 白细胞分离液(sp gr =  $1.077 \pm 0.002$ , 中科院上海细胞所), 牛血清白蛋白(BSA, 中科院上海生化所), 酮替芬(上海第十六制药厂), 液闪仪(美国 PACKARD

Received 1990 Oct 29

Accepted 1991 Dec 6

<sup>1</sup> Project supported by the National Natural Science Foundation of China, № 3861201