

## 胺碘酮对阈下电刺激引起的心室不应期的影响

R965.2

邱汉婴, 毛焕元<sup>1</sup>, 李迪俊 (汕头大学医学院附属第一医院心血管病研究室, 汕头515041, 中国)

## Effects of amiodarone on ventricular refractory period caused by subthreshold electric stimulation

QIU Han-Ying, MAO Huan-Yuan<sup>1</sup>, LI Di-Jun (Cardiovascular Division, First Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, Shantou 515041, China)

**ABSTRACT** Effects of amiodarone (Ami) 25 mg·kg<sup>-1</sup> iv on ventricular refractory period caused by subthreshold single or train stimulations were studied in rabbits. Before Ami iv, the refractory period was prolonged by S<sub>1</sub>-S<sub>i</sub> (P<0.05, P<0.01) and by S<sub>i</sub>(S<sub>i</sub>)-S<sub>2</sub> which was intercalated to S<sub>1</sub>-S<sub>2</sub> interval [S<sub>1</sub>-S<sub>i</sub>(S<sub>i</sub>)-S<sub>2</sub> methods]. After Ami iv, the refractory period was shortened by S<sub>1</sub>-S<sub>i</sub> (50 ms, 330 Hz, 6 V) (P<0.01) and minimal inhibitory voltage of S<sub>i</sub> was higher than that of pre-medication in different S<sub>i</sub>-S<sub>2</sub> intervals (20, 25 ms). These results suggested Ami may change the mode of terminating tachycardia by electric stimulation.

**KEY WORDS** amiodarone; electric stimulation; ventricular refractory period

**摘要** 胺碘酮(Ami) 25 mg·kg<sup>-1</sup> iv对 S<sub>1</sub>-S<sub>i</sub>和 S<sub>i</sub>-S<sub>i</sub>(S<sub>i</sub>)-S<sub>2</sub>法引起的兔心室不应期的影响观察表明: 使用 S<sub>i</sub>-S<sub>i</sub>法使不应期延长; Ami iv后, 在高电压 S<sub>i</sub>(50 ms, 330 Hz, 6 V), 可出现不应期缩短。另外, 使用 S<sub>1</sub>-S<sub>i</sub>-S<sub>2</sub>法, 当 S<sub>i</sub>-S<sub>2</sub>间期等于20, 25 ms时, S<sub>i</sub>的最小抑制电压值高于用药前水平(P<0.05)。从

上述结果推测, Ami可改变电刺激终止心动过速的方式。

**关键词** 胺碘酮; 电刺激; 心室不应期

阈下单个和串刺激(subthreshold single and train stimulations, S<sub>i</sub> and S<sub>i</sub>)能延长受刺激局部的心脏不应期, 终止室上性和室性心动过速<sup>[1-4]</sup>。使用普鲁卡因酰胺可使原来靠阈下刺激终止室速, 转变为靠阈上刺激终止室速<sup>[5]</sup>, 这可能与使用普鲁卡因酰胺, 阈下刺激引起的不应期延长量较大有关<sup>[2]</sup>, 但有关胺碘酮(amiodarone, Ami)对阈下电刺激引起的心室不应期的影响如何, 未见文献报道。本文利用兔模型, 采用阈下电刺激心脏的电生理测定技术, 观察 Ami的这种作用。

## MATERIALS AND METHODS

**兔模型制备** 兔12只, ♀♂不拘, 体重2.3±0.5 kg。按开胸法<sup>[6]</sup>制备兔模型, 用药前测定各项指标, 随后静注 Ami 25 mg·kg<sup>-1</sup>(法国 Labaz 药厂出品, 每支含量50 mg·3 ml<sup>-1</sup>, 用生理盐水稀释1倍), 于4 min内注完, 用药20 min后重复测定各项指标。

**阈下串刺激(S<sub>1</sub>-S<sub>i</sub>)法对心室不应期影响** 设置心室起搏周期 S<sub>1</sub>-S<sub>i</sub>间期为200 ms, S<sub>1</sub>-S<sub>2</sub>起始间期为200 ms。采用程控期前刺激法<sup>[7]</sup>测定 S<sub>1</sub>-S<sub>2</sub>法不应期及其强度间期关系(作为对照)。随后, 脉冲频率固定为200 Hz, 持续时间分别为25, 50, 100 ms和脉冲持续时间固定为50 ms, 频率分别为100 Hz, 330 Hz的 S<sub>i</sub>代替 S<sub>1</sub>-S<sub>2</sub>法中的 S<sub>2</sub>, 按 S<sub>1</sub>-S<sub>i</sub>法<sup>[2]</sup>观察换用 S<sub>i</sub>后不应期变化及其强度间期关系。S<sub>1</sub>与 S<sub>i</sub>中第1个脉冲起始间期为150 ms。S<sub>1</sub>-S<sub>i</sub>法不应期按程控期前刺激法<sup>[8]</sup>判定。

**阈下单个刺激(S<sub>1</sub>-S<sub>i</sub>-S<sub>2</sub>)法心室抑制强度间期关系测定及对心室不应期影响** 测定按 A, B 两种方

Received 1992-05-05

Accepted 1994-04-09

<sup>1</sup> Institute of Cardiovascular Diseases, Tongji Medical University, Wuhan 430022, China.

法进行。A法,按 $S_1-S_1-S_2$ 法<sup>[9]</sup>进行。在 $S_1-S_2$ 间期中加发 $S_1$ ,将 $S_1-S_1$ 间期固定为 $ERP-5\text{ ms}$ , $S_1-S_2$ 的起始间期为 $ERP+5\text{ ms}$ ,之后将 $S_1-S_2$ 间期依次递增(即心室不应期延长,此时 $S_1-S_2$ 间期亦递增)。B法,按 $S_1-S_1-S_2$ 法<sup>[10]</sup>进行。在 $S_1-S_2$ 间期中加发 $S_1$ ,将 $S_1-S_2$ 间期固定为 $ERP+5\text{ ms}$ , $S_1-S_1$ 起始间期为 $ERP-5\text{ ms}$ ,之后将 $S_1-S_1$ 间期依次递减( $S_1-S_2$ 间期递增)。在A,B测定法中,观察 $S_1$ 强度与 $S_2$ 引起的心室去极被 $S_1$ 抑制(心室抑制)时的 $S_1-S_2$ 间期关系(心室抑制强度间期关系)。另外,在A法中,同时观察 $S_1$ 强度与 $S_1-S_2$ 间期(心室不应期)延长关系。

**阈下串刺激( $S_1-S_1-S_2$ )法对心室不应期影响**

按 $S_1-S_1-S_2$ 法<sup>[10]</sup>顺序发放 $S_1-S_1-S_2$ 刺激。其中, $S_1$ 与 $S_1$ 中第1个脉冲间期固定为 $80\text{ ms}$ , $S_1$ 脉冲发放到 $S_2$ 发放前 $1\text{ ms}$ 停止, $S_1-S_2$ 间期起始为 $ERP+5\text{ ms}$ , $S_1$ 脉冲频率为 $200\text{ Hz}$ ,观察在 $S_1-S_2$ 间期中加用 $S_1$ 对心室不应期( $S_1-S_2$ 间期)的延长作用。

实验结果用配对 $t$ 检验处理。

**RESULTS**

**Ami 对  $S_1-S_1$  法引起的心室不应期的影响** Ami iv 前,使用 $S_1-S_1$ 法使不应期延长。Ami iv 后,在低电压 $S_1(25, 50, 100\text{ ms}; 100,$

$330\text{ Hz}; 4\text{ V})$ ,使用 $S_1-S_1$ 法亦使不应期延长;但在高电压 $S_1(50\text{ ms}, 330\text{ Hz}, 6\text{ V})$ ,使用 $S_1-S_1$ 法使不应期缩短。另Ami iv使 $S_1-S_2$ 及 $S_1-S_1$ 法不应期均延长(Tab 1)。

**Ami 对  $S_1-S_1-S_2$  法测定的心室抑制强度间期关系及  $S_1-S_1(S_1)-S_2$  法引起的心室不应期的影响** 用药前后,使用 $S_1-S_1-S_2$ 法(A,B法)测定心室抑制强度间期关系发现(Fig 1),随 $S_1-S_2$ 间期增宽,抑制 $S_2$ 引起的心室去极所需 $S_1$ 的最小抑制电压均增高( $P<0.01$ ),Ami iv 后,在 $S_1-S_2$ 间期为 $20, 25\text{ ms}$ 时(B法), $S_1$ 的最小抑制电压高于用药前( $P<0.05$ )。另外,Ami iv 前,使用 $S_1-S_1(S_1)-S_2$ 法使不应期延长,且不应期延长程度,随 $S_1(S_1)$ 电压增加而进一步延长[ $S_1$ 从 $2.5\pm 0.8\text{ V}$ 增至 $7.3\pm 1.6\text{ V}$  ( $P<0.01$ ); $S_1-S_1-S_2$ 法(A法)不应期从 $(116\pm 14)+10\text{ ms}$ 延长到 $(116\pm 14)+25\text{ ms}$  ( $P<0.01, n=7$ ) (Fig 1)。 $S_1$ 从 $0.7\pm 0.4\text{ V}$ 增至 $1.5\pm 0.4\text{ V}$  ( $P<0.01$ ); $S_1-S_1-S_2$ 法不应期从 $114\pm 19\text{ ms}$ 延长到 $167\pm 23\text{ ms}$  ( $P<0.01, n=10$ )]。Ami iv 后, $S_1-S_2$ 法不应期延长,用 $S_1-S_1(S_1)-S_2$ 法使不应

**Tab 1. Stimulation strength-refractory interval relationship measured by  $S_1-S_2$  and  $S_1-S_1$  methods before and after amiodarone  $25\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  iv in rabbit ventricle.  $n=12, \bar{x}\pm s$ .  
\* $P>0.05$ , <sup>b</sup> $P<0.05$ , <sup>c</sup> $P<0.01$  vs  $S_1-S_2$  method; <sup>d</sup> $P<0.01$  vs control.**

	Stimulation strength/V	$S_1-S_2$ method	Refractory interval/ms				
			$S_1-S_1$ method, $S_1(200\text{ Hz})$			$S_1-S_1$ method, $S_1(50\text{ ms})$	
			25 ms	50 ms	100 ms	100 Hz	330 Hz
Control	2	$119\pm 14$	$154\pm 16^c$	$142\pm 11^c$	$158\pm 14^c$	$139\pm 12^c$	$160\pm 27^c$
	3	$115\pm 10$	$139\pm 18^c$	$131\pm 10^c$	$148\pm 16^c$	$133\pm 13^c$	$124\pm 15^b$
	4	$110\pm 9$	$131\pm 15^c$	$124\pm 12^f$	$139\pm 18^c$	$132\pm 12^c$	$120\pm 13^b$
	5	$108\pm 10$	$125\pm 14^c$	$118\pm 12^c$	$125\pm 18^c$	$128\pm 11^c$	$116\pm 13^b$
	6	$107\pm 10$	$121\pm 16^c$	$113\pm 14^a$	$120\pm 15^c$	$124\pm 14^c$	$111\pm 15^a$
	Amiodarone	2	$166\pm 12^f$	$196\pm 6^{cf}$	$199\pm 3^{cf}$	$199\pm 3^{cf}$	$198\pm 6^{cf}$
	3	$158\pm 16^f$	$189\pm 12^{cf}$	$199\pm 2^{cf}$	$193\pm 8^{cf}$	$193\pm 7^{cf}$	$179\pm 17^{cf}$
	4	$155\pm 16^f$	$177\pm 14^{cf}$	$190\pm 10^{cf}$	$184\pm 11^{cf}$	$184\pm 11^{cf}$	$168\pm 12^{cf}$
	5	$151\pm 16^f$	$161\pm 14^{bf}$	$155\pm 11^{af}$	$160\pm 11^{bf}$	$177\pm 12^{cf}$	$151\pm 15^{cf}$
	6	$150\pm 15^f$	$148\pm 10^{af}$	$143\pm 9^{af}$	$143\pm 11^{af}$	$164\pm 12^{bf}$	$134\pm 9^{cf}$

期进一步延长,且不应期延长程度,仍随 $S_1$ ( $S_1$ )电压增加而更进一步延长[ $S_1$ 从 $3.1 \pm 2.5$  V增至 $7.8 \pm 2.4$  V ( $P < 0.01$ );  $S_1-S_2$ 法(A法)不应期从 $(157 \pm 14) + 10$  ms延长到 $(157 \pm 14) + 25$  ms ( $P < 0.01$ ,  $n=7$ ) (Fig 1).  $S_1$ 从 $1.1 \pm 0.5$  V增至 $1.8 \pm 0.5$  V ( $P < 0.05$ );  $S_1-S_2$ 法不应期从 $170 \pm 15$  ms延长到 $193 \pm 14$  ms ( $P < 0.01$ ,  $n=10$ )].

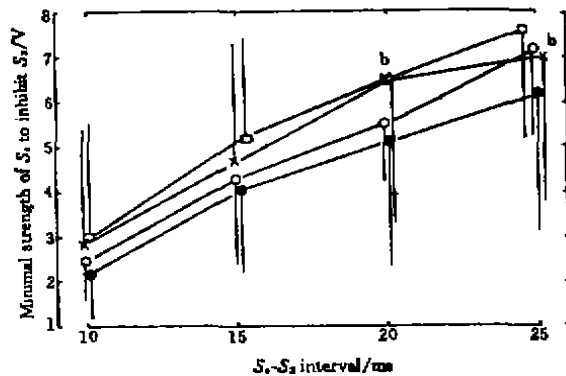


Fig 1. Effect of amiodarone (Ami)  $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  iv on rabbit ventricular inhibition strength-interval measured by subthreshold conditioning single stimulation ( $S_1$ ) methods (A and B methods). Pre-medication (A method  $\circ$ , and B method  $\bullet$ ), Ami iv (A method  $\square$ , and B method  $\times$ ).  $n=7$ ,  $\bar{x} \pm s$ .  $^b P < 0.05$  vs pre-medication (B method).

## DISCUSSION

使用 $S_1-S_2$ 法使不应期延长的可能机制是, $S_1$ 的前半部分脉冲(落于 $S_1-S_2$ 法不应期中)对其后半部分脉冲(落于 $S_1-S_2$ 法不应期之后)产生了电紧张性抑制作用所致。此结果与文献报道的低电流强度的 $S_1$ 引起心室不应期延长,高电流强度的 $S_1$ 引起心室不应期缩短之结果<sup>[2]</sup>不完全相符。这可能跟兔与人心室对 $S_1$ 作用的反应性、心室壁插入电极法与心内导管法及选用的 $S_1$ 刺激参数不同有关。另在Ami iv后,在较高电压强度 $S_1$ ,使用 $S_1-S_2$ 法使心室不应期缩短,其原因可能与使用

Ami后出现的电紧张性电位或阈下离子流的时间总和有关<sup>[2]</sup>。在Ami iv后,某些 $S_1-S_2$ 间期的 $S_2$ 抑制电压高于给药前水平,这可能为Ami与利多卡因类似,能通过减小阈下刺激引起的局部膜电位反应,使更少的内向离子流失活,减轻阈下刺激的心室抑制效应<sup>[7]</sup>。从本研究结果推断,Ami可改变电刺激终止心动过速的方式。

## REFERENCES

- 1 Tamargo J, Moe B, Moe GK. Interaction of sequential stimuli applied during the relative refractory period in relation to determination of fibrillation threshold in the canine ventricle. *Circ Res* 1975; **37**: 534-41.
- 2 Swerdlow CD, Liem LB, Franz MR. Summation and inhibition by ultrarapid train pacing in the human ventricle. *Circulation* 1987; **76**: 1101-9.
- 3 Gang ES, Peter T, Nalos PC, Meesmann M, Karagueuzian HS, Mandel WT, et al. Subthreshold atrial pacing in patients with a left-sided accessory pathway: a effective new method for terminating reciprocating tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1988; **11**: 515-21.
- 4 Shenasa M, Cardinal R, Kus T, Savard P, Fromer M, Page P. Termination of sustained ventricular tachycardia by ultrarapid subthreshold stimulation in humans. *Circulation* 1988; **78**: 1135-43.
- 5 Ruffey R, Friday KJ, Southworth WF. Termination of ventricular tachycardia by single extrastimulation during the ventricular effective refractory period. *Circulation* 1983; **67**: 457-9.
- 6 Qiu HY, Mao HY, Cao LS, Li DJ. Experimental study of spatial limitation of ventricular inhibition by subthreshold conditioning stimulation in the rabbit. *Chin J Pathophysiol* 1993; **9**: 140-3.
- 7 Skale BT, Kallok MJ, Prystowsky EN, Gill MR, Zipes DP. Inhibition of premature ventricular extrastimuli by subthreshold conditioning stimuli. *J Am Coll Cardiol* 1985; **6**: 133-40.
- 8 Fisher JD, Ostrow E, Kim SG, Matos JA. Ultrarapid single-capture train stimulation of termination of ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1983; **51**: 1334-8.
- 9 Windle JR, Miles WM, Zipes DP, Prystowsky EN. Subthreshold conditioning stimuli prolong human ventricular refractoriness. *Am J Cardiol* 1986; **57**: 381-6.
- 10 Prystowsky EN, Zipes DP. Inhibition in the human heart. *Circulation* 1983; **68**: 707-13.