

槐胺对猫心室纤颤阈值和不应期离散的影响

程晓曙、龙怡道、姚陆远、罗伟、吴清华、肖鲁闽、张景明

(江西医学院第二附属医院心血管病研究室, 南昌 330006)

提要 心肌缺血或梗塞时, 心室纤颤阈值(VFT)下降与不应期离散(DR)增大呈负相关; 槐胺可提高正常和缺血心肌 VFT, 减少程控电刺激诱发的室性心律失常, 减少自发性心室颤动(VF)的发生。其机理与其延长有效不应期(ERP), 减小 DR, 缩小心肌梗塞(MI)范围有关; 猫的 MI 模型适合于研究 MI 后心室易颤性。

关键词 槐胺; 心肌梗塞; 心律失常; 心室纤颤

槐胺(sophoramine, Sop)又名西豆根丙碱, 系从豆科槐属植物苦豆子(*Sophora alopecuroides* L)中提取的生物碱之一。Sop有加强离体豚鼠乳头状肌的收缩力⁽¹⁾, 抑制中枢神经系统等作用。但 Sop 抗心律失常的作用尚未见报道。本文在麻醉猫急、慢性心肌梗塞(MI)模型中研究 Sop 的抗心律失常作用及可能机理, 探讨心室易颤性与不应期离散(DR)的关系。

方法与步骤

急性实验 猫 12 只, 体重 $2.5 \pm SD 0.3$ kg, ♀♂兼用。α-氯醛糖 70 mg/kg ip 麻醉, 气管插管, 人工呼吸, 维持 pH 7.4-7.5; PO_2 9.3-10.3 kPa; Pco_2 2.0-3.0 kPa。用热垫维持肛温 36.5-38.5°C。左股动脉插管测血压和采血样, 左股静脉插管输液维持血压于 10.7-18.7 kPa, 并作为给药途径。开胸暴露心脏, 切开心包作悬床, 在冠状动脉左前降支(LAD)起始点下约 1.0 cm 处环以丝线。在紧邻(缺血区)和远离(非缺血区)LAD 的左室区域各插入 3 个单极电极, 经右股静脉插入双极起搏导管(极距 1.0 cm)固定于右室尖部作为起搏和致颤电极, 导管位置由心内电极记录的

右室波型证实。iv 0.5%美兰以区别正常和缺血心肌⁽²⁾。用 FD-1 型多功能程控刺激仪, 通过电流放大器使输出电流 0-100 mA 可调, 心室起搏周长(S_1) 280-300 ms, 额外刺激(S_2) 脉宽 2 ms, 电流强度为两倍舒张期阈值, S_2 依次施加于左室 6 个地点, 在每 8 个基础心室起搏驱动后引入, 以 10 ms 的梯度递减, 从舒张晚期开始扫描以测定不应期。将不能引起扩播性心室反应的最长 S_1 - S_2 间期定为 ERP。在右室尖部通过双极起搏导管电极, 按序贯性 R/T 刺激法测 VFT⁽³⁾。在诱发 VF 后 30 s 内除颤。用体表心电图标准 II 导联记录 VF 和 ERP 反应。纸速 50 mm/s。实验时先测基础 VFT 和 ERP, 实验组 6 只猫 iv Sop 2 mg/kg, 5 min 后测 VFT 和 ERP, 然后阻断 LAD, 分别在阻断后 5, 30, 60 及 90 min 测 VFT 和 ERP。对照组 6 只猫除将 Sop 改为等量 NS 外, 其方法、步骤同上。将插入左室 6 个电极处所测两区(缺血区和非缺血区)间 ERP 的最大差值定为 DR⁽⁴⁾。VFT 用绝对数和占对照值的 % 两者表示。

慢性实验 猫 15 只, ♀♂兼用, 体重 3.0 ± 0.5 kg, 随机等分为: 假手术对照组(A组); 阻断 LAD 对照组(B组); 治疗组(C组)。全部猫均用氯胺酮麻醉(先 im 10 mg/kg, 后 iv 2.5 mg/kg), 气管插管, 人工呼吸, iv 青霉素 80 IU。在无菌条件下开胸, 切开心包, 分离 LAD, 除 A 组外, 其余猫均在 LAD 起始点下约 1.0 cm 处完全持久地阻断 LAD。见局部心肌青紫及运动异常后, C 组 iv Sop 2.5 mg/kg, A 组和 B 组 iv 等量 NS, 关闭胸腔, 给予第二剂青霉素。对猫进行常规术后护理, 使之康复。术后当天 C 组 im Sop 2.5 mg/kg bid, A 组和 B 组 iv 等量 NS。10 d 后, 按

前述急性实验方法麻醉, 开胸, 分离心脏, 在左室梗塞区和非梗塞区分别插入 3 个单极电极, 经右股静脉插入双极导管固定于右室尖部, 测 VFT 和 ERP。并按下述方法诱发心律失常: 先测定 ERP, 然后将 S_2 放在 ERP 外 20 ms 处, 在 S_2 后 200 ms 处引入第二个额外刺激(S_3), 同样扫描。引入两个额外刺激无反应或诱发了持久性室性心动过速(15 个以上同一形态的 QRS 波群)或 VF(持续 15 s 以上)即可终止试验。3 个以上的心室搏动, 在 15 次搏动内自动停止者, 定为非持久性室性心动过速(NSVT)。诱发点定在右室尖部(正常区)、左室前壁(梗塞区)、左室后壁(正常区)。所有诱发心律失常的试验均重复一次, 以证实其可重复性。试验后, 将猫处死, 取心, 切除右心室和左右心房, 称左室重。从心尖开始与 LAD 垂直方向将左室切成 2-3 mm 厚的肌片, 浸于硝基四氮唑蓝(N-BT)中染色 30 min⁽⁶⁾。剪下梗塞区心肌组织, 称重, 即: 心肌梗塞范围 = 缺血区重/左室重 $\times 100\%$ 。

Sop 由宁夏盐池制药厂提取, 黄色结晶, 由我院制剂室制成 Sop 10 mg/2 ml 针剂。

结 果

急性实验 对照组在 LAD 阻断前测得的基础 ERP, DR, VFT 和 iv NS 后测得的上述参数无显著差别(表 1)。LAD 阻断后 5 min 内, VFT 下降($81 \pm 12\%$, $p < 0.01$)。非缺血区心肌 ERP (183 ± 17 ms) 与基础值(179 ± 15 ms)比较 $p > 0.05$ 。但缺血区心肌 ERP 在某些点延长, 某些点缩短, 从而使 DR 明显增大(阻断前 12 ± 4 ms, 阻断后 5 min 70 ± 23 ms, $p < 0.01$)。在持续阻断 90 min 内, VFT 和 DR 呈负相关(图 1 A, $r = -0.78$; $p < 0.01$)。6 只猫中 4 只在阻断后 5 min 内发生自发性 VF, 需要电击除颤。实验组在 iv Sop 5 min 后, VFT 升高, ERP 延长, 但 DR 变化不大(表 1)。与对照组相比, 实验组在 LAD 阻断后, VFT 下降和 DR 增大的幅度明显减小。阻断后

5 min 内, 两组 VFT 的下降值分别为 81 ± 12 和 $31 \pm 14\%$ (两组比较 $p < 0.01$); 两组 DR 分别为 70 ± 23 和 22 ± 10 ms ($p < 0.01$)。实验组在 LAD 阻断 90 min 内, VFT 和 DR 仍呈负相关(图 1 B, $r = -0.55$; $p < 0.01$)。在阻断后 5 min 内, 仅 1 只猫发生自发性 VF。

Tab 1. Effective refractory periods (ERP), ventricular fibrillation thresholds (VFT) and dispersion of refractoriness (DR) before and after iv sophoramine (Sop, 2 mg/kg). Measurements were made before coronary artery occlusion. $n = 6$, $\bar{x} \pm SD$. * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$ vs control.

		Control	Post Sop
ERP(ms)	NS	179 ± 15	$180 \pm 16^*$
	Sop	159 ± 24	$186 \pm 23^{***}$
VFT(mA)	NS	48 ± 5	$47 \pm 6^*$
	Sop	39 ± 7	$46 \pm 4^{**}$
DR(ms)	NS	12 ± 4	$13 \pm 5^*$
	Sop	12 ± 8	$12 \pm 4^*$

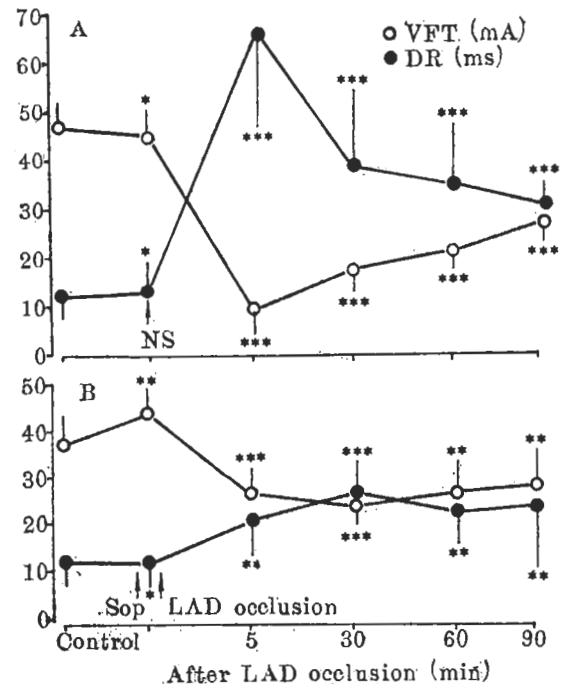


Fig 1. VFT and DR before and during left anterior descending coronary (LAD) occlusion in untreated cats (A) and cats pretreated with iv sophoramine (2 mg/kg) (B). $n = 6$. * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$ vs control.

慢性实验 各组 VFT 和 DR 值见图 2。MI 使 DR 增大, VFT 下降。用 Sop 治疗组, VFT 下降和 DR 增大的幅度减小。A 组仅 1 只猫在 1 个诱发点诱发了 VF, 而 B 组 5 只猫在 14 个诱发点诱发了心律失常 ($p < 0.01$)。C 组 5 只猫中 3 只在 3 个诱发点诱发出心律失常 (与 A 组比 $p > 0.05$, 与 B 组比 $p < 0.01$, χ^2 检验)。3 组猫 MI 范围及体重等资料综合于表 2。结果表明: B 组 MI 范围占左室 $21.0 \pm 1.5\%$, C 组 MI 范围占左室 $8.9 \pm 2.2\%$, 两组差异显著。

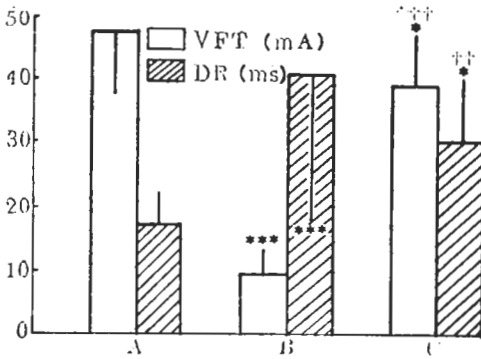


Fig 2. Effects of Sop (iv 2.5 mg/kg immediately after LAD occlusion, then im 2.5 mg/kg bid for 10 d) on VFT and DR in chronic experiment. * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$ vs group A; † $p > 0.05$, †† $p < 0.05$, ††† $p < 0.01$ vs group B. A, B, C the same as Tab 2.

Tab 2. The effects of Sop on myocardial infarction (MI) of cats. $n = 5$, $\bar{x} \pm SD$. * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$ vs group B. A = sham-operated controls, B = LAD permanently occluded controls, C = treated with Sop, LV = left ventricle.

	Body weight (kg)	LV weight (g)	MI weight (g)	MI size (%)
A	3.0 ± 0.8	6.8 ± 1.3	0	0
B	2.8 ± 0.6	6.8 ± 1.3	1.4 ± 0.4	21.0 ± 1.5
C	3.1 ± 0.4	7.4 ± 0.9	0.66 ± 0.17	8.9 ± 2.2

DR 与心室易颤性 DR 对室性快速型心律失常发生的重要性已被许多研究证实⁽⁶⁾。然而,在 MI 时,DR 和 VFT 的确切关系了解尚少。我们的结果提示:急性心肌缺血时,DR 和 VFT 呈负相关,慢性 MI 时,DR 增大与 VFT 降低及程控电刺激易在多个点诱发心律失常一致。尽管 VFT 是反映心肌电稳定性的一项可靠指标,但在临床上直接测定 VFT 的危险较大,而用程控电刺激诱发 NSVT 等间接测定心室易颤性,既不敏感亦无特异性⁽⁷⁾。因此,测量 DR 不失为临床上评价 MI 后心室易颤性,筛选预防心脏性猝死(SCD)药物的一种方法。

Sop 的抗心律失常作用 化学结构与 Sop 相似的槐果碱和槐定碱具有抗心律失常作用⁽⁸⁻⁹⁾,本室以往研究曾发现 Sop 可提高犬 VFT。然而 Sop 抗心律失常的机理不明。本实验表明, Sop 提高猫 VFT,减少电刺激诱发的心律失常,减少自发性 VF 发生的机理与其延长 ERP,减小 DR,使心肌复极均一化,从而消除折返激动有关。Sop 尚可缩小 MI 范围,MI 面积大小与 VFT 高低呈负相关⁽¹⁰⁾。故推测, Sop 降低心室易颤性的机理也与缩小 MI 范围有关。

关于慢性 MI 模型 具有特异性并可预期心律失常易诱发性的慢性 MI 模型是研究防治 SCD 的重要手段。以往此类研究主要在犬慢性 MI 模型中进行。然而,在犬模型中进行的电生理试验可能缺乏特异性⁽¹¹⁻¹²⁾。此外,犬在冠状动脉阻断后数分钟内,其 VFT 便可恢复正常。故用其慢性模型来测 VFT 是不可行的⁽¹³⁾。用猫作模型,阻断 LAD 造成 MI 的范围大小具有可重复性;当使用标准程控电刺激时,能可靠、重复地测猫 MI 模型中的电生理变化。因此,猫的 MI 模型可用于研究 MI 晚期的心室易颤性。

参 考 文 献

- 1 李锐松、陈水英. 苦豆子七种生物碱对豚鼠乳头状肌收缩性的影响. 中国药理学报 1986; 7 : 219
- 2 Kloner RA, Ganote CE, Reimer KA, Jennings RB. Distribution of coronary arterial flow in acute myocardial ischemia. *Arch Pathol* 1975; 99 : 86
- 3 Axelrod PJ, Verrier RL, Lown B. Vulnerability to ventricular fibrillation during acute coronary arterial occlusion and release. *Am J Cardiol* 1975; 36 : 776
- 4 Wetstein L, Mark R, Kelliher GJ, Friebling T, O'Connor KM, Kowey PR. Arrhythmia inducibility and ventricular vulnerability in a chronic feline infarction model. *Am Heart J* 1985; 110 : 955
- 5 王迎平、陈玉华、徐端正、江文德. 丹参酮ⅡA 磺酸钠对心肌梗塞狗血液动力学和心梗范围的作用. 上海第一医学院学报 1980; 7 : 347
- 6 Wiggers CJ, Wegria R, Pinera B. The effects of myocardial ischemia of the fibrillation threshold—the mechanism of spontaneous ventricular fibrillation following coronary occlusion. *Am J Physiol* 1940; 131 : 309
- 7 Marchlinski FE, Buxton AE, Waxman HL, Josephson ME. Identifying patients at risk of sudden death after myocardial infarction: value of the response to programmed stimulation, degree of ventricular ectopic activity and severity of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1983; 52 : 1190
- 8 赵子彦、李英衢、林兆英. 槐果碱氢溴酸盐的抗心律失常作用. 中国药理学报 1983; 4 : 173
- 9 尉中民、刘国隆、施雪筠. 槐定碱抗心律失常作用的电生理学研究. 北京中医学院学报 1984; (6) : 38
- 10 Bloor CM. Ventricular fibrillation threshold in acute myocardial infarction and its relation to myocardial infarct size. *Cardiovasc Res* 1975; 9 : 468
- 11 Wetstein L, Michelson EL, Simson MB, Moore EN, Harken AH. Initiation of ventricular tachyarrhythmia with programmed stimulation: Sensitivity and specificity in an experimental canine model. *Surgery* 1982; 92 : 206
- 12 Echt DS, Griffin JC, Ford AJ, Knutti JW, Feldman RC, Mason JW. Nature of inducible ventricular tachyarrhythmias in a canine chronic myocardial infarction model. *Am J Cardiol* 1983; 52 : 1127
- 13 Kowey PR, Verrier RL, Lown B. The repetitive extrasystole as an index of vulnerability to ventricular fibrillation during myocardial ischemia in the canine heart. *Am Heart J* 1983; 106 : 1321

Acta Pharmacologica Sinica 1988 Nov; 9 (6) : 551-554

Effects of sophoramine on ventricular fibrillation threshold and dispersion of refractoriness in cats

CHEN Xiao-Shu, LONG Yi-Dao, YAO Lu-Yuan, LUO Wei, WU Qing-Hua, XIAO Lu-Min, ZHANG Jing-Ming (Institute of Cardiovascular Disease, The Second Affiliated Hospital of Jiangxi Medical College, Nanchang 330006)

ABSTRACT A decrease in the ventricular fibrillation threshold (VFT) was found to be negatively correlated with an increase in the dispersion of refractoriness (DR) during myocardial ischemia or infarction. Sophoramine (Sop) increased the VFT of normal and ischemic cat hearts, and decreased ventricular tachyarrhythmias induced by programmed electric stimulation and the spontaneous development of VF. The mechanism was believed to be related to the

facts that Sop increases the effective refractory periods, decreases DR and reduces the size of the myocardial infarction (MI). The chronically infarcted cat heart appears to be a reliable model for studying the vulnerability to VF after MI.

KEY WORDS sophoramine; myocardial infarction; arrhythmia; ventricular fibrillation