

## 雷尼替丁对兔正常心室和缺血心室不应期及室颤阈的影响

邱汉婴<sup>1</sup>, 魏太星, 张廷荣, 阎西纯, 魏经汉

(河南医科大学心血管病研究所, 郑州 450052, 中国)

R965.2

Effects of ranitidine on ventricular refractory period and fibrillation threshold of normal and ischemic ventricle in rabbits

QIU Han-Ying<sup>1</sup>, WEI Tai-Xing, ZHANG Yan-Rong, YAN Xi-Fu, WEI Jing-Han  
(Cardiovascular Disease Institute of He-nan Medical University, Zhengzhou 450052, China)

**ABSTRACT** Effects of ranitidine (Ran) on ventricular refractory period and fibrillation threshold of normal and ischemic ventricle were investigated in pentobarbitone anesthetized rabbits. In saline-treated rabbits, relative refractory period (RRP) and effective refractory period (ERP) were shortened from  $132 \pm 24$  to  $126 \pm 25$  ms ( $n=10$ ,  $P<0.05$ ) and from  $118 \pm 22$  to  $108 \pm 27$  ms ( $n=10$ ,  $P<0.05$ ) in boundary zone of ventricular ischemic regions, respectively. The ventricular fibrillation threshold (VFT) was decreased from  $5.5 \pm 1.4$  to  $2.8 \pm 1.1$  V ( $n=10$ ,  $P<0.01$ ) after coronary artery ligation (CAL). Ran ( $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , iv) not only prevented these changes, but also lengthened RRP from  $123 \pm 14$  to  $136 \pm 10$  ms ( $P<0.05$ ) and ERP from  $111 \pm 16$  to  $126 \pm 12$  ms ( $P<0.05$ ), and increased VFT from  $4.7 \pm 0.8$  to  $7.4 \pm 1.8$  V ( $P<0.01$ ) in normal ventricle. The results suggest that Ran may have anti-arrhythmic effects in rabbits.

**KEY WORDS** ranitidine; myocardial infarction; ventricular fibrillation; ventricular refractory period

**摘要** 结扎兔冠脉可使心室缺血周边区相对不应期 (RRP), 有效不应期 (ERP) 和室颤阈 (VFT) 分别从  $132 \pm 24$ ,  $118 \pm 22$  ms 和  $5.5 \pm 1.4$  V 降低到  $126 \pm 25$ ,  $108 \pm 27$  ms 和  $2.8 \pm 1.1$  V ( $P<0.05-0.01$ ); 雷尼替丁 (Ran)  $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  iv 可阻止 RRP, ERP 缩短和 VFT 下降, 亦能延长正常心室 RRP 和 ERP, 提高 VFT.

Received 1991-01-14

Accepted 1992-08-06

<sup>1</sup> Cardiovascular Disease Institute of Tongji Medical University, Wuhan 430030, China.

上述作用可能为 Ran 抗心律失常作用的电生理基础.

**关键词** 雷尼替丁; 心肌梗死; 心室纤颤; 心室不应期

心脏中含有大量组织胺和组织胺  $H_1$  和  $H_2$  受体<sup>(1,2)</sup>. 冠脉结扎 (CAL) 早期出现的室性心律失常与血组织胺水平升高相一致<sup>(3)</sup>, 并认为这是组织胺直接作用于心室肌  $H_2$  受体的结果<sup>(4)</sup>, 使用  $H_2$  受体拮抗剂 (如 ranitidine, Ran 等) 能阻滞这种心律失常的发生<sup>(5,6)</sup>. 对其它种类型的实验性心律失常,  $H_2$  受体拮抗剂亦有对抗作用<sup>(7)</sup>. 以往研究表明,  $H_2$  受体拮抗剂能阻止心肌缺血引起的心脏电生理参数的变化<sup>(8-10)</sup>. 本文观察了 Ran 对家兔缺血和正常心室舒张期阈值 (VDT), 相对不应期 (RRP), 有效不应期 (ERP), 室颤阈 (VFT) 的作用, 进一步从电生理角度探讨了 Ran 的抗心律失常作用.

## MATERIALS

Ran 为广东小榄制药厂出品的胶囊剂, 每粒胶囊内含盐酸雷尼替丁 150 mg, 临用前取十粒胶囊, 少量生理盐水溶解胶囊内容物, 普通滤纸滤去辅料, 再加适量生理盐水配成  $50 \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1}$  备用, 使用日本光电 RM-6000 型多导生理记录仪和 SEC-2102 型心脏刺激器测定心室电生理指标.

## METHODS AND RESULTS

Ran 对 VDT 的影响 家兔 36 只, ♀♂ 不拘, 体重  $2.26 \pm 0.35 \text{ kg}$ , 戊巴比妥钠  $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , iv 麻醉, 胸骨左缘开胸, 保持自主呼吸, 维持窦性节律, 在冠脉左室支上 1/2 与下 1/2 交界处穿线备结扎用. 拉线阻断血流 15-20 s, 确定缺血范围, 将四极自制心肌插入电极 (电极由直径为 0.12 mm 的绝缘不锈钢丝作成, 电极头端不绝缘部分长 0.5 mm) 插入左心耳右下缘室间沟左室侧, 电极下缘位于缺血

周边区靠近非缺血区, 四极电极之间的距离: 第1-2极, 第3-4极均为1.5 mm, 第2-3极为3 mm, 第1-4极为6 mm. 四极电极第3, 4极组成刺激电极. VDT的测定参照文献<sup>(11)</sup>进行. 心室起搏周长为200 ms. 实验分四组: 第一组, iv生理盐水加冠脉结扎(NS+MI); 第二组, iv Ran加冠脉结扎(Ran+MI); 第三组, iv Ran并在左室支下穿线但不结扎(Ran+Sham); 第四组, iv NS并在左室支下穿线但不结扎(NS+Sham). 各组用药前10 min测定VDT, 然后iv NS 0.5 ml·kg<sup>-1</sup>或iv Ran 25 mg·kg<sup>-1</sup>, 用药10 min后测定VDT, 用药20 min后结扎冠脉, 分别在冠脉结扎后15, 30, 60 min测定VDT. 实验结果用t检验处理.

结果显示各组的VDT均无显著差异( $P > 0.05$ ). 说明Ran对缺血周边区心肌和正常心肌的VDT无明显影响. CAL对缺血周边区VDT无明显影响.

**Ran对RRP和ERP的影响** RRP和ERP的测定<sup>(12)</sup>在每次测毕VDT后进行, 刺激电极, 测定时间同VDT. 使用8次S<sub>1</sub>刺激加一次S<sub>2</sub>刺激, S<sub>2</sub>刺激强度为舒张期阈值电压强度, S<sub>1</sub>-S<sub>2</sub>间期从200 ms开始, 依次负扫, 步长5-10 ms, 当S<sub>2</sub>不再能引起心室激动, 此时的S<sub>1</sub>-S<sub>2</sub>间期定为心室RRP. S<sub>1</sub>-S<sub>2</sub>间期不变, 把S<sub>2</sub>电压增加到二倍舒张期阈值, 继续负扫, 当S<sub>2</sub>不再能引起心室激动, 此时的S<sub>1</sub>-S<sub>2</sub>间期定为ERP.

结果表明, iv Ran能阻止CAL后缺血周边区RRP和ERP缩短, 使正常心肌RRP和ERP延长(Tab 1).

**Ran对VFT的影响** VFT的测定在每次测毕RRP和ERP后进行, 测定时间同前, 致颤刺激由心脏刺激器输出提供给四极电极的第1, 4极, 致颤刺激参数: 脉宽2 ms, 周期30 ms, 脉冲数20个. 电压由1 V起始, 电压增量0.5-1 V, 直到室颤出现, 并把引起室颤的最小电压值作为VFT.

结果表明, Ran能阻止CAL后缺血心室VFT下降, 使正常心室VFT提高(Tab 1).

## DISCUSSION

Dai和罗晓星报道结扎冠脉后, 可使VFT下降<sup>(8,9)</sup>. 分别测定缺血心室电生理指标发现(使用心表电极), 在缺血中心区功能不应期(FRP)延长, 缺血周边区FRP缩短, 不应期离散度增加. 而应用Ran后则能提高缺血心室室颤阈, 阻止心室缺血中心区FRP延长和缺血周边区FRP缩短, 降低不应期离散度<sup>(9)</sup>. 本研究证实了Ran对缺血心室确有以上作用, 并发现Ran亦能提高正常心室的电稳定性, 起到抗心律失常作用.

利用兔急性心肌梗模型测定室颤阈, 一般是将致颤电极的其中一极置于心表缺血中心区(心尖), 另一极置于非缺血区, 电极被缝于或钳于心表, 致颤电压较高<sup>(9,13)</sup>. 另外, 有作者<sup>(13)</sup>采用“R”波触发的长串脉冲电刺激致颤法, 这些都可能对心脏产生较大损伤. 本文采用心电去极电位内触发串脉冲发放技术, 使串脉冲刺激通过心室壁插入电极发放, 在较低电压就能致颤, 加之串脉冲刺激持续时间较短, 这样就可减轻电刺激对心脏的损伤. 另外, 由于致颤电极的其中一极置于缺血周边区心室壁内, 减小了电极位于心梗缺血中心区时, 对室颤阈(缺血心室)动态观察的影响.

## REFERENCES

- 1 Cristwood RW, Lincoln JCR, Owen DAA, Smith IR. Histamine release from human right atrium. *Br J Pharmacol* 1981; 74: 7-9.
- 2 Anton AH, Sayre DF. A modified fluorometric procedure for tissue histamine and its distribution in various animals. *J Pharmacol Exp Ther* 1969; 166: 285-92.
- 3 Wolff AA, Levi R. Ventricular arrhythmias parallel cardiac histamine efflux after coronary artery occlusion in the dog. *Agents Actions* 1988; 25: 296-306.
- 4 Levi R, Zavecz JH. Acceleration of idioventricular rhythms by histamine in guinea pig heart; mediation by H<sub>2</sub> receptors. *Circ Res* 1979; 44: 847-55.
- 5 Dai S. Effects of SK & F 93479 on experimentally induced ventricular arrhythmias in dogs, rats and mice. *Agents Actions* 1984; 15: 131-6.
- 6 Dai S. Effects of ranitidine and cimetidine on experimentally induced ventricular arrhythmias in anaesthetized rats. *Agents Actions* 1985;

**Tab 1.** Effects of iv normal saline (NS) 0.5 ml · kg<sup>-1</sup> or ranitidine (Ran) 25 mg · kg<sup>-1</sup> on relative refractory period (RRP), effective refractory period (ERP), and ventricular fibrillation threshold (VFT) in boundary zone of ischemic or normal ventricle.  $\bar{x} \pm s$ . n=10 except Ran+Sham and NS+Sham (n=8), \*P>0.05, \*\*P<0.05, \*\*\*P<0.01 vs NS+MI, +P>0.05, ++P<0.05, +++P<0.01 vs NS+Sham.

		Pre-drug 10 min	Post-drug 10 min	After coronary artery ligation		
				15 min	30 min	60 min
RRP/ms (ΔRRP)	NS+MI	132±24	132±25	126±25	126±28	139±24
			(0±6)	(-6±14)	(-6±15)	(7±15)
	Ran+MI	125±12	136±19	134±13	133±18	132±18
			(11±26*)	(9±16**)	(8±19*)	(7±18*)
	Ran+Sham	123±14	140±14	136±10	140±10	143±9
			(17±21+)	(13±9+++)	(17±13++)	(20±18++)
	NS+Sham	126±18	130±12	126±16	128±13	130±19
			(4±17)	(0±5)	(2±8)	(4±10)
ERP/ms (ΔERP)	NS+MI	118±22	122±26	108±27	111±26	119±28
			(4±8)	(-10±23)	(-7±15)	(1±15)
	Ran+MI	115±12	118±13	122±10	118±14	120±18
			(3±16*)	(7±10**)	(3±17*)	(5±16*)
	Ran+Sham	111±16	119±8	126±12	129±11	134±10
			(8±12+)	(15±13+++)	(18±16+++)	(23±21++)
	NS+Sham	117±21	113±12	110±14	113±17	119±15
			(-4±15)	(-7±12)	(-4±10)	(2±8)
VFT/V (ΔRRP)	NS+MI	5.5±1.4	5.4±1.2	2.8±1.1	4.0±2.1	4.2±1.7
			(-0.1±0.8)	(-2.7±1.5)	(-1.5±2.2)	(-1.3±1.8)
	Ran+MI	4.6±1.0	5.9±2.3	6.5±2.5	6.3±2.0	7.6±2.3
			(1.3±2.0*)	(1.9±2.4***)	(1.7±1.7***)	(3.0±2.1***)
	Ran+Sham	4.7±0.8	5.6±2.1	7.4±1.8	8.0±1.7	9.1±1.4
			(0.9±1.4+)	(2.7±1.7+++)	(3.3±2.1+++)	(4.4±1.8+++)
	NS+Sham	4.9±1.5	5.1±1.0	4.7±1.7	5.3±1.3	4.8±1.1
			(0.2±0.9)	(-0.2±1.1)	(0.4±1.2)	(-0.1±1.0)

17 : 460-5.

7 Fu SX, Li YS. Anti-arrhythmic action of cimetidine. *Acta Pharmacol Sin* 1983; 4 : 106-10.

8 Dai S. Cardiovascular effects of ranitidine and cimetidine during acute myocardial ischemia in anesthetized dogs. *Agents Actions* 1986; 19 : 26-33.

9 Luo XX, Tan YH. Effects of ranitidine and cimetidine on ventricular fibrillation threshold and dispersion of refractory period in early myocardial ischemia. *Acta Pharmacol Sin* 1989; 10 : 230-3.

10 Wu S, Hu HC, Xu XZ. Effect of cimetidine on isolated rat myocardial reperfusion injury. *Acta Pharmacol Sin* 1992; 13 : 13-6.

11 Xu Z, Cao HY, Li Q. Protective effects of berberine on spontaneous ventricular fibrillation in dogs after myocardial infarction. *Acta Pharmacol Sin* 1989; 10 : 320-4.

12 Yu Y, Yu FS, Gu PK, Jin ZJ. Electrophysiologic effects of changrolin on cardiac conduction system in anesthetized rabbits. *Acta Pharmacol Sin* 1987; 8 : 421-5.

13 Yang XY, Yao RM, Hu GJ, Xu DZ. Effect of new anti-arrhythmic drug changrolin on the threshold of fibrillation elicited electrically in rabbits and dogs. *Acta Physiol Sin* 1980; 32 : 181-4.