

肾上腺素能受体阻滞剂对心肌梗死后心肌局部 α_1 受体密度及电生理稳定性的影响

张静敏, 伍 卫, 方 昶, 张 燕, 王景峰

(中山大学附属第二医院心内科, 广东 广州 510120)

摘 要 【目的】观察 β 受体(β -AR)阻滞剂(美托洛尔)及 α_1 受体(α_1 -AR)阻滞剂(哌唑嗪)对急性心肌梗死后心室肌 α_1 -AR 密度变化及心室有效不应期离散度(VERP-D)的影响。【方法】健康成年雄性新西兰兔 24 只, 随机分成 4 组, 每组各 6 只: 正常对照组、安慰剂组、美托洛尔组、哌唑嗪组。建立急性心肌梗死模型, 自术后第 1 天起, 各组分别予相应药物口服, 疗程 7 d。疗程结束后再次开胸, 用 S_1S_2 负向扫描法测定 VERP-D, 然后取心室肌组织, 检测心室正常区、缺血区 α_1 -AR、以及 β -AR 密度。【结果】①心肌梗死后安慰剂组心室肌缺血区和正常区的 α_1 -AR 及 β -AR 均上调($P < 0.01$); ②美托洛尔组上述区域 α_1 -AR 及 β -AR 仍上调($P < 0.01$), 但在正常区 α_1 -AR 上调幅度大于安慰剂组($P < 0.01$), β -AR 上调幅度则缩小($P < 0.05$); ③哌唑嗪组上述区域 α_1 -AR 下调($P < 0.01$), β -AR 虽上调, 但与安慰剂组比较上调幅度无明显变化($P > 0.05$); ④心肌梗死后心室肌组织 VERP-D 增大($P < 0.01$), 口服美托洛尔或哌唑嗪均可使 VERP-D 增大的幅度缩小($P < 0.01$), 但两者之间的差别无统计学意义($P > 0.05$)。【结论】心肌梗死后心室肌组织 α_1 -AR 活性增强, 缺血状态下应用 β 受体阻滞剂可能会使心肌 α_1 -AR 功能进一步亢进, 参与心肌梗死后一系列病理生理过程; 美托洛尔或哌唑嗪可使兔实验性心肌梗死后 VERP-D 增大幅度缩小。

关键词: 心肌梗死; 受体; 肾上腺素; 美托洛尔; 哌唑嗪

中图分类号: R541.4

文献标识码: A

文章编号: 1672-3554(2003)06-0552-04

Effects of Adrenergic Receptor Anagonist on Myocardial α_1 -AR Density and Cardiac Electrophysiological Stability in Rabbits After Myocardial Infarction

ZHANG Jing-min, WU Wei, FANG Chang, ZHANG Yan, WANG Jing-feng

(Cardiology Department, The Second Affiliated Hospital, SUN Yat-sen University, Guangzhou, 510120, China)

Abstract 【Objective】To investigate the effects of adrenergic receptor(AR) anagonist (metoprolol and prazosin) on myocardial α_1 -AR density and the changes of ventricular effective refractory period depersion(VERP-D) in rabbits after myocardial infarction(MI). 【Methods】Twenty-four adult male New Zealand rabbits were divided into four groups at random: the control group ($n=6$); the MI with placebo group ($n=6$); the MI with metoprolol group ($n=6$); the MI with prazosin group ($n=6$). The rabbits received drugs for seven days, beginning at the first day after MI with metoprolol $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ or prazosin $0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$. On the seventh day after MI, chests of these rabbits were reopened. VERP-D and the density of myocardial α_1 -AR and β -AR density were measured. 【Results】① In the placebo group, on the seventh day after MI, the density of ventricular α_1 -AR and β -AR were both increased in comparison with control group($P < 0.01$). ② In the metoprolol group, on the seventh day after MI, the density of ventricular α_1 -AR and β -AR were still increased in compari-

收稿日期 2003-06-11

基金项目 广东省教育厅“千百十工程”优秀人才培养基金项目(Q02032)

作者简介 张静敏(1975-),女,广东汕头人,硕士,医师;伍 卫,教授,通讯作者. E-mail: wu.wei@medmail.com.cn

son with control group ($P < 0.01$). But in comparison with placebo group, the density of ventricular α_1 -AR in normal region in the metoprolol group was increased ($P < 0.01$), while the density of β -AR was decreased ($P < 0.05$). ③ In the prazosin group, on the seventh day after MI, the density of ventricular α_1 -AR was decreased in comparison with control group ($P < 0.01$). The changes of β -AR had no significance in comparison with control group ($P > 0.05$). ④ VERP-D was increased after MI ($P < 0.01$). After metoprolol or prazosin treatment, VERP-D was decreased ($P < 0.01$). 【Conclusion】 After acute MI, α_1 -AR of ventricular myocardial was upregulated, which may be accompanied by its activation. When treated with metoprolol after MI, the density of myocardial α_1 -AR became upregulated more greatly. When treated with metoprolol or prazosin, cardiac electrophysiological stability may be improved obviously.

Key words: myocardial infarction; receptors adrenergic; metoprolol; prazosin

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci) 2003, 24(6): 552 ~ 555]

研究已表明心肌缺血时交感神经兴奋, β -肾上腺素受体 (β -AR) 上调, 参与与缺血相关的一系列病理生理过程, 因此 β -AR 阻滞剂近 10 余年来已渐普遍早期应用于心肌梗死后的患者, 并取得一些疗效, 但心肌梗死后恶性心律失常乃至心脏性猝死的发生率仍很高。国内外学者一直致力于寻找新的治疗靶点, 改善病人的远期预后。近年来, 心肌梗死后心肌 α_1 -肾上腺素受体 (α_1 -AR) 的变化及其临床意义开始受到关注。然而既往的研究多集中于心肌梗死后 α_1 -AR 和 β -AR 的单纯变化上, 对于两者的相互关系特别是应用 β -AR 阻滞剂后心肌 α_1 -AR 的改变, 相关研究较少, 为此我们设计本实验, 通过放射配体结合实验, 观察兔实验性心肌梗死后心肌局部 AR 的改变及应用 β -AR 阻滞剂及 α_1 -AR 阻滞剂对心肌 α_1 -AR 及 VERP-D 的影响, 为临床上心肌梗死后更合理应用 AR 阻滞剂, 改善心肌梗死远期预后提供依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象

健康纯种成年雄性新西兰兔 24 只, 体质量 $2.0 \sim 3.0$ kg (由中山大学动物实验中心提供)。随机分成 4 组, 每组 6 只: 正常对照组、安慰剂组、美托洛尔组、哌唑嗪组。

1.2 实验方法

安慰剂组、美托洛尔组、哌唑嗪组均采用开胸冠状动脉结扎法, 结扎兔冠状动脉左前降支, 建立兔实验性心肌梗死模型, 自心肌梗死后第 1 天起分

别口服相应药物, 疗程 7 d。酒石酸美托洛尔片 (阿斯特拉制药有限公司) $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 分 2 次口服, 每天上午 8:00 和下午 4:00 各给药 1 次。盐酸哌唑嗪片 (上海九福药业有限公司) $0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 分 3 次口服, 每天上午 8:00、中午 12:00 和下午 4:00 各给药 1 次。其间, 动态观察兔心率变化。

疗程结束后再次开胸, 根据冠状动脉的解剖及冠状动脉结扎远端心肌颜色变苍白处作为梗死区, 将左室支分部区域中的左室后侧壁定为正常区, 梗死区与正常区的交界处定义为缺血区, 采用 S_1S_2 负向扫描法, 在 8 个连续起搏周期 (S_1) 240 ms 刺激后, 于舒张晚期发放一期外刺激 (S_2), 负向扫描, 每次递减 5 ms, 心室有效不应期 (VERP) 定义为 S_2 不能引起心室除极的最长 S_1S_2 间期, 测定上述区域 VERP, 3 者中最大值与最小值之差为 VERP-D。取心肌组织用放射免疫法^[1] 检测各部位 α_1 -AR 及 β -AR 密度。

1.3 统计学处理

计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用方差分析及配对 t 检验, 显著性水平 $\alpha = 0.05$, 应用 SPSS10.0 统计软件进行统计学分析。

2 结 果

2.1 心率变化

各组兔心肌梗死前心率无明显差异。心肌梗死 7 d 后, 安慰剂组心率较心肌梗死前变化不明显, 美托洛尔组心率较心肌梗死前明显减慢, 而哌唑嗪组心率较心肌梗死前加快 (表 1)。

表 1 心肌梗死前后心率变化

Table 1 Changes of rabbits' heart rate(min^{-1}) after myocardial infarction

Group	n	Before	After	t	P
Placebo	6	250.5 ± 6.8	254.0 ± 3.8	-1.155	0.300
Metoprolol	6	253.3 ± 3.9	219.2 ± 5.4 ¹⁾	16.487	0.000
Prazosin	6	252.9 ± 6.0	264.0 ± 3.4 ¹⁾	-8.926	0.000

1) Compared with before myocardial infarction, $P < 0.01$

2.2 心肌梗死后心室肌组织 α_1 -AR 密度变化及药物对其的影响

由表 2 可见,安慰剂组心室肌组织缺血区及正常区 α_1 -AR 均上调。美托洛尔组心室肌组织上述区域 α_1 -AR 仍上调;与安慰剂组比较,正常区 α_1 -AR 上调幅度增大。哌唑嗪组心室肌组织上述区域 α_1 -AR 下调。

表 2 心肌梗死后心室 α_1 -AR 密度的变化Table 2 Changes in ventricular α_1 -AR after myocardial infarction

Group	n	Normal region	Ischemic region ¹⁾
Control	6	27.3 ± 0.9	26.6 ± 0.4
Placebo	6	36.9 ± 0.2 ²⁾	33.0 ± 0.9 ²⁾
Metoprolol	6	44.7 ± 1.5 ^{2),3)}	33.6 ± 0.5 ²⁾
Prazosin	6	22.5 ± 0.6 ^{2),3)}	20.9 ± 0.4 ^{2),3)}
F		37.3	12.4
P		0.000	0.000

1) The ischemic region in control group referred to the corresponding region which became ischemic in other groups; 2) Compared with control group, $P < 0.01$; 3) Compared with placebo group, $P < 0.01$

2.3 心肌梗死后心室肌组织 β -AR 密度变化及药物对其的影响

表 3 心肌梗死后各区域 β -AR 密度的变化Table 3 Changes in ventricular β -AR after myocardial infarction

Group	n	Normal region	Ischemic region ¹⁾
Control	6	40.9 ± 0.4	40.5 ± 0.7
Placebo	6	47.5 ± 0.6 ²⁾	43.2 ± 0.6 ²⁾
Metoprolol	6	45.5 ± 0.9 ^{2),4)}	45.8 ± 0.8 ^{2),4)}
Prazosin	6	48.7 ± 0.9 ²⁾	43.6 ± 1.8 ³⁾
F		13.1	11.6
P		0.000	0.000

1) The ischemic region in control group referred to the corresponding region which became ischemic in other groups; 2) Compared with control group, $P < 0.01$; 3) Compared with control group, $P < 0.05$; 4) Compared with placebo group, $P < 0.05$

由表 3 可见,安慰剂组心室肌组织缺血区及正常区 β -AR 均上调。美托洛尔组及哌唑嗪组心室肌组织上述区域 β -AR 仍上调。

2.4 心肌梗死后 VERP-D 的变化及药物对其的影响

急性心肌梗死后 VERP-D 明显增大 ($P < 0.01$), 美托洛尔组及哌唑嗪组 VERP-D 增大幅度明显缩小 ($P < 0.01$), 但上述两组对 VERP-D 影响的差别无统计学意义(表 4)。

表 4 各组心肌梗死前后 VERP-D 的变化

Table 4 Changes of VERP-D after myocardial infarction t/ms

Group	n	VERP-D
Control	6	3.3 ± 2.6
Placebo	6	22.8 ± 2.3 ¹⁾
Metoprolol	6	10.7 ± 2.8 ^{1),2)}
Prazosin	6	10.2 ± 1.2 ^{1),2)}
F		39.8
P		0.000

1) Compared with control group, $P < 0.01$; 2) Compared with placebo group, $P < 0.01$

3 讨论

AR 属于 G 蛋白偶联家族受体的成员,放射配体结合研究已经确定心肌细胞膜上存在着 α_1 -AR 和 β -AR, 交感神经递质去甲肾上腺素和循环激素肾上腺素通过 AR 将胞外信号转导到细胞内,在心血管系统的调节如血压、心率、心肌收缩、物质代谢等方面发挥重要作用。

近 20 年来,国外的大部分动物实验均证实了心肌梗死后心肌组织 α_1 -AR 及 β -AR 的上调,但两者上调的机理不尽相同。 α_1 -AR 的上调被认为是由于细胞膜上长链酰基肉毒碱的堆积,改变了细胞膜的流动性,从而使细胞膜表面 α_1 -AR 上的儿茶酚胺结合位点得以充分暴露^[2];而 β -AR 的上调机理尚不明确,一些学者认为是细胞浆中的 β -AR 转移至细胞膜所致^[3]。本实验结果显示心肌梗死后 7 d 心室肌组织缺血区、正常区 α_1 -AR 和 β -AR 均上调,这与国外相关研究结果一致。这一结果提示,急性心肌梗死后肾上腺素能神经活性增强,心肌组织 AR 与相应配基结合能力增强。Parikh 等^[4]的工作表明心肌梗死后心室肌 α_1 -AR 及 β -AR 的激活可能与心肌梗死后恶性心律失常发生有关,而两者之

中, α_1 -AR 的激活可能更有意义。Kurz 等^[5]提出在正常的生理状态下心肌组织对内源性儿茶酚胺的反应主要经 β -AR 介导,而在一些病理状态(如心肌缺血等)下, α_1 -AR 的反应性增高,可以导致心脏节律的改变,从而诱发心律失常。Bui-Xuan 等^[6]的工作则表明,在缺血状态下,激活心房 β -AR 可以使室颤阈值(ventricular fibrillation threshold, VFT)明显降低,而激活心室 β -AR 则无上述效应;因此,心肌梗死后心室肌 α_1 -AR 的激活可能更积极地参与了心肌梗死后恶性心律失常的发生发展过程。

临床和实验研究均证实 α_1 和 β 受体阻滞剂在抑制心肌梗死后恶性心律失常方面存在着有益作用,但在两者的具体作用机制方面存在不少争议。有学者^[6]提出 β -AR 阻滞剂作用位点并不在于阻滞心室肌 β -AR,而在于抑制交感神经张力,降低窦房结的自律性,减少折返的发生,从而降低心肌梗死后恶性心律失常的发生。而关于 α_1 -AR 阻滞剂, Clozel 等^[7]通过相关实验揭示主要是通过 α_1 -AR 而不是其直接的电生理作用。

本研究结果显示,心肌梗死后心肌 VERP-D 显著增加,这一结果与 Wock 等^[8]的研究结果一致,说明心肌梗死后心肌正常区、边缘区、梗死区之间复极化过程有明显差异。这种复极化过程的不均匀性,促使单向传导阻滞的形成,易触发折返活动,并导致心肌梗死后恶性心律失常及心脏性猝死的发生。口服美托洛尔或哌唑嗪均可以使 VERP-D 增大的幅度缩小,这说明 AR 阻滞剂可以改善心肌梗死后心肌电生理的不稳定性。

美托洛尔为高度选择性 β_1 -AR 阻滞剂,本研究结果表明心肌梗死后口服美托洛尔心室肌各区域 α_1 -AR 以明显大于安慰剂组的幅度上调,在正常区这种上调幅度的差异尤其明显。以上结果表明在缺血状态下当亢进的 β -AR 功能受到抑制时,心肌 α_1 -AR 上调幅度增大,功能进一步亢进,可能发挥代偿作用,在心肌梗死后一系列病理生理过程发挥更为重要的作用。至于口服哌唑嗪后心肌组织各区域 α_1 -AR 的下调提示哌唑嗪对心室肌细胞的作用靶点是心肌细胞膜上的 α_1 -AR,这在一定程度上说明哌唑嗪的抗心律失常作用至少部分是通过心肌 α_1 -AR 来完成的。

综上所述,在 β -AR 阻滞剂广泛应用于临床的今天,心肌梗死后 α_1 -AR 阻滞剂的应用仍应受到重视。本研究提示,心肌梗死后联合使用 β -AR 阻滞剂及 α_1 -AR 阻滞剂可能有益于提高心肌电生理

稳定性,减少恶性心律失常的发生,但该假设尚需要进一步的证实。

目前虽然国外的大部分实验研究及小规模临床试验均提示 α_1 -AR 阻滞剂对于预防心肌梗死后恶性心律失常有确切作用,但临床上尚未大规模应用,仅仅谨慎地应用一些兼有 α_1 -AR 阻滞作用的新型 β -AR 阻滞剂如卡维地洛^[9]。尽管卡维地洛已取得较为满意的临床疗效,但其作用机制尚待进一步研究。

参考文献:

- [1] Steinkraus V, Nose M, Scholz H, *et al.* Time course and extent of α_1 -adrenoceptor density changes in rat heart after β -adrenoceptor blockade[J]. *Br J Pharmacol*, 1989, 96(2): 441.
- [2] Maisel A S, Motulsky H J, Ziegler M G, *et al.* Ischemia- and agonist-induced changes in alpha- and beta-adrenergic receptor traffic in guinea pig hearts[J]. *Am J Physiol*, 1987, 253(5 pt 2): 1159.
- [3] Maisel A S, Motulsky H J, Insel P A. Externalization of β -adrenergic receptors promoted by myocardial ischemia[J]. *Science*, 1985, 230(4722): 183.
- [4] Parikh V, Singh M. Possible role of adrenergic component and cardiac mast cell degranulation in preconditioning-induced cardioprotection[J]. *Pharmacol Res*, 1999, 40(2): 129.
- [5] Kurz T, Yamada K A, Datorre S D, *et al.* Alpha 1-adrenergic system and arrhythmias in ischemic heart disease[J]. *Eur Heart J*, 1991, 12(suppl F): 88.
- [6] Bui-Xuan B, Aupetit J F, Freysz M, *et al.* Cardiac β -adrenoceptor activation and ventricular fibrillation under normal and ischaemic conditions[J]. *Cardio Res*, 1996, 32(6): 1056.
- [7] Clozel J P, Holck M, Osterrieder W, *et al.* Effects of chronic myocardial infarction on responsiveness to isoprenaline and the state of myocardial beta adrenoceptors in rats[J]. *Cardio Res*, 1987, 21(9): 688.
- [8] Wock R, Cobbe S M, Hicks M N, *et al.* Effects of lignocaine on dispersion of repolarisation and refractoriness in a working rabbit heart model of regional myocardial ischaemia[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1998, 31(2): 253.
- [9] Wei S, Chow L T, Sanderson J E, *et al.* Effect of carvedilol in comparison with metoprolol on myocardial collagen post infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 36(1): 276.

(编辑 黄小延)