

# 哌仑西平对兔心肌梗死心率变异性、压力反射敏感性 与心肌电生理特性的影响

张 燕, 张旭明, 伍 卫, 聂如琼, 方 昶, 周淑娴, 陈筱潮

(中山医科大学孙逸仙纪念医院心内科, 广东 广州 510120)

**摘 要:** 【目的】观察哌仑西平对兔心肌梗死(MI)后心率变异性(HRV)、压力反射敏感性(BRS)和心肌电生理特性的影响。【方法】36只兔随机分为对照组、心肌梗死组和哌仑西平组, 2周后测量 HRV、BRS、心室有效不应期离散性(VERP-D)和室颤阈值(VFT)。各指标间进行相关性分析。【结果】心肌梗死后 HRV 各指标和 BRS 明显降低, VERP-D 明显增加, VFT 降低。哌仑西平明显增加心肌梗死后 HRV 各指标和 BRS, 减小 VERP-D, 增加 VFT。HRV、BRS 与 VERP-D、VFT 有明显的关联性。【结论】哌仑西平增加心肌梗死后迷走神经活性, 增加心肌电稳定性。哌仑西平增加心脏迷走神经活性, 可能是其抗心室颤动的机制之一。

关键词: 心肌梗死; 哌仑西平/药理学; 自主神经系统/药物作用; 电生理学

中图分类号: R542.2 文献标识码: A 文章编号: 1000-257X(2000)05-0349-04

## Effect of Pirenzepine on Heart Rate Variability, Baroreflex Sensitivity and Cardiac Electrophysiologic Characteristics in Rabbits After Myocardial Infarction

ZHANG Yan, ZHANG Xu-ming, WU Wei, NIE Ru-qiong, FAN Chang, ZHOU Shu-xian, CHEN Xiao-chao

(Department of Cardiology, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University  
of Medical Sciences, Guangzhou 510120, China)

**Abstract:** 【Objective】To study the influences of pirenzepine on heart rate variability, baroreflex sensitivity and cardiac electrophysiologic characteristics in rabbits after myocardial infarction. 【Methods】Thirty-six rabbits were divided into three groups at random: the control group, the myocardial infarction group and the pirenzepine group. After two weeks, following parameters were measured: heart rate variability (HRV), baroreflex sensitivity (BRS), a dispersion of ventricular effective refractory period (VERP-D) and ventricular fibrillation threshold (VFT). Correlation was analyzed among these parameters. 【Results】After myocardial infarction, HRV and BRS were decreased, VERP-D was increased, and VFT was decreased. In comparison with myocardial infarction group, HRV, BRS and VFT were increased and VERP-D was decreased in pirenzepine group. HRV and BRS had significantly correlation with VERP-D and VFT. 【Conclusion】Pirenzepine has the effect of increasing parasympathetic activity and ventricular electric stability, so, it might prevent ventricular fibrillation after myocardial infarction.

**Key words:** myocardial infarction; pirenzepine/pharmacology; autonomic nervous system/drug effects; electrophysiology

心肌梗死后死亡患者中, 一半以上死于心脏性猝死。心肌电稳定性降低, 是心脏性猝死发生的重

收稿日期: 2000-03-16

基金项目: 广州市科委重点科技攻关项目资助(97-Z-48)

作者简介: 张 燕(1968-), 女, 四川德阳人, 硕士, 主治医师

© 1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

要因素<sup>[1]</sup>。心率变异性(HRV)和压力反射敏感性(BRS)是反映心脏迷走神经活性的指标。本实验通过观察哌仑西平对兔心肌梗死后HRV、BRS和心肌电稳定性的作用及其相互关系,研究哌仑西平对兔心脏迷走神经活性的影响和预防心肌梗死后心脏性猝死的作用。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验动物分组和心肌梗死模型建立<sup>[2]</sup>

健康成年新西兰兔36只,雌雄不限,体重2.0~3.0 kg,随机分为正常对照组、心肌梗死组和哌仑西平组,每组12只。30 g/L戊巴比妥钠静脉麻醉,沿胸骨左缘第3、4肋间开胸,剪开心包膜制作心包吊床。在左心耳缘下0.5~1.0 cm处用零号线结扎冠状动脉左室支,关胸。对照组行假手术。按文献<sup>[2]</sup>制作兔心肌梗死模型。

### 1.2 给药方法和剂量

单盲法给药。正常对照组和心肌梗死组(MI组)术后第1天给予安慰剂(相同形状的淀粉)治疗。哌仑西平组术后第1天开始口服给药,剂量按人与动物剂量换算给药<sup>[3]</sup>,剂量 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,疗程2周,每天上午8:00给药1次。哌仑西平由德国勃林格翰公司提供。

### 1.3 HRV和BRS测定<sup>[4]</sup>

HRV测定:心电图连续记录麻醉兔5 min心电图,心电信号直接输入电脑,用心率变异性分析软件分析时域和频域指标。时域指标包括:正常R-R间期的标准差(SDNN)、连续正常R-R间期差值的均方的平方根(rMSSD)、心率变异系数(CV)。频域指标包括:极低频(VLF: 0.0033~0.04 Hz)、低频(LF: 0.0625~0.1875 Hz)、高频(HF: 0.4375~0.5625 Hz)。

BRS测定:采用新福林法。耳缘静脉作为给药通道,股动脉切开,动脉插管并固定,接压力换能器并与7道生理记录仪连接。同步记录动脉血压和肢导联心电图。纸速 $100 \text{ mm} \cdot \text{s}^{-1}$ 。新福林初始剂量为 $5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,2 mL生理盐水稀释,静脉快速注射,15 s注完。如动脉血压升高小于15 mmHg(2.0 kPa),间隔15 min,血压恢复后重复实验,剂量每次增加 $0.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,直至动脉收缩压升高15~40 mmHg(2.0~5.32 kPa),以同样剂量重复2次。取动脉收缩压开始升高至抵达最大值的变

化值(mmHg)作为自变量 $X$ ,与其相对的R-R间期(ms)作为因变量 $Y$ ,作直线相关分析。根据每次动脉收缩血压变化及跟随收缩血压变化的R-R间期,计算出回归系数 $b$ 及截距 $a$ ,要求测量值不小于15个变量,限定直线相关系数( $r$ )必须大于0.8,建立回归方程式: $Y = a + bX$ ,取3次 $b$ 的平均值,即为BRS,以 $\text{ms} \cdot \text{mmHg}^{-1}$ 表示。

### 1.4 电生理参数测定<sup>[4]</sup>

气管切开插管,机械通气。左侧开胸,暴露心脏,在右心耳、心室缺血区、边缘区、正常区分别留置一对细钢丝电极,用于电刺激和心电记录。分别测定①心室有效不应期的离散性(VERP-D):采用心室 $S_1S_2$ 扫描法, $S_1-S_1$ 为240 ms,刺激强度为舒张期起搏阈值的2倍,脉宽2 ms,以5 ms时距负向扫描,心室有效不应期(VERP)定义为不引起心室除极的最长 $S_1-S_2$ 间期。3个不同区域的VERP最大值与最小值之差为VERP-D。②电刺激诱发心室颤动(VF):按下述步骤在缺血区域给予电刺激: $S_1-S_2$ 刺激法, $S_1-S_2-S_3$ 刺激法,短阵猝发刺激法。任何一种刺激诱发VF均为电刺激诱发VF阳性。③室颤阈值(VFT)测定:采用串刺激方法,致颤电极置于心室缺血区,以240 ms周长右心房起搏,在稳定的右房起搏时释放一串方波脉冲(脉宽4 ms,间隔10 ms),首个刺激于QRS波后80 ms开始,终止于T波结束点。输出能量从5 mA开始,每次递增2 mA,重复2次。VFT为能引起VF的最小电流强度(mA),取2次测定的平均值。

### 1.5 病理检查

电刺激结束后,取出心脏,浸泡在10 mL/L的福尔马林液中,送病理检查。

### 1.6 统计学方法

计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间均数比较采用方差分析。计数资料间比较采用行 $\chi^2$ 列表资料的 $\chi^2$ 检验。各变量间的相关性采用直线回归与相关分析。

## 2 结果

### 2.1 心脏病理、R-R间期、HRV、BRS

心肌梗死组和哌仑西平组兔的心脏外观见结扎血管以下1~2 cm<sup>2</sup>范围的心肌颜色呈灰白色,光镜下均见心肌细胞坏死,大量纤维组织增生。对照组兔的心肌呈暗红色,光镜下见心肌细胞排列整

齐, 无心肌细胞坏死和纤维组织增生。证实梗死模型成功。

心肌梗死组 R-R 间期较正常对照组明显缩短, 哌仑西平组较心肌梗死组明显延长。与正常对

照组比较, 心肌梗死组 HRV 时域、频域指标明显降低。哌仑西平组较心肌梗死组 HRV 频域、时域指标明显增加(见表 1)。

表 1 对照组、心肌梗死组和哌仑西平组心率变异性指标比较

Table 1 Comparison of the index of HRV among control group, myocardial infarction group and pirenzepine group

Group	n	R-R period (ms)	SDNN (ms)	rMSSD (ms)	CV (%)	VLF (ms <sup>2</sup> )	LF (ms <sup>2</sup> )	HF (ms <sup>2</sup> )
Control	12	258.3±27.4	7.1±2.5	5.6±1.2	2.9±1.3	69.4±6.2	70.7±6.2	75.9±5.9
MI	12	228.7±19.3 <sup>1)</sup>	3.8±2.0 <sup>1)</sup>	4.1±0.8 <sup>1)</sup>	1.8±0.8 <sup>1)</sup>	59.4±4.3 <sup>1)</sup>	58.6±3.2 <sup>1)</sup>	65.1±4.5 <sup>1)</sup>
Pirenzepine	12	238.3±19.6 <sup>2)</sup>	9.2±4.5 <sup>2)</sup>	7.1±2.5 <sup>2)</sup>	3.5±1.1 <sup>2)</sup>	70.1±9.4 <sup>2)</sup>	71.2±9.4 <sup>2)</sup>	76.1±9.3 <sup>2)</sup>
F		9.4	25.4	35.3	16.2	14.8	16.7	15.1
P		<0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

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

与正常对照组比较, 心肌梗死组 BRS 明显降低( $0.82 \text{ ms} \cdot \text{mmHg}^{-1} \pm 0.21 \text{ ms} \cdot \text{mmHg}^{-1}$  vs  $1.74 \text{ ms} \cdot \text{mmHg}^{-1} \pm 0.32 \text{ ms} \cdot \text{mmHg}^{-1}$ ,  $P < 0.01$ )。哌仑西平组较心肌梗死组明显增加( $1.23 \text{ ms} \cdot \text{mmHg}^{-1} \pm 0.26 \text{ ms} \cdot \text{mmHg}^{-1}$  vs  $0.82 \text{ ms} \cdot \text{mmHg}^{-1} \pm 0.21 \text{ ms} \cdot \text{mmHg}^{-1}$ ,  $P < 0.01$ )。

## 2.2 对心肌电生理参数的影响

与正常对照组比较, 心肌梗死组 VERP-D 明显延长( $25.4 \text{ ms} \pm 9.1 \text{ ms}$  vs  $7.1 \text{ ms} \pm 4.5 \text{ ms}$ ,  $P < 0.01$ )。哌仑西平组较心肌梗死组明显缩短( $16.3 \text{ ms} \pm 6.4 \text{ ms}$  vs  $25.4 \text{ ms} \pm 9.1 \text{ ms}$ ,  $P < 0.01$ ), 较正常对照组明显延长( $16.3 \text{ ms} \pm 6.4 \text{ ms}$  vs  $7.1 \text{ ms} \pm 4.5 \text{ ms}$ ,  $P < 0.01$ )。

对照组有 3 只兔诱发室颤, 心肌梗死组有 9 只兔诱发室颤, 哌仑西平组中 6 只诱发室颤, 3 组室颤诱发率有显著差别( $P < 0.05$ ), 心肌梗死组室颤诱发率与对照组和哌仑西平组明显增加( $P < 0.05$ )。

与正常对照组比较, 心肌梗死组 VFT 明显降低( $25.8 \text{ mA} \pm 9.1 \text{ mA}$  vs  $40.1 \text{ mA} \pm 9.1 \text{ mA}$ ,  $P < 0.01$ )。哌仑西平组较心肌梗死组明显增加( $33.4 \text{ mA} \pm 8.9 \text{ mA}$  vs  $25.8 \text{ mA} \pm 9.1 \text{ mA}$ ,  $P < 0.01$ )。

## 2.3 HRV、BRS、VERP-D 及 VFT 的相关性

直线回归分析结果表明, 除 rMSSD 外, HRV 各指标与 VERP-D 呈负相关( $r: 0.43 \sim 0.49$ ,  $P < 0.05$ ), BRS 与 VERP-D 呈负相关( $r: -0.73$ ,  $P < 0.01$ )。HRV 各时域、频域指标与 VFT 呈正相关( $r: 0.42 \sim 0.54$ ,  $P < 0.05$ ), BRS 与 VFT 呈

正相关( $r: 0.73$ ,  $P < 0.01$ ), VERP-D 与 VFT 呈负相关( $r: -0.85$ ,  $P < 0.01$ )。

## 3 讨论

心肌梗死后心脏植物神经功能紊乱与心脏性猝死发生有密切关系, 交感神经活性增加, 迷走神经活性降低, 心肌电不稳定性增加, 是心脏性猝死发生的重要因素<sup>[1]</sup>。

### 3.1 心肌梗死后 HRV、BRS 和电生理参数的变化

HRV 和 BRS 均反映心脏迷走神经的功能状态。HRV 分析是通过测量连续正常 QRS 波群周期之间变化的变异系数, 从而反映心率的变异性, 检测方法包括时域法和频域法。BRS 是指血压变化所致的反射性心率变化的敏感程度。本实验心肌梗死后心率变异性性和压力反射敏感性明显降低, 提示心肌梗死后心脏迷走神经活性降低; 心肌梗死后心室有效不应期的离散性明显增加, 室颤阈值明显降低, 电刺激诱发室颤增加, 提示心肌梗死后心肌的电稳定性降低。HRV、BRS 与心肌电生理参数有明显相关性, 说明心肌梗死后心肌电稳定性降低与心脏迷走神经活性降低有关。心肌梗死后心率变异性性和压力反射敏感性降低, 可预测心脏性猝死发生的与文献报道结果一致<sup>[4]</sup>。

### 3.2 哌仑西平的作用

Pedretti 等<sup>[5]</sup>报道小剂量东莨菪碱能提高心肌梗死后 HRV 和 BRS。提示小剂量抗胆碱能药物

(下转第 383 页)

apolipoprotein A-1 as risk factors for stroke in the Chinese[J]. *Stroke*, 1991, 22(2): 203.

- [5] Owens D, Cox M, Caird J, *et al.* Altered regulation of cholesterol metabolism in type I diabetic women during the menstrual cycle[J]. *Diabet Med*, 1993, 10(7): 647.
- [6] Kim C J, Yim G H, Bang S K, *et al.* Apolipoprotein(a) concentrations are increased after cessation of female sex hormone production and decreased with estrogen replacement therapy[J]. *Circulation*, 1993, 88(suppl 1): 364.
- [7] Jenner J L, Ordovas J M, Lamor-fava. Effects of age, sex, and menopausal status on Lp(a) level; Framingham off-spring study[J]. *Circulation*, 1993, 87(4): 1135.
- [8] Lignieres B. The case for a nonplasma lipoprotein etiolo-

gy of reduced vascular risk in estrogen replacement therapy[J]. *Cur Opin Obstet Gynecol*, 1993, 5(3): 389.

- [9] Sundell I B, Nilsson T K, Hallman G, *et al.* Interrelationship between plasma level of plasminogen activator inhibitor, tissue plasminogen activator, lipoprotein(a), and established cardiovascular risk factors in a North Swedish population[J]. *Atherosclerosis*, 1989, 80(1): 9.
- [10] Kamboh M I, Evans R W, Aston C E, *et al.* Genetic effect of apolipoprotein(a) and apolipoprotein E polymorphism on plasma quantitative risk factors for coronary heart disease in American black women[J]. *Atherosclerosis*, 1995, 117(1): 73.

(编辑 关淡庄)

(上接第 351 页)

能提高心脏迷走神经活性,可能有效预防心脏性猝死发生。Pedretti 等<sup>[6]</sup>发现小剂量选择性 M<sub>1</sub> 抗胆碱能受体阻滞剂哌仑西平(1/2 正常成人剂量)具有与小剂量东莨菪碱相似的作用,能提高心肌梗死后 HRV 和 BRS,且很少发生副作用,病人耐受性好。本实验显示,哌仑西平减慢心率,提高心肌梗死后 HRV 和 BRS,提示哌仑西平能提高心脏迷走神经的基础张力和反射调节张力。哌仑西平如何产生拟迷走神经作用的机制尚未完全阐明。有认为小剂量哌仑西平对突触前膜 M<sub>1</sub> 受体亲和力较高,能选择性地阻断 M<sub>1</sub> 受体,对 M<sub>2</sub> 受体作用则较弱,阻断突触前 M<sub>1</sub> 受体,中断自身负反馈调节,导致乙酰胆碱释放增加,迷走神经兴奋性增加<sup>[6,7]</sup>。

目前尚未见哌仑西平对心肌电稳定性影响的研究报道。本实验结果显示,哌仑西平减小 VERP-D,增加 VFT,电刺激诱发 VF 有减少趋势,VERP-D 与 VFT 有较好的相关性,HRV、BRS 与 VERP-D、VFT 呈相关性。提示哌仑西平通过增加迷走神经活性,增加了心肌的电稳定性。哌仑西平对心脏电活动是否还有直接作用目前尚不清楚。

参考文献:

- [1] Schwartz P J, Priori S G. Sympathetic nervous system

and cardiac arrhythmias [M]. In: Zipes D P, Jalife J, eds. *Cardiac electrophysiology: from cell to bedside*. Philadelphia: W B Saunders, 1990. 330.

- [2] 何智明,陈东风,皱香云,等. 家兔心肌缺血模型与冠状动脉左室支解剖特点关系[J]. *中国临床解剖学杂志*, 1994, 12(1): 54.
- [3] 人和动物间按体表面积折算的等效剂量比率表. 徐叔云,卞如濂,陈修主编. *药理实验方法学*[M]. 第2版. 北京:人民卫生出版社,1991. 1535.
- [4] 张燕,张旭明,伍卫,等. 心肌梗死后心率变异性、压力反射敏感性的变化与心肌电生理特性的关系[J]. *中华心血管病杂志*, 2000, 28(3): 224.
- [5] Pedretti R F, Colombo F E, Braga S S, *et al.* Influence of transdermal scopolamine on cardiac sympathovagal interaction after acute myocardial infarction[J]. *Am J Cardiol*, 1993, 72(8): 384.
- [6] Pedretti R F, Colombo F E, Braga S S, *et al.* Effects of oral pirenzepine on heart rate variability and baroreceptor reflex sensitivity after acute myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1995, 25(4): 915.
- [7] Wellstein A, Pitschner H F. Complex dose-response curves of atropine in man explained by different functions of M<sub>1</sub>- and M<sub>2</sub> cholinceptors [J]. *Nannyn Schmiedehergs Arch Pharmacol*, 1988; 338(1): 19.

(编辑 黄小延)