

# 胺碘酮对正常犬与心力衰竭犬心室电生理效应的比较<sup>①</sup>

周淑娴 张旭明 伍 卫 陈筱潮

(中山医科大学孙逸仙纪念医院心内科; 广州, 510120)

**摘 要** 目的: 比较胺碘酮对正常犬与充血性心力衰竭(CHF)犬心室电生理特性的影响。方法: 32只犬随机分成正常对照组( $n=7$ )、正常服胺碘酮组( $n=7$ )及CHF组( $n=9$ )、CHF服胺碘酮组( $n=9$ )。服胺碘酮组给予胺碘酮300 mg/d, 共4~5周。用快速右心室起搏( $240 \text{ min}^{-1}$ 共4~5周)制作CHF犬模型, 用心脏电刺激及单相动作电位记录技术测定心电生理参数。结果: 胺碘酮明显延长正常犬的窦性心动周期(SCL)、室内传导时间(IVCT)、单相动作电位时程(MAPD<sub>90</sub>)、心室有效不应期(VERP)、心室激动时间(AT)及心室恢复时间(RT), 对VERP与MAPD<sub>90</sub>的比值(VERP/MAPD<sub>90</sub>)、室颤阈值(VFT)、RT离散性(RT-D)和复极后期(VLRD)无明显影响。胺碘酮对犬CHF时明显延长的SCL、MAPD<sub>90</sub>、VERP、AT及RT无进一步延长作用, 可进一步延长IVCT, 使降低的VERP/MAPD<sub>90</sub>及VFT明显提高, 缩短延长的VLRD, 减小增大的RT-D。结论: 胺碘酮对CHF犬心室电生理特性的影响不同于对正常犬的影响, 胺碘酮使CHF犬部分异常的心室电生理特性改变大致回复正常, 呈抗心律失常作用。

**关键词** 胺碘酮/药理学; 心力衰竭; 充血性; 疾病模型, 动物; 电刺激

中图分类号 R 541.7

## Comparison of the Cardiac Electrophysiological Effects of Amiodarone in Canine Heart Failure Models and Normal Dogs

Zhou Shuxian Zhang Xuming Wu Wei Chen Xiaochao

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

**Abstract Objective:** To compare the effects of amiodarone on ventricular electrophysiological properties in normal dogs and canine congestive heart failure(CHF) models. **Methods:** Thirty-two dogs were randomly allocated into four groups: Group 1( $n=7$ )served as controls. Group 2( $n=7$ )were given amiodarone orally 300 mg per day for 4 to 5 weeks. Group 3( $n=9$ )were the CHF models induced by right ventricular rapid pacing (240 pulses per minute for 4 to 5 weeks). Group 4( $n=9$ )were the CHF models given amiodarone orally 300 mg a day for 4 to 5 weeks. The ventricular electrophysiological variables were evaluated by standard electric stimulation and monophasic action potential(MAP) recording. **Results:** Amiodarone prolonged sinus cycle length(SCL), intra-ventricular conduction time(IVCT), MAP duration(MAPD<sub>90</sub>), ventricular effective period(VERP), ventricular activation time(AT) and ventricular recovery time(RT) in normal dogs. There were no significant effects on the ratio of VERP to MAPD<sub>90</sub>(VERP/MAPD<sub>90</sub>), ventricular fibrillation threshold(VFT), the dispersion of RT(RT-D), and ventricular late repolarization duration(VLRD). However, amiodarone did not further prolong the prolonged SCL, MAPD<sub>90</sub>, VERP, AT and RT, but further prolonged IVCT in CHF dogs. Amiodarone normalized the abnormal ventricular electrophysiological properties in CHF dogs by increasing the decreased VERP/MAPD<sub>90</sub> and VFT, shortening the prolonged VLRD, decreasing the increased RT-D. **Conclu-**

**sion:** Amiodarone had different effects on ventricular electrophysiological properties in normal and CHF dogs. It had been showed to have a favorable effect of normalization of some abnormal cardiac electrophysiological properties in CHF models that had potential value on the prevention and treatment of ventricular arrhythmias.

**Subject headings** amiodarone / pharmacology ; heart failure , congestive ; disease models , animal ; electric stimulation

充血性心力衰竭(CHF)是一复杂的病理生理综合征。原有的心脏病变及 CHF 时各种改变所致的心室电生理特性的变化,均可引发恶性室性心律失常,导致心脏性猝死(SCD)的发生。近年国外 3 项大规模应用小剂量胺碘酮治疗 CHF 的临床试验结果证实,胺碘酮能抑制室性心律失常,降低死亡率<sup>[1~3]</sup>。对胺碘酮药理特性的研究大多在正常心脏进行。在 CHF 状态下胺碘酮如何影响心室电生理而起作用,未见系统的研究报道。本研究应用心脏电刺激与单相动作电位(MAP)记录技术,比较胺碘酮对正常犬与快速右心室起搏致 CHF 犬心室电生理特性的影响,探讨胺碘酮抑制 CHF 恶性室性心律失常,降低死亡率的可能机制,为胺碘酮治疗 CHF 提供实验依据。

## 1 材料与方 法

### 1.1 动物与分组

32 只健康成年杂种犬,雌雄不限,体质量为(13.6±1.4) kg,随机分对照组( $n=7$ )、正常服胺碘酮组(Am,  $n=7$ )、CHF 组(CHF,  $n=9$ )和 CHF 服胺碘酮组(CHF+Am,  $n=9$ )。Am 组与 CHF+Am 组均服盐酸胺碘酮(Cordarone, SANOFI),每天 300 mg,共 4~5 周。CHF+Am 组在安置起搏器术后第 1 天开始服药。测定心电生理实验时的血清电解质和胺碘酮血药浓度。

### 1.2 CHF 模型的建立及血流动力学测定

应用快速右心室起搏( $240 \text{ min}^{-1}$ ) 4~5 周建立 CHF 犬模型<sup>[4]</sup>。分别在安置起搏器前及心电生理检查前在闭胸状态下测定血流动力学参数<sup>[4]</sup>。CHF 组及 CHF+Am 组在停止起搏 30 min 后测定。

### 1.3 心脏电生理指标测定

1.3.1 实验准备 将犬以戊巴比妥钠(30 mg·kg<sup>-1</sup>)腹腔内麻醉,停止起搏。沿胸骨正中开胸,在

右心耳刺入一对直径 0.125 mm 的钢丝电极,间距为 5 mm,用作电刺激。分别在右心室流出道、右心室前壁、左室侧壁、左室前壁及心尖部刺入两对电极(规格同上),分别用于电刺激和记录。以 Siemens-Elema AB 多道生理记录仪(Mingograf 7)同步记录标准 I、II 导联体表心电图、心室双极心电图及心室 MAP。MAP 记录方法:用直径 0.4 mm 的镀银电极接触心室外膜,参考电极通过盐水浸泡过的海绵间接触心外膜。信号通过阻抗  $10^{12} \Omega$  的前置放大器后输入多道记录仪中。CHF 组及 CHF+Am 组在停止起搏 30 min 后测定电生理指标。

1.3.2 测定的指标与方法 ①窦性心动周长(SCL)。②心室内传导时间(IVCT)。IVCT 以肢体 II 导联 ECG 的 QRS 时程(QRSD)代替。③采用程序刺激(Medtronic 5323) S<sub>1</sub>S<sub>2</sub> 法测量心室有效不应期(VERP)。S<sub>1</sub>S<sub>2</sub> 间期以 10 ms 时距递减,负向扫描至 S<sub>2</sub> 不能引致心室去极化。刺激强度为舒张期起搏阈值的 2 倍,脉宽 1.8 ms。VERP 定义为不引起心室除极的最长 S<sub>1</sub>S<sub>2</sub> 间期。④心室激动时间(AT)<sup>[5]</sup>。AT 为标准 II 导联 ECG 的 QRS 波起点至心室双极电图上 V 波第一个快速曲折起始点的时间。⑤心室兴奋恢复时间(RT)。RT 为在同一心动周长下,心室局部 AT 与 ERP 之和。⑥心室兴奋恢复时间离散性(RT-D)。RT-D 为在同一心动周长下,心室各部位(右心室流出道、右心室前壁、左室侧壁、左室前壁及心尖部)最长与最短 RT 之差。⑦心室 MAP 时程(MAPD)。MAPD<sub>90</sub> 为 0 相去极化起始至复极化达 90% 振幅的水平距离。⑧复极后期(VLRD)。复极后期为在同一心动周长下,心室局部 MAPD<sub>90</sub> 与 VERP 之差。⑨计算 VERP 与 MAPD<sub>90</sub> 的比值(VERP/MAPD<sub>90</sub>)。⑩采用心室串脉冲刺激测定室颤阈值(VFT)。VFT 为能引致室颤(VF)的最小刺激强度。②~⑩指标除 VERP/MAPD<sub>90</sub> 与 VFT 在右心房或心室起搏周长

400 ms 下测定外,其余指标均在起搏周长 375 ms 下测定。

#### 1.4 统计学处理

计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示。2 组间差值比较用分组  $t$  检验,4 组间的差值比较用方差分析与  $q$  检验。

## 2 结果

### 2.1 胺碘酮对心室电生理指标的影响

2.1.1 SCL 及 IVCT 的变化 与起搏前比较,CHF 组 SCL 明显延长( $440 \pm 81$ ) ms vs ( $337 \pm 38$ ) ms,  $P < 0.01$ , IVCT 明显延长( $P < 0.01$ )(表 1); 胺碘酮明显延长正常犬的 SCL[( $504 \pm 167$ ) ms vs ( $337 \pm 38$ ) ms],  $P < 0.01$ ,而对 CHF 犬的 SCL 无明显影响[( $453 \pm 57$ ) ms vs ( $440 \pm 81$ ) ms],  $P > 0.05$ ;胺碘酮均明显延长正常与 CHF 犬的 IVCT ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),见表 1。

2.1.2 VERP、AT、RT 及 RT-D 的变化 与对照组比较,CHF 组 VERP、AT 及 RT 均明显延长( $P < 0.01$ ),RT-D 明显增加( $P < 0.01$ );胺碘酮明显

延长正常犬的 VERP、AT 及 RT ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),对 RT-D 无明显影响( $P > 0.05$ ),而对 CHF 犬的 VERP、AT 及 RT 无明显影响( $P > 0.05$ ),明显减小 RT-D ( $P < 0.01$ ),使 CHF 犬的 RT-D 与正常组比较无明显差异( $P > 0.05$ )见表 1。

2.1.3 MAPD<sub>90</sub>、VLRD 及 VERP/MAPD<sub>90</sub> 的变化 与对照组比较,CHF 组 MAPD<sub>90</sub>明显延长( $P < 0.01$ ),VLRD 延长( $P < 0.05$ ),VERP/MAPD<sub>90</sub>减小( $P < 0.05$ );胺碘酮明显延长正常犬的 MAPD<sub>90</sub> ( $P < 0.01$ ),对 VLRD 及 VERP/MAPD<sub>90</sub>无明显影响( $P > 0.05$ ),而对 CHF 犬的 MAPD<sub>90</sub>无明显影响( $P > 0.05$ ),明显缩短 VLRD( $P < 0.05$ ),增加 VERP/MAPD<sub>90</sub> ( $P < 0.05$ ),使 CHF 犬的 VLRD 及 VERP/MAPD<sub>90</sub>与正常组比较无明显差异( $P > 0.05$ ),见表 1。

2.1.4 VFT 的变化 与对照组比较,CHF 组 VFT 明显降低( $P < 0.01$ );胺碘酮对正常犬 VFT 无明显影响( $P > 0.05$ ),而明显提高 CHF 犬的 VFT ( $P < 0.01$ ),使 CHF 犬的 VFT 与正常组比较无明显差异( $P > 0.05$ ),见表 1。

表 1 胺碘酮对心室电生理特性的影响

Table 1 Effects of amiodarone on ventricular electrophysiological properties

( $\bar{x} \pm s$ )

$t$ /ms	Control ( $n = 7$ )	Am ( $n = 7$ )	CHF ( $n = 9$ )	CHF+ Am ( $n = 9$ )	$F$	$P$
IVCT	59±6	81±9 <sup>2)</sup>	70±4 <sup>2),4)</sup>	77±9 <sup>2),5)</sup>	18.09	0.0001
VERP	169±12	210±15 <sup>2)</sup>	213±38 <sup>2)</sup>	206±13 <sup>2)</sup>	5.74	0.0038
AT	10±5	21±8 <sup>1)</sup>	20±10 <sup>1)</sup>	18±6 <sup>1)</sup>	3.38	0.0327
RT	178±15	234±13 <sup>2)</sup>	234±44 <sup>2)</sup>	224±15 <sup>2)</sup>	7.48	0.0009
RT-D	13±4	19±6	37±15 <sup>2),4)</sup>	18±5 <sup>6)</sup>	10.73	0.0001
MAPD <sub>90</sub>	169±24	217±22 <sup>2)</sup>	242±37 <sup>2)</sup>	214±11 <sup>2)</sup>	10.83	0.0001
VLRD	11±15	5±24	46±41 <sup>1),3)</sup>	6±19 <sup>5)</sup>	3.99	0.0188
VERP/MAPD <sub>90</sub>	0.95±0.08	1.00±0.09	0.83±0.17 <sup>1),3)</sup>	0.95±0.08 <sup>5)</sup>	2.99	0.0535
VFT/mA	31.8±4.9	36.4±4.9	18.0±10.4 <sup>2),4)</sup>	29.8±8.3 <sup>6)</sup>	7.99	0.0006

Note: All parameters were measured at paced cycle length of 375 ms except VERP/MAPD<sub>90</sub> and VFT at 400 ms. 1) Compared with control group,  $P < 0.05$ ; 2) compared with control group,  $P < 0.01$ ; 3) compared with Am group,  $P < 0.05$ ; 4) compared with Am group,  $P < 0.01$ ; 5) compared with CHF group,  $P < 0.05$ ; 6) compared with CHF group,  $P < 0.01$

### 2.2 胺碘酮对血流动力学的影响

胺碘酮除增加正常犬的 SV 外( $P < 0.05$ ),对其他指标无明显的影响( $P > 0.05$ );胺碘酮降低

CHF 犬的 mRAP ( $P < 0.05$ ),对其他指标无明显影响( $P > 0.05$ ),见表 2。

## 2.3 其它

4组血清电解质浓度无显著差异( $P > 0.05$ )。

Am组的胺碘酮血药浓度与CHF+Am组比较无显

著差异[( $1.6 \pm 1.5$ )  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$  vs ( $1.3 \pm 1.1$ )  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ],  $P > 0.05$ 。

表2 胺碘酮对血流动力学的影响

Table 2 Effects of amiodarone on haemodynamic parameters

( $\bar{x} \pm s$ )

	Control ( $n = 7$ )	Am ( $n = 7$ )	CHF ( $n = 9$ )	CHF+Am ( $n = 9$ )	<i>F</i>	<i>P</i>
<i>r</i> (HR)/ $\text{min}^{-1}$	155 ± 13	125 ± 27 <sup>1)</sup>	139 ± 22	139 ± 18 0.75 ± 0.	2.43	0.0864
<i>p</i> (mRAP)/kPa	0.09 ± 0.24	0.00 ± 0.13	1.12 ± 0.41 <sup>2),4)</sup>		27.38	0.0001
<i>p</i> (mRVP)/kPa	0.93 ± 0.34	0.85 ± 0.47	1.96 ± 0.96 <sup>1),3)</sup> 23 <sup>2),4),5)</sup>	2.01 ± 0.69 <sup>1),3)</sup>	6.62	0.0016
<i>p</i> (mPAP)/kPa	1.11 ± 0.24	1.29 ± 0.56	2.30 ± 1.09 <sup>2),4)</sup>	2.65 ± 0.73 <sup>2),4)</sup>	7.87	0.0006
<i>p</i> (mPCWP)/kPa	0.25 ± 0.32	0.25 ± 0.21	1.17 ± 0.62 <sup>2),4)</sup>	1.08 ± 0.17 <sup>2),4)</sup>	12.98	0.0001
$V_{CO}/\text{L} \cdot \text{s}^{-1}$	0.073 ± 0.007	0.067 ± 0.018	0.025 ± 0.	0.028 ± 0.	46.82	0.0001
$I_c/(\text{L} \cdot \text{s}^{-1}) \cdot \text{m}^{-2}$	0.127 ± 0.028	0.113 ± 0.025 34.3 ± 5.	0.042 ± 0.008 <sup>2),4)</sup>	0.049 ± 0.013 <sup>2),4)</sup>	59.40	0.0001
$V_{SV}/\text{mL}$	29.2 ± 4.3		10.7 ± 2.1 <sup>2),4)</sup>	13.4 ± 3.2 <sup>2),4)</sup>	62.51	0.0001
<i>p</i> (TPR)/ $\text{kPa} \cdot \text{s} \cdot \text{L}^{-1}$	17.9 ± 3.0	19.2 ± 4.4	44.5 ± 16.4 <sup>2),4)</sup>	42.1 ± 8.6 <sup>2),4)</sup>	14.57	0.0001
<i>p</i> (SBP)/kPa	17.3 ± 3.3	17.8 ± 3.7	14.0 ± 2.7	15.8 ± 1.9	2.77	0.0599
<i>p</i> (DBP)/kPa	12.5 ± 3.2	12.8 ± 3.4	9.3 ± 2.1	10.0 ± 2.4	3.17	0.0396

1) compared with control group,  $P < 0.05$ ; 2) compared with control group,  $P < 0.01$ ; 3) compared with Am group,  $P < 0.05$ ; 4) compared with Am group,  $P < 0.01$ ; 5) compared with CHF group,  $P < 0.05$

## 3 讨论

本研究结果显示, CHF组心室MAPD<sub>90</sub>及VERP明显延长。胺碘酮延长正常犬的MAPD<sub>90</sub>及VERP, 但无进一步延长CHF犬的MAPD<sub>90</sub>及VERP。目前研究认为, CHF时心室肌细胞对胞浆Ca<sup>2+</sup>调节能力下降, 造成细胞内Ca<sup>2+</sup>超负荷, 是导致动作电位时程(APD)延长的主要原因<sup>[6]</sup>。胺碘酮通过阻断延缓性整流电流(I<sub>K</sub>)而延长APD<sup>[7]</sup>, 同时能阻断L型Ca<sup>2+</sup>通道<sup>[8]</sup>, 从而减轻CHF心室肌细胞内的Ca<sup>2+</sup>负荷, 减轻因Ca<sup>2+</sup>超负荷所致的APD延长, 这可能是胺碘酮并未导致CHF时APD进一步延长的原因。相反, 曾有报道大剂量短期胺碘酮应用延长CHF患者右心室MAPD及ERP<sup>[9]</sup>, 本研究结果与此不符, 原因可能与胺碘酮治疗对象、应用剂量及治疗时间不同有关。本实验发现, 胺碘酮虽无进一步延长CHF犬的MAPD<sub>90</sub>及VERP, 但增加VERP/MAPD<sub>90</sub>的比值, 有增加正常犬VERP/MAPD<sub>90</sub>的趋势, 即在一定的APD范围

内, 药物延长VERP的作用更明显, 与文献报道相一致<sup>[10,11]</sup>。提示在胺碘酮作用下, VERP的延长除继发于电压依赖性作用(APD延长)外, 尚存在时间依赖性的作用<sup>[11]</sup>。胺碘酮增加VERP/MAPD<sub>90</sub>的比值使其具有抗心律失常的作用, 使CHF时APD延长导致的早期后除极(EAD)落在心肌的ERP内, 不致产生触发活动, 从而抑制触发性心律失常的发生。

本实验尚发现, CHF时的VLRD延长, 而胺碘酮对正常犬的VLRD无明显影响, 但缩短CHF的VLRD, 使CHF时的VLRD恢复正常, 从而有利于抑制此期延长所致的折返激动和触发活动。

心室多个部位的RT测定结果显示, CHF时RT-D明显增大, IVCT及局部心室AT明显延长, 均有利于折返活动的形成。本研究中胺碘酮对正常犬的RT-D无明显影响, 但减小CHF时的RT-D, 使心室肌复极化回复均匀, 从而消除由于RT-D增加所致的单向传导阻滞, 抑制折返性心律失常的产生。此外, 胺碘酮减慢正常与CHF犬心室肌的传导速度, 抑制异常搏动的传导, 同样具有抗心律

失常的作用。

本实验中,CHF犬VFT明显降低。文献报道<sup>[12]</sup>,快速心室起搏致CHF犬VF发生率明显增高,提示CHF时心室肌电不稳定性增加,易致VF的发生。胺碘酮为一抗颤动药,同时具有提高心室电稳定性及抗异位搏动的作用。本实验中,胺碘酮提高CHF时的VFT,使降低的VFT回复正常,具有抗VF的作用。胺碘酮具有延长VERP的特性及抗 $\beta$ 肾上腺受体作用可能是其提高VFT的主要原因。

胺碘酮具有直接扩张血管作用,对心肌无抑制作用或有轻度抑制作用。小剂量口服胺碘酮对CHF患者心功能有良好影响已在大规模的临床试验中证实<sup>[1,2]</sup>。本实验结果显示,胺碘酮对正常与CHF犬血流动力学无不良影响。

综上所述,胺碘酮对快速右心室起搏致CHF犬心室电生理特性的影响不同于对正常犬的影响。胺碘酮增加CHF时的VERP/MAPD<sub>90</sub>,缩短VL-RD,减小RT-D,提高VFT,使CHF时这些异常的心室电生理特性改变大致回复正常,呈抗心律失常作用。对血流动力学无不良影响,提示在CHF时,应用胺碘酮防治室性心律失常及SCD具有合理性与潜在价值。

#### 参 考 文 献

- 1 Doval H C, Nul D R, Grancelli H O, *et al*. Randomized trial of Low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. *Lancet*. 1994, 344: (8921): 493
- 2 Singh S N, Fletcher R D, Fisher S G, *et al*. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. *N Engl J Med*. 1995, 333(2): 77
- 3 Julian D G, Camm A J, Frangin G, *et al*. Randomised

trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction; EMIAT. *Lancet*, 1997, 349(9053): 667

- 4 周淑娴,张旭明,伍卫,等.快速右心室起搏致心力衰竭犬模型的研制. *中山医科大学学报*, 1998, 19(1): 27
- 5 Vassallo J A, Cassidy D M, Kindwall K E, *et al*. Nonuniform recovery of excitability in the left ventricle. *Circulation*, 1988, 78(6): 1365
- 6 Beuckelmann D J, Nabauer M, Erdmann E. Intracellular calcium handling in ventricular myocytes from patients with terminal heart failure. *Circulation*, 1992, 85(3): 1046
- 7 Balser J R, Bennett P B, Hondeghem L M, *et al*. Suppression of time dependent outward current in guinea-pig ventricular myocytes. *Cir Res*, 1991, 69(2): 519
- 8 Nattel S, Talajic M, Quantz M, *et al*. Frequency-dependent effects of amiodarone on atrioventricular nodal function and slow-channel action potentials: Evidence for calcium channel-blocking activity. *Circulation*, 1987, 76(2): 442
- 9 Riggio D W, Peters R W, Feliciano Z, *et al*. Acute electrophysiologic effects of amiodarone in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol*, 1995, 75(16): 1158.
- 10 Anderson K P, Walker R, Dustman T, *et al*. Rate-related electrophysiologic effects of long-term administration of amiodarone on canine ventricular myocardium in vivo. *Circulation*, 1989, 79(4): 948
- 11 Sager P T, Uppal P, Follmer C, *et al*. Frequency-dependent electrophysiologic effects of amiodarone in humans. *Circulation*, 1993, 88(3): 1063
- 12 Li H G, Jones D L, Yee R, *et al*. Electrophysiologic substrate associated with pacing-induced heart failure in dogs: potential value of programmed stimulation in predicting sudden death. *J Am Coll Cardiol*, 1992, 19(2): 444

(1998-03-30 收稿 1998-09-30 修回)