

双嘧达莫对兔心肌缺血预处理心电生理效应的影响^①

陈筱潮 张旭明 伍卫 周淑娴 张燕

(中山医科大学孙逸仙纪念医院心内科; 广州, 510120)

摘要 目的: 观察双嘧达莫对兔心肌缺血预处理心电生理效应的影响。**方法:** 采用新西兰兔建立心肌缺血-再灌注模型, 随机分为 4 组, 其中 1 组为对照组, 其余 3 组分别予以缺血预处理、双嘧达莫 0.25 mg/kg 静脉注射和两者联合处理。应用心脏程序电刺激技术测定心室电生理参数及心室颤动阈值。**结果:** 缺血预处理明显降低缺血-再灌注损伤后心室有效不应期离散度、心室恢复时间离散度及双极心室电图 QT 间期离散度(分别为 15.0 ms vs 23.6 ms, $P < 0.01$, 10.6 ms vs 22.1 ms, $P < 0.01$, 13.1 ms vs 22.9 ms, $P < 0.01$), 提高心室颤动阈值(30.8 mA vs 20.6 mA, $P < 0.01$), 减少心颤发生; 联合应用双嘧达莫使有效不应期的离散度进一步下降(8.8 ms vs 15.0 ms, $P < 0.05$), 心室颤动阈值进一步提高(36.4 mA vs 30.8 mA, $P < 0.05$)。**结论:** 缺血预处理增加心肌缺血-再灌注损伤后心室电稳定性, 联合应用双嘧达莫可增强缺血预处理的效应。

关键词 心肌缺血/病理生理学; 电生理学; 心室颤动; 双嘧达莫/药理学; 兔

中图分类号 R 331.38

Influences of Dipyridamole on Electrophysiological Effects of Ischemic Preconditioning in Rabbits' Hearts

Chen Xiaochao Zhang Xuming Wu Wei Zhou Shuxian Zhang Yan

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

Abstract Objective: To study the influences of dipyridamole on electrophysiological effects of ischemic preconditioning in rabbits' hearts. **Methods:** New Zealand rabbits were used to establish myocardial ischemia-reperfusion models for this study. The models were divided into four groups. One group acted as control, while the other three groups received ischemic preconditioning, intravenous injection of 0.25 mg/kg dipyridamole in bolus and combination of these two treatments respectively. Programmed electric stimulation techniques were used to analyse the ventricular electrophysiological properties and to measure ventricular fibrillation thresholds. **Results:** Ischemic preconditioning significantly diminished the dispersion of ventricular effective refractory period (15.0 ms vs 23.6 ms), recovery time (10.6 ms vs 22.1 ms) and QT interval of bipolar electrogram (13.1 ms vs 22.9 ms), elevated the ventricular fibrillation threshold (30.8 mA vs 20.6 mA). When combined with dipyridamole pretreatment, the dispersion of ventricular effective refractory period was diminished (8.8 ms vs 15.0 ms) and the ventricular fibrillation threshold was elevated (36.4 mA vs 30.8 mA) further. **Conclusion:** Dipyridamole increased the effects of ischemic preconditioning on ventricular electric stability after ischemiareperfusion injury.

Subject headings myocardial ischemia/physiopathology; electrophysiology; ventricular fibrillation; dipyridamole/pharmacology; rabbits

缺血预处理系指心肌经历一次或数次短暂的缺血处理后, 对其随后一定时间内发生的缺血-再灌注损伤的耐受性得以提高的现象^[1]。迄今为止, 其机制尚未明了, 文献报道腺苷 A₁ 受体的激活可

能是缺血预处理保护心肌的起动脉环节, 但不同的动物之间存在种属的差异^[2]。本实验应用新西兰兔在体心脏缺血-再灌注模型, 观察缺血预处理的心电生理效应, 以及腺苷载体拮抗剂双嘧达莫对其的

影响,现报道如下:

1 材料和方法

1.1 实验动物和模型

30只健康纯种新西兰兔随机分成4组:①生理盐水对照组($n=7$),给予生理盐水静脉注射后,再作缺血-再灌注;②缺血预处理组($n=8$),给予生理盐水静脉注射及缺血预处理后,再作缺血-再灌注;③双嘧达莫组($n=7$),给予双嘧达莫 0.25 mg/kg 静脉注射后,再作缺血-再灌注,④联合处理组($n=8$),给予双嘧达莫 0.25 mg/kg 静脉注射和缺血预处理后,再作缺血-再灌注。

以戊巴比妥钠 30 mg/kg 耳缘静脉内注射麻醉,气管切开,机械通气。缘左侧第4肋间隙开胸并打开心包腔,充分暴露左冠状动脉前降支(LAD)。在本实验中,完全阻断LAD 5 min ,开放 10 min 为缺血预处理过程,完全阻断LAD 30 min ,开放 15 min 为缺血-再灌注过程。

1.2 观察指标与测定方法^[3,4]

根据心肌血供情况将心室划分为缺血区域、边缘区域和正常区域,在每个区域内各植入一对直径为 0.125 mm 的钢丝电极,电极间距为 5 mm 。以Siemens-Elema AB多道生理记录仪(Mingograf 7)同步记录标准I、II导联体表心电图及3个不同区域的心室双极心电图。测定基础状态的电生理参数后,分别根据各组设计予以缺血预处理和缺血-再灌注处理,在再灌上 15 min 后再次测定电生理参数。

1.2.1 激动时间(AT) 同步记录的II导联QRS波起点至心室双极心电图V波第一个快速曲折起始点的时间。

1.2.2 心室有效不应期(VERP) S_1S_2 法测定VERP,以 5 ms 时距逐渐负向扫描,至 S_2 不能引起心室复极化的最长 S_1S_2 间期为VERP。

1.2.3 恢复时间(RT) RT为相同起搏周长下测定的AT和VERP之和。

1.2.4 双极心室心电图QT间期(QT) QT为所测定区域双极心室心电图除极波起点至复极波终点的时程。上述各项指标的离散性(RT-D、VERP-D、RT-D和QT-D)系指3个不同区域测定的最大值与最小值的差值。

1.2.5 心室颤动(VF)发生情况 ①自发性VF,在心肌缺血 30 min 至再灌注 15 min 内,在无外加电刺激下出现的VF称为自发性VF;VF发作后予以电

击除颤。②电刺激诱发VF,先后予以 S_1S_2 、 $S_1S_2S_3$ 刺激和Burst刺激,其中任何一种刺激能诱发VF者均为电刺激诱发VF阳性,VF发作后予以电击除颤,3种电刺激均不能诱发VF者,则为电刺激诱发VF阴性。

1.2.6 室颤阈值(VFT) 致颤电极置于缺血区域,参考电极置于腹部皮下,以 240 ms 周长右房起搏,在心室易损期内触发一串方波脉冲刺激,并关闭串刺激开始后的心房起搏。串刺激脉宽 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。刺激强度从 8 mA 开始,每次递增 2 mA ,VFT为能诱发VF的最低电流强度。

1.3 统计学处理

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用方差分析和 q 检验,计数资料的检验采用四格表确切概率法,显著性水准 0.05 。

2 结果

2.1 基础状态电生理参数比较

基础状态下,4组间各区域的AT、VERP、RT以及QT均无明显差异,4组间的AT-D、VERP-D、RT-D和QT-D也无明显差异。

2.2 VF发生情况及VFT比较

4组缺血-再灌注过程中自发的VF例数无差异。电刺激诱发的VF例数比较显示对照组(7/7)和双嘧达莫组(6/7)间、缺血预处理组(3/8)和联合处理组(2/8)间无差异($P>0.05$),但缺血预处理组和联合处理组均少于对照组以及双嘧达莫组($P<0.05$)。

VFT比较显示,4组之间存在明显的差异($F=10.9$, $P<0.01$)各组间经 q 检验显示:对照组(20.6 ± 6.2)mA和双嘧达莫组(23.4 ± 4.9)mA间无明显差异($P>0.05$),缺血预处理组(30.8 ± 5.3)mA和联合处理组(36.4 ± 4.7)mA均高于对照组($P<0.01$),也均高于双嘧达莫组($P<0.01$),联合处理组高于缺血预处理组($P<0.05$)。

2.3 缺血-再灌注后心电生理离散性指标的比较

对照组和双嘧达莫组间各项电生理指标无明显差异。缺血预处理组和联合处理组的VERP-D、RT-D、QT-D均低于对照组和双嘧达莫组。联合处理组的VERP-D低于缺血预处理组(表1)。

表 1 4组缺血-再灌注后离散性指标的比较(S₁S₁ 间期 240 ms)Table 1 Comparison of the dispersive properties after ischemia-reperfusion damage among 4 groups (S₁S₁ interval: 240 ms) (t/ms)

	Control group (n=7)	dipyridamole group (n=7)	ischemic preconditioning group (n=8)	combined treatment group (n=8)	F	P
AT-D	8.4±4.2	5.7±4.2	5.3±3.6	6.9±4.3	2.03	>0.05
VERP-D	23.6±5.2	24.3±6.2	15.0±5.0 ^{1),3)}	8.8±3.3 ^{1),3),4)}	7.32	<0.01
RT-D	22.1±8.0	24.6±7.3	10.6±3.9 ^{1),3)}	10.8±4.8 ^{1),3)}	9.25	<0.01
QT-D	22.9±5.9	19.1±4.5	13.1±5.0 ^{1),2)}	10.0±5.0 ^{1),2)}	7.74	<0.01

1) Compared with control group, $P < 0.01$, 2) Compared with dipyridamole group, $P < 0.05$, 3) Compared with dipyridamole group, $P < 0.01$,

4) Compared with ischemic preconditioning group, $P < 0.05$

3 讨论

本研究结果显示缺血预处理明显减少缺血-再灌注后电刺激诱发室颤动的发生,进一步肯定了缺血预处理的抗心律失常作用。缺血-再灌注损伤引起局部心肌传导减慢,心室肌复极化过程的不均衡性增加,使心肌可激动间隙增加、单向传导形成的机会增多,折返的发生也随之增加,这些心电生理特性的改变部分地参与了缺血-再灌注心律失常的形成^[5]。在本研究中,缺血预处理明显地减小缺血-再灌注损伤后心室肌有效不应期、兴奋恢复时间以及QT间期³者的离散性,使心室肌复极化过程回复均匀,从而减少甚至消除单向传导形成的机会,抑制折返性心律失常的产生。Zhu等^[6]有关细胞电生理的研究也有类似的结果。

本研究结果示缺血预处理明显提高心肌缺血-再灌注损伤后的VFT,表明心室肌电稳定性提高,这与缺血预处理减少室颤发生的结果是一致的。

双嘧达莫抑制心肌细胞对腺苷的重吸收,从而提高心肌间质的腺苷浓度^[7]。本研究中,联合处理组心肌有效不应期的离散性较缺血预处理组进一步减小,VFT进一步提高,提示双嘧达莫增强缺血预处理提高缺血-再灌注损伤后心室电稳定性的效应。短暂的缺血可使心肌核苷酸的代谢产物近百倍地增加^[8],而双嘧达莫0.20 mg/kg静脉注射约使心肌间质腺苷浓度上升3倍左右^[9]。Tsuchida等^[10]观察到缺血预处理中缺血时间必须达到一定的阈值才能获得保护作用,且该阈值与心肌间质的腺苷浓度的水平相关。本研究中单一双嘧达莫静脉注射对缺血-再灌注心电生理特性以及心律失常

的发生情况无明显的影响,推测可能与双嘧达莫对正常心肌组织间质腺苷浓度的影响尚不足以达到触发缺血预处理保护心肌的阈值水平有关。

参 考 文 献

- Murry C E, Jennings R B, Reimer K A, *et al*. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*, 1986, 74(5):1124
- Liu, T, Gao W D, O'Rourke B, *et al*. Mechanisms of cardiac preconditioning: ten years after the discovery of ischemic preconditioning. *J Surg Res*, 1997, 73(1):1
- Josephson M E, Seides S F. *Clinical cardiac electrophysiology*. Philadelphia: Lea and Febiger, 1979; 23~59
- Lu F, Zhang X M, Mei B Y, *et al*. Effects of propafenone, quinidine and their combination on ventricular fibrillation threshold in dogs. *Acta Pharmacol Sin*, 1992, 13(1):364
- Penkoske P A, Sobel B E, Corr P B, *et al*. Disparate electrophysiological alterations accompanying dysrhythmia due to coronary occlusion and reperfusion in the cat. *Circulation*, 1978, 58(5):1023
- Zhu J, Ferrier G R. Ischemic preconditioning: antiarrhythmic effects and electrophysiological mechanisms in isolated ventricle. *Am J Physiol*, 1998, 274(1):H66~75
- Newby A C. How does dipyridamole elevate extracellular adenosine concentration. *Biochem J*, 1986, 237(3):845
- Dorheim T A, Mentzer R M, Wan Wylen G L, *et al*. Preconditioning reduces interstitial fluid purine metabolites during prolonged myocardial ischemia. *Circulation*, 1991, 84(suppl II):191
- Knabb R M, Gidday J H, Ely S W, *et al*. Effects of dipyridamole on myocardial adenosine and active hyperemia. *Am J Physiol*, 1984, 247(3):H804
- Tsuchida A, Liu G S, Mullane K, *et al*. Adenosine lowers temporal threshold for the myocardial infarct size limiting effect of preconditioning. *Cardiovasc Res*, 1993, 27(1):116

(1998-06-16 收稿 1999-01-29 修回)