

# 大鼠实验性心肌梗死后 $\beta_2$ 肾上腺素受体动态变化及其拮抗剂对室颤阈值的作用

杨 蕙, 伍 卫, 方 昶, 张 燕

(中山大学附属第二医院心内科, 广东 广州 510120)

**摘 要:**【目的】观察心肌梗死后心室肌  $\beta_2$  受体 mRNA 表达水平的动态变化及其拮抗剂对室颤阈值及心室有效不应期的影响。【方法】制作大鼠心肌梗死模型( $n=60$ )随机分为心肌梗死后 2、4、8 周组, 另行假手术为对照组( $n=20$ )。每组再随机分为 4 小组, 分别给予  $\beta_2$  受体拮抗剂 ICI118, 551、 $\beta_1$  受体拮抗剂阿替洛尔、 $\beta$  受体拮抗剂普萘洛尔, 测定室颤阈值、心室有效不应期。取左室梗死边缘区组织, 用 RT-PCR 方法测定  $\beta_1$ 、 $\beta_2$  受体 mRNA 表达水平。【结果】心肌梗死后  $\beta_1$  受体 mRNA 表达水平明显下降( $P < 0.05$ ),  $\beta_2$  受体水平无明显变化,  $\beta_2$  受体占  $\beta$  受体比例由 17% 升高至 38% ( $P < 0.01$ ); ICI 118, 551 在心肌梗死后 4、8 周有明显升高室颤阈值作用( $P < 0.05$ ), 且其作用与  $\beta_2$  受体占  $\beta$  受体比例呈显著正相关( $r=0.99$ ,  $P < 0.05$ )。【结论】心肌梗死后  $\beta_2$  受体在大鼠心脏  $\beta$  受体中所占比例逐渐升高,  $\beta_2$  受体拮抗剂提高室颤阈值的作用也逐渐增强, 两者呈正相关。

关键词:  $\beta_2$  受体; 心肌梗死; 颤阈值; 心室有效不应期

中图分类号: R54

文献标识码: A

文章编号: 1672-3554(2004)02-0122-05

## Change of $\beta_2$ -Adrenergic Receptor and Effects of Its Blocker on Ventricular Fibrillation Threshold After Myocardial Infarction

YANG Hui, WU Wei, FANG Chang, ZHANG Yan

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

**Abstract:**【Objective】To investigate the change of ventricular beta2-adrenergic receptor(AR) mRNA levels and the effects of beta2-adrenergic blocker on ventricular fibrillation threshold(VFT) and ventricular effective refractory period(VERP) after myocardial infarction(MI).【Methods】① Sixty Wistar rat models with MI were randomly divided into three groups: 2, 4 and 8 weeks groups after MI. Every group was randomly divided into four subgroups. The subgroups respectively were given beta2-adrenergic blocker ICI 118, 551, beta1-adrenergic blocker atenolol, beta-adrenergic blocker propranolol separately, VFT and VERP were measured. ② Using the reverse transcription-PCR, ventricular beta1-AR and beta2-AR mRNA levels in MI boundary region were measured.【Results】In comparison with control group, beta1-AR mRNA levels decreased gradually ( $P < 0.05$ ), whereas the change of beta2-AR had no statistical significance. The ratio between beta2-AR and beta-AR increased from 17% to 38% ( $P < 0.01$ ). ICI 118, 551 had the effects of increasing VFT in the 4 and 8 weeks groups after MI ( $P < 0.05$ ), and the effects had a strong positive correlation with the ratio between beta2-AR and beta-AR mRNA levels ( $r=0.99$ ,  $P < 0.05$ ).【Conclusion】The ratio between beta2-AR and beta-AR increased gradually, and the increasing effect of beta2-adrenergic blocker on ventricular fibrillation threshold is also crescent. The ratio had a positive correlation with the effect.

收稿日期 2003-07-15

基金项目 广东省教育厅“千百十”优秀人才基金资助项目(Q02032)

作者简介 杨 蕙(1973-),女,湖北武汉人,博士生,伍 卫,教授,主任医师,博士生导师,通讯作者. E-mail: wu.wei@medmail.com.cn

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

**Key words:** beta2-adrenergic receptor ; myocardial infarction ; ventricular fibrillation threshold ; ventricular effective refractory period

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2004, 25(2): 122-126]

如何预防心肌梗死后患者心脏性猝死发生是目前尚未解决的一大难题。交感神经系统活性升高在恶性室性心律失常的发生机制中占重要地位。交感神经系统激活主要通过  $\beta$  肾上腺素受体介导。正常状态下  $\beta_1$  受体是心肌中主要功能性  $\beta$  受体,但在心力衰竭等病理状态下,  $\beta_1$  受体选择性下调而  $\beta_2$  受体没有明显变化,交感神经激动更依赖于  $\beta_2$  受体的作用,因此有学者认为  $\beta_2$  受体的激动可能在病理状态下恶性心律失常的发生中具有重要作用<sup>[1-3]</sup>。心肌梗死恢复期  $\beta_2$  受体 mRNA 表达水平的动态变化尚鲜见报道,有关  $\beta_2$  受体拮抗剂对心肌梗死后室颤阈值、心室有效不应期等电生理指标作用的研究也极少见。本实验初步探讨了  $\beta_2$  受体在心肌梗死后致命性心律失常发生中的地位,以及与心肌梗死后  $\beta_2$  受体动态变化之间的关系,为临床中更合理使用  $\beta$  受体拮抗剂提供理论依据。

## 1 材料和方法

### 1.1 动物模型及分组

雄性健康 Wistar 大鼠,体质量 150 ~ 200 g,随机分为 4 组,每组 20 只:①心肌梗死后 2 周组,②心肌梗死后 4 周组,③心肌梗死后 8 周组,④对照组。每组又按给药不同分为 4 小组,每组 5 只:①异丙肾上腺素(isoproterenol, Iso),②ICI 118.551 + 异丙肾上腺素(ICI + Iso),③阿替洛尔 + 异丙肾上腺素(atenolol + isoproterenol, Ate + Iso),④普萘洛尔 + 异丙肾上腺素(propranolol + isoproterenol, Pro + Iso)。心肌梗死模型制作:以氯氨酮(100 mg/kg)腹腔内注射麻醉,接大鼠呼吸机,潮气量 20 mL/kg,呼吸频率 55 /min。在胸骨左侧第 3、4 肋间切开皮肤,沿胸大肌肌间沟钝性分离,暴露肋软骨。沿第 3、4 肋间隙钝性分离分开肋间肌(尽量避免损伤血管,减少出血)打开胸腔,暴露心脏。用眼科剪将心包剪开,轻轻拨开左心耳,用显微持针器持 5 号无创缝合针线在动脉圆锥处结扎左前降支。逐层闭合胸腔,缝合皮肤。对照组进行假手术。

### 1.2 药物及剂量

$\beta_2$  受体激动剂异丙肾上腺素 0.1 mg/kg,  $\beta_2$  受体拮抗剂 ICI 118.551 0.2 mg/kg,  $\beta_1$  受体拮抗剂阿替洛尔 0.3 mg/kg,  $\beta$  受体拮抗剂普萘洛尔 0.3 mg/kg。药物均购自 Sigma 公司。剂量参照文献

[1, 4]。

### 1.3 心室有效不应期和室颤阈值测定

在左室心尖区(心肌梗死组为梗死边缘区,以肉眼所见左前降支结扎处远端心肌颜色变苍白处作为梗死区)置入 1 对鱼钩状电极,电极直径 0.125 mm,相距 0.5 cm,皮下安置参考电极。电极连接程序刺激仪、输出隔离器、生理刺激器。四肢皮下电极连接七导生理记录仪,记录标准 II 导联心电图。由大鼠舌静脉注入药物,给药后 15 min 开始测定心室有效不应期和室颤阈值。采用心室 S1S2 负向扫描法测定心室有效不应期。室颤阈值的测定:由程序刺激仪起搏心脏(461/min),心室颤动由生理刺激器发出的串刺激(10 次,脉宽 10 ms,100 Hz,延迟 60 ms)诱发,电流强度在(0~40) mA 间以 5 mA 的增幅递增,以引起心室颤动的最低强度为室颤阈值。

### 1.4 心室肌 $\beta_1$ 和 $\beta_2$ 受体 mRNA 表达水平测定

1.4.1 设计引物  $\beta_1$  受体:正义 5'-GCC GAT CTG GTC ATG GGA-3';反义 5'-GTT- GTA GCA GCG GCG CG-3'。 $\beta_2$  受体:正义 5'-CCT CCT TCT TGC CTA TCCA-3';反义 5'-TAG GTT TTC GAA GAA GAC CG-3'。 $\beta$ -actin:正义 5'-CGT AAA GAC CTC TAT GCC AA-3';反义 5'-AGC CAT GCC AAA TGT CTC AT-3'。T<sub>m</sub> 均为 58 °C。引物序列参考文献[5]。从 GENE BANK 下载大鼠  $\beta_1$ 、 $\beta_2$ 、 $\beta$ -actin 基因序列,对照检查引物序列纠正无误后,用 DNA CLUB 软件分析各对引物符合设计原则,由北京鼎国生物科技有限公司合成。

1.4.2 总 RNA 抽提 从上述 4 大组中每组随机抽取 5 只取左心室组织(心肌梗死组为梗死边缘区组织),用 RNAgents Total RNA Isolation System 试剂盒(Promega 公司)抽提总 RNA。琼脂糖凝胶电泳观察结果,测定  $A_{260}/A_{280}$ 。

1.4.3 RT-PCR 使用 Access RT-PCR System 试剂盒(Promega 公司)。反应体系为:RNA 模板 2  $\mu$ L (约为 4  $\mu$ g),AMV/Tfl 5  $\times$  反应液 10  $\mu$ L, dNTP Mix (10 mol/L) 1  $\mu$ L,正义引物 2  $\mu$ L,反义引物 2  $\mu$ L, 25 mol/L MgSO<sub>4</sub> 2  $\mu$ L,AMV 逆转录酶(5 U/ $\mu$ L) 1  $\mu$ L, Tfl DNA 聚合酶(5 U/ $\mu$ L) 1  $\mu$ L,无核酸酶水 29  $\mu$ L,总反应体积为 50  $\mu$ L。于 PCR 扩增仪中进行以下反应:48 °C 45 min,94 °C 2 min;进入以下步骤循环 35 次:94 °C 30 s,52 °C 45 s,72 °C 60 s,72 °C 温育 7 min。PCR 产物进行琼脂糖凝胶电泳及凝胶

成像分析。 $\beta_1$  受体 mRNA 表达水平用  $\beta_1: \beta$ -actin 表示,  $\beta_2$  受体 mRNA 表达水平用  $\beta_2: \beta$ -actin 表示。

### 1.5 统计学处理

计量资料用均数  $\pm$  标准差表示, 采用单因素方差分析和直线相关进行统计分析。

## 2 结果

表 1 心肌梗死后心室组织  $\beta_1$  和  $\beta_2$  受体 mRNA 表达水平

Table 1 The expression of ventricular tissue  $\beta_1$  and  $\beta_2$ -adrenergic receptors mRNA levels after myocardial infarction(MI)

	$\beta_1: \beta$ -actin	$\beta_2: \beta$ -actin	$\beta_1: (\beta_1 + \beta_2)$	$\beta_2: (\beta_1 + \beta_2)$
Control	0.84 $\pm$ 0.21	0.20 $\pm$ 0.05	0.82 $\pm$ 0.13	0.17 $\pm$ 0.05
After MI 2 weeks	0.67 $\pm$ 0.17	0.26 $\pm$ 0.08	0.72 $\pm$ 0.11	0.26 $\pm$ 0.08
4 weeks	0.59 $\pm$ 0.10 <sup>1)</sup>	0.28 $\pm$ 0.09	0.65 $\pm$ 0.09 <sup>1)</sup>	0.33 $\pm$ 0.10 <sup>1)</sup>
8 weeks	0.49 $\pm$ 0.06 <sup>2) 3)</sup>	0.30 $\pm$ 0.11	0.58 $\pm$ 0.07 <sup>2) 3)</sup>	0.38 $\pm$ 0.09 <sup>2)</sup>
<i>F</i>	14.36	2.74	12.53	9.81
<i>P</i>	< 0.05	> 0.05	< 0.05	< 0.05

1), 2) Compared with control group,  $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ; 3) Compared with 2 weeks group,  $P < 0.05$ .

If equal variances are assumed, use LSD-testing; If equal variances are not assumed, use Dunnett-testing

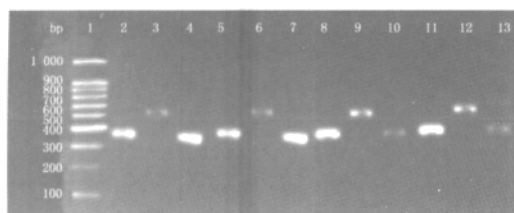


图 1 心肌梗死后心室组织  $\beta_1$  和  $\beta_2$  受体 mRNA 表达水平  
Fig.1 The expression of ventricular tissue  $\beta_1$  and  $\beta_2$ -adrenergic receptors(AR) mRNA levels after myocardial infarction

Lane 1: PCR standard marker; Lane 2, 5, 8, 11:  $\beta$ -actin PCR product (387 bp); Lane 3, 6, 9, 12:  $\beta_2$ -AR PCR product (560 bp); Lane 4, 7, 10, 13:  $\beta_1$ -AR PCR product (327 bp)

The orders of three kinds of PCR products from left to right are control, 2 weeks, 4 weeks, 8 weeks groups

### 2.2 心肌梗死后室颤阈值的变化及药物对其影响

ICI 118.551 作用后对照组及心肌梗死后 2 周组室颤阈值较相应异丙肾上腺素组差异无显著性, 心肌梗死后 4、8 周室颤阈值较相应异丙肾上腺素组增高, 增幅 25.7%、29.3%。阿替洛尔作用后仅对照组室颤阈值较相应异丙肾上腺素组差异有显著性, 增高 20.5%。普萘洛尔作用后各个时间点室颤阈值均较相应异丙肾上腺素组增高, 增幅 23.3%、33.3%、35.1%、30.1%。心肌梗死后 2 周各药物组室颤阈值较相应对照组均下降, 见表 2。

### 2.1 心肌梗死后 $\beta_1$ 、 $\beta_2$ 受体 mRNA 表达水平变化

左心室组织总 RNA  $A_{260} / A_{280} = 2.0$ 。以心肌梗死后梗死边缘区左心室组织  $\beta_1$  受体 mRNA 表达水平随时间推移逐渐下降, 在  $\beta$  受体中所占比例 [以  $\beta_1: (\beta_1 + \beta_2)$  表示] 逐渐下降。 $\beta_2$  受体 mRNA 表达水平随时间推移差异无显著性, 在  $\beta$  受体中所占比例 [以  $\beta_2: (\beta_1 + \beta_2)$  表示] 逐渐升高。见表 1, 图 1。

### 2.3 心肌梗死后心室有效不应期的变化及药物对其影响

ICI 118.551 各个时间点对心室有效不应期无显著影响。阿替洛尔、普萘洛尔各个时间点使心室有效不应期延长。心肌梗死后 2 周除 ICI 118.551 组外心室有效不应期较相应对照组缩短, 见表 3。

### 2.4 各指标间相关分析

ICI 118.551 对对照组及心肌梗死后 2、4、8 周大鼠室颤阈值的影响 (以室颤阈值增幅百分率表示) 与前述各组  $\beta_2$  受体占  $\beta$  受体比例呈显著正相关 ( $r = 0.99$ ,  $P < 0.05$ )。ICI 118.551 对前述各组大鼠心室有效不应期的影响 (以心室有效不应期增幅百分率表示) 与前述比例线性相关无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。阿替洛尔对前述各组大鼠室颤阈值及心室有效不应期的影响与各组  $\beta_1$  受体占  $\beta$  受体比例线性相关无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。各药对心肌梗死后室颤阈值的影响与对心肌梗死后心室有效不应期的影响线性相关均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

## 3 讨论

已经证实心脏中功能性  $\beta$  受体有 3 种:  $\beta_1$ 、 $\beta_2$ 、 $\beta_3$  受体。正常状态下心脏  $\beta_1$  受体数量占明显优势,

表 2 心肌梗死后室颤阈值的变化及药物对其影响

	Iso (n = 5)	ICI + Iso (n = 5)	Ate + Iso (n = 5)	Pro + Iso (n = 5)	F	P
Control	31.7 ± 3.6	29.2 ± 4.4	38.2 ± 2.9 <sup>1) A)</sup>	39.1 ± 3.1 <sup>2) A)</sup>	22.27	< 0.05
After MI 2 weeks	18.6 ± 2.7 <sup>7)</sup>	21.2 ± 3.5 <sup>6)</sup>	19.7 ± 2.8 <sup>7)</sup>	24.8 ± 3.2 <sup>7)</sup>	3.14	> 0.05
4 weeks	28.8 ± 2.1 <sup>9)</sup>	33.2 ± 2.8 <sup>1) 9)</sup>	27.3 ± 5.3 <sup>7) 8)</sup>	38.9 ± 4.4 <sup>2) 3) 5) 9)</sup>	37.51	< 0.05
8 weeks	30.7 ± 2.9 <sup>9)</sup>	39.4 ± 3.6 <sup>2) 7) 9) 10)</sup>	34.8 ± 5.1 <sup>9)</sup>	39.0 ± 4.6 <sup>2) 9)</sup>	29.84	< 0.05
F	9.85	16.34	10.92	6.68		
P	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05		

Compared with Iso group, 1)  $P < 0.05$ , 2)  $P < 0.01$ ; Compared with ICI + Iso group; 3)  $P < 0.05$ , 4)  $P < 0.01$ ; Compared with Ate + Iso group 5)  $P < 0.01$ ; Compared with control group, 6)  $P < 0.05$ , 7)  $P < 0.01$ ; Compared with 2 weeks group, 8)  $P < 0.05$ , 9)  $P < 0.01$ ; Compared with 4 weeks group, 10)  $P < 0.05$

If equal variances are assumed, use LSD-testing; If equal variances are not assumed, use Dunnett-testing

ISO: isoproterenol, ICI: ICI 118.551, Ate: atenolol, Pro: propranolol

表 3 心肌梗死后心室有效不应期的变化及药物对其影响

	Iso (n = 5)	ICI + Iso (n = 5)	Ate + Iso (n = 5)	Pro + Iso (n = 5)	F	P
Control	64.0 ± 4.8	61.9 ± 7.5	72.2 ± 5.9 <sup>1) 3)</sup>	78.1 ± 7.2 <sup>2) A)</sup>	30.42	< 0.05
After MI 2 weeks	55.0 ± 2.3 <sup>6)</sup>	52.7 ± 8.4	63.8 ± 3.4 <sup>2) A) 5)</sup>	68.5 ± 9.8 <sup>2) A)</sup>	25.76	< 0.05
4 weeks	62.5 ± 3.3 <sup>8)</sup>	60.4 ± 5.3	73.4 ± 5.1 <sup>2) A) 7)</sup>	74.4 ± 5.6 <sup>2) A)</sup>	29.27	< 0.05
8 weeks	65.5 ± 9.1 <sup>7)</sup>	62.5 ± 9.7	80.8 ± 6.6 <sup>1) A) 8)</sup>	90.3 ± 11.7 <sup>2) A) 7) 9)</sup>	38.13	< 0.05
F	2.82	3.29	23.44	31.86		
P	> 0.05	> 0.05	< 0.05	< 0.05		

Compared with Iso group, 1)  $P < 0.05$ , 2)  $P < 0.01$ ; Compared with ICI + Iso group, 3)  $P < 0.05$ , 4)  $P < 0.01$ ; Compared with control group, 5)  $P < 0.05$ , 6)  $P < 0.01$ ; Compared with 2 weeks group, 7)  $P < 0.05$ , 8)  $P < 0.01$ ; Compared with 4 weeks group, 9)  $P < 0.05$

If equal variances are assumed, use LSD-testing; If equal variances are not assumed, use Dunnett-testing

$\beta_3$  受体含量极少, 但大型哺乳动物心脏还含丰富的  $\beta_2$  受体, 人类心脏  $\beta_2$  受体占  $\beta$  受体的 20% 以上。有研究表明心肌梗死后 12 周大鼠梗死区心肌组织  $\beta_1$  受体密度选择性下调,  $\beta_2$  受体无明显变化<sup>[6]</sup>。本研究同样发现 Wistar 大鼠心肌梗死后左心室梗死边缘区组织  $\beta_1$  受体 mRNA 表达水平逐渐明显下调, 心肌梗死后 8 周已几乎降至正常一半, 而  $\beta_2$  受体无显著改变, 使  $\beta_2$  受体在  $\beta$  受体中所占比例由 17% 升高到 38%。去甲肾上腺素是正常生理条件下人类交感神经系统的主要递质, 通过激动  $\beta_1$  受体介导心脏正性肌力和正性变时作用,  $\beta_2$  受体仅占很小作用。但在应激状态下, 肾上腺髓质分泌大量肾上腺素 (能以同样亲和力作用于  $\beta_1$  和  $\beta_2$  受体), 此时  $\beta_2$  受体在升高心率和心肌收缩力方面的作用可能明显提高, 而心肌梗死后  $\beta_2$  受体所占比例升高, 因此心肌梗死后交感神经激动对  $\beta_2$  受体的依赖程度可能明显增加。

临床研究发现,  $\beta$  受体拮抗剂可降低心肌梗死后心脏性猝死发生率, 一直以来认为这种作用主要

通过  $\beta_1$  受体介导。但许多试验发现,  $\beta_1$  受体拮抗剂并不能降低心肌梗死后心室颤动发生率。有关  $\beta_1$  受体拮抗剂阿替洛尔抗心室颤动作用研究结果极不一致, 部分研究认为阿替洛尔在正常和急性缺血心脏均升高室颤阈值, 部分则认为其对室颤阈值无显著影响。相反, 在以往的研究中一致报告, 在心肌梗死后心肌缺血动物模型中, 可同时拮抗  $\beta_1$  受体和  $\beta_2$  受体的非选择性  $\beta$  受体拮抗剂普萘洛尔有预防心室颤动的作用。因而有学者认为  $\beta_2$  受体的激动可能在心力衰竭和心肌缺血后心脏性猝死发生中具有重要作用。

有报道在哮喘病人中使用  $\beta_2$  受体激动剂有发生心脏性猝死的危险<sup>[7]</sup>。在心肌梗死恢复期狗中用  $\beta_2$  受体拮抗剂 ICI 118.551 可以显著降低心室颤动发生率<sup>[1]</sup>, 在猪的离体心脏用 ICI 118.551 可以显著升高心室有效不应期和室颤阈值<sup>[8]</sup>。本研究发

随着  $\beta_2$  受体在心肌梗死后在  $\beta$  受体中所占比例逐渐升高, 梗死心脏中交感神经激动更依赖于  $\beta_2$  受体的作用,  $\beta_2$  受体与心肌梗死后恶性心律失常发生关系更密切。

$\beta_1$  受体拮抗剂阿替洛尔仅在正常大鼠中有显著升高室颤阈值的作用, 心肌梗死后均无此作用, 且增幅呈现逐渐减小的趋势, 这说明在心肌梗死后  $\beta_1$  受体在恶性心律失常发生机制中的地位确实降低了。本研究发现, 阿替洛尔抗心室颤动作用下降与  $\beta_1$  受体在  $\beta$  受体中所占比例下降无显著相关性, 推测心肌梗死后  $\beta_1$  受体除了在数量上明显减少外, 可能在功能上也有所降低, 有相关研究作出相似推论<sup>[9]</sup>。本实验中非选择性  $\beta$  受体拮抗剂普萘洛尔无论在正常心脏还是心肌梗死后均有升高室颤阈值的作用, 这与以往大量实验报道是一致的。本研究还发现, 随着心肌梗死后  $\beta$  受体总量的减少, 普萘洛尔升高室颤阈值的作用基本稳定, 提示普萘洛尔的抗心室颤动作用不仅限于  $\beta$  受体拮抗作用。本实验中发现普萘洛尔比阿替洛尔减慢心率的作用明显更大, 而 ICI 118. 551 则对心率无明显影响, 可能普萘洛尔的抗心室颤动作用与其显著减慢心率也有关, 这方面有相关研究支持<sup>[10]</sup>。本研究并未发现 ICI 118. 551 有影响心室有效不应期的作用, 而阿替洛尔和普萘洛尔升高室颤阈值的作用均与其延长心室有效不应期的作用无相关性, 这说明三者的抗心室颤动作用机制可能不仅限于通过延长心肌细胞不应期而减少折返形成、增加心肌电稳定性的作用。

本研究显示心肌梗死后心脏  $\beta_2$  受体在  $\beta$  受体中所占比例明显升高, 而  $\beta_2$  受体拮抗剂的抗心室颤动作用与其呈显著正相关, 说明心肌梗死后  $\beta_2$  受体在恶性心律失常发生机制中地位可能较心肌梗死前明显提高。由此推论在临床处理心肌梗死患者时, 应用非选择性  $\beta$  受体拮抗剂可能比选择性  $\beta_1$  受体拮抗剂更有利于降低心脏性猝死的发生。

#### 参考文献:

[1] Billman G E, Castillo L C, Hensley J, *et al.*  $\beta_2$ -adrenergic receptor antagonists protect against ven-

tricular fibrillation: *in vivo* and *in vitro* evidence for enhanced sensitivity to  $\beta_2$ -adrenergic stimulation in animals susceptible to sudden death[J]. *Circulation*, 1997, 96(6): 1914-22.

- [2] Houle M S. Enhanced *in vivo* and *in vitro* contractile responses to beta(2)-adrenergic receptor stimulation in dogs susceptible to lethal arrhythmias[J]. *J Appl Physiol*, 2001, 9(4): 1627-37.
- [3] Lowe M D, Rowland E, Brown M J, *et al.* beta2 adrenergic receptors mediate important electrophysiological effects in human ventricular myocardium[J]. *Heart*, 2001, 86(1): 45-51.
- [4] Coram W M, Olson R W, Beil M, *et al.* Effects of metoprolol, alone and in combination with lidocaine, on ventricular fibrillation threshold: comparison with atenolol, propranolol, and pindolol[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1987, 9(5): 611-21.
- [5] Dincer U D, Bidasee K R, Guner S. The effect of diabetes on expression of beta1-, beta2-, and beta3-adrenoreceptors in rat hearts[J]. *Diabetes*, 2001, 50(2): 455-61.
- [6] Anthonio R L, Brodde O E, van Veldhuisen D J, *et al.* Beta-adrenoceptor density in chronic infarcted myocardium: a subtype specific decrease of beta1- adrenoceptor density[J]. *Int J Cardiol*, 2000, 72(2): 137-41.
- [7] Lemaitre R N, Siscovick D S, Psaty B M, *et al.* Inhaled beta-2 adrenergic receptor agonists and primary cardiac arrest[J]. *Am J Med*, 2002, 113(9): 711-6.
- [8] Cuparencu B, Tomus C, Gozariu M, *et al.* Effects of ICI 118. 551, a selective beta-2 adrenergic blocking agent on the guinea pig cardiac excitability and ventricular fibrillation threshold[J]. *Acta Physiol Hung*, 2000, 87(1): 113-26.
- [9] Kompa A R, Summers R J. Desensitization and resensitization of beta 1- and putative beta 4-adrenoceptor mediated responses occur in parallel in a rat model of cardiac failure[J]. *Br J Pharmacol*, 1999, 128(7): 1399-406.
- [10] Aupetit J F, Frassati D, Bui-Xuan B, *et al.* Efficacy of a beta-adrenergic receptor antagonist, propranolol, in preventing ischaemic ventricular fibrillation: dependence on heart rate and ischaemia duration[J]. *Cardiovasc Res*, 1998, 37(3): 646-55.

(编辑 黄小延)