

普鲁卡因对离体豚鼠右心室缺血再灌注心肌电活动的影响

封卫毅¹,袁秉祥²,侯家玉¹,靳菊英³(1.北京中医药大学中药学院药理教研室,北京 100102;2.西安交通大学基础医学院药理教研室,陕西 西安 710061;3.西安交通大学第一医院,陕西 西安 710061)

摘要:目的 研究普鲁卡因对离体豚鼠心室肌心律失常及跨壁传导等电生理特性的影响。方法 模拟在体正常和缺血再灌注条件,用玻璃微电极同时记录离体豚鼠心室肌内、外膜下心肌细胞跨膜电位。结果 普鲁卡因可明显地降低心律失常发生率,增加缺血再灌注过程的心内膜传导时间和跨壁传导时间,延长心肌动作电位时程和有效不应期,并可使心肌兴奋性降低。结论 降低心肌兴奋性、消除折返激动和触发活动可能是普鲁卡因拮抗缺血再灌注心律失常的重要途径。

关键词:普鲁卡因;跨壁传导;缺血再灌注心律失常

中图分类号:R971.2 文献标识码:A 文章编号:1007-7693(2003)01-0006-04

Effects of procaine on arrhythmias in an isolated guinea pig ventricular free wall model of ischemia and reperfusion

FENG Wei-yi¹, YUAN Bing-xiang², HOU Jia-yu¹, JIN Ju-ying³ (1. Department of Pharmacology, Beijing University of Traditional Chinese Medicine Beijing 100102, China)

ABSTRACT:OBJECTIVE To study the effects of procaine on ischemia-reperfusion arrhythmias (IRA), transmural conduction and other electrophysiological parameters in isolated guinea pig ventricular free walls of ischemia and reperfusion. **METHOD** Stimulation was applied to the endocardium. Transmembrane potentials were recorded with two microelectrodes from endocardium and epicardium of a right ventricular free wall of guinea pig during pre-ischemia, ischemia and reperfusion. **RESULTS** Compared with control group, procaine could reduce the incidence of arrhythmias, prolong endocardial conduction time and transmural conduction time, increase action potential duration and decrease excitability in myocardial tissue during ischemia and reperfusion. **CONCLUSION** Decreasing excitability, reducing development of reentrant activity and triggered activity may be the routes for procaine to control ischemia-reperfusion arrhythmias.

KEY WORDS:procaine; transmural conduction; ischemia-reperfusion arrhythmias

普鲁卡因在临床上用于表面麻醉、浸润麻醉,以及腰麻和硬膜外麻醉等术前麻醉过程。此外,普鲁卡因也被应用于静脉复合麻醉等麻醉过程。实验研究表明,应用普鲁卡因进行复合麻醉具有拮抗实验性室性心律失常和缺血再灌注心律失常的作用,对缺血心肌等组织具有保护作用,显示其在冠心病手术中应用有一定益处^[1,2]。普鲁卡因及其复合麻醉对心肌电生理的研究虽然有报道^[3,4],但其对缺血再灌注过程心室肌电生理方面的影响笔者尚未见报道。本实验利用豚鼠右心室游离壁缺血再灌注心律失常(IRA)模型^[5,6],研究了普鲁卡因对缺血再灌注过程离体心室肌心律失常发生率以及跨壁传导等电生理特性的影响。

1 材料与方法

1.1 药品与材料

药品:医用盐酸普鲁卡因 南京制药厂 960520;利多卡因用注射剂配制,咸阳市第三制药厂,批号:960606

仪器:MEZ-8201型微电极放大器,日本光电公司;SEN-3201电刺激仪,日本光电公司;RM-6000型八道生理记录仪,日本光电公司。

试剂:正常 Tyrode's 液组成(mol/L):NaCl 129.0;

KCl 4.0;CaCl₂ 2.5;MgSO₄ 0.5;NaH₂PO₄ 0.9;NaHCO₃ 20.0;葡萄糖 5.5。用5%CO₂+95%O₂不断饱和的正常 Tyrode's 溶液在(36.5±0.5)℃时pH值为7.35~7.45。缺氧 Tyrode's 液的组成(mol/L):NaCl 123.0;KCl 8.0;CaCl₂ 2.5;MgSO₄ 0.5;NaH₂PO₄ 0.9;NaHCO₃ 6.0;乳酸钠 20.0。用10%CO₂+90%N₂饱和后pH值为6.80。所用试剂均为分析纯,西安化学试剂厂出品。

动物:健康成年豚鼠,雌雄不限,体重350~400g,由西安交通大学实验动物中心提供。

1.2 实验方法

取豚鼠击头致晕,迅速开胸摘取心脏投入正常 Tyrode's 液中,小心挤压洗去淤血后,沿室间隔和房室交界处剪取右心室游离壁约1.5cm²大小,放入用正常 Tyrode's 液灌流的灌流槽中。将标本按照测定要求心外膜向上或心内膜向上按其其自然弯曲形状,从边缘垂直固定。标本在溶液中距灌流槽底约1mm,以保证标本和灌流液充分接触。灌流液流速为30mL/min。

用仅尖端裸露的金属电极以波宽3ms,2Hz,1.5倍阈值强度的方波,在标本内膜或外膜一定部位刺激驱动标本,每

12个连续刺激为一个串刺激,相邻串刺激之间间隔3s。用一对玻璃微电极分别在心内膜和心外膜的一定部位同时记录心肌细胞的跨膜电位^[6,7]。玻璃微电极用2.7mol/L的KCl溶液填充,尖端直径2~5μm,电阻值为10~20MΩ。生物信号和刺激信号均由示波器监视、用磁带记录仪和八道生理记录仪同步记录。

将标本分为模型对照组(control, Con) 10μmol/L利多卡因组(Lidocaine, Lid)和普鲁卡因(procaine, Pro) I(3μmol/L)组、II(10μmol/L)组、III(30μmol/L)组、IV(100μmol/L)组。Con组标本在正常Tyrode's液灌流槽中平衡60min后,用缺氧Tyrode's液灌流15min,然后再用正常Tyrode's液进行复灌40min。给药组标本依次用正常Tyrode's溶液和含有药物的正常Tyrode's溶液分别平衡灌流30min,然后用含有相同浓度药物的缺氧和正常Tyrode's溶液与Con组平行操作。记录给药前后及缺血和再灌注过程不同时刻的心律失常发生率、动作电位复极90%的时程(APD₉₀)、有效不应期(ERP)、冲动传导时间(CT)、刺激阈值(DT)等参数。每5min测定记录一次。

数据处理:药物对正常灌流标本的影响,用配对t检验;

表2 普鲁卡因对正常及缺血再灌过程豚鼠右心室心内膜APD₉₀,心外膜APD₉₀,心内膜ERP(ms)和心内膜ERP/APD₉₀的影响($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Effects of procaine on endocardial/epicardial APD₉₀(ms), endocardial ERP(ms) and ERP/APD₉₀ in normal, ischemia and reperfusion guinea pigs ($\bar{x} \pm s$)

组别	给药前	给药后	缺血过程		再灌注过程		
			15 min	5 min	10 min	20 min	30 min
Con(n=25)							
心内膜 APD ₉₀	214.8 ± 37.7	218.0 ± 39.6	121.4 ± 39.8	99.5 ± 25.7	138.7 ± 46.6	183.3 ± 41.9	184.9 ± 44.0
心外膜 APD ₉₀	202.1 ± 39.0	203.1 ± 37.7	97.4 ± 37.9	87.9 ± 28.0	135.9 ± 41.5	183.6 ± 35.5	169.0 ± 58.3
心内膜 ERP	189.2 ± 35.1	192.0 ± 35.1	109.0 ± 33.4	91.6 ± 34.7	119.3 ± 37.1	169.2 ± 54.1	158.5 ± 45.7
心内膜 ERP/APD ₉₀	0.89 ± 0.15	0.89 ± 0.16	0.96 ± 0.17	0.90 ± 0.19	0.96 ± 0.29	0.94 ± 0.26	0.89 ± 0.21
Lid(n=7)							
心内膜 APD ₉₀	212.7 ± 27.1	205.0 ± 23.8	119.4 ± 40.7	101.5 ± 28.5	128.2 ± 44.1	183.6 ± 50.5	186.3 ± 46.2
心外膜 APD ₉₀	193.9 ± 29.1	190.0 ± 25.2	95.3 ± 32.35	83.0 ± 33.2	122.0 ± 24.1	176.0 ± 37.7	179.1 ± 31.8
心内膜 ERP	174.3 ± 27.0	178.6 ± 26.1	114.3 ± 40.4	98.3 ± 41.6	116.7 ± 36.1	168.6 ± 41.8	170.0 ± 34.2
心内膜 ERP/APD ₉₀	0.82 ± 0.10	0.87 ± 0.11	0.96 ± 0.18	0.96 ± 0.29	0.94 ± 0.13	0.94 ± 0.16	0.93 ± 0.13
Pro I(n=6)							
心内膜 APD ₉₀	210.5 ± 36.2	229.7 ± 30.1	125.3 ± 23.6	100.8 ± 21.7	153.5 ± 36.6	181.0 ± 30.3	191.2 ± 29.9
心外膜 APD ₉₀	193.3 ± 27.6	200.5 ± 34.1	112.7 ± 28.7	92.8 ± 22.1	151.8 ± 30.0	177.2 ± 32.4	180.2 ± 33.4
心内膜 ERP	180.0 ± 39.6	185.0 ± 32.5	116.7 ± 24.9	95.0 ± 17.1	126.7 ± 29.8	155.0 ± 23.6	173.3 ± 34.5
心内膜 ERP/APD ₉₀	0.85 ± 0.10	0.81 ± 0.12	0.96 ± 0.24	0.96 ± 0.14	0.84 ± 0.13	0.86 ± 0.10	0.91 ± 0.16
Pro II(n=7)							
心内膜 APD ₉₀	200.1 ± 31.8	253.6 ± 32.6 ^{1,4)}	144.1 ± 24.7	124.6 ± 20.8 ¹⁾	175.9 ± 30.8	215.6 ± 46.0	226.4 ± 42.2
心外膜 APD ₉₀	191.7 ± 32.0	238.9 ± 41.4 ^{1,4)}	131.3 ± 35.2	109.3 ± 35.4	165.0 ± 45.7	210.3 ± 41.2	210.7 ± 40.4
心内膜 ERP	178.6 ± 39.1	245.7 ± 53.1 ^{2,3)}	150.0 ± 45.7 ¹⁾	127.1 ± 27.1 ¹⁾	155.7 ± 21.9 ¹⁾	188.6 ± 67.3	191.4 ± 60.3
心内膜 ERP/APD ₉₀	0.88 ± 0.11	0.94 ± 0.12	1.00 ± 0.22	1.00 ± 0.10	0.94 ± 0.14	0.91 ± 0.15	0.88 ± 0.08
Pro III(n=7)							
心内膜 APD ₉₀	206.7 ± 30.3	283.0 ± 43.8 ^{2,4)}	145.0 ± 30.0	131.1 ± 29.9 ¹⁾	185.6 ± 21.8 ¹⁾	252.7 ± 39.9 ²⁾	268.0 ± 44.0 ²⁾
心外膜 APD ₉₀	182.3 ± 37.0	241.0 ± 51.5 ^{1,4)}	140.8 ± 32.7 ¹⁾	118.2 ± 26.1 ¹⁾	162.2 ± 45.4	203.3 ± 52.1	215.3 ± 46.2
心内膜 ERP	182.9 ± 35.7	252.9 ± 60.6 ^{2,4)}	150.0 ± 38.9 ¹⁾	137.1 ± 25.5 ²⁾	161.4 ± 33.6 ¹⁾	222.1 ± 39.1 ¹⁾	232.9 ± 40.6 ²⁾
心内膜 ERP/APD ₉₀	0.85 ± 0.11	0.87 ± 0.15	1.01 ± 0.15	1.05 ± 0.16	0.91 ± 0.09	0.89 ± 0.13	0.85 ± 0.10
Pro IV(n=5)							
心内膜 APD ₉₀	198.8 ± 24.7	281.7 ± 33.1 ^{2,4)}	160.0 ± 28.9 ¹⁾	134.8 ± 27.5 ¹⁾	194.3 ± 43.0 ¹⁾	265.3 ± 32.3 ²⁾	272.5 ± 41.1 ²⁾
心外膜 APD ₉₀	194.5 ± 27.6	257.0 ± 34.4 ^{2,4)}	159.4 ± 26.3 ²⁾	126.7 ± 13.6 ¹⁾	177.0 ± 45.5	209.5 ± 35.3	223.3 ± 49.6
心内膜 ERP	178.3 ± 27.9	270.0 ± 50.7 ^{2,4)}	151.7 ± 34.8 ¹⁾	141.7 ± 26.7 ²⁾	171.7 ± 22.7 ²⁾	233.3 ± 34.5 ¹⁾	238.3 ± 41.0 ²⁾
心内膜 ERP/APD ₉₀	0.90 ± 0.12	0.95 ± 0.11	0.94 ± 0.10	1.06 ± 0.13	0.91 ± 0.11	0.88 ± 0.09	0.88 ± 0.10

注:与给药前相比³⁾ P<0.05,⁴⁾ P<0.01;与模型组相比¹⁾ P<0.05,²⁾ P<0.01

Note:³⁾ P<0.05,⁴⁾ P<0.01, compared with pre-treatment;¹⁾ P<0.05,²⁾ P<0.01, compared with control group

与模型对照组比较,计数资料用χ²(2×2)法,计量资料用非配对t检验。

2 实验结果

2.1 Pro对离体豚鼠右心室心律失常发生率的影响

与Con组相比,Lid组、Pro II、III和IV组再灌注心律失常发生率均有显著性降低,结果见表1。

表1 普鲁卡因对缺血再灌注心律失常发生率的影响

Tab 1 Effects of procaine on incidence rate of ischemia-reperfusion arrhythmias

组别	浓度(μmol/L)	n	缺血过程发生率(%)	再灌注过程发生率(%)
Con		25	28.0	84.0
Lid	10	7	28.6	28.6 ¹⁾
Pro I	3	6	33.3	66.7
Pro II	10	7	0	14.3 ²⁾
Pro III	30	7	0	0 ²⁾
Pro IV	100	5	0	0 ²⁾

注:与模型组相比¹⁾ P<0.05,²⁾ P<0.01

Note:¹⁾ P<0.05,²⁾ P<0.01, compared with control group

2.2 Pro 对正常及缺血再灌注豚鼠右心室内、外膜下心肌细胞 APD₉₀及心内膜 ERP 值和 ERP/ APD₉₀的影响

在正常灌流条件下,普鲁卡因可使心肌 APD 和内膜 ERP 延长,ERP/ APD₉₀无明显性变化,而利多卡因组心肌 APD 表现出减小趋势(0.1 > P > 0.05),内膜 ERP 和 ERP/ APD₉₀有延长趋势(0.2 > P > 0.05 和 0.1 > P > 0.05),但均无统计学意义;在缺血和再灌注过程中,与 Con 组相比,Pro 对内、外膜下心肌 APD₉₀及内膜 ERP 缩短有明显性抑制作用;对 ERP/ APD₉₀值则无明显性影响。见表 2。

2.3 Pro 对正常及缺血再灌注豚鼠右心室内膜和外向跨壁传导的影响

Pro 和 Lid 均可使正常灌流心肌传导时间延长;在缺血再灌注过程中,与 Con 组相比,Pro II、III和 IV 组缺血及再灌注引起的心内膜传导和外向跨壁传导时间的延长明显性增加,部分标本发生完全性跨壁传导阻滞,心内膜兴奋无法到达心外膜记录点。Lid 对缺血再灌注过程 CT 变化的影响与 Con 组相比无统计学意义见表 3,表 4。

表 3 普鲁卡因对正常及缺血再灌注过程豚鼠右心室内膜传导时间(ms)的影响($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Effects of procaine on endocardial conduction time (ms) in normal, ischemia and reperfusion guinea pigs ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	给药前	给药后 CT	缺血过程 CT		再灌注过程 CT		
				15 min	5 min	10 min	20 min	30 min
Con	25	15.6 ± 5.2	16.0 ± 5.8	21.1 ± 7.7	21.3 ± 6.9	21.5 ± 9.5	20.7 ± 7.9	19.7 ± 7.4
Lid	7	16.6 ± 4.9	18.3 ± 5.5 ³⁾	24.6 ± 6.4	25.0 ± 6.1	22.6 ± 5.5	20.6 ± 5.1	18.9 ± 4.7
Pro I	6	17.0 ± 4.7	19.0 ± 3.7 ³⁾	26.0 ± 7.0	26.7 ± 8.9	24.0 ± 6.1	21.7 ± 5.5	20.3 ± 5.3
Pro II	7	16.7 ± 3.6	24.0 ± 5.2 ^{2,4)}	30.7 ± 7.8 ²⁾	31.6 ± 7.4 ²⁾	27.9 ± 7.9	24.4 ± 6.4	24.3 ± 6.3
Pro III	7	16.6 ± 5.2	27.0 ± 9.6 ^{2,4)}	33.1 ± 8.6 ¹⁾	35.0 ± 9.6 ¹⁾	30.7 ± 10.7 ¹⁾	27.1 ± 9.4	24.9 ± 10.6
Pro IV	5	15.8 ± 3.3	29.7 ± 7.8 ^{2,4)}	51.2 ± 18.5 ¹⁾	48.8 ± 15.8 ¹⁾	36.2 ± 9.2 ²⁾	29.7 ± 10.5 ¹⁾	30.3 ± 10.3 ¹⁾

注:与给药前相比³⁾ P < 0.05,⁴⁾ P < 0.01;与模型组相比¹⁾ P < 0.05,²⁾ P < 0.01

Note:³⁾ P < 0.05,⁴⁾ P < 0.01, compared with pre-treatment CT; ¹⁾ P < 0.05, ²⁾ P < 0.01, compared with control group

表 4 普鲁卡因对正常及缺血再灌注过程豚鼠右心室外向跨壁传导时间(ms)的影响($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Effects of procaine on outwards-transmural conduction time (ms) in normal, ischemia and reperfusion guinea pigs ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	给药前	给药后 CT	缺血过程 CT		再灌注过程 CT		
				15 min	5 min	10 min	20 min	30 min
Con	25	34.1 ± 6.6	35.9 ± 7.4	78.9 ± 17.4	87.1 ± 28.3	65.8 ± 26.2	52.9 ± 18.1	46.1 ± 11.1
Lid	7	35.6 ± 7.3	43.9 ± 6.8 ^{1,4)}	97.0 ± 24.1	99.3 ± 25.8	79.5 ± 18.4	61.6 ± 9.9	48.4 ± 9.2
Pro I	6	31.0 ± 8.2	32.2 ± 9.7	78.0 ± 53.0	80.8 ± 41.5	59.4 ± 26.0	47.8 ± 7.4	42.5 ± 9.1
Pro II	7	30.1 ± 7.6	43.9 ± 11.1 ^{1,4)}	86.1 ± 27.5	95.8 ± 25.8	69.7 ± 31.3	54.6 ± 17.9	52.6 ± 15.6
Pro III	7	29.7 ± 5.6	53.3 ± 12.9 ^{2,4)}	101.3 ± 42.6	102.2 ± 31.7	78.5 ± 26.2	62.9 ± 11.8	59.1 ± 12.1 ¹⁾
Pro IV	5	33.3 ± 7.3	83.3 ± 25.0 ^{2,4)}	140.4 ± 33.4 ¹⁾	148.3 ± 41.9 ²⁾	94.0 ± 26.3 ¹⁾	87.5 ± 29.5 ²⁾	84.7 ± 27.0 ¹⁾

注:与给药前相比³⁾ P < 0.05,⁴⁾ P < 0.01;与模型组相比¹⁾ P < 0.05,²⁾ P < 0.01

Note:³⁾ P < 0.05,⁴⁾ P < 0.01, compared with pre-treatment CT; ¹⁾ P < 0.05, ²⁾ P < 0.01, compared with control group

3 讨论

在正常生理条件下,包括普鲁卡因在内的许多局麻药在一定浓度下,对心肌具有抑制作用,可使心肌电兴奋性减弱、不应期延长及刺激阈值增高^[8],利多卡因还是临床上最常用的抗室性心律失常药物之一。

本研究通过细胞内记录直接测定内膜心肌传导时间和跨壁传导时间等电生理参数后证实,在正常灌流条件下,普鲁卡因和利多卡因都可减慢内膜心肌传导和跨壁传导,降低心肌兴奋性,但也存在着一些差别。普鲁卡因可延长内膜 APD 和 ERP,对 ERP/ APD₉₀无明显性影响;10 μmol/L 利多卡因则表现出使 APD 缩短、ERP 延长和 ERP/ APD₉₀增加的

2.4 对刺激阈值的影响

外膜下心肌 DT 值随 Pro 浓度的升高急剧升高,在较高浓度时,即使在正常灌流条件下也较难测定其具体数值。因此,以缺氧前 DT 值为基础值,以实验过程 DT 升高倍数作为观察指标,仅考察内膜心肌组织的 DT 变化。结果显示,正常灌流条件下,Pro 可使心室肌内膜下组织 DT 值明显性升高(P < 0.05),Lid 对内膜下组织 DT 的升高作用无统计学意义;缺血再灌过程中,各给药组内膜心肌 DT 值与缺氧前相比均有升高,但升高倍数与 Con 组相比无明显性差异(P > 0.05)(数值略)。

2.5 对触发活动的影响

观察缺血末至再灌注初普鲁卡因对早后除极、迟后除极或震荡后电位等触发活动的影响。结果表明,模型对照组有 48%(12/25)的标本存在触发活动,Lid 组有 1 例(1/7)存在触发活动,Pro I、II、III和 IV 组分别有 2 例(2/6)、1 例(1/7)、0 例(0/7)和 0 例(0/5)发生触发活动,其中 30 μmol/L 组降低作用具有统计学意义(P < 0.05)。

趋势。

在缺血再灌注过程中,利多卡因的抗心律失常作用也可能与消除折返、降低心肌兴奋性和减少触发活动有关^[6]。与模型对照组相比,普鲁卡因使心肌 APD₉₀及内膜 ERP 明显性延长;心内膜传导和外向跨壁传导时间也明显性延长,这些作用都有可能消除折返激动的发生。此外,普鲁卡因升高心肌刺激阈值,降低心肌兴奋性,对于折返性心律失常的发生具有直接抑制作用。触发活动也是本模型心律失常发生的重要原因,实验表明,普鲁卡因对触发活动的发生也具有一定的抑制作用,这可能与膜稳定作用有关。因此,抑制缺血再灌过程心肌折返激动和触发活动的发生、降低心肌兴奋

性可能是普鲁卡因抗 IRA 的重要途径。

实验从而证实在静脉复合麻醉等麻醉过程中,普鲁卡因对缺血再灌注所致室性心律失常具有一定的预防作用;同时,也为普鲁卡因在临床上的进一步应用提供了实验理论依据。

参考文献

- [1] 石学银,王景阳,廖锡麟,等.普鲁卡因防治心肌缺血和再灌注所致心律失常的实验研究[J].中华麻醉学杂志,1992,12(3):141.
- [2] 孙运波,王钧,曾因明.普鲁卡因静脉复合麻醉对急性缺血心脏室性心律失常预防作用的研究[J].中华麻醉学杂志,1993,13(2):101.
- [3] 王钧,曾因明,黄伟民,等.普鲁卡因静脉复合麻醉对窦房结

细胞动作电位和房室传导功能的影响[J].中华麻醉学杂志,1993,13(1):9.

- [4] 安裕文,周元植,竹梅.普鲁卡因静脉复合麻醉对老年患者心脏电生理的影响[J].临床麻醉学杂志,1999,15(1):21.
- [5] Ferrier GR, Guyette CM. Ventricular tachycardia in an isolated guinea pig ventricular free wall model of ischemia and reperfusion [J]. J Cardiovasc Pharmacol,1991,17(2):228.
- [6] 封卫毅,袁秉祥.离体豚鼠心室肌缺血再灌注心律失常及电生理特性.西安医科大学学报,1998,19(4):526.
- [7] 封卫毅,袁秉祥.1-65对豚鼠右心室游离壁缺血再灌注心肌电活动的影响.西安医科大学学报,1999,20(2).
- [8] 张德昌.医用药理学[M].北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,1998:425.

收稿日期:2001-12-03