

烟酰胺对家兔房室传导的影响

金问楨 周承明 张克锦 (新疆医学院药理教研组, 乌鲁木齐 830054)

提要 麻醉兔 iv Nic 0.6 g/kg, 使 HBE A-H 间期明显缩短, St-A, H-V 间期无明显变化。Nic 可显著缩短 Ver 所致的 A-H 间期延长, 增加 Ver 剂量, Nic 的作用趋于减弱, 乃至消失。Nic 可使心得安延长的 A-H 间期明显缩短, 而 ISO 此时失去其缩短 A-H 间期的作用。低 Ca^{++} 或高 Ca^{++} 均致离体灌流心脏 A-H 间期延长, Nic 可对抗低 Ca^{++} 的效应, 但却加重高 Ca^{++} 的作用。结果表明, Nic 可加速房室结传导, 其作用似与兴奋 β 受体无明显关系。Nic 可能为慢通道激活剂, 通过增强缓慢内向电流而发挥作用。

关键词 烟酰胺; 希氏束电图; 房室传导; 心得安; 戊脉安; 钙

烟酰胺(Nic)系维生素 PP 组成成份之一, 可增强离体兔心收缩力⁽¹⁾, 缓解心肌缺血, 增加正常和结扎冠状动脉后的猫心输出量⁽²⁾, 并具有提高窦性心率和促进房室传导的作用⁽³⁻⁵⁾。本文观察 Nic 对在位、离体兔心希氏束电图(HBE)的影响, 以期确定 Nic 影响房室传导系统的具体部位, 并对其作用机理进行初步分析。

方 法

在位兔心 HBE 的记录方法 选体重

1983年3月10日收稿 1983年6月9日修回

2.1 ± (SD) 0.2 kg 家兔, ♀ ♂ 兼用, iv 乌拉坦 1 g/kg 麻醉。将两根双极导管(4 F、电极间距 1 mm)分别自左颈总动脉和右颈静脉插入, 送至主动脉根部和右心房上部。右侧导管末端接 AXQ-1 型心脏起搏器, 起搏频率超出兔自身心率 25%, 起搏电压 2 V。左侧导管用于记录 HBE, 接收的电信号经前置放大后, 输至双线示波器和二导生理记录仪。同步记录 II 导联心电图(ECG), 纸速 250 mm/s。

实验分三组: 1. 观察 Nic、异丙肾上腺素(ISO)在心房起搏条件下对 HBE 各间期的影响。应用心房超速起搏, 使得给药前后心率保持一致, 以消除药物正性频率作用对房室传导的影响⁽⁶⁾。2. Nic 对心得安所致房室传导阻滞的影响, ISO 作为对照。3. Nic 对戊脉安(Ver)所致房室传导阻滞的影响。应用心得安、Ver 后, 心率显著减慢, 此时药物正性频率作用对房室传导影响较小⁽⁶⁾, 故 2, 3 两组未采用心房起搏。

离体灌流兔心 HBE 的记录方法 选体重 2.2 ± 0.2 kg 家兔, 击昏, 颈动脉放血, 迅速

取出心脏。灌注管自无名动脉插入，双极导管自降主动脉送入，置于主动脉根部，用于记录 HBE。另一双极导管固定于窦房结附近，用于起搏。按 Langendorff 氏法灌流心脏，但在灌注瓶下口附加一根冲氧管，使灌注液与氧气对流，并在灌注瓶内形成 40 mm Hg 的压力，将液体压入恒温水浴蛇形管⁽⁷⁾。离体心脏灌流量为 20-25 ml/min，灌注液为改良 Chenoweth 氏液⁽⁸⁾。心脏置于盛有灌注液的恒温容器内 (38±1°C)，一对银制电极置于右心房表面和心尖部，用于记录离体心脏 ECG。在双线示波器上连续摄片，胶卷走速 100 mm/s。

实验分三组，每组 8 兔，分别观察在正常 Ca⁺⁺ 浓度下 (CaCl₂ 2.4 mM) 以及低 Ca⁺⁺ (CaCl₂ 0.8 mM) 高 Ca⁺⁺ (CaCl₂ 4.0 mM) 环境下，Nic 对房室传导的影响。

分析方法 本文分析包括 St-A 间期(自人工起搏信号到 HBE 的 A 波，为房内传导时间)、A-H 间期(经房室结传导时间)和 H-V 间期(经希-浦氏纤维系统的传导时间)。参考 Neuss 氏等意见⁽⁹⁾，本文对 A-H 间期变化 < 正常值的 10%，St-A 和 H-V 间期的变化 < 15% 不予统计处理。为了减少测量误差，所有测量数据均经照相放大机或缩微阅读机对图片、胶片放大后测量。

Nic 系上海试剂二厂出品，用蒸馏水配成 20% 溶液，pH 6.4。离体实验中，以灌注液将该溶液稀释二倍后使用。

结 果

Nic 对在位兔心 HBE 的影响 家兔 24

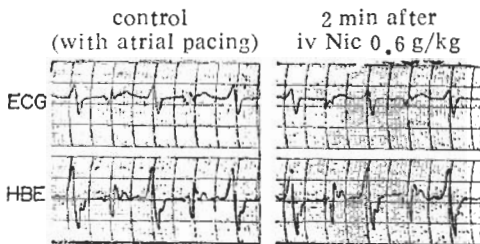


Fig 1. Effects of nicotinamide on A-V conduction in rabbit.

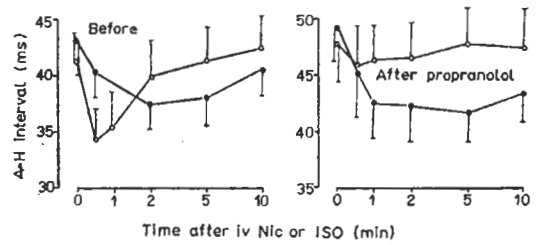


Fig 2. Effects of nicotinamide 0.6 g/kg (●) and isoproterenol 4 μg/kg (○) on A-H interval in rabbits before and after iv propranolol 1.2 mg/kg. ($\bar{x} \pm SD$).

只，分为 Nic(0.6 g/kg)、生理盐水和 ISO(4 μg/kg) 三组。心房起搏 5 min 后，iv 上述药品。实验测得兔 HBE 各间期的参数为：35±5 ms，H-V 19±2 ms；起搏后各参数为：St-A 23±5 ms，A-H 43±7 ms，H-V 19±2 ms。iv Nic 后 2 min，其作用达顶点，A-H 间期由 43±6 ms 缩短至 38±5 ms，平均缩短 6±2 ms，(p<0.001) 见图 1。Nic 对 St-A，H-V 间期无明显影响。给药 20 min 后，A-H 间期恢复至用药前水平。ISO 对照组作用与 Nic 相似，亦明显缩短 A-H 间期。作用达顶点时，A-H 间期平均缩短 6±2 ms (p<0.001)。5 min 后，A-H 间期恢复至注药前水平(图 2)。生理盐水对照组 HBE 各间期无明显变化。

Nic 对心得安所致房室传导阻滞的影响

家兔 16 只，分为 Nic 和 ISO 二组。以微量输液器 iv 心得安 (1.2 mg/kg)，7 min 注完，随即分别注入 Nic(0.6 g/kg)ISO(4 μg/kg)。心得安可明显延长 A-H 间期，由正常 36±5 ms 延长至 49±6 ms，延长 34%；H-V 间期延长 18%。iv Nic 后 2 min，A-H 间期由 49±6 ms 缩短至 42±6 ms，平均缩短 7±2 ms (p<0.001) 见图 3。Nic 明显缩短心得安所延长 A-H 间期，但对 H-V 间期无明显影响。ISO 对照组的作用明显减弱，甚至消失，作用达顶点时，A-H 间期仅缩短 2±1 ms(图 2)。心得安使心率显著减慢，由正常 298±32 次/min 降至 225±39 次/min，降低 24%。Nic 和 ISO 在其作用高峰分别提高心率 4% 和 3%。

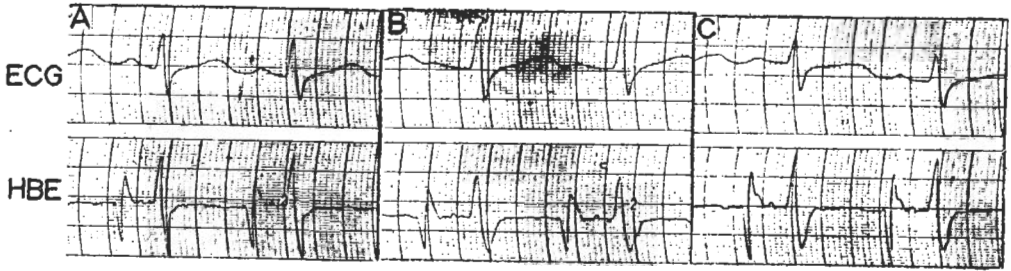


Fig 3. Effects of nicotinamide on the A-V block induced by propranolol. (A) Control. (B) Immediately after iv propranolol 1.2 mg/kg. (C) 2 min after iv nicotinamide 0.6 g/kg.

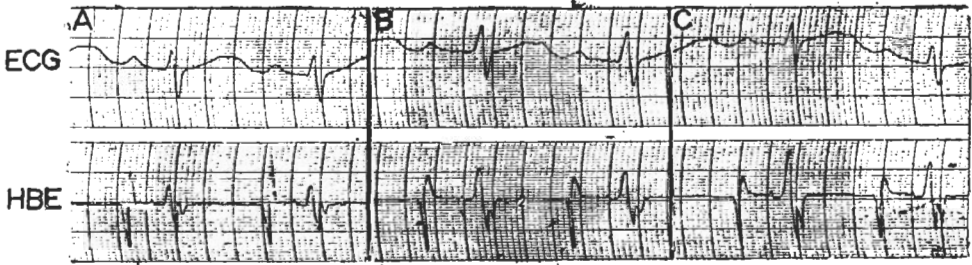


Fig 4. Effects of nicotinamide on the A-V block induced by verapamil. (A) Control. (B) Immediately after iv verapamil 375 µg/kg. (C) 1 min after iv nicotinamide 0.6 g/kg.

Nic 对 Ver 所致房室传导阻滞的影响 家兔 16 只, 分为 Nic、生理盐水对照二组。用微量输液器 iv 0.025% Ver 溶液, 速度 0.48 ml/min, 剂量达 375 µg/kg 时, 速度减半, 并同时 iv Nic(0.6 g/kg) 或生理盐水。Ver 显著延长 A-H 间期, 对 H-V 间期无明显影响。A-H 间期由正常 36 ± 3 ms 延长至 51 ± 7 ms, 延长 43%。Nic 明显缩短 A-H 间期, 作用达顶点时, 平均缩短 9 ± 5 ms ($p < 0.001$) 见图 4。生理盐水对照组 A-H 间期无明显变化(图 5),

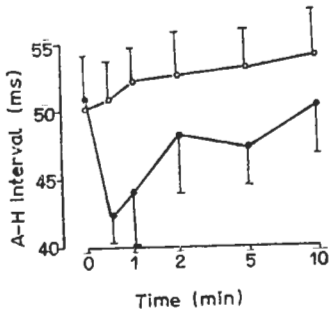


Fig 5. Effects of nicotinamide 0.6 g/kg (●) and normal saline (○) on A-H interval prolonged by iv verapamil 375 µg/kg in rabbits. ($\bar{x} \pm SD$).

当持续输入 Ver 剂量达 2.18 mg/kg 时, A-H 间期延长至 52 ± 4 ms, 再次注入 Nic(0.6 g/kg), A-H 间期仅缩短 2 ± 2 ms。

Nic 在不同 Ca^{++} 浓度下对离体兔心 HBE 的影响 实验测得离体兔心 HBE 各期间的参数为: St-A 14 ± 4 ms, A-H 47 ± 6 ms, H-V 17 ± 2 ms。正常 Ca^{++} 溶液组: 自灌注管侧孔注入 Nic 60 mg, 30 s 后, A-H 间期由 46 ± 6 ms 缩短至 42 ± 7 ms, 平均缩短 4 ± 2 ms

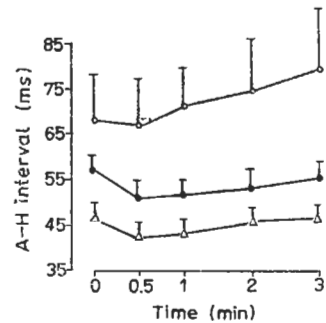


Fig 6. Effects of nicotinamide 60 mg on A-H interval of isolated rabbit hearts in modified Chenoweth's solution containing Ca^{++} 0.8 mM (●), 2.4 mM (△), 4.0 mM (○). ($\bar{x} \pm SD$).

($p < 0.001$)。3 min 后, A-H 间期恢复至注药前水平。Nic 对 St-A, H-V 间期无明显影响。低 Ca^{++} 溶液组: 低 Ca^{++} 使 A-H 间期明显延长, St-A, H-V 间期无明显变化。A-H 间期由正常 46 ± 8 ms, 延长至 58 ± 7 ms, 延长 24%。Nic 可显著缩短 A-H 间期, 给药 30 s 后, A-H 间期由 58 ± 7 ms 缩短至 50 ± 8 ms, 平均缩短 7 ± 4 ms ($p < 0.001$)。高 Ca^{++} 溶液组: 高 Ca^{++} 使 A-H 间期显著延长, A-H 间期由正常 48 ± 5 ms 延长至 69 ± 22 ms, 延长 43%; St-A 间期亦有所延长, 延长 28%。Nic 无缩短 A-H 间期的作用, 反使之进一步延长(图 6)。其中一例在注入 Nic 1 min 后, 出现 II° 文氏现象, 5 min 后恢复其 1:1 传导。

讨 论

整体和离体实验结果表明, Nic 明显缩短 A-H 间期, 对 St-A, H-V 间期无明显影响。故可认为 Nic 加速房室传导的作用部位是房室结, 对房内、希-浦氏纤维系统的传导无明显影响。本实验结果提示, Nic 在临床上对位于房室结的传导阻滞可能具有一定的疗效。临床报道, Nic 对各度房室传导阻滞患者均有明显的疗效, 但对束枝传导阻滞无效⁽⁵⁾, 这与本实验结果大致吻合。

目前认为 Ca^{++} 拮抗剂对心肌细胞的作用较为复杂, 但其对心脏的抑制作用仍主要与抑制慢通道有关^(10,11)。电压固定实验表明, 兔房室结细胞动作电位上升相主要依赖于缓慢内向电流(由 Ca^{++} , Na^+ 携带), Ca^{++} 拮抗剂可特异性地阻断此电流⁽¹²⁾。本实验中, Nic 可明显对抗 Ver 延缓房室结传导的作用, 且随着 Ver 剂量的增加, Nic 的作用明显减弱, 乃至消失, 故提示 Nic 可能具有增强缓慢内向电流的作用, 并与 Ca^{++} 拮抗剂之间似有某种拮抗关系, 其可能为慢通道激活剂。实验中亦发现, 在近似等效剂量的 ISO 失去作用的条件下, Nic 仍可明显缩短心得安所延长的 A-H 间期, 提示 Nic 的作用与兴奋 β 受体似无明显关系。

离体心脏实验结果表明, 低 Ca^{++} 或高 Ca^{++} 均致 A-H 间期明显延长。Matsuda 应用细胞内微电极技术发现, 随着细胞外 Ca^{++} 浓度的下降, 房室结细胞动作电位幅度呈线性下降⁽¹³⁾, 因而认为低 Ca^{++} 引起的房室传导阻滞为缓慢内向电流减弱所致⁽⁸⁾。Nic 在低 Ca^{++} 环境下, 作用较为明显, 亦提示 Nic 可能是通过增强缓慢内向电流, 而发挥其加快房室结传导的作用。

近年来, 较多的实验结果表明, 心肌细胞内游离 Ca^{++} 浓度的显著增加 ($10^{-5}M$), 可致细胞间通道关闭, 连接阻抗增大, 从而解除细胞间的电偶联, 产生传导阻滞^(14,15)。Toyama 发现在高 Ca^{++} 导致 A-H 间期延长的同时, 房室结细胞的输入阻抗亦相应增加, 故认为高 Ca^{++} 所致传导阻滞, 乃 Ca^{++} 解除结细胞间电偶联所致⁽⁸⁾。Nic 加重高 Ca^{++} 延长 A-H 间期的作用, 意味着进一步增加了结细胞内游离 Ca^{++} 浓度, 增强解电偶联作用。此结果亦支持 Nic 可增强结细胞缓慢内向电流这一设想。

Nic 在体内可转变为辅酶 I、辅酶 II, 后者在体内广泛地参与氧化还原反应, 在生化代谢过程中起着重要的作用。Nic 对心脏的作用与辅酶的关系, 尚待进一步研究。

致谢 实验技术得到上海第二医学院生理教研组边毓土老师及本院朱保林技师的指导帮助。

参 考 文 献

- 1 Calder RM. *Proc Soc Exp Biol Med* 1947; 65: 76
- 2 Huang TF. *Tohoku J Exp Med* 1961; 75: 10
- 3 张克锦、周承明、王岱远. *药学通报* 1981; 16: 52
- 4 周承明、张克锦. *中华心血管病杂志* 1983; 11: 65
- 5 夏宏器、钟卫言. *中华心血管病杂志* 1981; 9: 125
- 6 Ferrier GR, Dresel PE. *Circ Res* 1974; 35: 204
- 7 陈广俊. *新疆医学院学报* 1979; 2: 74
- 8 Watanabe Y. *Jpn Circ J* 1981; 45: 446
- 9 Luderitz B. *Cardiac pacing*. 1st ed. Berlin: Springer, 1976: 132
- 10 Parker JL, Adams R. *Am J Physiol* 1981; 240:

960

- 11 Allen JC. *Prog Cardiovasc Dis* 1982; 25: 133
 12 Noma A, Irisawa H, Kokobun S, Kotake H,
 Nishimura M, Watanabe Y. *Nature* 1980; 285:

228

- 13 Matsuda K. *Jpn J Clin Exp Med* 1973; 50: 3514
 14 De Mello WC. *Circ Res* 1982; 51: 1
 15 Loewenstein WR. *Physiol Rev* 1981; 61: 864

Acta Pharmacologica Sinica 1984 Sep; 5 (3) : 177-181

EFFECTS OF NICOTINAMIDE ON ATRIOVENTRICULAR CONDUCTION IN RABBITS

JIN Wen-zhen, ZHOU Cheng-min, ZHANG Ke-jin

(Dept Pharmacology, Xinjiang Medical College, Wulumuqi 830054)

ABSTRACT The effects of nicotinamide on A-V conduction were studied in anesthetized rabbits and isolated rabbit hearts by recording His bundle electrogram. In anesthetized rabbits, A-H interval was markedly shortened after iv nicotinamide 0.6 g/kg, but St-A and H-V intervals were not changed. This effect of nicotinamide was not prevented by propranolol. Nicotinamide overcame the effect of verapamil 375 μ g/kg which significantly prolonged A-H interval. When verapamil dosage reached 2.18 mg/kg, nicotinamide failed to overcome it.

Concentration of Ca^{++} in the control perfusate was 2.4 mM. Low Ca^{++} (0.8 mM) prolonged the A-H interval, whereas high Ca^{++} (4.0 mM) caused a greater prolongation of the interval. After nicotinamide 60 mg was inject-

ed into the cannula perfusing the coronary system, the A-H interval was immediately shortened in solution, containing normal Ca^{++} concentration. Nicotinamide improved the A-V conduction depressed by low Ca^{++} , but aggravated the A-V conduction depressed by high Ca^{++} . These results indicate that nicotinamide accelerates intranodal conduction and has little effect on intraatrial and His-Purkinje conduction. Nicotinamide may be an activator of the slow channel, increasing slow inward current of A-V nodal cells rather than stimulating β -adrenoreceptor.

KEY WORDS nicotinamide; electrogram of His bundle; atrioventricular conduction; propranolol; iproveratril; calcium

* * *

* * *