

阿米替林对犬心室纤颤阈、有效不应期和舒张阈以及窦房结功能的影响

辛洪波、刘世芳 (内蒙古医学院药理教研室, 呼和浩特 010035)

提要 阿米替林(Ami, 3 mg/kg, iv)能有效地提高犬VFT(峰值: 8.2 ± 5.8 v, $p < 0.05$)和延长VERP(峰值: 17 ± 9 ms, $p < 0.01$), 这些效应可维持4h之久; Ami能短暂地提高VDT(0.4 ± 0.4 v, $p < 0.05$)及延长CSRT(33 ± 22 ms, $p < 0.01$), 并能使P-R间期延长, QRS波群增宽, 心率加快。

关键词 阿米替林; 心室颤动; 有效不应期; 窦房结; 心电图记录术; 犬

临床观察⁽¹⁾及动物实验⁽²⁾证明: 三环类抗抑郁药(tricyclic antidepressant drugs, TCA)

在抗抑郁剂量或低于抗抑郁剂量下有明显的抗心律失常效应。阿米替林(amitriptyline, Ami)为一常用的TCA, 它能对抗多种实验性心律失常^(2,3,10), 但其对整体动物心室纤颤阈、有效不应期和舒张阈以及窦房结功能的影响尚未见报道。本文在整体犬观察了Ami对这些指标的影响, 以期进一步探讨其抗心律失常作用的应用价值。

方法和结果

1985年11月1日收稿 1986年1月30日修回

盐酸阿米替林 (amitriptylini hydro-

chloridum)由江苏常州第四制药厂提供。实验时 iv 3 mg/kg。

Ami 对心室纤颤阈(VFT)的影响 VFT的测定参照文献^(4,5)进行。杂种犬6只,体重 $15.8 \pm SD 3.8$ kg, ♂♀不拘, iv 戊巴比妥钠(30 mg/kg)麻醉。人工呼吸并给氧,输液。沿两侧第四肋间隙开胸并横断胸骨,剪开心包将其固定于胸壁,充分暴露心脏两室,将一对不锈钢电极固定于右室前壁,电极极距1-3 cm。实验在窦性心率下进行,致颤参数:频率64 Hz、波宽4 ms,每次刺激持续时间500 ms,以引起心室纤颤的最小刺激电压表示VFT。开始以每0.1 V的级差由0 V递增至2 V,然后以每0.5 V的级差由2 V递增至10 V,最后以每5 V的级差由10 V递增至100 V,每一刺激强度在第一次施加而未引起室颤时应重复一次,致颤后立即用除颤器除颤(直流,输出电能10-15 J)。给药前两次值的均数为对照值,两次测值的间隔为20 min,给药后分别在第5, 25, 55, 115, 175 和 265 min 测值。

结果显示, iv Ami 3 mg/kg 后5 min 就可以提高犬的VFT(表1), VFT随后逐渐升高,至给药后第115 min 出现药效高峰(提高 8.2 ± 5.8 V, $p < 0.05$), 然后开始下降,至给药后第265 min 基本恢复至给药前水平。

Ami 对心室有效不应期(VERP)的影响 VERP的测定参照文献^(4,6)进行。杂种犬

8只, 体重 $14.1 \pm SD 4.3$ kg, ♂♀不拘, 麻醉并开胸(方法同前)。将一对极距为3 mm的不锈钢电极固定于右室上端的肺动脉圆锥部位,用于施加基础驱动刺激(S_1), 另一对电极置于右心室前壁, 极距1 cm左右, 用于施加期外刺激(S_2)。首先用 S_1 驱动心脏, 参数: 频率4 Hz、波宽4 ms、刺激强度以能驱动心脏为度。然后以同步方式施加 S_2 , 参数: 频率0.5 Hz、波宽4 ms、刺激强度为2-3倍的驱动阈值。 S_1 与 S_2 的时间间距是以2-4 ms来逐步延长, 到最初出现一个室性早搏的时间间距作为VERP。实验在心电示波器监视下进行, S_1 - S_2 间期的测量是通过同步记录II导联ECG(纸速10 cm/s)给药前两次测值的均数作对照, 两次测值相隔20 min, 给药后分别在第5, 25, 55, 115, 175 和 265 min 测值。下述两项指标(心室舒张阈及校正窦房结恢复时间)均在本组犬一并进行。

结果表明, iv Ami 3 mg/kg 后5 min 就可出现VERP延长(17 ± 9 ms, $p < 0.01$), 至第265 min, VERP已接近给药前水平。应注意的是, 给药后第25 min 的VERP略低于其前后的VERP值(表1)。

Ami 对心室舒张阈(VDT)的影响 VDT的测定⁽⁷⁾在每次测毕VERP后进行。在定出 S_1 - S_2 间期后, 将 S_2 的刺激强度调至最小, 然后逐渐增大 S_2 的强度, 以引起单个室性早搏

Tab 1. Effects of iv amitriptyline (3 mg/kg) on ventricular fibrillation threshold (VFT), ventricular effective refractory period (VERP), ventricular diastolic threshold (VDT), corrected sinus recovery time (CSRT) and electrocardiography (ECG) in dogs ($\bar{x} \pm SD$). Compared to pretreatment, * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$.

	Dogs	0 min	5 min	25 min	55 min	115 min	175 min	265 min
VFT(V)	6	5.8 ± 3.4	$8.9 \pm 3.5^{**}$	$10.0 \pm 5.3^{**}$	$12.1 \pm 6.8^{**}$	$14.0 \pm 8.4^{**}$	$10.1 \pm 5.3^{***}$	$7.2 \pm 2.3^*$
VERP(ms)	8	134 ± 18	$151 \pm 19^{***}$	$146 \pm 15^{**}$	$148 \pm 22^{***}$	$148 \pm 24^{***}$	$147 \pm 25^{***}$	$142 \pm 25^*$
VDT(V)	8	1.8 ± 0.1	$2.2 \pm 0.5^{**}$		$2.3 \pm 0.8^*$		$2.4 \pm 1.0^*$	
CSRT(ms)	8	58 ± 62	$86 \pm 73^{***}$ (n=7)		$64 \pm 85^*$		$68 \pm 86^*$	
P-R(ms)	8	84 ± 9	$97 \pm 12^{***}$		$90 \pm 13^{**}$		$88 \pm 13^*$	
QRS(ms)	8	60 ± 4	$76 \pm 16^{**}$		$63 \pm 5^{**}$		$64 \pm 9^*$	
HR(bpm)	8	170 ± 25	$202 \pm 34^{***}$		$168 \pm 29^*$		$163 \pm 29^*$	

所需的最小电压值(V)作为 VDT。给药前两次测值的均数作对照, 两次测值间隔 20 min, 给药后分别在第 5, 55 和 175 min 测值。

结果表明, Ami 有提高 VDT 的作用, 但这种提高效应仅在给药后第 5 min 时与给药前有显著性差异(提高 0.4 ± 0.4 V, $p < 0.05$, 见表 1)。

Ami 对校正窦房结恢复时间(CSRT)的影响 CSRT 的测定⁽⁸⁾是在每次测 VERP 之前进行。CSRT = SRT(窦房结恢复时间) - R-R 间期。在测定 SRT 之前先记录 II 导联 ECG, 以确定 R-R 间期。SRT 的测定方法是: 通过预先插入(由右颈外静脉)右心房窦房结附近的双极心导管电极进行超速起搏(频率高于窦率的 20%, 刺激强度以驱动心脏为度, 持续 3 min), 且于超速起搏停止前开始同步记录 II 导联 ECG 至刺激停止后出现数个窦率为止。从 ECG 记录的最后一个刺激记号到出现第一个窦性 P 波的起点的时间间隔即为 SRT。给药前两次值的均数作对照, 两次测值间隔为 20 min, 给药后分别在第 5, 55 和 175 min 测值。

结果表明, Ami 可使 CSRT 延长, 但只是第 5 min 的提高值与给药前比较有显著性差异(延长 33 ± 22 ms, $p < 0.01$, 表 1)。

Ami 对 ECG 的影响 利用测定 CSRT 之前记录的 II 导联 ECG 测出给药前后 P-R 间期, QRS 波宽及心率的改变。结果表明, iv Ami 后 5 min 就能使 P-R 间期延长(13 ± 8 ms, $p < 0.01$)、QRS 波群增宽(16 ± 16 ms, $p < 0.05$), 至第 175 min 时接近给药前水平。心率的改变在给药后第 5 min 明显加快(提高 32 ± 12 bpm, $p < 0.01$), 以后则较给药前水平稍有降低(表 1)。

讨 论

Ami 在抗抑郁剂量下对伴有心脏疾病的抑郁症患者有产生心脏毒性的危险⁽⁹⁾; 在低于抗抑郁剂量下则可产生显著的抗心律失常效应,

而不导致明显的血流动力学改变和植物神经系统活动的异常^(2,10)。iv Ami 0.75 ± 0.15 mg/kg 就能纠正哇巴因诱发的犬心律失常⁽²⁾; iv Ami 1.3 ± 0.1 mg/kg 能有效地对抗犬心肌缺血性心律失常⁽¹⁰⁾。本实验结果表明, iv Ami 3 mg/kg 能有效地提高犬的 VFT 和延长 VERP。一般认为, 心室纤颤是由于反复的折返兴奋和/或迅速的局部放电使心室出现一种无序、随意、非同步的电活动⁽¹¹⁾。VFT 是反映心肌电稳定性的一项可靠指标^(4,5,12)。Ami 有提高 VFT 的作用提示该药可降低心肌的电不稳定性。Ami 可延长 VERP, VERP 的延长可减少期前激动引起早搏发生的机会及有利于消除折返活动。Ami 的这些效应归之于其奎尼丁样膜稳定作用⁽¹³⁾, 而后者可能与其抑制心肌细胞膜的 Na^+ 电导(gNa)有关。Ami 延长 P-R 间期和使 QRS 波群增宽的作用也可能涉及其奎尼丁样膜稳定机制。

研究结果还显示, Ami 可短暂地延长 CSRT, 有资料表明⁽³⁾, Ami 可对抗 CaCl_2 诱发的大鼠心律失常。这就提示该药对窦房结功能的抑制效应可能与对抗 Ca^{2+} 作用有关。Ami 在延长 CSRT 的同时又能加快心率, 对这一矛盾现象的可能解释是: Ami 加快心率的作用可能与其阻断肾上腺素能神经末梢对 NE 的重摄取有关⁽¹⁴⁾; 而延长 CSRT 的效应则应归之于其对心脏的直接抑制作用^(3,13)。Ami 提高 VDT 的效应也可能有助于其抗心律失常作用。

致谢 张文兴和焦效兰参加部分实验工作。

参 考 文 献

- 1 Bigger JT Jr, Giardina EGV, Perel JM, Kantor SJ, Glassman AH. Cardiac antiarrhythmic effect of imipramine hydrochloride. *N Engl J Med* 1977; 296: 206
- 2 Wilkerson RD. Antiarrhythmic effects of tricyclic antidepressant drugs in ouabain-induced arrhythmias in the dog. *J Pharmacol Exp Ther* 1978; 205: 666
- 3 Fekete M, Borsy J. The antiarrhythmic effect of some thymoleptics (amitriptyline,

- imipramine, trimetopramine and demethyl-imipramine). *Med Exp* (Basel) 1964; 10 : 93
- 4 Anderson JL, Basyk S, Pitt B, Lucchesi BR. Kinetics of antifibrillatory effects of bretylium: correlation with myocardial drug concentrations. *Am J Cardiol* 1980; 46 : 583
 - 5 Kniffen FJ, Lomas TE, Counsell RE, Lucchesi BR. The antiarrhythmic and antifibrillatory actions of bretylium and its *o*-iodobenzyl trimethylammonium analog, UM-360. *J pharmacol Exp Ther* 1975; 192 : 120
 - 6 Ryden L, Olsson B, Kvasnicka J. Electrophysiological effects of antiarrhythmic agent QX-572 in the human heart with special reference to rate-induced changes in effective refractory periods. *Cardiovasc Res* 1975; 9 : 81
 - 7 Davis JC, Bigger JT Jr. The effects of thioridazine on electrical and ischemic ventricular fibrillation in dog heart *in situ*. *J Pharmacol Exp Ther* 1980; 216 : 39
 - 8 Narula OS, Samet P, Javier RP. Significance of the sinus node recovery time. *Circulation* 1972; 45 : 140
 - 9 Moir DC, Crooks J, Cornwell WB, *et al*. Cardiotoxicity of amitriptyline. *Lancet* 1972; 2 : 561
 - 10 Wilkerson RD, Sanders PW. The antiarrhythmic action of amitriptyline on arrhythmias associated with myocardial infarction in dogs. *Eur J Pharmacol* 1978; 51 : 193
 - 11 Zipes DP. Electrophysiological mechanisms involved in ventricular fibrillation. *Circulation* 1975; 52 (suppl 3) : 120
 - 12 vanTyn RA, MacLean LD. Ventricular fibrillation threshold. *Am J Physiol* 1961; 201 : 457
 - 13 Sasyniuk BI, Jhamandas V. Mechanism of reversal of toxic effects of amitriptyline on cardiac Purkinje fibers by sodium bicarbonate. *J Pharmacol Exp Ther* 1984; 231 : 387
 - 14 Baldessarini RJ. Drugs and the treatment of psychiatric disorders. In: Gilman AG, Goodman LS, Gilman A, eds. *The pharmacological basis of therapeutics*. 6th ed. NY: Macmillan, 1980 : 421

Acta Pharmacologica Sinica 1986 Nov, 7 (6) : 556-559

Effects of amitriptyline on ventricular fibrillation threshold, effective refractory period, diastolic threshold and sinus node function in dogs

XIN Hong-bo, LIU Shi-fang

(Dept Pharmacology, Inner Mongolia Medical College, Huhehaote 010035)

ABSTRACT The effects of amitriptyline (Ami) on electrical ventricular fibrillation threshold (VFT), ventricular effective refractory period (VERP), ventricular diastolic threshold (VDT) and corrected sinus recovery time (CSRT) were studied in dogs. Ami (3 mg/kg, iv) increased VFT (peak value: 8.2 ± 5.8 V, $p < 0.05$) and VERP (peak value: 17 ± 9 ms, $p < 0.01$) and these actions lasted about 4 h. It temporarily

increased VDT (0.4 ± 0.4 V, $p < 0.05$) and CSRT (33 ± 22 ms, $p < 0.01$). Ami caused prolongations of P-R interval and QRS interval with temporary increase of heart rate. These data suggest that Ami may be a potential antiarrhythmic drug.

KEY WORDS amitriptyline; ventricular fibrillation; effective refractory period; sinoatrial node; electrocardiography; dogs