文章编号:1000-5404(2013)22-2405-04

论著

美西律对伊布利特心肌电生理特性的影响

王 昊,黄 颖,刘 鹏,崔海明,廖德宁 (200003 上海,第二军医大学长征医院心血管内科)

[摘要] **目的** 观察美西律与伊布利特联用对心肌电生理特性的影响。**方法** 制备犬左室楔形肌块模型,先后予正常台氏液、伊布利特台氏液、美西律-伊布利特台氏液灌流,并在灌流液更换后重复测量基础循环周长(basic cycle length, BCL)为500、667、1 000、2 000、4 000 ms时肌块外膜、中膜、内膜细胞的动作电位时程(action potential duration, APD)。**结果** 伊布利特延长外膜、中膜、内膜APD(Ⅲ类效应),且伊布利特对APD的延长作用具有逆频率依赖性(reverse rate dependency, RRD);伊布利特对中膜APD的延长作用及其RRD最强[(10.8±2.1) ms *vs* (20.4±3.0) ms *vs* (17.3±3.1) ms; (15.8±4.0) ms *vs* (31.0±5.7) ms *vs* (21.5±3.4) ms; (18.4±3.5) ms *vs* (42.3±5.4) ms *vs* (24.0±3.5) ms; (23.0±3.6) ms *vs* (53.8±5.4) ms *vs* (31.3±3.6) ms; (25.6±4.2) ms *vs* (55.9±4.4) ms *vs* (34.8±3.2) ms, $P<0.01$];伊布利特对跨室壁复极离散度(transmural dispersion of repolarization, TDR)的增大作用也具有RRD。美西律可抑制伊布利特对各层心肌,特别是对中膜的Ⅲ类效应及其RRD,减小TDR。**结论** 美西律与伊布利特联用可有效抑制伊布利特Ⅲ类作用的RRD,提高伊布利特的使用安全性。

[关键词] 美西律;伊布利特;逆频率依赖性;跨室壁复极离散
[中图法分类号] R322.11;R337.5;R972.2 [文献标志码] A

Effects of mexiletine on myocardial electrophysiological features of ibutilide

Wang Hao, Huang Ying, Liu Peng, Cui Haiming, Liao Dening (Department of Cardiovascular Diseases, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai, 200003, China)

[**Abstract**] Objective To investigate the effect of mexiletine combined with ibutilide on electrophysiological characteristics of myocardia. Methods Arterially perfused canine left ventricular wedge preparations were isolated from mongrel dogs and perfused with normal Tyrodes' solution, ibutilide Tyrodes' solution, and mexiletine-ibutilide Tyrodes' solution sequentially. Action potential duration (APD) of epicardium, mid-myocardium, and endomyocardium was measured under basic cycle length (BCL) of 500, 667, 1 000, 2 000, and 4 000 ms repeatedly after the perfusate was changed. Results Ibutilide prolonged APD of all layers of myocardium (class Ⅲ effect) in a manner of reverse rate dependency (RRD), with the most prominent effect on mid-myocardium (10.8±2.1 *vs* 20.4±3.0 *vs* 17.3±3.1 ms; 15.8±4.0 *vs* 31.0±5.7 *vs* 21.5±3.4; 18.4±3.5 *vs* 42.3±5.4 *vs* 24.0±3.5 ms; 23.0±3.6 *vs* 53.8±5.4 *vs* 31.3±3.6 ms; 25.6±4.2 *vs* 55.9±4.4 *vs* 34.8±3.2 ms, $P<0.01$). Ibutilide also prolonged transmural dispersion of repolarization (TDR) in a manner of RRD. Mexiletine suppressed class Ⅲ effect of ibutilide and its RRD on all layers of myocardium, especially on mid-myocardium and reduced TDR. Conclusion Mexiletine combined with ibutilide can suppress class Ⅲ effect of ibutilide and its RRD, and enhance the safety of ibutilide.

[**Key words**] mexiletine; ibutilide; reverse rate dependency; transmural dispersion of repolarization

Corresponding author: Liao Dening, Tel: 86-21-81885292, E-mail: liao6007@163.com

伊布利特是临床治疗房颤的常用Ⅲ类抗心律失常药物,其药理作用主要包括:①阻滞IKr;②激活缓慢内向钠电流(晚钠电流,INa-L),延长心肌动作电位时程(action potential duration, APD),即发挥Ⅲ类抗心律失常效应(Vaughan-Williams class Ⅲ effect)。其房颤转复率较高:3~48 h内的急性房颤的转复率可达77%[1],90 d内的房颤转复率可达31%~44%[2]。但同时,使用伊布利特的尖端扭转型室速(torsade de pointes, TdP)发生率可达4%[3]。故其临床应用受到限制。有研究发现,Ⅲ类抗心律失常药物的致心律失常作用可能与其INa-L激活作用相关[4]。故阻滞钠电

[通信作者] 廖德宁,电话:(021)81885292,E-mail:liao6007@163.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20131104.1518.006.html(2013-11-04)

流可能拮抗伊布利特的致心律失常作用。本研究通过将钠通道阻滞剂美西律与伊布利特联用并观察对心肌细胞电生理特性的影响，旨在探讨提高伊布利特临床使用安全性的方法。

1 材料与方法

1.1 实验动物

成年健康杂种犬8只，体质量15～20 kg，雌雄不限，由第二军医大学动物实验中心提供。

1.2 试剂与药品

台氏液构成：NaCl 129 mmol/L、KCl 4 mmol/L、NaH_2PO_4 0.9 mmol/L、$NaHCO_3$ 20 mmol/L、$CaCl_2$ 1.8 mmol/L、$MgSO_4$ 0.5 mmol/L、葡萄糖5.5 mmol/L、胰岛素1 U/L；高钾心脏停搏液：KCl浓度为8.5 mmol/L，其余成分与台式液相同，以上药品均为国产分析纯；肝素钠（常州生化干红制药有限公司），3%戊巴比妥钠（Sigma-Aldrich公司），富马酸伊布利特（安徽丰原制药有限公司），美西律（Sigma-Aldrich公司）。伊布利特和美西律溶于台氏液，制成伊布利特台氏液、美西律-伊布利特台氏液后使用（伊布利浓度均为2 mg/L，美西律浓度为1 mg/L）。

1.3 实验仪器

BL-420S生物信号采集系统（成都泰盟）、离体心脏灌流系统（成都泰盟）、ME-200A型微电极放大器（成都泰盟）、MP-200型微电极拉制仪（成都泰盟）、自制有机玻璃恒温灌流肌浴槽、LEAD-2型电子蠕动泵（保定兰格恒流泵有限公司）；玻璃微电极毛坯（WPI公司）。

1.4 实验方法

1.4.1 犬左室楔形肌块的制作　具体方法参照Xu等[5]法。犬予肝素钠（180 U/kg）充分抗凝后，静脉注射戊巴比妥钠（30 mg/kg），经左侧第5肋间开胸，推开肺叶，剪开心包，迅速剪除心脏周围组织并取出心脏，浸没于4 ℃的高钾停跳液中，洗净残血。选取左前降支第一对角支并于根部切开，切口垂直于心肌表面，插入自制动脉灌注管，予4 ℃高钾停跳液灌流。从心脏取出到可靠灌注在4 min内完成。观察心肌变色范围，以刀片分离出以灌注支为中轴，约长2 cm、宽1 cm、厚1 cm的左室楔型心肌组织块，置于盛有台氏液（95% O_2和5% CO_2混合气饱和）的有机玻璃恒温肌浴槽内［温度恒定于（35.7±0.5）℃］并固定。将动脉灌注管连接蠕动泵，予持续台氏液灌流，通过调节台式液流量，使灌注压保持在30～40 mmHg。灌流台氏液中持续充混合气（95% O_2与5% CO_2），使pH值稳定于7.35～7.45。将双极同心银电极固定于组织块的心内膜面，予基础循环周长（basic cycle length，BCL）2 000 ms的电刺激约1 h，使楔形心肌块稳定[5-6]。

1.4.2 电生理参数的记录　犬楔形心肌块稳定后，将双极同心银电极固定于楔形肌块的心内膜面起搏，将记录跨室壁心电图的银-氯化银电极浸入台氏液中，电极的正、负极分别置于组织块的心外膜面和心内膜面，地线极置入浴槽的台氏液中。输入的电信号经微电极放大器放大后，由BL-420S信号采集系统获取。记录3层心肌动作电位的浮置玻璃微电极固定于螺旋状银丝电极，经微电极放大器探头连于输入端。保持双极同心银电极基本位于同一跨壁轴线上，保持心电图电极和心内、外膜及中膜浮置玻璃微电极位于同一跨壁轴线上。记录及计算的电生理参数如下：①APD90：定义为动作电位从激动开始到复极90%的时间；②TDR：定义为最长APD90与最短APD90的差值；③△APD：相同BCL起搏时，伊布利特灌注后心肌细胞APD90与正常台氏液灌注时APD90的差值；④△'APD：相同BCL起搏时，美西律联合伊布利特灌注后心肌细胞APD90与正常台氏液灌注时APD90的差值。正常台氏液灌流时记录的数据为对照组，伊布利特台氏液灌流时记录的数据为伊布利特组，美西律-伊布利特台氏液灌流时记录的数据为美西律-伊布利特组。

1.4.3 肌块的灌流及电刺激方案　①楔形肌块予1 h电刺激（BCL=2 000 ms）后，先后予不同频率电刺激（BCL先后取4 000、2 000、1 000、667、500 ms[4]），并同步记录跨室壁心电图及心肌各层细胞APD，更换BCL后，记录前至少起搏50次；②将BCL设定为2 000 ms，灌流液更换为伊布利特台氏液（伊布利特2 mg/L[7]）并灌注30 min，重复上述电生理参数的记录；③将BCL设定为2 000 ms，灌流液更换为美西律-伊布利特台氏液（伊布利特2 mg/L，美西律1 mg/L）并灌注30 min，重复上述电生理参数的记录。

1.5 统计学方法

采用SPSS 16.0统计软件分析数据。数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示，应用重复测量的单因素或两因素方差分析结合SNK-q检验或配对t检验。

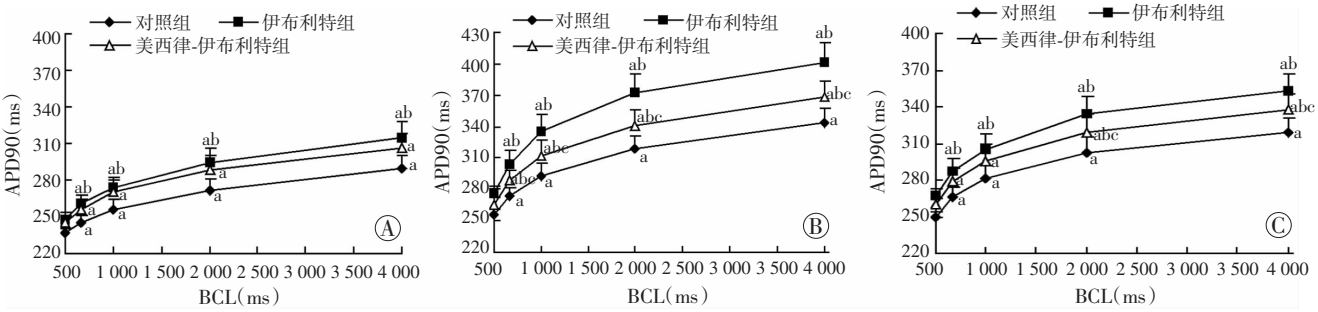
2 结果

2.1 伊布利特对心肌细胞APD的延长作用及其逆频率依赖性

与对照组比，伊布利特组在各BCL起搏时，心肌外膜、中膜、内膜均表现为APD延长（$P<0.05$，图1）。BCL为500 ms时，外膜、中膜、内膜APD分别增加了（10.8±2.1）、（20.4±3.0）ms和（17.3±3.1）ms；BCL为667、1 000、2 000、4 000 ms时，外膜、中膜、内膜APD分别增加了（15.8±4.0）、（31.0±5.7）ms和（21.5±3.4）ms，（18.4±3.5）、（42.3±5.4）ms和（24.0±3.5）ms，（23.0±3.6）、（53.8±5.4）ms和（31.3±3.6）ms，（25.6±4.2）、（55.9±4.4）ms和（34.8±3.2）ms。可见，伊布利特对三层心肌细胞APD的Ⅲ类效应均具有逆频率依赖性（reverse rate dependency，RRD），且对中膜APD延长作用最强。

2.2 美西律减弱伊布利特对心肌细胞APD的延长作用及其逆频率依赖性

美西律-伊布利特组在各BCL起搏时，心肌外膜、中膜、内膜细胞APD较对照情况有所延长：与对照组比，BCL为500 ms时，外膜、中膜、内膜分别增加了（8.6±2.3）、（10.4±2.0）ms和（10.3±1.6）ms；BCL为667、1 000、2 000、4 000 ms时，外膜、中膜、内膜APD分别增加了（11.5±2.7）、（15.09±1.9）ms和（13.5±2.8）ms，（14.6±3.2）、（19±3.2）ms和（14.0±5.0）ms，（16.6±3.1）、（22.3±3.5）ms和（16.5±3.1）ms，（17.3±1.8）、（24.8±2.3）ms和（18.6±2.9）ms。予美西律-伊布利特台氏液灌流后，不同BCL起搏时，伊布利特在各层心肌细胞的Ⅲ类作用均减弱，且伊布利特Ⅲ类作用的RRD也减弱。

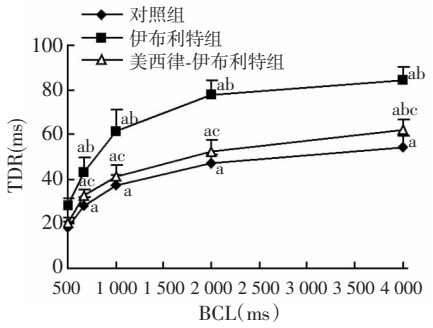


A:心肌外膜;B:心肌中膜;C:心肌内膜; a: $P<0.05$,与 BCL=500 ms 比较;b: $P<0.05$,与对照组比较;c: $P<0.05$,与伊布利特组比较

图1 不同灌流液灌注时犬左室楔形肌块外膜、中膜、内膜 APD90 与起搏频率的关系

2.3 美西律抑制伊布利特导致的 TDR 增大

在正常台氏液灌流时,楔形肌块的 TDR 即具有逆频率依赖性,而伊布利特增大 TDR 的逆频率依赖性。在灌流液中加入美西律后,伊布利特对 TDR 的增大作用及其逆频率依赖性缩小(图2)。



a: $P<0.05$,与 BCL=500 ms 比较;b: $P<0.05$,与对照组比较;c: $P<0.05$,与伊布利特组比较

图2 不同灌流液灌注时 TDR 与起搏频率的关系

3 讨论

心室肌沿跨室壁方向可分为内膜、中膜、外膜,这三层心肌细胞的电生理特性存在差异,且突出体现在复极过程上:外膜复极时程最短,内膜次之,中膜最长。心肌细胞复极异质性称为跨室壁复极离散[8](transmural dispersion of repolarization, TDR)。这与各层心肌细胞离子通道分布的差异密切相关:复极的外向电流主要是 IKr 和 IKs,三层心肌细胞的 IKr 通道分布较为均一,但 IKs 通道在中膜分布较少[9],故中膜细胞复极较依赖 IKr;复极的内向电流主要是 INa-L,而中膜的 INa-L 通道分布多于外膜、内膜[10]。因此,中膜复极时净外向电流最小,复极最为缓慢。

本研究发现,伊布利特对三层心肌细胞的Ⅲ类作用均具有 RRD,且在中膜表现最为明显,这可能与以下原因有关:①中膜细胞复极更依赖 IKr,且 INa-L 通道分布较多,而外膜、内膜的 IKs 分布较多,INa-L 通道分布较少[11],故应用伊布利特后,中膜净内向电流明显减小,复极明显延长,而外膜、内膜复极所受影响较小。②由于 INa-L 激活慢,INa-L 通道开放呈时间依赖性[12],因此 INa-L 随着 BCL 的增大而增强,伊布利特对 INa-L 的激活作用也随之增强,对 APD 的延长作用随着 BCL 增加而增大。故伊布利特的Ⅲ类作用具有 RRD。伊布利特的Ⅲ类作用在心室率较慢时更加明显(如药物或器质性疾病导致的房室传导阻滞),导致 APD 过度延长,易发 EAD;而伊布利特对心肌细胞 APD 的不均一延长致使 TDR 增大,形成折返基质,可导致包括 TdP 在内的室性心律失常。

美西律是 IB 类抗心律失常药,高度选择性阻滞钠通道,它在体内有两种状态:约 99% 为带电荷状态,仅阻滞开放的钠通道;1% 为电中性,可结合失活的钠通道[13]。故美西律主要阻滞开放的钠通道[14]。心肌钠电流可分为除极时的快钠电流和复极时的晚钠电流(INa-L):除极过程短暂,美西律仅轻度降低 0 相除极速率;晚钠通道的激活和开放都较缓慢[12, 15],因而美西律对晚钠通道阻滞作用较强。本研究发现,伊布利特台氏液中加入美西律后,三层心肌 APD 均减小,且中膜更明显。这是由于伊布利特对中膜 INa-L 激活作用最强,所以美西律对 INa-L 的阻滞作用在中膜最为突出,中膜 APD 的减小最明显。而 INa-L 通道的开放具有时间依赖性[12],即随起搏频率降低而加强,故美西律对 INa-L 的阻滞作用也随之增强,因此,美西律可削弱伊布利特对三层心肌,特别是中膜的Ⅲ类作用的逆频率依赖性。同时有效抑制伊布利特导致的 TDR 增大。Wu 等[4]研究发现阻滞晚钠电流可以有效减小药物的Ⅲ类作用及其逆频率依赖性,这与本研究结果一致。

综上所述,美西律可有效减小伊布利特的Ⅲ类作用及其 RRD,减小心肌的电生理异质性,从而抑制恶性心律失常的发生。这对于提高伊布利特的使用安全性,尤其是心室率较慢的情况下,有着重要意义。

参考文献：

[1] Kafkas N V, Patsilinakos S P, Mertzanos G A, *et al*. Conversion efficacy of intravenous ibutilide compared with intravenous amiodarone in patients with recent-onset atrial fibrillation and atrial flutter[J]. Int J Cardiol, 2007, 118(3): 321－325.

[2] Nair M, George L K, Koshy S K. Safety and efficacy of ibutilide in cardioversion of atrial flutter and fibrillation[J]. J Am Board Fam Med, 2011, 24(1): 86－92.

[3] Gowda R M, Khan I A, Punukollu G, *et al*. Female preponderance in ibutilide-induced torsade de pointes[J]. Int J Cardiol, 2004, 95(2/3): 219－222.

[4] Wu L, Ma J, Li H, *et al*. Late sodium current contributes to the reverse rate-dependent effect of IKr inhibition on ventricular repolarization [J]. Circulation, 2011, 123(16): 1713－1720.

[5] Xu T, Wang H, Zhang J Y, *et al*. Effects of mid-myocardial pacing on transmural dispersion of repolarization and arrhythmogenesis[J]. Europace, 2012, 14(9): 1363－1368.

[6] Lacerda A E, Kuryshev Y A, Yan G X, *et al*. Vanoxerine: cellular mechanism of a new antiarrhythmic[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2010, 21(3): 301－310.

[7] 阮磊, 张存泰, 李连东, 等. 抗心律失常肽对低钾低镁条件下伊布利特致尖端扭转性室性心动过速的影响[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2011, 25(5): 418－421.

[8] Haraguchi R, Ashihara T, Namba T, *et al*. Transmural dispersion of repolarization determines scroll wave behavior during ventricular tachyarrhythmias [J]. Circ J, 2010, 75(1): 80－88.

[9] Yamauchi M, Watanabe E, Yasui K, *et al*. Prevention of ventricular extrasystole by mexiletine in patients with normal QT intervals is associated with a reduction of transmural dispersion of repolarization [J]. Int J Cardiol, 2005, 103(1): 92－97.

[10] Antzelevitch C. M cells in the human heart[J]. Circ Res, 2010, 106(5): 815－817.

[11] Antzelevitch C, Burashnikov A. Overview of Basic Mechanisms of Cardiac Arrhythmia [J]. Card Electrophysiol Clin, 2011, 3(1): 23－45.

[12] Maltsev V A, Silverman N, Sabbah H N, *et al*. Chronic heart failure slows late sodium current in human and canine ventricular myocytes: implications for repolarization variability[J]. Eur J Heart Fail, 2007, 9(3): 219－227.

[13] Wang D W, Crotti L, Shimizu W, *et al*. Malignant perinatal variant of long-QT syndrome caused by a profoundly dysfunctional cardiac sodium channel [J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2008, 1(5): 370－378.

[14] Sasaki K, Makita N, Sunami A, *et al*. Unexpected mexiletine responses of a mutant cardiac Na^+ channel implicate the selectivity filter as a structural determinant of antiarrhythmic drug access[J]. Mol Pharmacol, 2004, 66(2): 330－336.

[15] Rajamani S, El-Bizri N, Shryock J C, *et al*. Use-dependent block of cardiac late Na^+ current by ranolazine[J]. Heart Rhythm, 2009, 6(11): 1625－1631.

（收稿：2013-09-03；修回：2013-10-22）

（编辑　汪勤俭）

（上接2404页）

肺组织虽不能通过正常通路进行通气，但可通过肺泡间的孔氏（Kohn）孔、支气管与肺泡间的兰勃氏孔、细支气管间通道建立侧支循环，而不形成肺不张。由于呼气时侧支通气量比吸气时明显减少，形成活瓣样结构，肺泡内逐渐产生了过量气体的存留，导致局部肺气肿表现[6]。由于支气管黏膜分泌正常，但不能正常排出，因此在紧邻闭锁处支气管内聚集形成黏液栓，所以黏液栓的形态为沿支气管树分布的铸形改变。支气管闭锁通常发生于起始部或邻近起始部，段支气管受累最常见，但也有亚段和叶支气管受累的报道[5]，左肺上叶尖后段支气管最常见，其次为右肺上叶、中叶与（偶见）下叶支气管，诊断年龄平均17岁[7-8]。本病例年龄偏大，发生于右肺上叶，被误诊为肺结核，经规范抗结核治疗，仍有间断咳嗽，受凉后可伴发热，考虑出现反复阻塞性感染导致。支气管闭锁影像改变主要为局部支气管黏液栓、局限性肺气肿形成。本例患者合并肺癌、阻塞性炎症，胸片患侧面胸廓基本对称，无明显塌陷，可见右肺上叶斑片状不规则影（图1）。CT层面可见支气管黏液栓随气道分布呈铸型（图2），合并块影及阻塞炎症层面呈分叶、团块不规则改变。较为遗憾的是患者既往胸片未保存，不能对比病灶变化情况。气管镜下可见右肺主支气管外压性狭窄，考虑为癌性病灶压迫所致（图3），右肺上叶解剖开口黏膜完整，光泽均匀，未见瘢痕，需与慢性感染、手术后、创伤导致的闭锁鉴别。总之，支气管闭锁为少见的肺发育畸形，胸部CT结合气管镜检查不难诊断，临床表现可无呼吸道症状，也可表现为咳嗽、咳痰、呼吸困难，由于支气管闭锁，引流不畅，长期反复感染不排除诱发癌变可能；同时，由于先天性支气管闭锁病例罕见，是否本身有癌变趋势，需更多病例样本支持。对于长期慢性咳嗽的年轻患者，好发部位反复存在炎症，应鉴别本病，完善气管镜、肺穿检查，必要时应剖胸探查，尽早诊断和治疗。

参考文献：

[1] Ramsay B H, Byron F X. Mucocele, congenital bronchiectasis, and bronchiogenic cyst[J]. J Thorac Surg, 1953, 26(1): 21－30.

[2] Dahnert W. Radiology Review Manual[M]. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000: 362.

[3] Ward S, Morcos S K. Congenital bronchial atresia--presentation of three cases and a pictorial review[J]. Clin Radiol, 1999, 54(3): 144－148.

[4] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 1140－1267.

[5] Meng R L, Jensik R J, Faber L P, *et al*. Bronchial atresia[J]. Ann Thorac Surg, 1978, 25(3): 184－192.

[6] Cohen A M, Solomon E H, Alfidi R J. Computed tomography in bronchial atresia[J]. AJR Am J Roentgenol, 1980, 135(5): 1097－1099.

[7] Grenier P, Valeyre D, Cluzel P, *et al*. Chronic diffuse interstitial lung disease: diagnostic value of chest radiography and high-resolution CT [J]. Radiology, 1991, 179(1): 123－132.

[8] Jederlinic P J, Sicilian L S, Baigelman W, *et al*. Congenital bronchial atresia. A report of 4 cases and a review of the literature[J]. Medicine (Baltimore), 1987, 66(1): 73－83.

（收稿：2013-06-26；修回：2013-08-17）

（编辑　邓强庭）