维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号：0253-3626(2002)01-0042-03

三磷酸腺苷致室性心律失常的机制研究

余更生[1]，钱永如[1]，田 杰[1]，张德蓉[2]，钟家蓉[1]，刘晓燕[1]
（1. 重庆医科大学儿童医院心血管内科 重庆 400014；2. 德阳市第二人民医院儿科 四川 618000）

【摘 要】目的：研究三磷酸腺苷（ATP）对正常和存在触发活动的兔在体心脏电生理作用，以探讨ATP致室性心律失常的机制。方法：应用接触电极记录心内膜单相动作电位（MAP）技术，观察ATP静脉快速注射对正常心脏MAP变化和氯化铯（CsCl）诱发触发活动时使用ATP对心脏的影响。结果：ATP对正常心脏的MAP振幅（MAPA）和0相最大上升速率（Vmax）影响不大，在初期心率减慢不明显，MAP时程（MAPD90）明显延长，并能诱发早期后除极（EAD），后期心率明显抑制，EAD消失，而对存在氯化铯（CsCl）诱发出EAD的心脏，具有双重作用，在作用初期对后除极（EAD或DAD）具有短暂促进作用，尔后迅速抑制。结论：ATP对不同心脏状态，有不同作用机制，表现为兴奋和抑制双重作用，并具有剂量相关性，值得临床使用上重视。

【关键词】三磷酸腺苷；动作电位；铯；心律失常
【中国图书分类法分类号】R541.7 【文献标识码】A 【收稿日期】2001－06－06

A study on the mechanism of ventricular arrhythmias induced by adenosine triphosphate

YU Gengsheng, et al
(Department of Cardiology , College of Padiatrics, Chongqing Medical University)

【Abstract】 *Objective*: The goal of this study is to observe the electrophysiological effect of adenosine triphosphate (ATP) on the normal heart or how it triggers activities of the mechanism of arrhythmias induced by ATP. *Methods*: A Franz 6F catheter was introduced into the left ventricle to record monophasic action potentials (MAPs) using the contact electrode technique to observe the influence to MAP change of normal heart and triggered activities with CsCl-induced when ATP is administered as an intravenous bolus.*Results*: On one hand ATP has little effects on the amplitude and the maximal upstroke velocity (Vmax) of MAP in the normal heart. But at first the heart rate doesn't slows down appreciably and adenosine-induced early after- depolarization (EAD) that are associated with a prolongation the MAP duration (MAPD90), and in the later period the heart rate clearly slows down and EAD disappears. On the other hand it has biphasic effect on delayed after depolarization (DAD) or EAD induced by CsCl. In the initial stage it promotes after depolarization (EAD or DAD) temporarily and then abolishes them quickly. *Conclusion*: The effect of ATP is variable in different heart states. It shows the biphasic effects of excitement and repression ,and is related to dosage. This is important to the clinical use of ATP.

【Key words】Arrhythmia; Action potentials; Cesium; Adenosine triphosphate

三磷酸腺苷（ATP）静脉注射后，在体内迅速转化为腺苷，对窦房结，房室结发挥强列而短暂抑制作用，而诱发缓慢心律失常的报道屡见不鲜，ATP诱发致命性室心律紊乱，虽时有报道[1,2]，但其作用机制不明。触发活动是心律失常发生的重要机制之一，受到广泛重视，本研究利用在体心脏心内膜单相动作电位（MAP）技术，探讨ATP致室性心律紊乱的机制，及其与触发活动的相互作用，为临床正确使用ATP提供可靠的依据。

作者介绍：余更生（1963- ），男，副主任医师，
主要研究方向：心律失常电生理。

1 材料和方法

1.1 实验动物与MAP记录方法

选用健康家兔14只，体重3~3.8kg，用20%乌拉坦（1.0g/kg）静脉麻醉，经颈总动脉插入接触电极导管，进入左心室，导管接触心内膜并保持轻压状态，将电极导管和多导生理记录仪相连，记录心内膜MAP。获得稳定的MAP图形5min后开始给药。

1.2 分组和用药方式

1.2.1 CsCl组（指CsCl诱发触发活动的模型） 取家兔5

维普资讯 http://www.cqvip.com

只，用氯化铯(CsCl)按1.0mmol/kg静脉注射(15s内)后10、20、30s，1、3、5min分别记录各观察指标的变化，并每隔15min重复注入CsCl 0.5mmol/kg，获得稳定触发活动的动物模型。

1.2.2 ATP组（指ATP对正常心脏MAP的影响） 取家兔5只，在建立稳定的MAP图形后，分别以ATP 5mg、10mg、15mg静脉快速注射（<3s内）后，在5、10、20、30s，1、3、5min分别记录观察指标的变化。

1.2.3 实验组（指ATP对CsCl已诱发触发活动的作用） 取家兔4只，在CsCl诱出触发活动后分别静注ATP(5mg，<3s)，记录用药前后各观察指标的变化。

1.3 观察指标

1.3.1 MAP指标 （1）MAP振幅（MAPA，mV）；(2) MAP时程（MAPD，ms）:MAPD50（MAP复极50%的间期）和MAPD90(MAP复极90%的间期；(3) MAP的0相最大上升速率(Vmax, V/s)。

1.3.2 后除极指标 （1）后除极振幅（EADA或DADA，mV）；(2)后除极振幅的百分比（EAD%或DAD%）。

1.3.3 心电图指标 （1）心率（HR，次/min）；(2)Q-T间期（ms）。

1.4 统计学处理

实验数据采用 $\bar{x}\pm s$ 表示，显著性检验采用方差分析后再用q检验，用药前后采用配对 t 检验，统计处理在primer统计软件上实现。

2 结 果

2.1 CsCl组

本组反映CsCl对在体心内膜MAP的影响，结果表明：在CsCl注入20～30s后达最大效应时，心率显著减慢，MAPA逐渐降低，反映3相的MAPD90显著延长，0相Vmax也逐渐下降，与用药前相比差异均有显著意义（$P<0.05$），产生后除极，以产生EAD为主，均发生在3相。形态自“拖尾形”到“平台形”或“凸起形”。振幅可达6.3～7mV，EADA%达33.8%±4.4%，并触发心律失常（见表1）。

2.2 ATP组

本组反映ATP对正常心脏在体心内膜MAP的作用，实验表明：在ATP注入初期（5s内），心率稍增快，MAP稍降低，0相Vmax下降，但与用药前无显著差异，反映3相的MAPD90明显延长，与用药前有显著差异（$P<0.05$），且产生明显后除极，以产生EAD为主，也发生在3相，形状多呈“拖尾形”或“平台形”，振幅达4±0.8mV，EADA%达21.3%±3.5%，并触发心律失常，以室性早搏及室性心动过速为主，作用时间1～3s;尔后EAD消失，早搏消失，MAP形态恢复正常，达最大效应时，心率显著减慢，与用药前有显著性差别（$P<0.05$），而MAP、Vmax、MAPD50、MAPD90等与用药前无显著差异，在分级剂量注射的结果：5mg组，进行9次注射，7次（77%）产生EAD及触发室性心律；10mg，15mg组，进行6次注射,均产生EAD及触发室性心律，提示ATP的致后除极效应与剂量有关，剂量越大,产生EAD及室性心律越易（见表1）。

表1 各组各实验阶段药物达最大效应时MAP各指标的变化（$\bar{x}\pm s$）

组别和阶段	动物数	MAPA	MAPD50	MAPD90	Vmax	HR	Q－T间期
	n	(mV)	(ms)	(ms)	(V/s)	(次/min)	(ms)
CsCl组							
用药前	5	22.2 ± 0.7	74 ± 2.1	119 ± 11	2.80 ± 0.18	304 ± 18	108.0 ± 3.7
用药后	5	16.9 ± 1.3*	84 ± 9.1	228 ± 29**	1.7 ± 0.22**	161 ± 23**	166.0 ± 7.5**
ATP组							
用药前	5	20 ± 1.5	78 ± 7.1	116 ± 19	2.3 ± 0.20	280 ± 26	160 ± 5.6
用药初期	5	17.9 ± 2.2	81 ± 6.3	169 ± 29 *	1.9 ± 0.30	286 ± 30	210 ± 9.7*
用药后	5	18 ± 1.8	82 ± 5.8	127 ± 20	2.1 ± 0.5	160 ± 28*	155 ± 6.5
实验组							
用药前	4	13.3 ± 1.7	124 ± 10.3	155 ± 10	2.30 ± 0.43	214 ± 22	163.0 ± 8.5
注CsCl后	4	10.7 ± 0.6	140 ± 9.1	272 ± 25*	1.90 ± 0.36	181 ± 20	248 ± 17.1*
注ATP后	4	10.1 ± 1.0	125 ± 4.6	166 ± 6	1.50 ± 0.07	169 ± 18	181.0 ± 10.9

注：与各自用药前或CsCl组比较：*$P<0.05$、**$P<0.01$

维普资讯 http://www.cqvip.com

2.3 实验组

本组反映心脏已存在触发活动机制时，ATP对在体心内膜MAP的影响，实验结果表明，注入CsCl后MAPD50，MAPA，Vmax等参数无明显变化、而MAPD90和Q-T间期明显著延长，尔后给予ATP后MAPD和Q-T间期缩短，达CsCl前的水平，值得注意的是ATP作用时间短，数秒后MAPD90又再次延长，同时伴EAD再现、对Vmax，MAPA的影响则先明显抑制，数秒后逐渐恢复。

在CsC1作用高峰20－30s时给予ATP，在作用初期有瞬间加重EAD，并触发室性心律，尔后，能有效抑制EAD及所触发的室性心律失常，其特点是作用快，持续时间短，且ATP作用后CsCl所致EAD可再现，在CsC1诱出EAD后继发的DAD使用ATP终止时，也出现瞬间加重的DAD，并触发心律失常，甚至心室颤动；尔后再抑制DAD，消除触发活动，（见表1）。

3 讨 论

ATP诱发心律失常,尤其引起瞬间窦性心动过缓、窦房阻滞、房室阻滞、窦性停搏等报道屡见不鲜，但ATP与其它抗心律失常药物一样，亦有致快速心律失常作用，两者所产生机制显然有明显不同，尤其后者研究甚少[3]，本实验应用的MAP新技术是研究在体心脏的电生理特性和心律失常发生机制的一种安全，可靠的方法[4,12]，近年来，逐渐应用于心血管疾病的基础和临床研究。

触发活动是指心脏除极触发的膜荡性后电位，总是在一次除极后发生，又称后除极，根据产生后电位的时相又分为早期后除极（EAD）和延迟性后除极（DAD），诱发触发活动的因素有细胞外低钾，儿茶酚胺、缺氧、缺血、心肌梗死等，所形成的机制一般认为，与激活L-型钙离子流和钙超载相关[5]，触发活动已被公认为心律失常的重要机制之一，CsCl诱发EAD已证明可以为稳定的动物实验模型，因为CsCl具有诱发肌浆网钙释放和激活L-型钙通道作用，我们研究的结果也证明注入CsCl可得到稳定EAD模型、有利于进一步研究触发活动的发生，发展和终止因素。

3.1 ATP对正常心脏的心内膜MAP电生理作用

我们分别用ATP5mg、10mg、15mg种剂量快速注射，结果表明：不同剂量对正常心脏的作用是不同的，低剂量，引起心脏改变轻于高剂量，剂量越大，引起心脏改变越明显，持续时间性越长，提示临床使用ATP剂量应逐渐加量。剂量不宜过大，而且在ATP作用初期常有后除极发生，并触发性心律紊乱，包括室性早搏及室性心动过速。与离体心肌细胞研究不同其可能原因该药介导反射性交感神经兴奋有关[3]，有报道低剂量ATP对心室自律性有兴奋作用相关[13]，在离体心肌细胞研究表明儿茶酚胺物质存在时，可引起后除极[7]。提示离体细胞与在体心脏有明显不同，提示ATP对心脏的作用不能停留于离体心肌细胞研究上。

3.2 ATP对已存在触发活动的生理作用

ATP对触发活动的作用已有不少学者进行研究，已证明ATP能终止环磷酸腺（cAMP）介导触发活动[10]；离体心肌细胞研究表明ATP在Ca^{2+}流 入增加时促进后除极和触发活动的产生[7]，本实验结果表明：我们利用CsCl建立触发活动的模型研究ATP对在体心脏触发活动仍具有双重性，一方面在ATP效应初期能加重原有EAD的振幅，并可能触发室性心律紊乱；另一方面在人ATP效应高峰期却能抑制CsCl所致EAD或DAD。其机制可能因为后除极发生与钙超载有关，Ca^{2+}流入增多，ATP激活浆网中腺苷敏感性钙通道，产生短暂促进Ca^{2+}释放作用，造成钙超载加重，故增加后除极而触发室性心律，甚致室颤，随后抑制钙通道，钙通道数目下调，降低细胞膜对钙的通透性减钙内流，从而消除触发活动。

ATP可引起心脏触发活动，其机制可能与腺苷激活肌浆网中腺苷敏感性钙通道相关[9]，其触发活动的特点：①发生于快速静脉注射初期，引起显著心脏抑制之前。②以EAD主，形态多为“拖尾形”或“平台形”。③在EAD顶峰能触发室性心律紊乱，在已存触发活动基础上更易发生。④发生时间短，消失快，室性心律紊乱常能自行缓解。

上述研究表明，ATP对正常心脏和已存在触发机制心脏均可能存在双向作用，并可能引起致命性心律条乱，故可以认为ATP不仅仅是一种心脏抑制剂,也可能是心脏自律性的兴奋剂，ATP在离体心脏与在体心脏作用是不同的，提示我们在临床使用ATP时，尤其在心肌炎、心肌病、休克、心力衰竭、洋地黄中毒等可能存在触发机制的心脏中，应慎重使用，以免引起严重的心律紊乱，甚至危及生命。

（下转第47页）

维普资讯 http://www.cqvip.com

进肿瘤形成新生血管的作用，通过新生血管，肿瘤可获得局部浸润和远处转移的能力、因此，浸润性癌患者在尿中更易检测到VEGF表达阳性的肿瘤细胞。此外，随着肿瘤病理分级的提高，VEGF的表达阳性率也增加，虽其差异无显著性、说明随着肿瘤的进一步退行性变，VEGF产生也逐渐增加，Crew也有类似发现[6]。

膀胱肿瘤具有易复发的特点，其机理还不清楚。有作者报道膀胱癌复发患者尿中VEGF含量明显高于初发者[6]，我们研究了初发与复发患者尿脱落细胞VEGF的表达，发现复发组阳性率明显高于初发组，经统计学处理差异有显著意义。提示VEGF的表达可能与肿瘤复发有关，但能否据此预测肿瘤的复发性，还有待进一步研究。

膀胱癌的早期诊断、监测复发、判断预后仍是当前研究的热点，我们的研究表明，用免疫组化技术检测尿脱落细胞VEGF的表达，作为一种非侵入性的诊断方法，对膀胱癌诊断和监测复发均是一种有价值的方法，而且可能有助于判断患者的预后。

参 考 文 献

[1] Crew JP. Vascular endothelial growth factor an important angiogenic in bladder cancer[J]. Eur Urol,1999;35(1):2-8.

[2] Ferrara N, and Davis-Smyth TD. The biology of vascular endothelial growth factor[J]. Endocr .Rev, 1997;10(4):4-9.

[3] OBrien T, Cranston D .Fuggle S, et al. Different angiogenic pathways characterize superficial and invasive bladder cancer [J]. Cancer Res, 1995;55(5):510-513.

[4] Ogura Y , Sato K , Kato T, et al . Immunohistochemical analysis of expression of angiogenic factors and tumour angiogenesis in superficial bladder canaer[J]. Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi, 1998;89(5):529-537.

[5] Jones A and Crew JP. Vascular endothelial growth factor and its correlation with superficial bladder cancer recurrent rates and progression[J]. Urol Clin North Am, 2000;27(1):191-196.

[6] Crew JP , OBrien T, Bicknell R, et al . Urinary Vascular endothelial growth factor and its correlation with bladder cancer recurrent rates[J]. J Urol, 1999;161(3):799-804.

（上接第44页）

参 考 文 献

[1] Pella J, Strancal B. Komamova, et al. Ventricular fibrillation after administration of adenosine[J]. Vnitr Jek, 1995;41(12): 832-835.

[2] Smith JK, Gold Berger JJ, Kadish AH. Adenosine induced polymorphic ventricular tachycardia in adults without structural heart disease[J]. Pacing Clin Electriphysio1、1997;20(3pt1): 743-745.

[3]罗春媛，何国平，顾忆贻，等．三磷酸腺苷静脉注射诱发快速性心律失常[J]．中国循环杂志，1993;5:287.

[4] Yuni1m S, B1omrtr, Lundgvist, et al. Monophasic action potential: concept to practical applications [J]. J Cardiovasc Electriphysio1, 1994;5:287.

[5] Luo CH, Rudy Y. A dynamic model of the cardiac ventricular action potential: II after depolarization triggered activity and potentiation [J]. Circulation, 1994;74(6):1097-1113.

[6] Pattereon E, szado B, Scherlay BJ, et al. Early and delayed after depolarization associated with cesium chloride-induced arrhymias in the dog [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 1990;15:323.

[7] Sony Y, Belardineli L. ATP promotes development of after depolarization and triggered active in cardiac myocytes [J]. Am J physiol, 1994;26:2005.

[8]朱 丽，杨向军，蒋文平．腺苷对心肌细胞的电生理作用及机制[J]．中华心血管和杂志，1997;25(2):89.

[9] Smitti JS, Coronado K, Meissner G. Sarcoplasmic refculum contains adenine nucleotide-activated calcium channels [J]. Nature, 1985;316:446.

[10] Lerman BB, Belardinelli L. Cardiac electrophysiology of adenosine: Basic and clinical concepts [J]. Circulation, 1991; 83: 1499.

[11] Wesly RC Jr, Turguest P. Torsades de pointe after intravenous adenosine in the presence of prolonged QT syndrome [J]. Am Heart J, 1992; 123:794.

[12]余更生，李万镇，李小梅，等．应用单相动作电对兔在体心脏触发性心律失常的实验研究[J]．中华儿科杂志，1997; 35(2):74-77.

[13] Hernandez J, Ribeiro JA. Excitatory actions of adenosine on ventricular automaticity [J]. Trends Pharmacol Sci , 1996; 17 (4): 141-144 .