

红霉素对 Langendorff 灌流豚鼠心脏电活动的影响^{*}

王俊杰 黄延红 杜 晶 颜 红 亚白柳 刘文彦

(济宁医学院基础学院, 山东 济宁 272067)

摘 要 **目的** 研究红霉素对 langendorff 灌流豚鼠心脏电活动的影响。**方法** 常规心电图记录法, 观察红霉素对豚鼠离体心电图的作用。**结果** 红霉素可延长豚鼠心电图 PR 间期、QT 间期, 增大 QTc, 减慢心率。0.3mmol/L 红霉素可使 PR 间期从(66.1±3.2)ms 延长到(92.3±10.7)ms($P<0.05$); R 波从(16.1±1.2)ms 增宽至(18.1±3.7)ms($P<0.05$); QT 间期和 QTc 分别从(184.3±13.8)ms 和(10.6±0.6)ms 增加到(250.7±27.6)ms 和(13.1±1.7)ms, ($P<0.01$, $P<0.01$); RR 间期延长 22.5%; 心率减慢 17.1%。较高浓度红霉素作用下, 可出现室上性期前收缩。**结论** 红霉素可减慢兴奋在心脏的传导, 诱发室上性期前收缩等心律失常。

关键词 红霉素; 心电图; 心律失常

中图分类号: R965 **文献标志码**: A **文章编号**: 1000-9760(2013)10-333-03

Effect of erythromycin on the langendorff perfused model of heart in guinea pigs

WANG Jun-jie, HUANG Yan-hong, DU Jing, et al

(Academy of Basic Medicine, Jining Medical University, Jining 272067, China)

Abstract: Objective To explore the effect of erythromycin on the langendorff perfusion model of the heart in guinea pigs in vitro. **Methods** Electrocardiogram(ECG) was recorded using conventional ECG recording technique. **Results** Erythromycin prolonged PR interval, widened R wave, increased QT interval and QTc, and slowed heart rate(HR) in ECG. 0.3 mmol/L erythromycin prolonged PR interval to be(92.3±10.7)ms from(66.1±3.2)ms, prolonged 39.4% ($F=35.9$, $P<0.05$); width of R wave was widened from(16.1±1.2)ms to(18.1±3.7)ms, widened 12.4% ($F=9.4$, $P<0.05$); QT interval and QTc were increased from(184.3±13.8)ms and 10.6±0.6 to be(250.7±27.6)ms and 13.1±1.7 respectively; RR interval was prolonged 22.5% ($F=47.8$, $P<0.05$); HR was decreased 17.1% ($F=40.5$, $P<0.05$). Supraventricular premature contraction occurred with higher dose. **Conclusion** Erythromycin could slow speed of excitation conduction in the heart, and lead to arrhythmia such as supraventricular premature contraction.

Key words: Erythromycin; Electrocardiogram; Arrhythmia

我们之前的研究已证明红霉素可能阻断 If 离子流, 减慢窦房结 4 期自动除极速率, 减慢心率^[1]; 可能抑制 Ik 通道, 延长心室肌细胞快反应动作电位时程^[2]。这些变化可能导致心电图(electrocardiogram, ECG)各波、间期的相应变化, 从而诱发各种心律失常, 甚至心脏骤停、猝死等^[3-5]。本文将观察红霉素对 langendorff 灌流豚鼠心脏电活动的影响, 继续探讨其心脏电生理效应机制, 为阐明其诱发心律失常提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 离体灌流心脏 ECG 的记录

豚鼠由上海交通大学实验动物中心提供, 6 只, 分别锤击豚鼠枕部致昏, 迅速开胸取出心脏, 将心脏移至 langendorff 灌流系统, 用台氏液进行恒温(34℃)和恒压(60cm H₂O)灌流。心外膜下置 3 根银丝电极, 其中接地电极置于主动脉根部, 负极置于右心房表面, 正极置于心尖处。心脏收缩稳定后, 记录 ECG, 观察各指标的变化。

1.2 药物溶液和灌流液的配制

1) 乳糖酸红霉素母液: 将乳糖酸红霉素溶解于双蒸水中, 再用台氏液配制成 10mmol/L 母液。实验时稀释至所需浓度。

2) 乌拉坦溶液: 将乌拉坦溶于生理盐水中, 配

^{*} [基金项目] 2011 年济宁医学院青年科研基金(JYQ2011KM019)

成 20% 的溶液。

3) 台氏液成分 (mmol/L): NaCl 137, NaHCO₃ 23, KCl 5.4, CaCl₂ 1.8, MgCl₂ 0.5, NaH₂PO₄ 0.4, Glucose 10, 用 1mol/L HCL 调至 pH = 7.4。

1.3 统计学方法

文中数据采用 SPSS19.0 进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 显著性检验方法采用 ANOVA 法。以 $P < 0.05$ 作为显著性差异标准。校正的 QT 间期: $QTc = QT/RR^{1/2}$ 。

2 结果

2.1 红霉素对离体灌流的豚鼠心脏 ECG 的影响

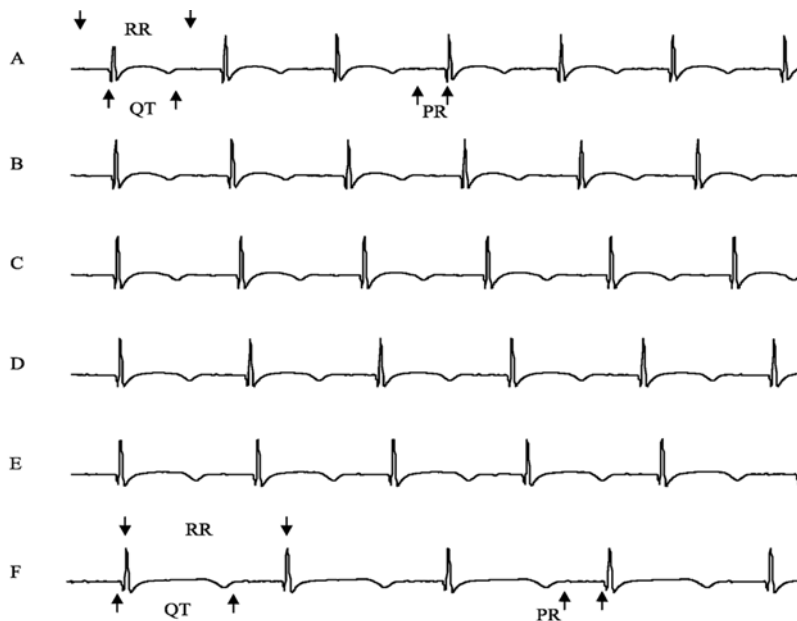
离体心脏以正常台氏液灌流 30min 后, 将自律性活动的心脏 ECG 作为对照。依次以浓度 0.01mmol/L、0.03mmol/L、0.1mmol/L、

0.3mmol/L、1.0mmol/L 的乳糖酸红霉素溶液灌流, 约 5min 后起效, 约 15min 药物达最大效果。0.03mmol/L 红霉素可延长 RR 间期、减慢 HR; 增大 QT 间期和 QTc, 0.1mmol/L 时, PR 间期也延长, R 波亦增宽。0.3mmol/L 红霉素可使 PR 间期从 $(66.1 \pm 3.2)ms$ 延长到 $(92.3 \pm 10.7)ms$, 延长 39.4%; R 波从 $(16.1 \pm 1.2)ms$ 增宽至 $(18.1 \pm 3.7)ms$, 增宽 12.4%; QT 间期和 QTc 分别从 $(184.3 \pm 13.8)ms$ 和 $(10.6 \pm 0.6)ms$ 增加到 $(250.7 \pm 27.6)ms$ 和 $(13.1 \pm 1.7)ms$, 分别增加 53.1% 和 23.6%; RR 间期延长 22.5%; HR 减慢 17.1%。且在较高浓度红霉素作用下, 7 例标本中有 5 例发生了多发的室上性期前收缩。图 1 是其中一例实验结果, ECG 各参数统计数据见表 1。图 2 是红霉素诱发的室上性期前收缩。

表 1 红霉素对 langendorff 灌流豚鼠心脏 ECG 的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

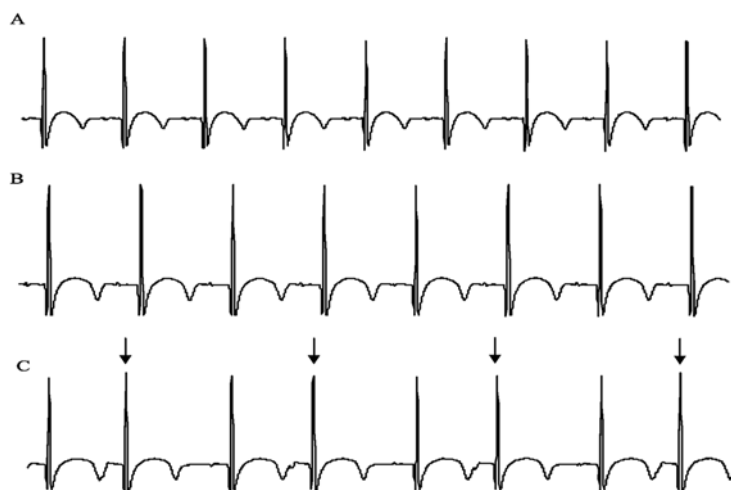
	PR(ms)	R(ms)	QT(ms)	QTc(ms)	RR(ms)	HR(beats/min)
对照	66.1±3.2	16.1±1.2	184.3±13.8	10.6±0.6	302.3±22.3	198.3±18.4
0.01mmol/L EM	66.3±3.6	16.3±1.6	192.3±15.0	10.8±0.9	314.3±25.6	191.4±19.6
0.03mmol/L EM	68.0±5.8	16.2±2.8	203.5±17.2*	11.1±0.9*	334.7±30.1*	179.6±15.2*
0.1mmol/L EM	76.3±8.9*	17.7±3.9*	228.2±22.7*	12.2±0.7*	350.0±34.5*	172.4±12.8*
0.3mmol/L EM	92.3±10.7*	18.1±3.7*	250.7±27.6*	13.1±1.7*	370.3±39.2*	164.3±10.3*
1.0mmol/L EM	108.4±13.4*	22.5±4.7*	314.7±33.5*	15.1±4.4*	434.0±46.2*	138.2±8.9*
F	35.9	9.4	38.4	28.9	47.8	40.5
P	0.010	0.020	0.003	0.006	0.007	0.009

注: * 与对照比较



A, 对照; B、C、D、E、F 分别为 0.01mmol/L、0.03mmol/L、0.1mmol/L、0.3mmol/L、1.0mmol/L 红霉素灌流 20min 后, RR 间期、QT 间期和 PR 间期呈浓度依赖性地延长, R 波有不同程度的增宽。

图 1 红霉素对 langendorff 灌流豚鼠心脏 ECG 的影响



A, 对照; B, 0.03 mmol/L 红霉素灌流 20 min, RR 间期、QT 间期、PR 间期延长; C, 0.1 mmol/L 红霉素灌流 5 min 后, 发生了多发的室上性期前收缩(实线箭头), 其后有代偿间歇。

图 2 红霉素诱发的室上性期前收缩

3 讨论

本文结果显示,红霉素呈剂量依赖性地减慢心率(Heart rate, HR)、增大 QT 和 QTc。QT 间期反映了心室肌动作电位除极和复极过程的总时间,也与 HR 有密切关系。HR 愈慢,QT 间期愈长;HR 愈快,QT 间期愈短^[6]。频率校正的 QT 间期(QTc)排除了不同 HR 的影响,较正确地反映心电图 QT 间期与心室肌细胞动作电位时程的相关性。实验中 QTc 的增大间接表明红霉素能延长动作电位时程,这与我们之前的研究结果一致^[2]。

QT 间期延长是许多心血管和非心血管疾病的危险因素,可诱发尖端扭转性室性心动过速(Torsades de pointes, TdP),甚至昏厥、猝死。除先天性长 QT 综合征外,临床上很多情况都可发生 QT 间期延长或 TdP,如传导阻滞或低血钾,尤其是在应用一些延长心脏复极的药物后更易诱发 TdP^[5]。抗心律失常药是药物诱发 TdP 的最常见药物,但近来非心血管药物延长心脏复极并引发 TdP 的病例也常有发生。在这些非心血管药物中,大环内酯类抗生素颇为常见。除了它们本身的抗菌作用,大环内酯类药物也有延长动作电位时程和 QT 间期的作用^[7]。电解质紊乱及一些能延长 QT 间期的药物与红霉素的合并使用更易诱发 TdP,增大心源性猝死的风险^[8-9]。因此,临床上应避免红霉素与其它引起 QT 间期延长的药物合用。当病患有电解质紊乱如低血钾、低血镁等症状时,应该进行心电监护,密切观察心电图 QT 间期的变化。实验中出现的多发性的室上性期前收缩,可能

为红霉素使 PR 间期延长、R 波增宽,即兴奋传导速度减慢所致。

参考文献:

- [1] 王俊杰,黄延红. 红霉素减慢家兔窦房结的自律性[J]. 济宁医学院学报,2011,34(3):162-164.
- [2] 王俊杰,朱宝亮,朱苏红,等. 红霉素的电生理效应[J]. 医学综述,2009,15(9):1407-1409.
- [3] Ray WA, Murray KT, Meredith S, et al. Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes[J]. N Engl J Med, 2004, 351(11):1089-1096.
- [4] Beier MT. Pharmacokinetic interaction and erythromycin-induced sudden cardiac death, implications for practice[J]. J Am Med Dir Assoc, 2005, 6(2):154.
- [5] Milberg P, Eckardt L, Bruns HJ, et al. Divergent proarrhythmic potential of macrolide antibiotics despite similar QT prolongation: fast phase 3 repolarization prevents early afterdepolarizations and torsade de pointes[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2002, 303(1):218-225.
- [6] 姚泰. 人体生理学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社, 2001: 1155-1188.
- [7] Ohtani H, Taninaka C, Hanada E, et al. Comparative pharmacodynamic analysis of Q-T interval prolongation induced by the macrolides clarithromycin, roxithromycin and azithromycin in rats[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2000, 44(10): 2630-2637.
- [8] Orban Z, MacDonald LL, Peters MA, et al. Erythromycin-induced cardiac toxicity[J]. Am J Cardiol, 1995, 75(12): 859-861.
- [9] Liu BA, Juurlink DN. Drugs and the QT interval-caveat doctor[J]. N Engl J Med, 2004, 351(11):1053-1056.

(收稿日期 2013-07-21)