

基础与实验研究

西洛他唑对大鼠右心室肌细胞离子通道的影响

何蓉, 李广平, 李健, 程立君

摘要

目的: 观察西洛他唑对大鼠右心室肌细胞离子通道的影响, 探讨西洛他唑预防 Brugada 综合征室性心律失常发生的离子通道机制。

方法: 本研究包括两部分实验: ①灌流实验, 分为 1、2、5、50 $\mu\text{mol/L}$ 西洛他唑组, 每组记录的细胞数分别为 9、5、3、7 个。分别观察每组给药前后瞬间外向钾电流 (I_{to}) 电流密度的变化, 并观察四组间用药前后 I_{to} 电流密度变化的差异; ②口服药物实验, 分为空白 1 组、实验 1 组、空白 2 组、实验 2 组, 每组选用的大鼠数分别为 7、5、8、6 只, 分别观察实验组与空白组 I_{to} 、 L -型钙电流 (I_{CaL}) 电流密度的差异。

结果: 灌流实验结果: ①在 1、2、5、50 $\mu\text{mol/L}$ 西洛他唑各组中, 细胞灌流药物后 I_{to} 电流密度均降低, 在自指令电压 +60 mV 时, 各组用药前后的 I_{to} 电流密度差异有统计学意义 (P 均 < 0.05)。②在各指令电压下时, 不同浓度西洛他唑灌流液灌流细胞后 I_{to} 电流密度减少率, 四组间差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。口服药物实验结果: ①在自指令电压 -50 mV 到最大 +60 mV, 实验 1 组 I_{to} 电流密度较空白 1 组无明显变化, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); ②在自指令电压为 +10 mV, 空白 2 组 I_{CaL} 电流密度较实验 2 组略高, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

结论: 1、2、5、50 $\mu\text{mol/L}$ 西洛他唑灌流液直接作用于大鼠右心室肌细胞, 均能明显的抑制 I_{to} , 但西洛他唑 1~50 $\mu\text{mol/L}$ 范围内对 I_{to} 的抑制程度没有差异。西洛他唑可能具有抑制 Brugada 综合征心律失常发生的作用。

关键词 西洛他唑; 右心室肌细胞; 瞬间外向钾电流; L -型钙电流

Effect of Cilostazol on the Ion Channel of Right Ventricular Cells in Experimental Rats

HE Rong, LI Guang-ping, LI Jian, CHENG Li-jun.

Department of Cardiology, The Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin (300211), China

Corresponding Author: LI Guang-ping, Email: tjcardiol@126.com

Abstract

Objective: To observe the effect of cilostazol on the ion channel of right ventricular cells in experimental rats, and to explore the ion channel mechanism of cilostazol for preventing the ventricular arrhythmia in Brugada syndrome.

Methods: Our research was composed of 2 groups: ① Perfusion group, the cells were treated in 4 sub-groups by cilostazole at 1, 2, 5, 50 $\mu\text{mol/L}$ respectively, and there were 9, 5, 3, 7 cells were recorded at each sub-group to observe the differences of current density I_{to} at before and after treatment. ② Oral group, which included 4 sub-groups: Control 1 with 7 rats, Experiment 1 with 5 rats, and Control 2 with 8 rats, Experiment 2 with 6 rats respectively. The differences of current density I_{to} and I_{CaL} were studied between each Control and Experiment sub-groups.

Results: In Perfusion group, ① with cilostazole 1, 2, 5, 50 $\mu\text{mol/L}$ treatment, the current density I_{to} decreased in all sub-groups, when the self-command voltage at +60mV, the I_{to} was significantly different in each sub-group at before and after treatment, all $P < 0.05$. ② When each command voltage decreasing, the reduction rates of I_{to} were similar among 4 sub-groups, all $P > 0.05$. In Oral group, ① When the self-command voltage from -50mV reached the maximum of +60mV, the I_{to} was similar between Control 1 and Experiment 1 sub-groups, $P > 0.05$. ② When the self-command voltage at +10mV, the current density of I_{CaL} was slightly higher in Control 2 sub-group than that in Experiment 2 sub-group, $P > 0.05$.

Conclusion: Direct perfusion of cilostazole in right ventricular cells may inhibit I_{to} in experimental rats, such effect was similar with cilostazole treatment at (1-50) $\mu\text{mol/L}$. Cilostazole might prevent the ventricular arrhythmia in Brugada syndrome in experimental rats.

Key words Cilostazole; Right ventricular cells; Transient outward potassium current; L-type calcium current

(Chinese Circulation Journal, 2015,30:54.)

Brugada 综合征是一种心电活动紊乱的遗传性疾病,常以晕厥甚至猝死为首发症状,且发作无前兆。Brugada 综合征在亚裔人群非器质性心脏病患者的猝死病因中所占比率约 30%^[1]。多数学者认为^[2,3],由动作电位 1 期内外向电流失衡介导的复极假说与 Brugada 综合征恶性室性心律失常发生密切相关。其中,瞬间外向钾电流(I_{to})、L-型钙电流($I_{Ca,L}$)是形成 2 相折返的主要离子通道。目前,植入型心律转复除颤器(ICD)是公认的能预防 Brugada 综合征患者发生室性心动过速、心室颤动甚至猝死的有效手段^[4],但它存在除颤阈值升高、误放电、价格昂贵等缺陷。所以,药物治疗仍成为研究方向,尤其是具有心脏高选择性并能阻断 I_{to} 和(或)增加 $I_{Ca,L}$ 的药物。关于西洛他唑通过影响离子通道来预防 Brugada 综合征快速室性心律失常发生的研究结果目前存在争议。本研究应用膜片钳全细胞记录技术,研究不同浓度的西洛他唑对大鼠右心室肌细胞 I_{to} 及 $I_{Ca,L}$ 的影响,探讨其预防 Brugada 综合征室性心律失常发生的离子通道机制。

1 资料与方法

对象及分组:2012-03 至 2013-01 分批次自北京医科大学动物中心选择健康 Sprague-Dawley 雄性大鼠共 106 只,体重 250~400 g。本研究包括两部分实验:①灌流实验,分为 1、2、5、50 $\mu\text{mol/L}$ 西洛他唑组,每组记录的细胞数分别为 9、5、3、7 个,分别观察每组给药前后 I_{to} 电流密度的变化,并观察四组间用药前后 I_{to} 电流密度变化的差异。②口服药物实验,分为空白 1 组、实验 1 组、空白 2 组、实验 2 组,每组选用的大鼠数分别为 7、5、8、6 只,根据动物与人体间药物等效剂量换算公式^[5]给予大鼠西洛他唑剂量为 10 mg/(kg·d),共喂养 4 周,分别观察实验组与空白组 I_{to} 、 $I_{Ca,L}$ 电流密度的差异。

溶液的配制(各成分浓度 mmol/L):①生理台式液:NaCl 136;KCl 5.4;MgCl₂ 0.8;CaCl₂ 1.8;NaH₂PO₄ 0.33;HEPES 10;葡萄糖 10。(通纯氧后用 NaOH

滴定 pH 至 7.38~7.4);②无钙台式液:台氏液中去除 CaCl₂ 即可;③KB 液:KCl 20;KH₂PO₄ 10;牛磺酸 10;EGTA 10;葡萄糖 10;L-谷氨酸 70;BSA 0.5% 即 5 mg/ml(用 KOH 滴定 pH 至 7.38~7.4);④酶解液:于无钙台氏液中加入胶原酶 II 0.033%;牛血清白蛋白(BSA)0.2%及 CaCl₂ 50 μM 配成;⑤ I_{to} 电极内液(mmol/L):KCl 20, K-Aspartate 110, MgCl₂ 0.5, HEPES 10, EGTA 10, Mg₂ATP 5, Na₃GTP 0.1, Na₂phosphocreatine·4H₂O 5。(以 KOH 调节 pH 至 7.30); I_{to} 细胞外液(mmol/L):KCl 5, MgCl₂ 5, 葡氨酸(NMDG)140, HEPES 10, CaCl₂ 1.8, CdCl₂ 0.2, 葡萄糖 10。(以 HCl 调节 pH 至 7.40);⑥ $I_{Ca,L}$ 电极内液:CsCl 120;Mg₂ATP 5;TEA-C 120;Na₃GTP 0.1;Aspartic acid 80 Na₂phosphocreatine·4H₂O 5;CsOH·H₂O 80;MgCl₂·6H₂O 1;HEPES 10;EGTA 10(以 CsOH 将 pH 滴定至 7.25); $I_{Ca,L}$ 电极外液:为生理台式液,具体配方见上述。⑦西洛他唑灌流液:西洛他唑溶于二甲基亚砜(DMSO)配制成 5 mmol/L 母液,使用时经 DMSO 稀释加入灌流池后按实验需要 DMSO 分别达到 1、2、5、50 $\mu\text{mol/L}$, DMSO 在灌流池中浓度不超过 1%,该溶剂对细胞的影响可忽略。

单个大鼠右心室肌细胞分离规程:10%水合氯醛 300 mg/kg 麻醉大鼠后开胸迅速剪下心脏置于 4℃ 无钙台式液中,分离主动脉,清洗并挤出心腔内血液后迅速套扎主动脉于 Langendorff 灌流管上,排气后用无钙台式液以 80 cmH₂O(1 cmH₂O=0.098 kPa)压力持续逆行灌流心肌 5~6 min 后,换用含 0.033% 胶原酶 II(Worthington)的无钙台式液以 60 cmH₂O 压力灌流 13~15 min(两步灌流所用溶液恒温 37℃,持续充以 100%O₂),之后剪取右心室心肌组织,置于含 37℃ KB 液约 10 ml 的小烧杯中剪碎,然后转入恒温瓶中用吸管吹打 3~5 min 后,以 120 目的尼龙纱网过滤细胞悬液,将滤出液用 KB 液稀释 2 倍,分别移入 2 个 15 ml 玻璃试管内以 500~700 r/min 离心 2 min 弃去上清液,将附着于管底的细胞沉渣以 KB 液稀释至 40 ml⁺ 置于 50 ml 小烧杯中,在室温(22℃~28℃)下至少静置 1 h 后用于实验。高质量的单细胞标本可供 8~12 h 的膜片钳实验。

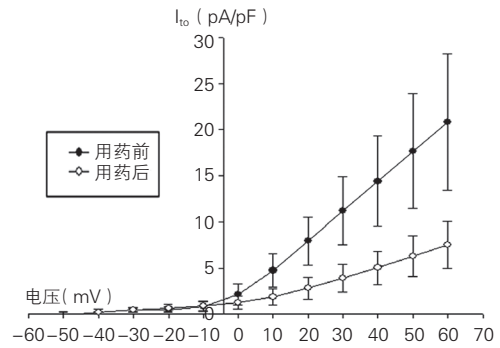
全细胞膜片钳技术记录: 在显微镜灌注池中的心室肌单细胞标本中, 选择贴壁牢固、横纹清晰、体积大、立体感强的细胞进行记录。将充有电极内液的玻璃微电极置于膜片钳放大器前级探讨夹持器上, 电极尖端置于灌注池中细胞标本的细胞外液中, 脉冲方波显示在计算机示波器的封接测试窗口, 本研究采用的是 2.0~3.5 MΩ 电极电阻。通过电压补偿将电压基线调至零位, 操作为操纵器使电极尖端碰触到细胞膜, 此时测试方波幅度降低, 电阻升高, 进一步使电极尖端压迫细胞膜, 当测试电阻为电极电阻 2 倍左右时, 封接电极尖端与细胞膜, 当电阻达 1GΩ 或以上时, 负压吸引或采用放大器的电击功能击打电压脉冲, 将封接吸入到电极尖端的细胞膜吸破或打破, 即“破膜”; 此时电极内液与细胞内液相沟通, 全细胞记录状态则形成, 示波器上显示跨细胞膜瞬间电容和电流, 通过调节放大器上的全细胞电容补偿与串联电阻补偿可消除电容电流及串流电阻引起的误差。上述过程在电压钳模式下进行, 故可直接启动应用软件中 pCLAMP 中相应刺激程序, 观察记录细胞膜 I_{to} 或 $I_{Ca,L}$ 。为减少细胞间误差。电流密度为电流峰值(单位 pA)与电容(单位 pF)比值, 即: 电流密度 = pA/pF, 同时绘制电流 - 电压曲线 (I-V 曲线)。

统计学处理: 采用 SPSS17.0 统计软件。实验数据用均数 ± 标准差表示, 两组间比较用独立样本 t 检验, 自身对照采用配对 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义 (注: 外向电流记为正值, 内向电流记为负值)。

2 结果

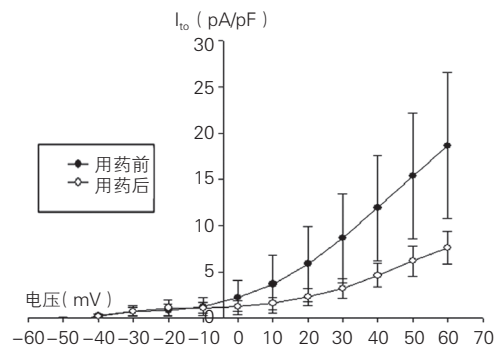
2.1 不同浓度西洛他唑灌流液对心室肌细胞 I_{to} 电流密度的影响

I_{to} 电流呈电压依赖性变化, 随去极化电压的升高而递增, 在 +60 mV 时达到电流高峰, 呈外向整流特性。1、2、5、50 μmol/L 西洛他唑灌流均使 4 组的 I-V 曲线明显下移。在自指令电压 +60 mV 时, 1、2、5、50 μmol/L 西洛他唑组用药前后的 I_{to} 电流密度分别为: (20.82 ± 7.42) pA/pF vs (7.48 ± 2.56) pA/pF; (18.64 ± 7.89) pA/pF vs (7.63 ± 1.78) pA/pF; (18.87 ± 5.05) pA/pF vs (7.19 ± 1.79); (21.45 ± 2.54) pA/pF vs (6.9 ± 2.31) pA/pF, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。图 1~4



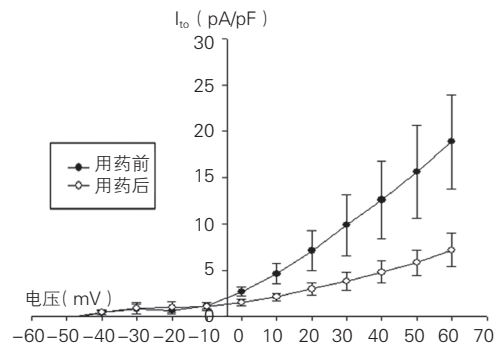
注: I_{to} : 瞬间外向钾电流

图 1 1 μmol/L 西洛他唑组用药前后 I_{to} 平均电流密度 I-V 曲线 (n=9)



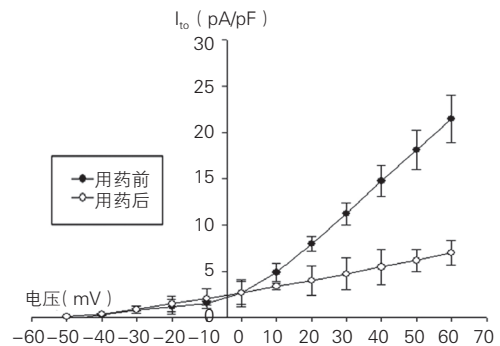
注: 缩略语注见图 1

图 2 2 μmol/L 西洛他唑组用药前后 I_{to} 平均电流密度 I-V 曲线 (n=5)



注: 缩略语注见图 1

图 3 5 μmol/L 西洛他唑组用药前后 I_{to} 平均电流密度 I-V 曲线 (n=3)



注: 缩略语注见图 1

图 4 50 μmol/L 西洛他唑组用药前后 I_{to} 平均电流密度 I-V 曲线 (n=7)

2.2 不同浓度西洛他唑灌流液灌流细胞后 4 组 I_{to} 电流密度减少率比较

在各指令电压下时, 不同浓度西洛他唑灌流液组间 I_{to} 电流密度减少率, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。表 1

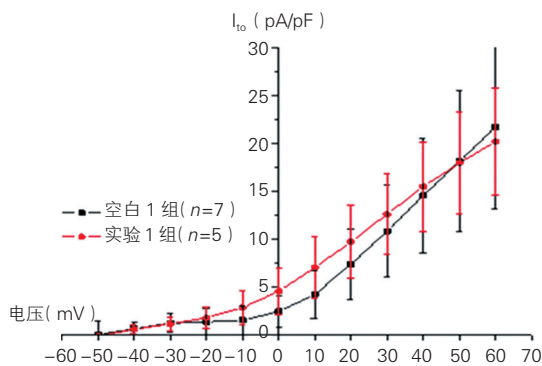
表 1 不同浓度西洛他唑灌流液灌流细胞后 4 组 I_{to} 电流密度减少率比较($\bar{x} \pm s$)

指令电压	1 $\mu\text{mol/L}$ 西洛他唑组 ($n=9$)	2 $\mu\text{mol/L}$ 西洛他唑组 ($n=5$)	5 $\mu\text{mol/L}$ 西洛他唑组 ($n=3$)	50 $\mu\text{mol/L}$ 西洛他唑组 ($n=7$)	P 值
-50mV	-0.78 ± 0.25	0.46 ± 0.23	0.78 ± 0.33	0.95 ± 0.35	0.79
-40 mV	0.75 ± 0.29	0.79 ± 0.32	-0.13 ± 0.69	0.47 ± 0.37	0.20
-30 mV	-0.62 ± 0.43	-0.15 ± 0.91	-0.15 ± 0.05	-0.22 ± 0.78	0.88
-20 mV	-0.33 ± 0.84	-0.91 ± 0.56	-0.78 ± 0.90	0.95 ± 0.45	0.84
-10 mV	-0.15 ± 0.97	-0.06 ± 0.85	0.05 ± 0.36	0.36 ± 0.06	0.24
0 mV	0.24 ± 0.77	0.28 ± 0.29	0.44 ± 0.09	0.36 ± 0.06	0.43
+10 mV	0.54 ± 0.37	0.38 ± 0.28	0.55 ± 0.03	0.25 ± 0.07	0.44
+20 mV	0.61 ± 0.24	0.50 ± 0.22	0.57 ± 0.04	0.48 ± 0.25	0.66
+30 mV	0.63 ± 0.18	0.56 ± 0.20	0.61 ± 0.05	0.57 ± 0.19	0.87
+40 mV	0.63 ± 0.16	0.56 ± 0.19	0.59 ± 0.29	0.62 ± 0.16	0.91
+50 mV	0.62 ± 0.15	0.55 ± 0.20	0.62 ± 0.07	0.62 ± 0.15	0.73
+60 mV	0.62 ± 0.14	0.54 ± 0.20	0.67 ± 0.13	0.62 ± 0.14	0.55

注: 省略语详见图 1

2.3 西洛他唑口服制剂对大鼠右心室肌细胞 I_{to} 的影响

在自指令电压 -50 mV 到最大 +60 mV, 实验 1 组 I_{to} 电流密度较空白 1 组差异均无统计学意义($P>0.05$)。在 +60 mV 时, 实验 1 组 I_{to} 电流密度 (20.23 ± 5.64) pA/pF, 空白 1 组 (21.74 ± 8.56) pA/pF ($P>0.05$)。图 5



注: 省略语详见图 1

图 5 实验 1 组和空白 1 组的 I_{to} 平均电流密度的 I-V 曲线

2.4 西洛他唑口服制剂对大鼠右心室肌细胞 I_{CaL} 的影响

在自指令电压为 +10 mV 时, 实验 2 组 I_{CaL} 电流密度 (-5.17 ± 1.61) pA/pF, 空白 2 组 (-6.24 ± 2.65) pA/pF, 两组间差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

I_{to} 具有快速激活及失活的特性, 其在多数哺乳

动物的心肌细胞上均有表达, 如: 人类、犬、大鼠等。有研究表明, 人类心肌与大鼠右心室肌 I_{to} 的生理和药理特性相似^[6,7]。右心室肌心外膜较右心室内膜及左心室肌含有更多的 I_{to} ^[8,9]。Di Diego 等^[10]提示雄性犬心肌细胞上 I_{to} 分布明显多于雌性犬。因此, 本实验采用雄性 SD 大鼠作为研究对象, 并从大鼠右心室肌取材。

西洛他唑是一种磷酸二酯酶 (PDE-III) 的抑制剂, 通常作为一种抗血小板聚集药物^[11], 临床上常用于慢性动脉闭塞。它还具有多重心血管效应, 如扩张血管、调节血脂、改善血管内皮功能及治疗缓慢型心律失常等。Tsuchiya 等^[12]报道, 一名 67 岁的男性 Brugada 综合征患者反复发作心室颤动, 给予西洛他唑 200 mg/d 口服制剂, 心室颤动完全得到控制; 但是, 当暂时停用药物后患者的心室颤动再次发作, 重新恢复治疗时, 其室性恶性心律失常得以控制。Kanlop 等^[13]发现, 静脉给猪用西洛他唑 6 mg/kg, 可以增加心室颤动阈值及提高除颤效率, 从而减少心室颤动的发生。同样的结论近些年来在我国也有报道, 肖国胜等^[14]专家通过动物实验证实了西洛他唑明显抑制大鼠右心室肌 I_{to} , 且呈浓度依赖性, 随着药物浓度的增加, 对 I_{to} 的抑制程度加深, 从而达到治疗室性心律失常的作用。另有研究成功制备了犬 Brugada 模型, 同时采用 10 $\mu\text{mol/L}$ 西洛他唑灌流液心肌, 使犬心室肌跨室壁复极离散度和外膜区域间离散度较对照组明显下降, 且未再记录到基础刺激和 2 相折返诱发的室性恶性心律失常, 结论为西洛他唑能有效的预防 Brugada 模型犬室性心律失常。但是, 也有部分病例报道得出不同的结

果。Abud 等^[15]报道一个病例, 30 岁男性 Brugada 综合征患者进行了 ICD 治疗以预防心脏事件的发生, 同时服用西洛他唑 200 mg/d, 时间长达 1 年以上, 但从患者 ICD 事件记录器上仍发现患者发作过数次心室颤动。该报道认为西洛他唑并不能预防 Brugada 综合征患者心室颤动的发生。同样的结论从另一个病例中得到证实: 92 岁老年女性不存在心肌收缩功能的异常, 患者在服用西洛他唑后发生了室性心动过速, 停用药物后室性心动过速消失^[16]。

灌流实验结果发现, 各组浓度西洛他唑灌流液均能明显的抑制 I_{to} , 其机制需要进一步研究, 可能是: ①西洛他唑直接影响 I_{to} 的基本特性, 如: 抑制 I_{to} 的激活、加强它的失活、阻塞 I_{to} 孔道等方式; ②通过抑制 PDE-III 活性, 增加细胞内环腺苷酸 (cAMP), 通过调节第二信使改变蛋白激酶 A 使一系列功能蛋白的磷酸化发生改变, 从而间接影响 I_{to} ; 另外, 本研究发现不同浓度的西洛他唑对 I_{to} 的抑制程度差异并没有统计学意义, 即西洛他唑在 1~50 $\mu\text{mol/L}$ 范围内对 I_{to} 的抑制程度与药物浓度无明显关系, 此结果与肖国胜等^[14]的研究结果不一致。可能是因为: 较低浓度的西洛他唑与通道的结合已呈“饱和”状态即达到最大的结合率, 所以即使再增加药物浓度也不会再增加对 I_{to} 的抑制程度。本研究未选择更小浓度的西洛他唑灌流液即 1 $\mu\text{mol/L}$ 以下来观察其对 I_{to} 的影响, 这是本研究需要进一步研究的方向, 以更加明确的判断不同浓度西洛他唑灌流液与 I_{to} 的相关性。

口服西洛他唑实验结果发现, 实验 1 组的 I_{to} 电流密度与空白 1 组差异无统计学意义; 实验 2 组的 $I_{Ca,L}$ 电流密度较空白 2 组略降低, 但差异无统计学意义; 此结果不排除与喂养周期短或口服给药方式不能达到对离子通道的持续作用等有关, 仍需要大量研究进一步论证。

总之, 本研究表明, 西洛他唑灌流液直接作用于心室肌细胞时能显著抑制 I_{to} ; 本实验为 Brugada 综合征的预防和治疗提供一定的实验依据。

参考文献

- [1] Hong K, Antzelevitch C, Brugada P, et al. Brugada syndrome: 12 years of progression. *Acta Medica Okayama*, 2004, 58: 255.
- [2] Meregalli PG, Wilde AA, Tan HL. Pathophysiological mechanisms of Brugada syndrome: depolarization disorder, repolarization disorder, or mor? *Cardiovasc Res*, 2005, 67: 367-378.
- [3] Bloch Thomsen PE, Joergensen RM, Kanters JK, et al. Phase 2 reentry in man. *Heart Rhythm*, 2005, 2: 797-803.
- [4] 陈旭华, 王伟, 王靖. 埋藏式心律转复除颤器在 43 例遗传性心律失常患者中应用的疗效. *中国循环杂志*, 2012, 27: 412-414.
- [5] 黄继汉, 黄晓晖, 陈志扬, 等. 药理试验中动物间和动物与人体间的等效剂量换算. *中国临床药理学与治疗学*, 2004, 9: 1069-1072.
- [6] Escande D, Coulomber A, Faivre JF, et al. Two types of transient outward currents in adult human atrial cells. *Am J Physiol*, 1987, 252: H142.
- [7] Shibata EF, Drury T, Refsum H, et al. Contributions of a transient outward current to repolarization in human atrium. *Am J Physiol*, 1989, 257: H1773.
- [8] Volders PGA, Sipido KR, Vos MA, et al. Repolarizing K^+ current I_{TO1} and I_{Ks} are larger in right than left canine ventricular midmyocardium. *Circulation*, 1999, 99: 206.
- [9] Di Diego JM, Sun ZQ, Antzelevitch C. I_{to} and action potential notch are smaller in left vs right canine ventricular epicardium. *Am J Physiol*, 1996, 271: H54813.
- [10] Di Diego JM, Cordeiro JM, Goodrow RJ, et al. Ionic and cellular basis for the predominance of the Brugada syndrome phenotype in males. *Circulation*, 2002, 106: 2004-2011.
- [11] 李毅, 韩雅玲, 杨勇. 冠状动脉支架术后三联抗血小板治疗的疗效. *中国循环杂志*, 2008, 23: 106-109.
- [12] Tsuchiya T, Ashikaga K, Honda T, et al. Prevention of ventricular fibrillation by cilostazol, an oral phosphodiesterase inhibitor, in a patient with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2002, 13: 698-701.
- [13] Kanlop N, Shinlapawittayatorn K, Sungnoon R, et al. Cilostazol attenuates ventricular arrhythmia induction and improves defibrillation efficacy in swine. *Can J Physiol Pharmacol*, 2010, 88: 422-428.
- [14] 肖国胜, 廖玉华, 王朝晖. 西洛他唑对大鼠右心室肌细胞瞬向外向钾电流的影响. *临床心血管病杂志*, 2004, 20: 1692-1710.
- [15] Abud A, Bagattin D, Goyeneche R, et al. Failure of Cilostazol in the Prevention of Ventricular Fibrillation in a Patient with Brugada Syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2006, 17: 210-212.
- [16] Gamssari F, Mahmood H, Ho JS, et al. Rapid ventricular tachycardias associated with cilostazol use. *Tex Heart Inst J*, 2002, 29: 140-142.

(收稿日期: 2014-06-23)

(编辑: 王宝茹)