

心喘灵 (XC-1) 及其衍生物 XC-2 对麻醉犬血流动力学的的作用

曾贵云 孙亚丁 周远鹏 刘文化
张丽英 曾炎根*

(中国医学科学院药物研究所北京; *河南医药工业研究所开封)

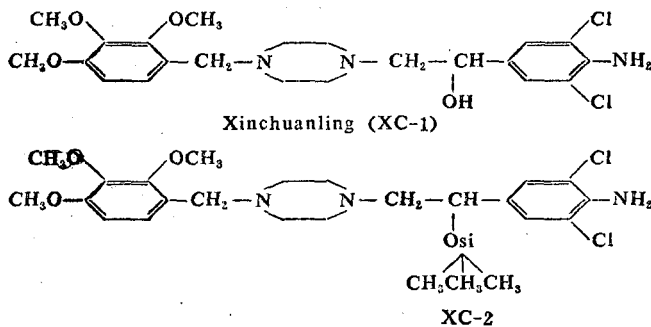
提要 本工作比较研究了心喘灵 (XC-1) 及其衍生物 XC-2 (8204) 对麻醉开胸犬心脏血流动力学的作用。用递加剂量法静注心喘灵 0.5, 1.0, 2.0 和 4.0 mg/kg, 每二个剂量之间的间隔为 5 min, 给药后 MAP 和 LVP 下降, HR 减慢, CI 和 SI 增加, TPR 降低, 冠状、颈内和股动脉血流增加, 血管阻力下降, $\pm LVdp/dt \max$ 增加, 而 $LV dp/dt/p$ 改变不明显, LVW, CVP 和 MVO_2 无明显变化。用同法静注同样剂量 XC-2 的作用和心喘灵相似, 但较弱; 一次静注 5 mg/kg 也出现相似但较弱的作用。它们的作用是通过阻断 α 和 β 受体及直接扩张血管所引起。

关键词 心喘灵 (XC-1); XC-2(8204); 心脏血流动力学; 器官血流

在治疗高血压或其它心血管病时常常合并应用作用方式不同的药物, 以提高其疗效和降低副反应。为了方便病人, 最近合成了一些具有多种作用性质的化合物⁽¹⁾ 如柳苻心安 (Labetalol) 兼有 α 和 β 受体阻滞作用和扩张血管作用⁽²⁾, 用于治疗高血压有较好疗效⁽³⁾。从这种思路出发, 河南医工所合成了心喘灵 (XC-1)。经药理研究证明它能扩张血管和解除支气管痉挛, 试用于治疗心绞痛和哮喘有一定疗效。为了提高药理活性, 在心喘灵的化学结构中引入硅元素, 合成了 8204 (XC-2)。本工作比较了这两个化合物对麻醉犬血流动力学作用, 发现二者作用性质和强度相似。

材 料 和 方 法

XC-1 (心喘灵) 和 XC-2 为河南医工所合成, 为白色结晶, 溶于生理盐水, 10 mg/ml, pH 3.8., 化学结构式如下:



Chemical structure of XC-1 and XC-2

犬 16 只, 体重为 13~31 kg, 雌雄兼有。静注戊巴比妥钠 30 mg/kg 麻醉。人工呼吸。

从股动脉插心导管到腹主动脉, 通过压力换能器测主动脉平均压 (MAP), 收缩压 (SP) 和舒张压 (DP)。从左浅颈静脉插导管到上腔静脉, 测中心静脉压 (CVP)。从右浅颈静脉插导管到冠状窦和从甲状腺动脉插入细塑料管, 以备抽取静脉和动脉血。第 4~5 肋间开胸, 分离主动脉根部和冠状动脉左旋支。从心尖插入心导管, 记录左室压力 (LVSP)。通过微分器, 测定左室压力上升或下降最大速率 ($\pm LV dp/dt_{max}$)。分离股动脉、颈总动脉、颈内和颈外动脉, 结扎颈外动脉。在主动脉根部, 冠状动脉左旋支、颈总动脉和股动脉上分别安置适当直径的电磁流量计探头 (MF 46), 以测定主动脉流量 (心排出量 CO), 冠脉血流量 (CBF), 颈内动脉血流量 (ICF), 和股动脉流量 (FBF)。用针形电极插入四肢皮下, 记录 II 导心电图 (ECG)。以心电触发心率计记录心率变化。上述各指标均记录在多道记录仪上 (RM 86)。

当动物的血流动力平稳后, 静注所试药物, 给药方法有二, 一是一次 iv 5 mg/kg 观察 30 min 以上; 另一种是递加剂量法, iv 0.5, 1.0, 2.0 和 4.0 mg/kg, 两个测量之间间隔 5 min, 最后一个剂量后, 观察 1 h 以上。各指标恢复到原水平时, 部分动物再按上述给药方法给第二个药物, 两药按交叉给药方式以排除药物之间的影响。于第一次 iv 0.5 mg/kg 前及 iv 每个剂量后 4 min 以及 iv 4.0 mg/kg 后 4, 10, 30 和 60 min, 各取动脉和冠状窦静脉血一次, 用血氧饱和度仪 (AO) 测定血氧饱和度, 用舒劳氏法测 100% 氧饱和的血的血氧含量。按公式⁽⁴⁾推算出血管阻力 (VR), 总外周阻力 (TPR), 心脏指数 (CI), 每搏指数 (SI), 左室作功 (LVW), 和心肌氧耗量 (MVO_2), 实验数据以 $\bar{X} \pm SD$ 表示, 以 *t* 测定判断给药后峰值和基础值 (给 0.5 mg/kg 前) 的差异显著性。

结 果

(一) 对心脏血流动力学和心肌氧耗的作用

结果见表 1, 2。iv 心喘灵 0.5 mg/kg 后, 除心率 (HR) 减慢、 $+LV dp/dt_{max}$, TPR 和冠脉阻力 (CVR) 降低, CBF 增加外, 其它指标无明显改变。对血流动力学的作用随剂量增加而加强, 当 iv 4.0 mg/kg 后, HR 减慢、MAP 和 LVP 下降, CI, SI, CBF 增加, $\pm LV dp/dt_{max}$, TPR, CVR 降低等作用均很明显。LVW, MAO_2 和 CVP 则无明显改变。

Tab 1. Effects of XC-1 (iv) on cardiohemodynamics in anesthetized open-chest dogs (n=8)

	Predose	After dose			
		0.5 mg/kg	1.0 mg/kg	2.0 mg/kg	4.0 mg/kg
HR (beats/min)	170 ± 18	164 ± 20	162 ± 21*	152 ± 27**	143 ± 25**
MAP (mmHg)	97 ± 10	93 ± 7	91 ± 9*	85 ± 8**	78 ± 8***
CI (l/min/m ²)	3.8 ± 1.9	3.9 ± 1.9	3.9 ± 1.9	4.0 ± 2.1	4.2 ± 2.1**
SI (ml/beat/m ²)	22 ± 11	24 ± 11	23 ± 11	25 ± 11*	27 ± 12*
LVP (mmHg)	127 ± 21	124 ± 16	127 ± 16	118 ± 15*	109 ± 14**
+ dp/dt _{max} (mmHg/s)	2491 ± 1588	2271 ± 1463*	2050 ± 1184	2242 ± 1370**	1881 ± 1200**
- dp/dt _{max} (mmHg/s)	2141 ± 1322	2029 ± 1140	2022 ± 1211	1942 ± 1269*	1746 ± 1007*
TPR (dyn·s/cm ⁵ × 10 ²)	36 ± 21	34 ± 20*	33 ± 22	31 ± 19*	24 ± 17*
CBF (ml/100 g/min)	84 ± 31	88 ± 35*	92 ± 34*	110 ± 44*	127 ± 48**
CR (mmHg/ml/100 g/min)	1.22 ± 0.36	1.18 ± 0.38*	1.1 ± 0.4*	0.9 ± 0.4**	0.73 ± 0.28***
CVP (mm H ₂ O)	149 ± 104	154 ± 106	153 ± 105	159 ± 108	169 ± 117

$\bar{X} \pm SD$; *P < 0.05; **P < 0.01; ***P < 0.001

iv XC-2 0.5~4.0 mg/kg 后, 血液动力改变的性质和心喘灵相似, 但 CI 和 SI 增加较明显, 而 LVP 及 LV dp/dt_{max} 无明显变化。在最后一次 iv 两药 (4 mg/kg) 后, 上述作用维持 30~60 min, 以 HR 减慢作用持续时间最长。以同样方式静注同容量的生理盐水 (pH=3.8 n=4) 未发现任何血流动力学的改变。

一次 iv XC-2 (5 mg/kg) 对心脏血流动力的作用不如递加剂量明显(表 3), 但仍可以看出多数动物的血压下降, 舒张压下降比收缩压明显。HR 减慢、CBF 和 SI 增加, TPR 和血管阻力降低。由于动物间差异较大, HR, LVP 和 CBF 变化无统计意义。

Tab 2. Effects of XC-2 (iv) on cardiohaemodynamics in anesthetized open-chest dogs (n=8)

	Predose	After dose			
		0.5 mg/kg	1.0 mg/kg	2.0 mg/kg	4.0 mg/kg
HR (beats/min)	162±24	157±25*	153±28*	148±28**	139±27**
MAP (mmHg)	90±8	83±9	80±5*	75±10**	69±10***
CI (l/min/m ²)	3.4±1.5	3.6±1.5*	3.8±1.5*	3.9±1.5*	4.1±1.3**
SI (ml/min/m ²)	21±10	22±10*	24±10*	25±10	28±10*
LVP (mmHg)	118±8	112±13	112±15	112±18	105±23
+dp/dt _{max} (mmHg/s)	2555±1737	2518±1504	2526±1527	2573±1530	2167±1365
-dp/dt _{max} (mmHg/s)	2000±1246	1663±891	1829±921	1458±714	1476±719
TPR (dyn·s/cm ⁵ ×10 ²)	37±20	34±18	30±14	27±13*	24±9*
CBF (ml/100 g/min)	79±47	84±51	80±44	82±41	97±49*
CR (mmHg/ml/100 g/min)	1.6±0.9	1.5±0.9	1.4±0.8	1.2±0.7	0.9±0.5
CVP (mmH ₂ O)	141±94	148±94	148±95	152±96*	155±101*

$\bar{X} \pm SD$, *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001

Tab 3. Effects of XC-2 (5 mg/kg, iv) on cardiohaemodynamics in anesthetized open-chest dogs (n=6)

	Predose	After dose (min)					
		1	2	5	10	20	30
HR (beats/min)	136±62	126±50	125±50	119±50	83±44	111±45	110±44
MAP (mmHg)	112±23	92±23	88±12*	94±23	100±18	98±15	98±19
CI (l/min/m ²)	3.2±0.9	2.9±1.3	3.4±0.9	3.3±1.1	3.2±1.1	3.2±1.2	3.3±1.2
SI (ml/beat/m ²)	31±12	29±6	31±5	35±11*	34±10	34±10	34±10
LVP (mmHg)	137±19	118±27	112±22	119±27	123±16	119±13	119±17
dp/dt _{max} (mmHg/s)	1258±484	1128±593	1133±565	1147±708	1070±639	1050±554	1016±547
TPR (dyn·s/cm ⁵ ×10 ²)	42±10	43±26	31±5*	32±7	46±25	46±25	38±12
CBF (ml/100 g/min)	50±13	66±22	65±30	57±16	55±15	57±17	59±20
CR (mmHg/ml/100 g/min)	2.5±0.7	1.6±0.5*	1.7±0.9	1.7±0.5	1.9±0.6	1.9±0.5	1.8±0.6

$\bar{X} \pm SD$, *P<0.05

(二) 对血流量和血管阻力的影响

iv 心喘灵 0.5~4.0 mg/kg 后, CBF, ICF 和 FBF 很快增加, 1 min 达高峰, 3~4 min 恢复到原水平。给药后峰值与每次给药前相比差异显著。血流量的增加与血管阻力的下降均随剂量的增加而加强 (图 1)。XC-2 对血管的扩张作用与心喘灵相似, 但作用较弱 (图 2), ICF 的增加无统计意义。0.5 mg/kg 对所有血流量均无明显影响, 一次 iv XC-2 (5 mg/kg) 后, 多数动物 CBF 增加, CVR 下降。

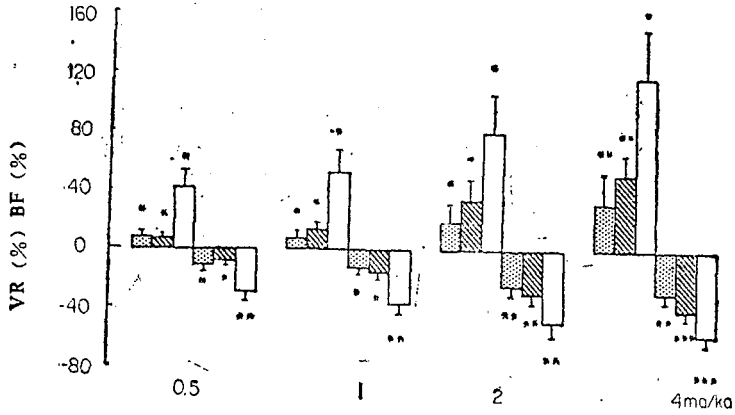


Fig 1. Effects of XC-1 on blood flow (BF) and vascular resistance (VR) of intra-cerebral artery (▨), coronary artery (▩) and femoral artery (□) in anesthetized dogs. Data are means \pm SD (n=8). *P<0.05; **P<0.01, ***P<0.001

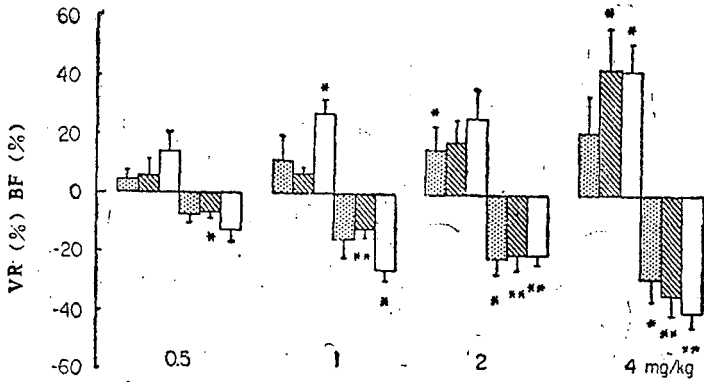


Fig 2. Effects of XC-2 on blood flow (BF) and vascular resistance (VR) of intra-cerebral artery (▨), coronary artery (▩) and femoral artery (□) in anesthetized dogs. Data are means \pm SD (n=8). *P<0.05; **P<0.01

讨 论

心喘灵含有血管扩张剂心康宁 (trimetazidine) 和 β 受体激动剂喘立平 (clenbuterol) 的基本结构, 是按药物分子并合原理合成。XC-2 是心喘灵的衍生物。朱志华等⁽⁵⁾ 的研究表明, 心喘灵和 XC-2 有降低血压, 减慢心率和扩张冠脉等作用。我们得到相似的结果, 但未观察到二药有降低心肌氧耗的作用。从我们的实验可以看到心喘灵对 LVW 和 CVP 无明显影响; LV dp/dt_{max} 虽降低, 但 LV dp/dt/p 改变不明显, 说明对心脏收缩功能和前负荷无影响; CI 和 SI 增加, 表明泵血功能加强, 此作用主要是由于后负荷下降和负性频率所致。该药增加血流量的作用维持时间仅几分钟, 而血压下降及心率减慢等作用可维持 30 min 以上。表明两种作用的机理不同。此两药含有心康宁的基本结构, 它们增加血流和降低血管阻力可能与其直接扩张血管有关。我们⁽⁶⁾ 用放射配基结合法和离体血管实验证明, 心喘灵对 α 和 β 受体有阻滞作用, 并有直接舒张血管的作用。它增加血流量和降低血管阻力是由于对血管的直接作用和对 α 受体的阻滞作用, 而不是激活 β 受体所引起。本药降低血压和减慢心率则可能主要通过 β 受体的阻滞。由于此药阻滞了 β 受体, 故无反射性心率加速现象。此药兼有 α_1 、 β 受体阻滞和直接扩张血管的作用, 用于治疗心血管病可能有效而副反应可能较小,

值得继续临床试用, 对其疗效作出评价。

XC-2 是在心喘灵的结构中引入硅元素, 据报道加入硅元素后, 生物活性加强, 本研究并未得到此结论。我们多次测定此两化合物的 LD_{50} 并用放射配基结合测定法测定两药对 α 和 β 受体的亲和力, 结果表明, 它们的作用性质和强度近似。我们还对 XC-2 进行了薄层层析, 发现仅有很少量的硅解离。因此还难以用硅解离来解释与其他作者所得结果的矛盾。初步认为引入硅后并未增加其效力。

参 考 文 献

1. Dollery CT. Hypertension and new antihypertensive drugs. *Fed Proc* 1983; 42:207.
2. Farmer JB, et al. Pharmacology of AH5158, a drug which blocks both α - and β -adrenoceptors. *Br J Pharmacol* 1972; 45:660.
3. Laroche P, et al. Labetalol in essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1980; 2:751.
4. 范礼理等. 葛根黄酮对犬冠脉循环、心脏血流动力学和心肌代谢的作用. *中华医学杂志* 1975; 55:224.
5. 朱志华等. 8024 对心血管系统和支气管平滑肌的作用. *药理学报* 1985; 20:886.
6. 孙亚丁等. 心喘灵和 XC-2 对肾上腺素受体和血管平滑肌的作用. *药理学报* 待发表.

EFFECTS OF XINCHUANLING(XC-1)AND ITS DERIVATIVE XC-2 ON CARDIAC HEMODYNAMICS IN DOGS

ZENG Gui-Yun, SUN Ya-Ding, ZHOU Yuan-Peng, LIU Wen-Hua, ZHANG Li-Ying and ZENG Yan-Gen*

(Department of Pharmacology, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing; * Henan Institute of Pharmaceutical Industrial Research, Kaifeng)

ABSTRACT The effects of Xinchuanling (XC-1) and its derivative, XC-2(8204), on the cardiohemodynamics were examined in 16 anesthetized open chest dogs. XC-1 was administered repeatedly by vein at 5 minutes intervals at the doses of 0.5, 1.0, 2.0 and 4.0mg/kg. The MAP, LVSP, \pm LV dp/dt_{max}, HR and TPR decreased, the CI and SI increased while no significant changes in LVP, CVP, \pm LV dp/dt/p and MVO₂ were observed. The blood flow of the left circumflex coronary, internal carotid and femoral artery increased transiently and the vascular resistance of these arteries decreased. The cardiohemodynamics induced by successive doses of XC-2 (0.5, 1.0, 2.0 and 4.0 mg/kg) were similar to those seen with XC-1. Intravenous injection of XC-2(5mg/kg) produced similar but milder effects as compared with the effects of successive dosing. The effects of the two compounds on cardiovascular system may be due to direct relaxation of the vessels and blocking of the α and β adrenoceptors.

Key words Xinchuanling(XC-1)Xinchuanling-2(XC-2); Cardiac Haemodynamics; Blood Flow