

DL-四氢巴马汀对犬心脏血流动力学作用

刘 东 赵更生

(西安医科大学药理教研室)

消旋体四氢巴马汀 (dl-tetrahydropalmatine, THP), 是从罂粟科紫堇属植物延胡索中提取的一种生物碱, 有镇痛、镇静、催眠、舒张平滑肌、降压等作用^(1~4)。近来发现, THP 还有广泛的抗心律失常作用, 其作用机理相当于 IV 类抗心律失常药, 为一类似戊脉安的钙通道阻滞剂^(5~6)。本文观察了 THP 对麻醉开胸犬的血流动力学作用, 为探索 THP 的作用机理及今后临床用药提供一定的参考。

材料及方法

延胡索乙素注射液, 钦州制药厂生产, pH 6, 60 mg/2 ml 安瓿。

犬 8 只, 体重 12.9 ± 1.4 kg ($\bar{X} \pm SD$), ♀♂ 兼有, ip 戊巴比妥钠 30 mg/kg 麻醉。从左侧第四肋间开胸, 人工呼吸, 分离主动脉根部, 装上直径适宜的电磁流量计探头 (12~14 mm), 连接于 MFV-1200 型电磁流量计上, 以测定心输出量。从右侧股动脉插管至腹主动脉, 从右侧颈总动脉插管至左心室, 分别与压力换能器相连, 测量主动脉血压和左心室压力 (LVP)。将 LVP 讯号输入微分器, 测定左心室压力变化最大值 (dp/dt_{max})。上述观察指标均同步记录于 RM-6000 型生理多道记录仪上 (日本光电), 按文献^(7,8)分别测定在左室内压力上升达最大速率点上左室收缩成份的缩短速率 ($V_{ce} - + dp/dt_{max}$) 以及等容舒张期心室内压力下降的时间常数 (T 值)。经右侧股静脉插管供输液及给药用。各项指标手术后稳定 20 min 后开始记录。两次给药时间间隔 30 min, 并记录每次给药后即刻, 1, 2, 5, 10, 15, 30 min 各指标变化值。表中所列数据 (Change(1)) 为给药后各指标变化最高值及最低 T 值, (Change(2)) 为给药后各指标下降的最低值及最大 T 值。

结 果

一. 对血压、心率的影响

如表 1 所示, 麻醉开胸犬 8 只于 iv THP 5 mg/kg 10~15 min 后, 平均动脉压 (MAP) 降低 22% ($p < 0.01$); 于 iv THP 15 mg/kg 10~15 min 后, MAP 下降了 27% ($p < 0.01$)
iv THP 5, 15 mg/kg 对心率无显著影响 ($p > 0.05$)

二. 对心脏血流动力学的作用

麻醉开胸犬 iv THP 后立即出现 LVSP, dp/dt_{max} , 心指数 (CI) 及 $V_{ce} + dp/dt_{max}$ 不同程度的增加, 1~2 min 增至峰值, 随后开始下降, 10~15 min 降至最低值, 30 min 仍在给药前水平以下 (见表 1 和图 1)。

Tab 1. Effects of iv dl-tetrahydropalmatine on hemodynamics of anesthetized open-chest dogs ($\bar{X} \pm SD$)

Parameters	5 mg/kg			15 mg/kg		
	Before	Change(1)	Change(2)	Before	Change(1)	Change(2)
HR(beat/min)	179±13	3±4	10±16	166±16	-1±22	-4±15
SBP (kPa) (mmHg)	15.06±1.3 113±10	0.40±1.06 3±8	-2.93±1.40** -22±14	12.53±2.40 94±18	-0.40±3.60 -8±27	-2.93±2.27** -22±17
DBP (kPa) (mmHg)	10.53±1.40 79±11	0.13±1.06 1±8	-2.3±1.73** -18±13	8.5±2.6 64±20	-1.73±2.27 13±17	-1.30±1.87** -19±14
MAP (kPa) (mmHg)	12.00±1.30 90±10	0.26±1.06 2±8	-2.7±1.60** -20±12	9.86±1.30 74±19	-1.60±2.27 -12±17	-2.66±2.00** -20±15
LVSP (kPa) (mmHg)	16.40±1.5 123±13	3.33±4.27 25±32	-3.07±1.6** -23±12	13.46±2.40 101±18	2.93±4.93 22±37	-2.73±2.13** -21±16
+dp/dt _{max} (kPa) (mmHg)	513.20±10.53 3850±791	119.17± 82.65**	-129.96± 69.05**	388.30±135.03 2913±1013	111.70±162.49 838±1219	-109.97± 125.17**
-dp/dt _{max} (kPa) (mmHg)	287.40±98.24 2156±737	47.45±44.39** 356±333*	-104.11± 78.91**	207.41±107.17 1556±804	42.52±109.83 319±82	-80.78±75.98* -606±570
CI(L/min/M ²)	3.0±0.8	0.5±0.3**	-0.4±0.3*	2.4±0.5	0.7±0.5**	-0.3±0.3
TPR(dyn·s·cm ⁻⁵ ·10 ²)	42±10	-7±4**	-6±7*	40±8	-13±6**	-7±8*
V _{ce-} +dp/dt _{max} (1/s)	56±12	10±14	-7±5**	48±13	13±9**	-7±8*
Tvalue(ms)	31±6	0±8	9±9*	39±8	-5±5*	7±8

Before: Before administration; Change (1): Change of the peak value after administration; Change (2) change of the lowest value after administration. * P<0.05, ** P<0.01, as compared to before(n=8).

5 mg/kg iv 时, +dp/dt_{max}, -dp/dt_{max} 及 CI 较给药前分别增加 23%(p<0.01), 17%(p<0.01) 及 17% (p<0.01)。LVSP, +dp/dt_{max} 和 V_{ce-}+dp/dt_{max} 较给药前分别下降 19% (p<0.01), 25%(p<0.01)和 13%(p<0.01)。5 mg/kg iv 和 15 mg/kg 时 TPR 分别下降 17%(p<0.01)和 32% (p<0.01) T 值于 iv 5 mg/kg 后 10~15 min 增大 29%(p<0.05), 而 iv 15 mg/kg 后 10~15 min 减少 13%(p<0.01)。

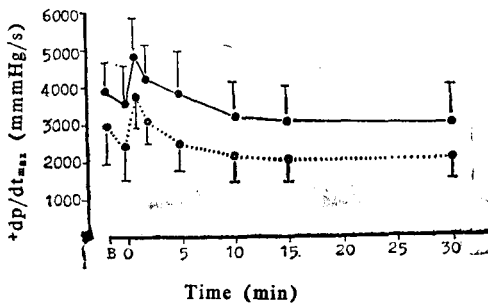


Fig 1. Effects of iv dl-tetrahydropalmatine on +dp/dt_{max} of hemodynamics (n=8).
 ●— THP 5 mg/kg; ○··· THP 15 mg/kg; B: Before administration

三. 对 +dp/dt_{max} 时效关系的影响

如图 1 所示, 麻醉开胸犬 iv THP 后出现的先兴奋、后抑制作用以 +dp/dt_{max} 表现的最为明显, 在 iv 5 mg/kg 组中, 给药后 1, 2, 5, 10, 15, 30 min 时 dp/dt_{max} 分别是给药前的 1.24, 1.11, 0.96, 0.81, 0.77, 0.76 倍, 而 iv 15 mg/kg 组中, 给药后的同样时间 dp/dt_{max} 则分别是给药前的 1.30, 1.04, 0.82, 0.71, 0.67, 0.67 倍。

iv 5 mg/kg 和 15 mg/kg 两组分别在给药后 5 min 和 2 min 时, +dp/dt_{max} 接近给药前水平。

讨 论

本实验观察到, 麻醉开胸犬 iv THP 后, LVSP, dp/dt_{max} 及 $V_{CE} \pm dp/dt_{max}$ 等指标均出现明显的先兴奋后抑制的双向作用。其中 $+dp/dt_{max}$ 与 CI 在给药后 1~2 min 明显增大 ($p < 0.01$), 说明心肌收缩力加强, 心室肌收缩有力, 收缩速度加快。刘国卿等人^(9,10)曾证明, THP 能显著排空大鼠脑内多巴胺、5-羟色胺以及脑内和外周的去甲肾上腺素, THP 对单胺类介质的排空作用与利血平类化合物如四苯嗪是相似的⁽¹¹⁾, 并认为 THP 是属于利血平样化合物, 为一短效的单胺排空剂。这与本实验中见到的给药后先兴奋作用是相符合的。由此可以认为, dp/dt_{max} 及 CI 在给药后一过性增大, 是由于药物迅速作用于交感神经末梢的去甲肾上腺素囊泡, 产生利血平样的“颗粒效应”, 使大量去甲肾上腺素递质短时间内大量释放所致。

当兴奋作用达高峰后, 血流动力学指标均逐渐开始恢复, T 值则逐渐增大。原因可能是由于大量去甲肾上腺素递质一过性释放, 使贮存递质显著减少, 支配心脏的交感张力减弱; 另外赵东科等人^(6,6)发现, THP 为一类似于戊脉安的钙拮抗剂, 当心肌细胞膜钙通道阻滞时, 细胞外钙进入细胞内减少, 使心肌收缩力下降, 心肌收缩速度减低, 心输出量减少, 于是 SBP 及 MAP 显著降低, LVSP, dp/dt_{max} 及 CI 也明显下降, 总外周阻力降低, T 值增大。但在 iv THP 很短时间内, 可能由于儿茶酚胺类物质对心脏的作用占优势, 使得药物的抗钙作用未明显地表现出来。这有可能成为给药后“先兴奋”作用的原因。

本实验的两个剂量组使麻醉开胸犬的 CI 均有所降低, 故在临床应用时应引起注意。

致谢 本教研室白元让副教授, 李增利、赵东科讲师参加部分实验工作。

关键词 四氢巴马汀; 血流动力学; 降压作用

参 考 文 献

1. 金国章, 等. 延胡索的药理研究 VI 延胡索乙素对 CNS 的作用. 生理学报 1960; 24:110.
2. 金国章, 等. 延胡索药理研究 I, 延胡索素甲、乙和丑的镇痛作用. 同上 1957; 21:150.
3. 唐希灿, 等. 延胡索的药理研究 VII 延胡索乙素对狗胃液分泌的影响及其催眠作用. 药理学报 1962; 9:145.
4. 金国章, 等. 延胡索的药理研究 IV. 延胡索素乙和丑对循环和呼吸的影响, 同上 1958; 6:26
5. 赵东科, 等. dl-四氢巴马汀与戊脉安对豚鼠左心房的作用比较. 同上 1986; 21:407.
6. 赵东科, 等. dl-四氢巴马汀对实验性心律失常的作用. 西安医学院学报 1985; 6:322.
7. 李云霞. 心肌力学和心肌收缩性能的评定. 生理科学进展 1980; 11:212.
8. 王俊宏. 两项心功能指标 (E_{max} , T 值) 的测定及评价. 西安医学院学报 1985; 6:338.
9. 刘国卿, 等. dl-四氢巴马汀对大鼠单胺的排空作用. 药理学报 1983; 18:641.
10. 刘国卿. 伏隆宁对四氢巴马汀排空脑内儿茶酚胺的作用的影响. 同上 1983; 18:472.
11. Quinn GP, et al. Biochemical and pharmacological studies of RO 1-9569 (Tetrabenazine), a non-indole tranquilizing agent with reserpine-like effects. *J Pharmacol Exp Ther* 1959; 127:103.

EFFECTS OF dl-TETRAHYDROPALMATINE ON CARDIAC HEMODYNAMICS IN DOGS

LIU Dong and ZHAO Geng-Sheng

(Department of Pharmacology, Xi'an Medical University, Xi'an)

ABSTRACT The two-way effects of dl-tetrahydropalmatine (THP) on cardiac hemodynamics were examined in 8 anesthetized open-chest dogs. Intravenous injection of THP (5 or 15 mg/kg) produced a dose-dependent positive inotropic effect rapidly. The left ventricular systolic pressure (LVSP), maximal rate of change of intraventricular pressure (dp/dt_{max}) and cardiac index (CI) were increased significantly, then decreased rapidly. Systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), V_{CE} at dp/dt_{max} ($V_{CE}-dp/dt_{max}$) and total peripheral resistance (TPR) were decreased. The time constant of isovolumic diastolic pressure decay ($T_{v,iso}$) was increased after drug administration. When marked depression of cardiac contractility appeared after drug administration, CI decreased slightly.

Key words dl-Tetrahydropalmatine; Cardiac hemodynamics; Hypotension