

多培沙明对心肌缺血时大鼠心脏血液动力学的影响及其与非诺多泮和丙卡特罗效应的比较

秦富忠 张炜芳 赵荣瑞* 陈建鸣

(山西医科大学生理教研室, 太原 030001)

摘要 用大鼠急性心肌缺血模型, 研究新型多巴胺受体激动剂多培沙明(DPX)对急性心肌缺血时大鼠心脏血液动力学的影响, 并与非诺多泮(FODA)和丙卡特罗(PCT)的效应作比较。结果表明, iv DPX可明显减轻缺血所致总外周阻力(TPR)和左室舒张末压的增高, $+dp/dt \max$ 的降低, 而对平均动脉血压(MAP)无显著性影响。尽管 FODA 改善缺血所致 TPR 增高和心肌收缩力减弱的程度大于 DPX, 但它能明显降低 MAP。提示 DPX 能明显降低 TPR, 轻度增加心肌收缩力改善心功能, 而不降低 MAP 和不增加心肌耗氧量, 因而用于缺血性心脏病的治疗可能有较好的应用前景。

关键词 多培沙明; 非诺多泮; 丙卡特罗; 心肌缺血; 血液动力学

多培沙明(dopexamine, DPX)是一种新型多巴胺受体激动剂, 与多巴胺不同, 主要作用于 DA_1 受体和 β_2 肾上腺受体, 而对 β_1 受体作用很弱, 且无 α 受体作用^[1~3]。DPX 可通过降低后负荷和轻度正性肌力作用, 改善心功能, 而不增加心肌耗氧量; 同时还能扩张冠脉, 增加冠脉流量, 以改善氧供^[4~6]。这提示其受体作用特性对心肌缺血是有益的。且已有报道表明 DPX 有抗心律失常作用^[7,8]。然而, DPX 对心肌缺血时心功能的影响研究较少。为了进一步阐明 DPX 用于缺血性心脏病治疗的可能性, 本实验研究了 DPX 对急性心肌缺血时大鼠心功能的影响, 并与单纯 DA_1 受体激动剂非诺多泮(fenoldopam, FODA)和单纯 β_2 受体激动剂丙卡特罗(procatenol, PCT)的效应进行了比较。

材 料 和 方 法

药品 多培沙明(DPX): Frison, Ple-Pharmaceutical Division, Loughborough, Leicestershire, England; 非诺多泮(FODA): SK&F 82526, Smith Kline Beecham; 丙卡特罗(PCT): Sigma 产品。

仪器 RM-85 型八导记录仪与换能器, MFV-1200 型电磁流量计(日本光电公司)。

动物手术 体重 237 ± 26 g, 健康 Wistar 大鼠 32 只, ♀♂ 兼用, 1% 戊巴比妥钠 $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, ip 麻醉, 仰卧固定于实验台上, 颈部正中切口, 分离右侧颈总动脉, 并插管用于测定血压^[9]。分离右侧颈外静脉插管备用。导管内充以含肝素($5 \text{ u} \cdot \text{ml}^{-1}$)的生理盐水。气管插管行正压人工呼吸, 频率 60 次/min, 潮气量 3.5 ml, 然后于胸骨正中开胸, 分离升主动脉, 用直径 2.5 mm 的电磁流量计(MFV 1200 型, 日本光电公司)袖式探头套于升主动脉, 测定心输出量。自心尖插管至左心室, 管的另侧连(Statham P50)压力换能器, 用于测定左室内压^[10]。由 II 导心电图测取心率。在距主动脉根部 2 mm 处, 于左冠状动脉主干下穿线用以阻断冠脉血流。

观测指标 左室收缩峰压(LVSP), 左室

本文于 1997 年 3 月 28 日收到。

本文为山西省自然科学基金会资助项目 No 3439207

* 本文联系作者

舒张末压(LVEDP),左室内压最低值(LVDP),左室内压最大上升速率(+dp/dt max)和最大下降速率(-dp/dt max),平均主动脉血压(MAP),心输出量(CO),心指数(CI),心率(HR),总外周阻力(TPR),按公式 $TPR(\text{dyne/cm}^{-5} \cdot \text{s}^{-1}) = \text{MAP} \times 1.33/\text{CO}(\text{ml} \cdot \text{s}^{-1})$ 计算。

实验分组 将动物随机分成两组:(1)正常组($n=8$)。从颈外静脉弹丸式给药(DPX 剂量为 3×10^{-9} , 3×10^{-8} 和 $3 \times 10^{-7} \text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$), 5 min 后记录,给药间隔 15 min。(2)心肌缺血组,包括单纯缺血组(I), $n=8$,缺血给药组(II), $n=24$ 。于阻断冠脉血流 25 min 时从颈外静脉弹丸式给药(DPX, FODA 和 PCT, 剂

量均为 $3 \times 10^{-7} \text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$), 30 min 时记录。

数据处理 全部数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内采用配对 t 检验,组间采用方差分析。

结 果

1 DPX 对正常大鼠心脏血液动力学的影响

DPX(剂量为 3×10^{-9} , 3×10^{-8} 和 $3 \times 10^{-7} \text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$) iv 后, +dp/dt max, CI 和 HR 增加, LVDP, LVEDP 和 TPR 降低,与对照值相比均有显著性差异,且呈剂量依赖性。尽管 DPX 有轻度降低 MAP 的趋势,但与对照值相比无显著性差异($P > 0.05$),见表 1。

Tab 1 Effects of dopexamine hydrochloride (3×10^{-9} , 3×10^{-8} and $3 \times 10^{-7} \text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$, iv bolus) on cardiac hemodynamics in rats 5 min after dosing. The dose was increased every 15 min

	Control	$3 \times 10^{-9} \text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$	$3 \times 10^{-8} \text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$	$3 \times 10^{-7} \text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$
+ dp/dt max(kPa·s ⁻¹)	608 ± 36	682 ± 70**	710 ± 66***	724 ± 75***
LVDP(kPa)	-1.36 ± 0.068	-1.68 ± 0.076*	-1.79 ± 0.084**	-1.92 ± 0.072***
LVEDP(kPa)	0.068 ± 0.006	0.050 ± 0.004*	0.033 ± 0.002**	0.024 ± 0.002***
CI(ml·min ⁻¹ ·kg ⁻¹)	220 ± 23	263 ± 28**	272 ± 31***	287 ± 30***
HR(beat·min ⁻¹)	386 ± 29	413 ± 39**	421 ± 46***	439 ± 42***
TPR(dyn/cm ⁻⁵ ·s ⁻¹)	148 ± 15	132 ± 14**	120 ± 14***	114 ± 13***
MAP(kPa)	13.2 ± 1.2	13.1 ± 1.3	13.0 ± 1.4	12.9 ± 1.1

$\bar{x} \pm s$, $n=8$. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ vs control. LVDP: left ventricular diastolic pressure; LVEDP: left ventricular end-diastolic pressure; CI: cardiac index; HR: heart rate; TPR: total peripheral resistance; MAP: mean arterial pressure.

2 DPX, FODA 和 PCT 对心肌缺血时大鼠左室收缩功能和舒张功能的影响

单纯缺血组(I组), +dp/dt max 和 CI 显著降低, LVDP 和 LVEDP 显著增高。30 min 时 +dp/dt max 和 CI 分别较对照值降低 $38.5\% \pm 2.6\%$ 和 $40.6\% \pm 4.2\%$ 。LVDP 和 LVEDP 分别较对照值增高 $117\% \pm 12.4\%$ 和 $506\% \pm 47\%$ 。缺血给药组(II组), iv DPX($3 \times 10^{-7} \text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$)后, +dp/dt max 和 CI 分别较对照值降低 $22.6\% \pm 1.8\%$ 和 $26.5\% \pm 3.1\%$ 。LVDP 和 LVEDP 分别较对照值增高 $78\% \pm 6.9\%$ 和 $310\% \pm 35\%$ 。与 I 组相比有显

著性差异(P 均 < 0.05)。FODA 减轻缺血所致 +dp/dt max 的降低和 LVDP 与 LVEDP 的增高程度大于 DPX(P 均 < 0.05),但减轻缺血所致 CI 的降低程度与 DPX 相比无显著性差异($P > 0.05$)。PCT 的效应小于 DPX 和 FODA(P 均 < 0.05),见表 2。

I 组, HR 明显减慢, 30 min 时与对照相比减少 $15.4\% \pm 1.3\%$ 。II 组, iv DPX 较对照减少 $6.5\% \pm 0.8\%$, 与 I 组相比有显著性差异($P < 0.01$)。FODA 和 PCT 减轻缺血所致 HR 的减慢程度小于 DPX(P 均 < 0.05),见表 2。

Tab 2 Effects of dopexamine hydrochloride (DPX), fenoldopam hydrochloride (FODA) and procaterol hydrochloride (PCT, $3 \times 10^{-7} \text{ mol} \cdot \text{kg}^{-1}$, iv bolus) on cardiac function during acute myocardial ischemia (IS) in rats

Group	+ dp/dt max(kPa·s ⁻¹)		LVDP(kPa)		LVEDP(kPa)		CI(ml·min ⁻¹ ·kg ⁻¹)		HR(beat·min ⁻¹)	
	Control	30 min	Control	30 min	Control	30 min	Control	30 min	Control	30 min
I IS	608±29	374±22***	-1.37±0.069	0.240±0.012***	0.067±0.005	0.400±0.037***	220±24	132±14***	386±13	328±28**
II IS+DPX	607±39	469±21*** ^a	-1.36±0.064	-0.307±0.029*** ^{ab}	0.068±0.004	0.280±0.025*** ^{ab}	219±23	162±15*** ^b	385±19	360±30*** ^{ab}
IS+FODA	606±41	525±36*** [†]	-1.36±0.067	-0.546±0.017*** [†]	0.067±0.005	0.187±0.015*** [†]	219±20	173±18*** [†]	383±26	344±29*** [†]
IS+PCT	607±29	443±27*** [†]	-1.35±0.064	-0.067±0.001*** [†]	0.068±0.007	0.347±0.040*** [†]	217±23	148±14*** [†]	386±15	345±23*** [†]

$\bar{x} \pm s$, $n = 8$. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ vs control. [†] $P < 0.05$, ^{††} $P < 0.01$ vs IS group. ^a $P < 0.05$ vs IS + FODA group, ^b $P < 0.05$ vs IS + PCT group. LVDP, CI, HR, LVEDP are same as Tab 1.

3 DPX, FODA 和 PCT 对心肌缺血时大鼠总外周阻力的影响

I 组, 缺血 30 min 时, 总外周阻力(TPR)显著增高, 较对照值增加 $21.6 \pm 1.6\%$ 。II 组, 在相同剂量下 ($3 \times 10^{-7} \text{ mol} \cdot \text{kg}^{-1}$), iv DPX, FODA 和 PCT 分别较对照值降低 $12.0\% \pm 1.0\%$, $22.3\% \pm 2.3\%$ 和 $0.14\% \pm 0.02\%$ 。DPX 降低 TPR 的程度小于 FODA ($P < 0.05$), 而 PCT 使 TPR 的降低程度最小(表 3)。

4 DPX, FODA 和 PCT 对心肌缺血时大鼠平均动脉压的影响

I 组, 缺血 30 min 时, 平均动脉压(MAP)显著降低, 较对照值降低 $30.3\% \pm 2.7\%$ 。II 组, 在相同剂量下 ($3 \times 10^{-7} \text{ mol} \cdot \text{kg}^{-1}$), iv DPX, FODA 和 PCT 分别较对照值降低 $33.8\% \pm 3.6\%$, $38.9\% \pm 3.7\%$ 和 $31.0\% \pm 2.8\%$ 。与 I 组相比, 尽管 DPX 有轻度降低 MAP 的趋势, 但无统计学意义 ($P > 0.05$)。FODA 有明显降低 MAP 的作用 ($P < 0.05$), 而 PCT 对缺血所致 MAP 的降低无显著影响(表 3)。

Tab 3 Effects of dopexamine hydrochloride(DPX), fenoldopam hydrochloride(FODA) and procaterol hydrochloride (PCT, $3 \times 10^{-7} \text{ mol} \cdot \text{kg}^{-1}$, iv bolus) on total peripheral resistance(TPR) and mean arterial pressure (MAP) during acute myocardial ischemia(IS) in rat

Group	TPR(dyn·cm ⁻⁵ ·sec ⁻¹)		MAP (kPa)	
	Control	30 min	Control	30 min
I IS	147±16	178±18***	13.2±1.3	9.2±0.79**
II IS+DPX	148±17	130±12*** ^{ab}	13.1±1.3	8.6±0.71*** ^a
IS+FODA	148±14	115±13*** [†]	13.2±1.4	8.0±0.87*** [†]
IS+PCT	148±15	147±14*** [†]	13.3±1.2	9.0±0.91***

$\bar{x} \pm s$, $n = 8$. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ vs control. [†] $P < 0.05$ vs IS group. ^a $P < 0.05$ vs IS + FODA group, ^b $P < 0.05$ vs IS + PCT group.

讨 论

本实验结果表明, DPX 可使正常大鼠心脏心肌收缩力, CI 和 HR 轻度增加, TPR 降低,

且呈剂量-效应关系, 对 MAP 无显著性影响, 这与 Brown 等^[3]的结果类似。

阻断冠脉血流后, DPX 可明显减轻缺血所致 TPR 增高, 心肌收缩力减弱, CI 降低和 HR

减慢,而对 MAP 无显著性影响。FODA 使 MAP 和 TPR 显著降低,虽然改善缺血所致心肌收缩力减弱的程度大于 DPX,但对增加 HR 的程度小于 DPX。FODA 也能减轻缺血所致 CI 的降低程度,但与 DPX 相比无显著性差异。PCT 对改善缺血所致上述指标的变化均小于 DPX 和 FODA。提示这 3 种药均能改善缺血所致心脏血液动力学的改变,但其机理不同。根据其受体作用特性分析表明,DPX 的扩血管效应主要由于刺激外周 DA_1 受体和 β_2 受体^[1]所致,心脏效应主要是由于刺激心脏 β_2 受体和抑制 NE 的再摄取^[11]以及压力感受性反射的继发作用引起^[12]。而 FODA 主要通过刺激心肌 β_1 受体增加心肌收缩力和 HR 及刺激外周血管 DA_1 受体降低后负荷改善心功能。PCT 主要通过刺激心脏和外周 β_2 受体导致心肌收缩力增加,外周阻力降低改善心功能。

DPX 有较明显降低 TPR 的作用,从而降低心脏后负荷,由于它对 MAP 无明显的影响,因而有利于心肌缺血的治疗。尽管 FODA 降低 TPR 的作用大于 DPX,但它有明显降低 MAP 的作用,不利于心肌缺血的治疗。PCT 对 TPR 的效应小于 DPX 和 FODA,对 MAP 无明显的影响。

DPX 虽然有增加心肌耗氧量的趋势,但由于它对冠脉 DA_1 受体和 β_2 受体有较强的刺激作用,使冠脉扩张,增加冠脉血流量^[13,14],从而增加氧的供给,使氧供需得以平衡。Marco 等^[6]在缺血性心脏病所致心衰患者的研究结果表明,尽管 DPX 的正性肌力作用,呈现耗氧量增加的趋势,但冠状静脉窦血流无明显减少,心肌乳酸含量没有增加。提示心肌耗氧量没有增加。这与 Dawson^[15]的结果类似。FODA 的正性肌力作用明显强于 DPX,这势必增加心肌耗氧量进一步加重心肌缺血,不利于心功能的改善。FODA 虽然也能刺激冠脉 DA_1 受体,扩张冠脉,增加冠脉流量,但其程度较小,不足以弥补较强的正性肌力作用所致耗氧量的增加。此外 DPX 缺乏 β_1 受体的刺激作用,因此,它与 FODA 不同没有致心律失常作用,而且还

表现有抗缺血性心律失常的效应^[7,8]。PCT 主要通过刺激心脏和外周 β_2 受体导致轻度心肌收缩力增加,TPR 降低,改善心功能,其程度明显小于 FODA 和 DPX。

本工作提示 DPX, FODA 和 PCT 均能改善缺血后心脏血液动力学的变化,但其程度和机理不同,由于 DPX 主要通过降低外周阻力,轻度增加心肌收缩力和心率而改善心功能,但不增加心肌耗氧量,不降低 MAP,且没有致心律失常的作用,因而用于缺血性心律失常的治疗可能有较好的前景。

参 考 文 献

- 1 Smith GW, O'Connor SE. An introduction to the pharmacologic properties of dopacard (dopexamine hydrochloride). *Am J Cardiol*, 1988, **62**:9C
- 2 Jaski BE, Wijins W, Foulds R, et al. The hemodynamic and myocardial effects of dopexamine: a new beta 2 adrenoceptor and dopaminergic agonist. *Br J Clin Pharmacol*, 1986, **21**:393
- 3 Brown RA, Dixon J, Farmer JB, et al. Dopexamine: a novel agonist at peripheral dopamine receptors and beta 2 adrenoceptors. *Br J Pharmacol*, 1985, **85**:599
- 4 Gollub SB, Elkayam U, Yong JB, et al. Efficacy and safety of short-term(6-h) intravenous infusion of dopexamine in patients with severe congestive heart failure: a randomized, doubled-blind, parallel, placebo-controlled multicenter study. *J Am Coll Cardiol*, 1991, **18**:383
- 5 Ikram H, Low CJ, Foy SG, et al. Acute hemodynamic effects of dopexamine in patients with coronary arterial disease. *Int J Cardiol*, 1991, **33**:99
- 6 Marco TD, Kwasman M, Lau D, et al. Dopexamine hydrochloride in chronic congestive heart failure with improved cardiac performance without increased metabolic cost. *Am J Cardiol*, 1988, **62**:57C
- 7 Parratt JR, Wainwright CL, Fagbemi O. Effect of dopexamine hydrochloride in the early stages of experimental myocardial infarction and comparison with dopamine and dobutamine. *Am J Cardiol*, 1988, **62**:18C
- 8 秦富忠,赵荣瑞,朱琳,等.多培沙明,非诺多泮和丙卡特罗对心肌缺血时电生理变化影响的比

- 较. 药理学报, 1995, **30**:161
- 9 雷立权, 韩启德, 高广道, 等. 关于大白鼠左室心肌收缩性能指标的测定和评价. 西安医学院学报, 1981, **2**:326
- 10 Dowell T. Functional evaluation of the rat heart in situ. *J Appl Physiol*, 1975, **39**:1043
- 11 Nedergard OA. Inhibition of 3H-noradrenaline accumulation by dopexamine hydrochloride in the isolated aorta of the rabbit. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 1989, **340**:270
- 12 Goldberg LI, Bass AS. Relative significance of dopexamine receptors, beta adrenoceptors and norepinephrine uptake inhibition in the cardiovascular actions of dopexamine hydrochloride. *Am J Cardiol*, 1988, **62**:37C
- 13 Biro GP, Douglas JR, Keon WJ, *et al.* Changes in regional blood flow distribution induced by infusions of dopexamine hydrochloride or dobutamine in anesthetized dogs. *Am J Cardiol*, 1988, **62**:30C
- 14 Qin FZ, Gao Z, Zhao RR. Comparison of dopexamine hydrochloride, fenoldopam and procaterol of myocardial nutritional flow in rats. *Acta Pharmacol Sin*, 1994, **15**:416
- 15 Dawson JR, Thompson DS, Signy M, *et al.* Acute hemodynamic and metabolic effects of dopexamine, a new dopaminergic receptor agonist in patients with chronic heart failure. *Br Heart J*, 1985, **54**:313

EFFECTS OF DOPEXAMINE ON CARDIAC HEMODYNAMICS DURING MYOCARDIAL ISCHEMIA IN RATS AND IN COMPARISON WITH FENOLDOPAM AND PROCATEROL

Qin Fuzhong(Qin FZ), Zhang Weifang(Zhang WF),
Zhao Rongrui(Zhao RR) and Chen Jianmin(Chen JM)

(Department of Physiology, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001)

ABSTRACT The effect of dopexamine hydrochloride(DPX) on cardiac hemodynamics during acute myocardial ischemia(AMI) was studied in rats and compared with those of fenoldopam hydrochloride(FODA) and procaterol hydrochloride(PCT). The results showed that iv DPX remarkably attenuated the increases of total peripheral resistance(TPR) and left ventricular end-diastolic pressure and the decreases of $+dp/dt$ max caused by ischemia, while DPX showed no significant effect on mean arterial pressure(MAP). Although FODA was more potent than DPX in attenuating the increase of TPR and the decrease of myocardial contractility caused by ischemia, it significantly decreased MAP. The effects of PCT on all these variables were the smallest among the 3 agents. The results suggest that DPX has a better prospect in the treatment of ischemic heart disease in view of its actions of decreasing TPR, mild increase of myocardial contractility, without MAP decrease and myocardial oxygen consumption increase.

KEY WORDS Dopexamine; Fenoldopam; Procaterol; Myocardial ischemia; Hemodynamics