

枳实及其升压有效成分与多巴胺、 多巴酚丁胺对心脏功能和血液 动力学的对比研究

陈 修 黄倩霞 周铁军

(湖南医学院药理教研组, 长沙)^a, (湖南省中医药研究所, 长沙)

戴汉云

(湖南医药工业研究所六室, 邵阳)

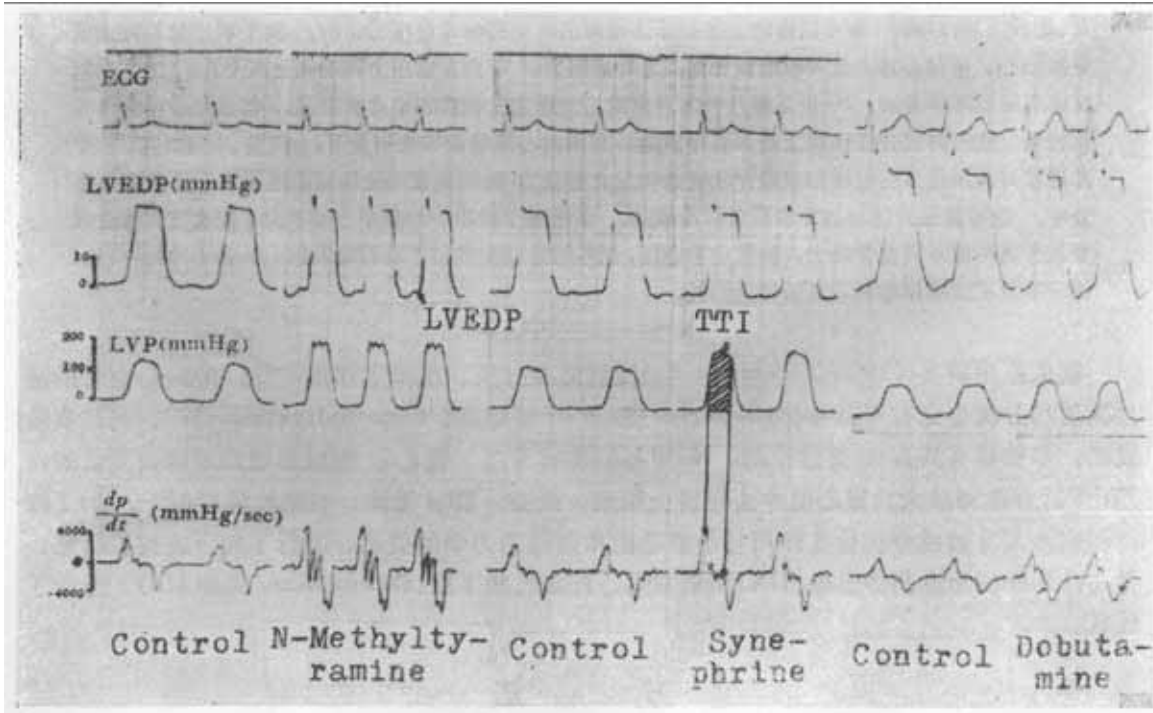
提要 麻醉犬实验表明枳实及其有效成分辛弗林和 N-甲基酪胺与多巴胺、多巴酚丁胺相似, 能显著增强多种心肌收缩性和泵血功能的指标: 增大左室压变化速率峰值($\frac{dp}{dt} \max$)和在共同最高等容收缩压(CPIP)时的心肌收缩成分的缩短速率(V_{CF}), 增加心脏指数(CI), 缩短左室从开始收缩到开始射血的时间($t \sim \frac{dp}{dt} \max$), 降低左室舒张末压。由于在 CPIP 时的 V_{CF} 不受心室后负荷(动脉压)的影响, 故可以排除上述指标的增强是由于药物对血压的影响。由于枳实及其有效成分的强心、增加心输出量和收缩血管提高总外周阻力, 导致左室压力和动脉血压上升, 这是它们抗休克的药理学基础。N-甲基酪胺升高外周阻力的作用比枳实和辛弗林稍弱, 但加快心率的作用则较强。这两种成分在作用是各有特点的。在增加心搏指数等效剂量下, 枳实、辛弗林、N-甲基酪胺与大剂量多巴胺增加左室做功指数和射血的张力-时间指数的比值远超过增加心搏指数的百分率, 这可能是升压增加左室后负荷造成的。多巴酚丁胺和小剂量多巴胺不同于枳实及其有效成分在于能降低外周血管阻力, 降低动脉血压, 而不明显增加左室做功指数和射血的张力-时间指数, 提示不象枳实那样增加心肌的能量消耗。

临床应用枳实(*Citrus aurantium L.*)注射液有升压、抗休克作用^[1-3]。它对心血管的活性物质经分离鉴定有辛弗林(Synephrine)和 N-甲基酪胺(N-methyltyramine)^[4]。药理实验表明: 辛弗林有兴奋 α -受体作用; N-甲基酪胺有升压、强心、利尿和增加冠脉血流量的作用^[5,6]。并能释放大白鼠心肌中去甲肾上腺素, 兴奋 α 和 β 受体, 有酪胺样作用^[7]。为了探讨枳实及其有效成分抗休克作用与心脏功能和血液动力学的关系, 进行了如下的实验研究, 并与已知的抗休克药多巴胺(DA)和新型强心药多巴酚丁胺(Dobutamine, 简称 DB)^[8]进行了比较。

方 法

犬 6 只, 体重 10~12.5 kg, 静脉注射戊巴比妥钠 30 mg/kg 麻醉。记录颈总动脉血压(BP)。人工呼吸下于第 4 肋间开胸, 剪开心包, 缝于胸壁。分离升主动脉, 装上直径适宜

的电磁流量计探头, 连接于 MF 27 型方波电磁流量计上, 记录心输出量 (CO)。将塑料管插入右心水平腔静脉内, 连低压换能器 (LPU-0.1 型) 测定中心静脉压 (CVP)。将内径 1.5 mm 长 15 cm 的塑料管从左心尖插入左心室腔内, 连接 MPU-0.5 型压力换能器, 经 RPF-5 载波放大器记录左室内压 (LVP)。此 LVP 再经过 RDH-5 直流放大器放大 10 倍测定左室舒张末期压 (LVEDP)。将上述 RPF-5 载波放大器的电讯号输入 RDP-5 微分器测量心室内压变化速率 ($\frac{dp}{dt}$)。用 RT-5 心率计描记心率变化 (HR) 曲线。记录 II 导联或胸前导联心电图 (ECG)。上述观测指标记录于 RM-86 型八导多用生理记录仪上。实验同时用磁带资料记录仪记录 LVP、ECG、LVEDP 和 $\frac{dp}{dt}$ 四项信号。实验后用 5 mm/秒及 100 mm/秒纸速复制曲线。从 ECG 精确测出心率; 从放大 10 倍的 LVP 曲线陡直上升的起点 (通常在 ECG 的 R 波峰附近) 测量 LVEDP 值 (见图 1); 从 $\frac{dp}{dt}$ 曲线测得上升峰值 ($\frac{dp}{dt} \max$) 和从 0 到 $\frac{dp}{dt}$ 峰值的时间 ($t \sim \frac{dp}{dt} \max$); 按文献方法^[9,10]测“共同最高等容收缩压” (GPIP), 即先测对照期与 $\frac{dp}{dt} \max$ 对应的 LVP 数值, 然后在给药后的 LVP 曲线上点出与对照期相同的 GPIP 数值, 找出与之对应的 $\frac{dp}{dt}$ 数值 (不一定是峰值); 分别用 GPIP 除对照期的 $\frac{dp}{dt} \max$ 和给药后的 $\frac{dp}{dt}$, 得出在 GPIP 条件下的心肌收缩成分的缩短速度 (V_{CE}); 取从 $\frac{dp}{dt}$ 峰值到急剧向下的



N-甲基酪胺
0.25 mg/kg

辛弗林
1.0 mg/kg

多巴酚丁胺
0.02 mg/kg

图 1 N-甲基酪胺、辛弗林、多巴酚丁胺对 ECG、LVEDP、LVP $\frac{dp}{dt}$ 影响 (纸速 100 mm/sec) 并显示 LVEDP 和 TTI 测定法

$\frac{dp}{dt}$ 波的起点这段时间代表左室射血的时间 (ET), 并将 ET 这段时间投射在 LVP 曲线上的面积作为左室射血的张力-时间指数^[11](TTI, 见图 1), 即射血期左室内压的积分数值。计算出心脏指数[CI=心输出量/体表面积(M²)]、心搏指数(SI=心脏指数/心率)、左室作功指数[LVWI=(平均动脉压-左室舒张末期压)×心搏指数×13.6/1000]、总外周血管阻力(TPVR=血压×1332/心输出量)及分钟张力-时间指数(TTI×心率)。上述数据凡受呼吸影响的, 均在呼气末期测取。

所用 N-甲基酪胺、辛弗林和多巴酚丁胺均系湖南医药工业研究所合成产品, 枳实注射液系长沙中药一厂生产。药物由股静脉插管在半分钟内推注完毕。大体按拉丁方实验设计的顺序给药。用 *t* 测验判断实验结果的显著性。

结 果

(一) 对心脏功能的作用 由表 1 可见, 枳实 0.5 g/kg 及其有效成分辛弗林 1 mg/kg 与 N-甲基酪胺 0.25 mg/kg 对所测几项心功能指标多有显著增强作用。计算给药后变化百分率, 三种药 $\frac{dp}{dt}$ 峰值分别增加 236%($P<0.01$)、86%($P<0.05$)、94%($P<0.01$); $\frac{dp}{dt}$ /CPIP 分别增加百分率为: 111, 68, 87%($P<0.05$)。三药对心脏指数增加的幅度相近似, 分别为 21.7、22.2 及 22.2%, 统计学上均有显著意义。以上数据还表明: 在心脏指数大致相同的条件下, 枳实加强 $\frac{dp}{dt}$ 峰值和 $\frac{dp}{dt}$ /CPIP 的作用似较辛弗林与 N-甲基酪胺为强。多巴酚丁胺和多巴胺对上述心功能指标也有显著增强作用, 大剂量多巴胺的作用与枳实相近, $\frac{dp}{dt}$ /CPIP 增加 93%。除小剂量多巴胺外, 各药对 $t \sim \frac{dp}{dt}_{\max}$ 都显著缩短。

(二) 对总外周阻力的作用 枳实、辛弗林和 N-甲基酪胺除上述提高心脏指数外, 还能增高总外周血管阻力, 导致左室内压和血压显著上升。在所用增加心脏指数的等效剂量下, 枳实增加总外周血管阻力最强(增加 81.6%, $P<0.01$), 辛弗林次之(33.7%, $P<0.01$), N-甲基酪胺稍弱(24.9%, $P<0.05$)。多巴酚丁胺与小量多巴胺则显著降低总外周血管阻力, 这与枳实及其有效成分的作用是相反的。但大剂量多巴胺(0.1~0.2 mg/kg) 则增高总外周血管阻力 31.8%($P=0.05$)。所试各药对 LVEDP 都倾向于降低, 但仅多巴酚丁胺, N-甲基酪胺和辛弗林降低达到统计学显著的程度。

(三) 对血压和心率的作用 枳实、辛弗林与 N-甲基酪胺都使血压升高, 心率加快, N-甲基酪胺加快心率的作用最明显(29.0%, $P<0.01$), 其次为枳实(17.4%, $P<0.05$), 而辛弗林则较弱(14.6%, $P=0.05$)。N-甲基酪胺由于心率过快使心搏指数稍降低, 而枳实和辛弗林则稍增加, 但统计学上均无显著意义。多巴酚丁胺与大小剂量的多巴胺都加快心率, 加快的百分率分别为 13.2, 12.0 与 9.6。以上结果见表 1、图 2。

(四) 对左室作功指数与张力-时间指数的影响 在各药增加心脏指数接近等效的条件下, 枳实、辛弗林、N-甲基酪胺与大剂量多巴胺增加左室作功指数与分钟张力-时间指数的百分率都远超过增加心脏指数的百分率。多巴酚丁胺则不同, 增加左室作功指数与分钟张力-时间指数都低于增加心脏指数的百分率(见表 2)。

表 1 枳实及其有效成分与多巴胺、多巴酚丁胺对心功能和血液动力学的作用

观 测 指 标	枳 实 0.5 g/kg		辛 弗 林 1 mg/kg		N-甲 基 酪 胺 0.25 mg/kg		多 巴 胺 0.02 mg/kg		多 巴 酚 丁 胺 0.1~0.2 mg/kg		多 巴 酚 丁 胺 0.02 mg/kg	
	药 前	药后增减 ±SE	药 前	药后增减 ±SE	药 前	药后增减 ±SE	药 前	药后增减 ±SE	药 前	药后增减 ±SE	药 前	药后增减 ±SE
LVP (mm Hg)	98	101**±23	108	50**±13	111	72*±22	104	22*±6	106	92*±24	108	63*±20
LVEDP (mm Hg)	8.5	-2.0±1.8	8.7	-1.9**±0.3	7.4	-2.6*±1.0	9.7	-1.4±0.8	8.0	-1.4±0.7	6.6	-2.6*±0.8
CVP (mm H ₂ O)	23	4±6	60	-10**±1	40	-10±6	34	-3±10	34	-4±2	52	-15*±4
BP (mm Hg)	97	127*±36	103	73**±13	101	60**±11	98	-11±4	100	96±38	105	-17*±7
HR (次/min)	197	34*±12	196	29±12	208	60**±10	197	19**±4	202	24±13	221	29*±7
CI (l/min/m ²)	2.77	0.60*±0.19	2.70	0.60*±0.19	2.52	0.56*±0.12	2.73	0.39*±0.13	2.88	0.96*±0.34	2.94	0.64*±0.16
SI (ml/搏/m ²)	14.0	1.2±0.5	13.8	1.7±1.4	12.1	-0.5±0.5	13.9	0.9±0.8	14.2	2.7±1.6	13.3	1.3*±0.5
$\frac{dp}{dt}$ -max (mmHg/sec)	2720	6418**±1602	2930	2514*±703	2919	2735*±795	2614	1102±489	2991	5000**±1222	3118	2449*±613
$\frac{dp}{dt}$ / GPIIP (ML/sec)	47.4	52.5*±16.7	35.2	24.1*±6.3	46.1	40.1*±10.1	40.5	5.8**±1.2	57.8	53.5**±14.6	51.9	34.5*±11.3
$t \sim \frac{dp}{dt}$ -max (毫秒)	34	-13**±3	36	-9**±2	30	-10*±3	32	-1±2	36	-14**±2	31	-9*±3
TTI × HR (mm Hg × 10)	1807	1758*±567	1730	1012**±117	1899	1239*±435	2261	322±174	2299	1796**±311	2513	326±238
LVWI (kg·m/min/m ²)	3.37	7.09*±1.81	3.33	4.53*±1.20	3.18	3.02*±0.59	3.43	-0.01±0	3.61	5.35*±1.73	3.88	-0.11±0.60
PVR (dyn·sec cm ⁻⁵ × 100)	58.1	47.4**±10.1	65.0	21.9**±2.6	60.9	15.2*±6.1	60.9	-11.8*±3.9	55.3	17.6±7.2	53.6	-15.1**±1.8

* P<0.05 ** P<0.01

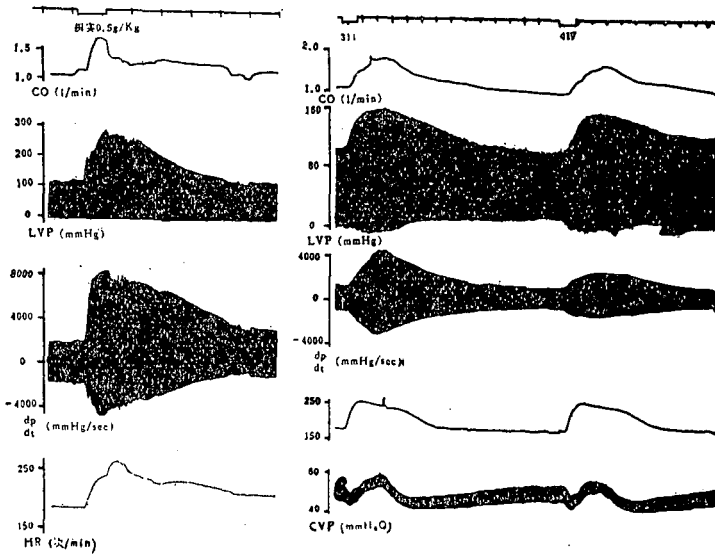


图 2 枳实、辛弗林(311)、N-甲基酪胺(417)对 CO、LVP、 $\frac{dp}{dt}$ 、心率、CVP 作用(纸速 10 mm/sec)

表 2 各药对心脏指数与左室做功指数、分钟张力时间指数的作用比较

药物剂量 (mg/kg)	CI (增%)	LVWI (增%)	TTI × HR (增%)
枳实 (500)	21.7	210.4	97.3
辛弗林 (1.0)	22.2	136.0	58.5
N-甲基酪胺 (0.25)	22.2	95.0	65.2
DA (0.1~0.2)	33.3	148.2	78.1
DA (0.02)	14.3	0	14.2
DB (0.02)	21.8	2.8	13.0

讨 论

心室内压变化速率($\frac{dp}{dt}$)是测定心肌收缩性的简单指标,但对其评价不一。有人认为它的峰值($\frac{dp}{dt}\text{max}$)可以作为评价心肌收缩性的指标^[12],并用作评价强心甙的强心指标之一^[13]。但一般认为 $\frac{dp}{dt}\text{max}$ 受心室前后负荷的影响较大^[9,10,14],用于拟肾上腺素药物的评价,应慎重考虑。本文观察各药对 $\frac{dp}{dt}\text{max}$ 都有明显增高。为排除升压或降压对后负荷因而对 $\frac{dp}{dt}\text{max}$ 的影响,进一步测算了 $\frac{dp}{dt}/\text{GPIP}$ (即在 GPIP 时的 V_{CE})。结果表明,不论升压药枳实、辛弗林、N-甲基酪胺或有降压作用的多巴酚丁胺和小量多巴胺都既能增高 $\frac{dp}{dt}\text{max}$,又能增高 GPIP 时 V_{CE} ,而且二者升高幅度大致平行。由于拟肾上腺素药都有不同程度的强心作用,故 $\frac{dp}{dt}\text{max}$ 应看作对后负荷作用和增强心肌收缩性的综合指标,在本实验条件下,似可作为评价心肌收缩性的指标之一。但为了删除后负荷变化的影响,应进一步测定

较能独立反映心肌收缩性的 V_{CE} 和 V_{max} 。枳实及其有效成分有与多巴胺和多巴酚丁胺相似的增加 V_{CE} 作用, 故可以认为它们确有相似的增强心肌收缩性的作用。 $t \sim \frac{dp}{dt}_{max}$ 反映左室开始收缩到开始射血的时间^[9,10], 也可表现心肌收缩性。本文观测其缩短情况与 $\frac{dp}{dt}_{max}$ 及 V_{CE} 增加结果完全一致。

一般认为心脏射血的时间-张力指数能反映心肌消耗能量与耗氧情况^[11]。因为射血期心室壁张力最大, 耗氧耗能也最多。本文观测到枳实、辛弗林与 N-甲基酪胺在增加心脏指数等效的情况下, 增加分钟时间-张力指数和左室做功指数的百分率更大; 而多巴酚丁胺和小量多巴胺有降血压作用则相反, 增加心脏指数的百分率超过增加分钟张力-时间指数和左室做功指数; 说明升压增加左室后负荷是增加心肌耗能量的主要原因。多巴酚丁胺和小量多巴胺通过降压, 相对减少心肌耗能, 特别是多巴酚丁胺在增加与枳实相近的心脏指数情况下, 消耗能量较少, 对心肌更为有利。

枳实、辛弗林与 N-甲基酪胺升压抗休克与其兴奋 α 、 β 受体有关。N-甲基酪胺与酪胺相似, 通过释放交感介质兴奋心脏, 增加肾、脑血管阻力^[7]。小剂量多巴胺降压是兴奋血管 β -受体和多巴胺受体扩张血管所致^[15], 而大剂量多巴胺则使血管 α -受体兴奋占优势, 故引起升压, 增高外周阻力。文献报道^[8,16]多巴酚丁胺兴奋 β_1 -受体, 但对心率影响较小。本文用多巴酚丁胺 0.02 mg/kg 加快心率 13.2%, 与大剂量多巴胺加快 12.0% 相近。多巴酚丁胺降低外周阻力 28.2%, 可能因静脉注射较快, 兴奋血管 β -受体较 α -受体为强^[8,16]。N-甲基酪胺加快心率最显著, 较辛弗林强一倍 (分别为 29% 与 14.6%), 甚至使心搏指数稍降低, 是其缺点。枳实含有辛弗林和 N-甲基酪胺, 在应用时适当配比, 对发挥其抗休克的心血管作用颇为重要。

参 考 文 献

- [1] 湖南医学院附属第二医院内科教研组: 枳实治疗休克 75 例的初步临床观察, 中草药通讯, (4):38, 1974.
- [2] 湖南医学院附属第二医院内科教研组: 枳实注射剂抗休克治疗 94 例临床观察, 新医学杂志 (3):25, 1978.
- [3] 湖南医学院第二附属医院儿科教研组、药剂科: 中药枳实抢救小儿 35 例临床分析, 中草药通讯 (10):34, 1977.
- [4] 湖南医药工业研究所四室等: 枳实升压成分的化学研究简报, 中草药通讯 (5):6, 1976.
- [5] 湖南医学院第二附属医院内科教研组等: 枳实升压的药理研究, 科学通报 (1):58, 1978.
- [6] 湖南医学院药理教研组等: 枳实注射液升压有效成分 N-甲基酪胺的药理研究, 中草药通讯 (4):29, 1978.
- [7] 陈修等: 枳实有效成分 N-甲基酪胺对心血管作用原理的探讨 (摘要), 湖南医学院《医学研究资料》(2):5, 1978.
- [8] Goldberg LI, et al (郑道声译): 治疗心力衰竭和休克的新型儿茶酚胺: 多巴胺的进展和 Dobutamine 的初步观察, 国外医学参考资料 (心血管疾病分册) (1):21, 1978.
- [9] Mason D T: Usefulness and limitations of the rate of rise of intraventricular pressure (dp/dt) in the evaluation of myocardial contractility in man, *Am J Cardiol* 23:516, 1969.
- [10] Mario Vassalle, et al (何瑞荣、傅绍章译): 临床心脏生理学, 109 页, 人民卫生出版社, 1978.
- [11] Katz A M: *Physiology of the Heart*, p 224, Raven Press, New York, 1977.
- [12] Barnes G E, et al: The maximum derivatives of left ventricular pressure and transverse internal diameter as indices of the inotropic state of the left ventricle in conscious dogs. *J Physiol*, 235:571, 1973.
- [13] Horwitz L D, et al: Effect of digitalis on left ventricular function in exercising dogs, *Circ Res*, 41:744, 1977.
- [14] Sonnenblick E H, et al: Current concept in cardiology, derived indexes of ventricular and myocardial functions, *New Eng J Med*, 296:978, 1977.
- [15] Goldberg L J: Cardiovascular and renal action of dopamine: potential clinical applications, *pharmacol. Rev*, 24:1, 1972.
- [16] Roble N W, et al: In vivo analysis of adrenergic receptor activity of dobutamine, *Circ Res*, 34:663, 1974.

STUDIES OF *CITRUS AURANTIUM* AND ITS HYPERTENSIVE INGREDIENTS ON THE CARDIAC FUNCTIONS AND HEMODYNAMICS IN COMPARISON WITH DOPAMINE AND DOBUTAMINE

Chen Xiu Huang Qianxia and Zhou tiejun

(Department of Pharmacology, Hunan Medical College)

(Department of Pharmacology, Hunan Institute of
Traditional Chinese Medicine)

Dai Hanyun

(Sixth Department of Hunan Institute of
pharmaceutical Industry)

ABSTRACT

In order to elucidate the mechanism of hypertensive and antishock effects of *Citrus aurantium* L. and its active principles (synephrine and N-methyltyramine), carotid arterial blood pressure (BP), left ventricular pressure (LVP), left ventricular end diastolic pressure (LVEDP), the first derivative of the left ventricular pressure (dp/dt), central venous pressure (CVP), EGG, heart rate (HR), and cardiac output (CO) were monitored in 6 anesthetized open chest dogs. The tracings were recorded on RM-86 Polygraph. EGG, LVP, LVEDP and dp/dt signals were recorded simultaneously on Data Recorder and were reproduced in speed of 100 mm per sec. after experiment, so as to measure the numeral value of LVEDP, $t-dp/dt$, tension time index of ventricular ejection (TTI) and common peak isovolumetric pressure (GPIP). Cardiac index (GI), stroke index (SI), left ventricular work index (LVWI), peripheral vascular resistance (PVR), and $\frac{dp}{dt} / \text{GPIP}$ ($V_{CE} \text{ at GPIP}$) were calculated. *Citrus aurantium* extract (0.5 g/kg), synephrine (1 mg/kg), N-methyltyramine (0.25 mg/kg) with the well-known cardiac stimulants dopamine (DA), dobutamine (DB) as positive control were injected in sequence of Latin-square design.

All drugs markedly increased the cardiac function indices in similar patterns including increase of dp/dt max, V_{CE} at GPIP and GI; shortening of $t-dp/dt$ max. and lowering of LVEDP. Since V_{CE} at GPIP is independent of variations of ventricular afterload initiated by these drugs, it was concluded that similar to DA and DB, crude extract of *Citrus aurantium* and its active principles do possess inotropic action by increasing myocardial contractility. It is their pump-stimulant action and elevation of PVR that offer the pharmacological basis to their anti shock effect. As to the relative efficiency on PVR, N-methyltyramine was weaker than crude extract of *Citrus aurantium* and synephrine. As to the heart rate stimulant action, the reverse was true.

At the equivalent dosage to GI increment, crude extract of *Citrus aurantium* synephrine, N-methyltyramine and hypertensive dose of DA augmented the LVWI and $TTI \times HR$ (as energy and oxygen consumption index) far beyond the ratio of GI increment. This difference could attribute to the increase of ventricular afterload as a result of vasoconstriction.

DB and DA in small doses lowered arterial blood pressure and PVR. Consequently the LVWI and $TTI \times HR$ were not significantly altered.