

丹参酮 II-A 磺酸钠与心得安对心梗狗冠状动脉侧支循环的作用

江文德 于彦铮 刘惟莞 陈玉华 王迎平 黄德桥

(上海第一医学院药理教研室、解剖教研室, 上海)

摘要 对照组7狗, 在阻断LAD后, 心外膜ST段显著抬高, 5h的冠脉血管树显示巨大左心室乏血管区, 在乏血管区边界都无侧支吻合支血管或逆行灌注的充盈。DS-201治疗组10狗, 心外膜ST段的抬高较对照组显著为少, 5h的冠脉血管树, 乏血管区消失或明显缩小, 在“缺血区”和“非缺血区”动脉间都见有桥式侧支吻合血管开放。心得安治疗组5只狗, ST段抬高明显减少, 心率明显减慢, 左房压增高, 只有3个心的乏血管区轻度缩小, 有4个心见到侧支吻合血管开放。实验结果提示, DS-201抗心肌缺血的作用机理主要与其开放冠脉间桥式侧支吻合支, 增加缺血区的血液灌注有关。

关键词 冠脉左前降支; 心外膜S-T段抬高; 乏血管区; 冠脉血管树铸型; 冠脉侧支吻合血管; 缺血区; 逆行灌注

丹参酮II-A磺酸钠(简称DS-201)能改善心肌梗塞狗的左心室功能, 缩小心梗范围⁽¹⁾。药物抗心肌缺血的作用方式主要通过降低心肌耗O₂、保护心肌细胞和改善缺血区供血等途径⁽²⁾。我们给开胸狗静注DS-201有冠状窦血流量增加, 肉眼观察缺血区心肌颜色变红, 是否其抗实验性心梗疗效由于冠脉侧支吻合支开放, 改善对缺血区心肌血供, 从而挽救缺血区心肌细胞。潘生丁⁽³⁾显著地扩张口径100—300μm的冠脉侧支吻合支, 故可称之为“冠脉侧支血管产生剂”。本文用冠状动脉血管树铸型、心外膜心电、左房压等指标比较DS-201和心得安对急性心梗狗冠脉侧支循环的作用和抗心肌缺血作用的机理探讨。

材料与方法

手术操作: 共用杂种狗22只, 体重11—16kg, 静注戊巴比妥钠25mg/kg麻醉, 气管插管, 用人工呼吸机正压呼吸。股静脉插管缓慢点滴5%葡萄糖盐水0.5ml/min, 记股动脉

血压。从左侧开胸, 暴露左冠状动脉前降支(LAD)及其全部分支, 测LAD的全长度。本实验选用狗是参照James的标准⁽⁴⁾, 凡具有冠脉解剖分布畸形者, 即LAD太短小或缺少最大斜角支(DA), 或原已见有其它的冠状动脉供血至左室前下壁“预定缺血区”者不能选用, 本实验规定LAD全长度必须长于6cm, DA必须长于3cm者, 本文从27只狗中选出22只, 其余5只不合标准。在LAD正中点及DA的起点各套上2个丝线圈备结扎用。在预定缺血区沿着LAD的心外膜上放置一个钢制微型蛙心夹电极记录心外膜心电。经左心耳切口插入塑料心导管连上换能器, 记录左房压。心外膜心电和左房压同步记录于多道生理记录仪。测量左房收缩峰压(LAPSP)及左房舒张压(LADP), 心外膜S-T段抬高量(ΔST mV), 心率(次/分), 以上各指标每5min记录一次。在取得恒定对照数值后, 缓慢静注利多卡因8mg/kg以防止阻断LAD时可能产生室颤。将LAD和DA分别用双道线扎紧, 在双道线中间剪断LAD及DA(此过程简称为阻断LAD)。心肌缺血的阳性证据为: 心外膜S-T段显著抬高, 外膜下青紫, 缺血区心肌膨出, 无力收缩和呈现反向活动等。

冠状动脉血管树铸型: 在阻断LAD5h, 迅速割下心脏, 用清水漂洗去血液, 将套管插入冠状动脉的开口, 用红色液体塑料注入左冠状动脉的两主干中, 蓝色液体塑料注入右冠状动脉中。静置过夜, 然后浸之于浓HCl中1周完全腐蚀心肌。用水冲洗去腐肉, 剩下冠脉

血管树铸型。仔细检验 LAD 及 DA 的断端及左心室前侧壁的巨大乏血管区，观察在 LAD 断端的远侧与冠脉左旋支 (LCF) 或右冠脉 (RCA) 之间是否有侧支吻合支开放。在测微镜下测量已发生的侧支吻合支的口径 (μm 内径)。本实验室所用的液体塑料配方见前文⁽⁵⁾，注入压为 165 mm Hg，注入量为左冠脉 2 ml，右冠脉 1.5 ml，这样能使直径 25 μm 以上的小血管明显铸型。为了避免操作人员主观因素，采用双盲即制备血管树者和鉴定血管吻合支者对用药情况不予告知。

实验共分 3 组：对照组 7 狗，在阻断 LAD 后直至 5 h 才解剖取心脏。DS-201 治疗组 10 狗，在阻断 LAD 的同时，静脉滴注 0.1% DS-201 溶液 8 mg/kg 约 1 h 滴完。其中 7 狗在阻断 LAD 后 5 h 解剖，另 3 狗分别于 1, 2, 3 h 后解剖，均制成冠脉血管树。心得安治疗组 5 只狗，在阻断 LAD 的同时，静脉注射心得安 1 mg/kg，5 h 后解剖，制成冠脉血管树。

结 果

一、心外膜心电与血液动力学 对照组 7 狗，在阻断 LAD 后 5 min S-T 段显著地抬高， ΔST 为 $19 \pm 5 \text{ mV}$ ($\bar{x} \pm \text{SE}$)，在 0.5 h 内一直维持在显著抬高的水平 ($P < 0.01$) (图 1)。在

DS-201 治疗组与心得安治疗组，二组心外膜 ΔST 相似，均显著低于对照组，说明两药对早期心肌缺血性 S-T 段抬高有保护作用。

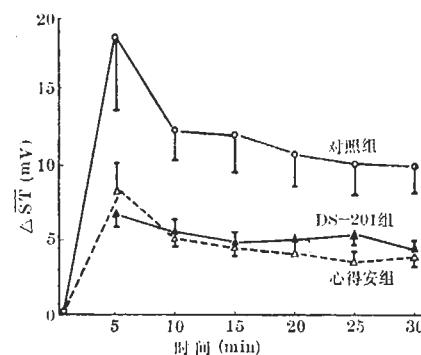


图 1 DS-201 和心得安对狗急性心梗 ΔST 的影响

血液动力学各项指标的变化见表 1，对照组在阻断 LAD 后，心率、LAPSP 及 LAPDP 都无显著变化，股动脉平均血压 (mBP) 有轻度的下降 ($P < 0.05$)。DS-201 治疗组对于心率、LAPSP 及 LAPDP 的变化与对照组相似，mBP 在阻断 LAD 前后亦有轻度下降。在心得安治疗组，出现心率显著减慢，mBP 下降和 LAPSP 轻度增高，但不显著，而 LAPDP 在阻断 LAD 后 20—25 min 时显著增高 ($P < 0.05$)，故有加重左心房负荷的作用。

二、冠状血管树 对照组 7 个心脏的冠脉

表 1 血液动力学指标的变化

犬数	ΔHR (次/分)		ΔmBP (mm Hg)		$\Delta LAPSP$ (mm Hg)		$\Delta LAPDP$ (mm Hg)	
	5'	30'	5'	30'	5'	30'	5'	30'
对照组	7	-6.0 ± 5.8	$+2.8 \pm 1.8$	-7.0 ± 1.6	-7.0 ± 3.0	$+3.1 \pm 4.4$	-1.8 ± 2.2	-2.9 ± 3.6
DS-201 组	10	$+5.1 \pm 3.2$	$+7.5 \pm 5.8$	-7.0 ± 3.0	-7.9 ± 4.8	$+0.11 \pm 3.0$	$+1.4 \pm 5.4$	$+0.11 \pm 1.6$
心得安组	5	-44 ± 8.4	-51 ± 7.9	-9.6 ± 6.9	-9.4 ± 7.0	$+3.7 \pm 4.2$	$+2.8 \pm 2.6$	$+4.3 \pm 2.7$

与阻断 LAD 前相比较 * $P > 0.05$ ** $P < 0.05$ *** $P < 0.01$

血管树都一致地显示出巨大的乏血管区，其边缘整齐(图 2、表 2)，在乏血管区的边界都无侧支吻合支或逆行灌注的塑料，在非缺血区的冠状动脉之间，6 个心脏无侧支吻合支血管，仅 1 个心脏在 LAD 阻断水平以上有 1 个小吻

合支，为 LPD-LAD。

DS-201 治疗组共制成 10 个心脏冠脉血管树，5 h 的 7 个，1, 2, 3 h 各 1 个(表 2, N, J, M 犬)。在 5 h 的 7 个心，其中 4 个(表 2 中 E, G, I 与 O 犬)乏血管区消失，3 个(F, H 与

表 2 阻断 LAD 后冠脉血管树的变化

组别	犬	解剖时间 (小时)	左心室乏血管区		非缺血区和结扎 LAD 远端间侧支吻合支沟通部位	非缺血区冠脉间侧支吻合支沟通部位
			范围	边缘		
对照组	A B C D Q R U	5 5 5 5 5 5 5	++ ++ ++ ++ ++ ++ ++	整整整整整整 齐齐齐齐齐齐齐	无无无无无无无	无无无无无无①
DS-201组	E F G H I O P M J N	5 5 5 5 5 5 3 2 1	0 + 0 + 0 0 ++ ++	充满血管 充满血管 充满血管 充满血管 充满血管 充满血管 充满绒毛状血管 充满绒毛状血管	①② ①③ ②④⑤ ④⑨⑤ ④⑧ ②⑧ ①⑤ ②⑤ ①⑤ ①⑤	⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫无 充满绒毛状血管
心得安组	K L S T V	5 5 5 5 5	++ ++ ++ ++ ++	整不不不不 齐齐齐齐齐	无①②④④	无无无无无

注：++ 表示所结扎的两支冠状动脉远侧都无塑料充盈，乏血管区很大

+ 表示两支冠脉中有一支已为充盈，乏血管区缩小

0 表示该两支冠脉都为充盈，原定缺血区内充满血管

- ① LAD-LPD (左后降支) ② LAD 的分支之间 ③ LAD-LPA (左后支) ④ LAD-Lobt (左钝圆支)
 ⑤ LAD-Sept A (穿隔支) ⑥ LCF (左旋支)-RCA (右冠脉) ⑦ LCF-LPD ⑧ SeptA-LPD ⑨ LAD-RCA ⑩ RCA-LSNA (左窦房结动脉) ⑪ LAD-RCA ⑫ Lobt-RCA

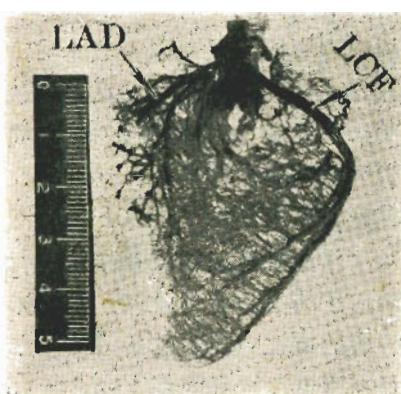


图 2 ♀B 犬心冠脉血管树, 对照组, LAD 断端远侧呈现巨大的乏血管区。

侧 P 犬) 明显缩小, 其边缘均因血管充盈着塑料而变为极不整齐, 在原定的“缺血区”和“非缺血区”的动脉间如 LAD 和 LPA 间 (G 犬, 图 3), LAD 和 LPD 间 (F 犬, 图 4), 左钝

圆支动脉, RCA (H 犬, 图 5) 或穿隔动脉之间都见有桥式的吻合支血管, 其口径达 100—150 μm。侧支吻合支通常见于心尖区或左室前

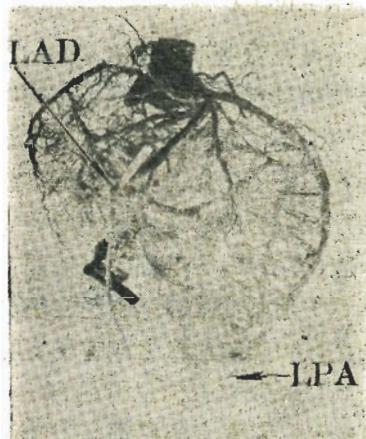


图 3 ♀G 犬心冠脉血管树, DS-201 组, 在 LAD 断端与 LPA 之间出现明显的侧支吻合支及逆行灌注。

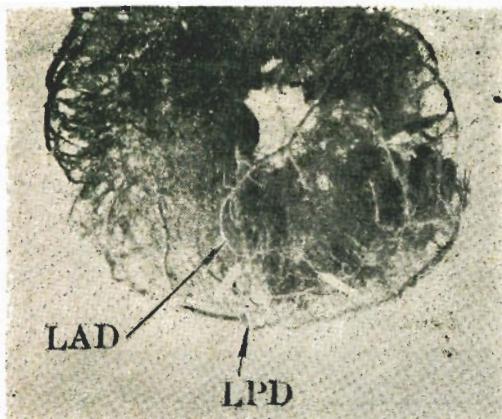


图 4 ^{14}F 狗心冠脉血管树, DS-201 组心尖部, 在 LAD 远端与 LPD 间出现环状吻合支(箭头处)及逆行灌注。



图 5 ^{3}H 狗心冠脉血管树, DS-201 组, 在 RCA 与 LAD 断端间有吻合支开放, 在乏血管区边缘见有密集的绒毛状血管丛。

部, 少数也可在左室上中部由 LAD 阻断水平以上的分支和阻断以下的分支末梢相吻合。吻合支或呈现为单根逆行流向的桥式小动脉, 也可构成环状循环(F 犬的心尖部, 图 4)。此外, 在治疗组狗心的非缺血区中的侧支吻合支也都有开放(表 2)。在心梗时间短的 3 个心脏(M, J, N 犬)乏血管区的缩小程度较少, 但也见到在缺血区和非缺血区之间有侧支吻合支血管开放, 其口径较细些, 也可达 50—100 μm 。

心得安治疗组 5 个心脏都是阻断 LAD 后 5 h 制备冠脉血管树, 其中 2 个心的乏血管区仍很大, 3 个心的乏血管区不同程度缩小; 除

了 K 犬的血管树与对照组一样未见到侧支吻合支血管外, 其余可见 LAD 和 DA 的分枝与非缺血区动脉间有侧支吻合支血管开放。

讨 论

DS-201 为丹参酮 II-A 的新水溶性衍生物, 对于心外膜 S-T 段抬高和心得安相似都有显著的保护作用, 说明两药都以早用药为好。但 DS-201 与心得安的负性心率不相同, DS-201 对心率, mBP 及左房压的影响不明显, 其疗效似不能用减少心肌耗 O_2 解释。陈维洲等⁽⁶⁾报告 DS-201 可增加小鼠心肌耐缺 O_2 能力和改善缺 O_2 引起心肌乳酸的代谢紊乱。本实验冠脉血管树铸型标本证明, 用 DS-201 后, 早在给药后 1—3 h 已见到冠脉伸向缺血区的侧支吻合支开放, 早期开放的口径较细, 多在 50 μm 上下, 数量密集, 所产生的逆行灌注已可使乏血管区有所缩小。而在 5 h 摘出的心脏中, DS-201 促使侧支血管都有较大程度开放, 所产生的逆行灌注量较多, 足以使乏血管区明显缩小或消失。如这效应也见于临床急性心梗病人, 加上本药的改善血液流变学性能的有利作用⁽⁷⁾, 有可能挽救在心梗早期的缺血区心肌细胞。此说明 DS-201 对心梗狗的治疗作用机理可能与促使冠状动脉间桥式侧支血管开放并由此向缺血区提供足量的逆行血液灌注有关。心得安也促使冠状动脉之间有桥式侧支血管开放向缺血区伸展。最近我们用离体猪冠状动脉制备观察到 DS-201 与心得安对正常的冠脉平滑肌都有轻度收缩作用。有可能两药对非缺血区的冠状血管收缩, 血管床缩小, 可以使心肌的灌注血流量重新分配, 加上心室舒张期负荷降低, 冠脉的侧支吻合支血管被动地推开。

致谢 上海药物研究所杨保津同志供给 DS-201

参 考 文 献

- 王迎平、陈玉华、徐端正、江文德. 上海第一医学院学报 1980 年 7 月, 7(5): 189

- 2 Johnson AD. *Mod Med Asia* 1978 Mar; 14 (3): 43
 3 Nakagawa Y, Takeda K, Katano Y, Matsu-barra I, Nabata H, Nakagawa M, Hashimoto T, Sakurai H, Ogasawara S, Yokoyama H, Otori T, Imai S. *Jpn J Pharmacol* 1979 Apr; 29 (2): 271
 4 James TN. Personnal communication, 1978

October, Shanghai

- 5 于彦铮、左焕琛. *解剖学报* 1980年1月; 11 (1): 5
 6 陈维洲、董月丽、汪长根、丁光生. *药学学报* 1979年5月; 14 (5): 277
 7 王受益、戴瑞鸿、刘永昌、陈素贞, 潘永辉、邱杏菊. 待发表

Acta Pharmacologica Sinica 1981 Mar; 2 (1) : 29—33

EFFECTS OF SODIUM TANSHINONE II-A SULFONATE AND PROPRANOLOL ON CORONARY COLLATERALS IN ACUTELY INFARCTED DOGS

JIANG Wen-de (W T Chiang), YU Yan-zheng, LIU Wei-wan, CHEN Yu-hua, WANG Yin-pin, HUANG Te-chao

(Departments of Pharmacology and Anatomy, Shanghai First Medical College, Shanghai)

ABSTRACT In 22 mongrel dogs acute myocardial ischemia was made by severing the left anterior descending coronary artery (LAD). Effects of sodium tanshinone II-A sulfonate (DS-201) and propranolol on epicardial S-T segment elevation, hemodynamic parameters in the acute stage, and myocardial collateral anastomosis were assessed in vinyl casts of coronary arteries after 5 h.

In 7 control dogs, the epicardial S-T segment showed a significant elevation, but heart rate, left atrial pressure and mean blood pressure showed only minimal changes after LAD occlusion. All 7 coronary vascular casts revealed huge clear-cut deficit areas corresponding to the ventrolateral portion of left ventricle and no visible collaterals were found in the boundary regions between nonischemic and ischemic areas except in 1 cast in which a small anastomosis was seen above the occluded level.

DS-201 (8 mg/kg iv) exerted no significant effects on the hemodynamic parameters but reduced significantly the S-T

elevations in 10 dogs. In these hearts the vascular deficit areas were markedly diminished or abolished by retrograde filling of vinyl material via the bridgelike collaterals with inner diameters of 100—150 μm . This result suggests that the salutary effects of DS-201 on ischemic heart both experimentally⁽¹⁾ and clinically⁽⁷⁾ may possibly be related to its acceleration of the opening of coronary collaterals.

In 5 dogs propranolol (1 mg/kg iv) protected the S-T elevation, exerted a negative chronotropic effect, and raised the left atrial pressure. In 3 casts the vascular deficit areas were reduced to some extent, and collaterals from left circumflex or posterior coronary arteries were observed. This hints the possibility of blood redistribution from nonischemic to ischemic myocardium after propranolol therapy.

KEY WORDS left anterior descending coronary artery (LAD); epicardial S-T segment elevation; vascular deficit area; coronary vascular cast; coronary collateral; ischemic area; retrograde vinyl filling