

亚硒酸钠的心血管药理作用

郭季安 李贵民 赵伟光 唐凤珍 张 晓 张春元 (辽宁省医学科学院基础医学研究所, 沈阳 110006)

提要 麻醉犬 iv Na_2SeO_3 0.5 mg/kg 产生明显的降压, 剂量增加到 1.0 或 2.0 mg/kg 降压作用亦随之加强。iv 0.1, 0.5, 1.0 mg/kg 对心率和左室做功无明显影响; 2.0 mg/kg 使心率减慢, 左室做功降低和颈动脉及股动脉血流量减少。各剂量组对主动脉及冠状动脉血流量均无明显影响。 Na_2SeO_3 可减低缺 O_2 或 iv pit 的“升压反应”; 减轻 pit 引起冠状血管收缩作用。ip Na_2SeO_3 0.2 mg/kg 能明显延长小鼠的“耐受缺 O_2 时间”。小鼠 LD_{50} 雄性为 27.0 ± 2.5 mg/kg; 雌性为 22.0 ± 2.0 mg/kg。

关键词 亚硒酸钠; 心脏血流动力学; 缺 O_2 ; 垂体后叶素; 急性 LD_{50}

Na_2SeO_3 是防治家畜白肌病⁽¹⁾, 预防大鼠实验性心肌梗死⁽²⁾ 和预防克山病⁽³⁾ 的一种药物。美国调查了含 Se 量高的地区心血管病死亡率明显减低⁽⁴⁾。芬兰报道⁽⁵⁾ 13 例心肌梗塞病人的全血 Se 含量和血清 Se 含量均低于同地区的 25 例健康成人。因此, 有用 Na_2SeO_3 和维生素 E 复合制剂试治冠心病⁽⁶⁾。麻醉犬 iv 大剂量 Na_2SeO_3 可引起心脏抑制⁽⁷⁾, 对冠脉血流

量、心输出量和心肌收缩力的影响在整体动物和离体心的实验结果不全一致⁽⁸⁾。本实验观察 Na_2SeO_3 对 76 只麻醉犬心血管机能的影响。

方法和结果

一、 Na_2SeO_3 对麻醉犬心脏血流动力学的影响 犬 29 只, ♂ ♀ 兼用, 体重 $15 \pm (\text{SD}) 4$ kg, ip 戊巴比妥钠 30 mg/kg 麻醉, 右侧第 4 肋间开胸, 人工呼吸, 分离主动脉根部, 放置电磁流量计 (日本光电 MF-26 型) 卡式探头, 测定主动脉血流量代表心输出量。用玻璃插管固定于冠状窦口内, 血流经过流量计探头测量冠状窦血流量。左颈总动脉插管连接血压换能器 (MPU-0.5), 输入多道生理记录仪 (日本光电 RM-45 型) 同步记录心电 (II)、血压、冠状窦血流量和主动脉流量。 Na_2SeO_3 (北京化工厂,

CP) iv 0.1, 0.5, 1.0 和 2.0 mg/kg, 注速为 2 ml/min, 观察 30 min 内各项指标的变化。最后称心重, 计算出 ml/100 g 心肌/min 冠脉血流量。结果见表 1。

心率: 0.1, 0.5 和 1.0 mg/kg 对心率无明显影响。给 2.0 mg/kg 后 20 min 心率明显变慢。

血压: 0.1 mg/kg 对血压无明显影响。

表 1 Na_2SeO_3 对麻醉犬血流动力学的影响

	iv dose (mg/kg)	No. of dogs	Before iv $\bar{x} \pm \text{SD}$	20 min after iv $\bar{x} \pm \text{SD}$
Heart rate (beats/min)	0.1	4	170 ± 16	168 ± 14
	0.5	9	194 ± 30	194 ± 57
	1.0	10	191 ± 32	184 ± 41
	2.0	6	192 ± 20	173 ± 24*
Mean arterial BP (mm Hg)	0.1	4	80 ± 10	77 ± 18
	0.5	8	85 ± 14	75 ± 14*
	1.0	10	84 ± 16	71 ± 16*
	2.0	6	82 ± 5	66 ± 15*
Coronary blood flow (ml/100 g myocardium/min)	0.1	4	27 ± 10	24 ± 8
	0.5	7	35 ± 5	32 ± 5
	1.0	8	31 ± 8	33 ± 14
	2.0	6	32 ± 10	35 ± 22
Aortic blood flow (l/min)	0.1	4	2.12 ± 0.26	2.30 ± 0.28
	0.5	7	3.15 ± 1.53	3.06 ± 1.46
	1.0	8	3.06 ± 1.38	3.12 ± 1.61
	2.0	6	3.88 ± 1.57	2.91 ± 1.76
Coronary vascular resistance (mm Hg/ml/100 g/min)	0.1	4	3.04 ± 0.62	3.20 ± 0.64
	0.5	9	2.13 ± 0.63	2.25 ± 1.02
	1.0	9	2.78 ± 1.26	2.61 ± 1.47
	2.0	6	2.88 ± 1.25	2.50 ± 1.39
Carotid blood flow (ml/min)	1.0	9	58 ± 24	52 ± 27
	1.5	17	47 ± 21	33 ± 16**
	2.0	9	46 ± 21	30 ± 21*
Femoral blood flow (ml/min)	1.0	9	24 ± 9	21 ± 9
	1.5	17	18 ± 8	16 ± 4
	2.0	9	22 ± 3	19 ± 12*
Cardiac index (l/min/m ²)	1.0	7	4.4 ± 1.9	4.4 ± 2.1
	2.0	6	5.2 ± 1.7	5.9 ± 2.4
Stroke index (ml/stroke/m ²)	1.0	7	25 ± 11	26 ± 13
	2.0	6	27 ± 10	29 ± 10
Total peripheral resistance (dyn·s·cm ⁻⁵ × 100)	1.0	7	23 ± 12	21 ± 17
	2.0	6	20 ± 9	15 ± 9**
Left ventricular work (kg·m/min/m ²)	1.0	7	4.5 ± 1.7	4.4 ± 2.1
	2.0	6	5.7 ± 1.6	2.8 ± 0.8*

与给药前比较 * P < 0.05, ** P < 0.01

0.5 mg/kg 一般在给药 20 min 后出现明显的降压, 随剂量加大到 1.0, 2.0 mg/kg 降压作用更为明显。

主动脉流量: 0.1, 0.5, 1.0 和 2.0 mg/kg 对主动脉血流量的影响不显著。

冠状窦血流量及冠脉阻力: 0.1, 0.5, 1.0 和 2.0 mg/kg 对冠脉血流量及冠脉阻力无明显影响。

左室做功: 1.0 mg/kg 对心脏指数, 心搏指数, 总外周阻力和左室做功量无明显影响。2.0 mg/kg 使总外周阻力下降 ($P < 0.01$) 和左室做功量减低 ($P < 0.05$)。

颈动脉及股动脉血流量: 另 26 只犬 iv 1.0 mg/kg 后, 颈动脉及股动脉血流量稍有下降, 1.5 mg/kg 使颈动脉血流量显著降低 ($P < 0.01$), 2.0 mg/kg 股动脉血流量亦出现明显下降 ($P < 0.05$)。

二、 Na_2SeO_3 对麻醉犬急性缺 O_2 的影响

13 只麻醉犬, 闭塞气管 80 s 观察 30 min 内心率、血压、冠状窦和主动脉血流量的变化。待恢复原水平后, 实验组 iv 1.5 mg/kg, 对照组 iv 相同容量的生理盐水。20 min 后重复缺 O_2 操作, 分别比较各组 2 次缺 O_2 的变化, 并将对照和给药两组的第 2 次缺 O_2 前、后各项指标变化差值进行组间比较。结果表明: 麻醉犬在窒息 80 s 后均出现明显的心率减慢, 血压, 冠状窦和主动脉血流量增加。对照组 2 次缺

表 2 麻醉犬 iv Na_2SeO_3 1.5 mg/kg 对急性缺 O_2 引起血流变化的影响 ($\bar{x} \pm \text{SD}$)

	Control (6 dogs)	Na_2SeO_3 (7 dogs)
Heart rate (beats/min)	-10 ± 9	-14 ± 10
Arterial BP (mm Hg)	+32 ± 24	+3 ± 5*
Coronary blood flow (ml/100 g/min)	+27 ± 24	+15 ± 18
Aortic blood flow (l/min)	+0.3 ± 0.3	+0.4 ± 0.4

与生理盐水对照组相比较 * $P < 0.05$

O_2 的各项指标变化差异不显著。给 Na_2SeO_3 后缺 O_2 引起的升压反应显著减小, 心率、冠状窦和主动脉血流量则无明显影响, 见表 2。

三、 Na_2SeO_3 对垂体后叶素 (pit) 引起心血管反应的影响 实验分两组, 各 9 犬, iv pit 0.5 U/kg, 观察 20 min 内心率、血压、冠状窦和主动脉血流量的变化。待恢复原水平后, 实验组 iv Na_2SeO_3 1.5 mg/kg, 对照组 iv 同容量的生理盐水。20 min 后重复 iv pit 0.5 U/kg, 分别比较各组 2 次 iv pit 各项指标的变化。并将对照和实验两组第二次 iv pit 前、后各项指标在 10 min 内变化的最大差值进行组间比较。iv pit 0.5 U/kg 后迅速出现心跳减慢, 血压上升, 冠脉流量减少和心输出量下降。对照组 2 次 iv pit 各项指标变化无明显差异。 Na_2SeO_3 能明显地减弱 pit 引起的升压和收缩冠状血管作用, 对心率和心输出量无明显影响。见表 3。

四、 Na_2SeO_3 对小鼠常压缺 O_2 的影响

1. 小白鼠 170 只, 体重 18-21 g, 随机分组, ♀ ♂ 各半, 实验组 ip 0.2, 0.5, 1.5 mg/kg, 对照组 ip 生理盐水, 30 min 后从两组中各取出 1 只体重相等的小鼠投入一个 250 ml 的磨口瓶内, 瓶底放 20 ml 10% NaOH 溶液以吸收

表 3 麻醉犬 iv Na_2SeO_3 1.5 mg/kg 对 pit 引起血流变化的影响 ($\bar{x} \pm \text{SD}$)

	No. of dogs	Control	Na_2SeO_3
Heart rate (beats/min)	9	-24 ± 18	-21 ± 9
Arterial BP (mm Hg)	9	+24 ± 18	-10 ± 12**
Coronary blood flow (ml/100 g/min)	9	-12.4 ± 7.8	-5.8 ± 6.9*
Aortic blood flow (l/min)	8	-0.18 ± 0.16	-0.24 ± 0.25

与生理盐水对照组相比较 * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

表 4 Na_2SeO_3 对小白鼠耐
受缺 O_2 时间的影响

ip dose (mg/kg)	No. of mice	Hypoxia tolerance time(s) ($\bar{x} \pm \text{SD}$)	P value
1.5	45	1146 ± 483	<0.01
—	45	912 ± 241	
0.5	20	982 ± 277	<0.05
—	20	799 ± 134	
0.2	20	925 ± 201	<0.05
—	20	769 ± 120	

CO_2 ，小鼠放在架起的金属网上，瓶塞插入一个带有气囊的玻璃管以平衡瓶内外压力。记录小鼠呼吸停止的时间为“耐缺 O_2 时间”。实验组小鼠的“耐缺 O_2 时间”明显延长，比对照组平均延长 3.9 ± 0.8 min，最长可达 30 min。较小剂量 (0.2 mg/kg) 即有明显作用。见表 4。

2. 小鼠 120 只，体重 18-21 g，♀♂ 各半，随机分成 6 个对照组和 6 个实验组。实验前晚和实验前 30 min 各 ip Na_2SeO_3 1.5 mg/kg，对照组 ip 生理盐水。然后 ip 6 个不同剂量的肾上腺素，记录 24 h 内小鼠死亡数，用 Kärber 氏公式计算 LD_{50} 。实验组 LD_{50} 4.7 ± 0.3 mg/kg；对照组 LD_{50} 4.8 ± 0.3 mg/kg (文献⁽⁹⁾报道 2.5-4.5 mg/kg)，表明 Na_2SeO_3 对肾上腺素急性毒性无明显保护作用。

3. Na_2SeO_3 的急性 LD_{50} 小白鼠 120 只，18-20 g，按对数剂量分成 6 组，每组 20 只，♀♂ 各半，ig Na_2SeO_3 ，观察 24 h 内死亡数，用 Kärber 氏法计算 LD_{50} 。给药后中毒症状出现较慢，有扭体和竖毛， LD_{50} 雄鼠为 27.0 ± 2.5 mg/kg，雌鼠 22.0 ± 2.0 mg/kg。

讨 论

麻醉犬 iv Na_2SeO_3 0.5 mg/kg (相当小鼠 LD_{50} 的 1/40—1/50) 即有较明显的降压效果。它的降压作用是否与其防止 Cd 所致大鼠实验性高血压⁽⁴⁾有关是一个有意义的问题。

本实验证明 Na_2SeO_3 对麻醉犬正常冠状血管无明显扩张作用，与文献⁽⁸⁾报道一致。也观察到 Na_2SeO_3 能减轻 pit 收缩冠状血管作用，使冠脉血流量相对增加，这可能是由于药物对不同机能状态的冠状血管的作用不同所致。本实验所用 Na_2SeO_3 剂量 (0.2-2.0 mg/kg) 相当预防克山病时成人一次最大 im 或 po 剂量 (0.08 mg/kg)⁽³⁾ 的 2.5-25 倍左右。如果能把剂量选择到既能减轻冠脉痉挛作用又能增加心脏对缺 O_2 的耐受能力的范围内，对临床上防治冠状动脉机能不全的疾病将是有益的。

较大剂量 (2 mg/kg) Na_2SeO_3 可使心率减慢，颈动脉和股动脉血流量减少，总外周阻力降低和左室做功下降等，可能是药物出现抑制性作用的结果。因此临床上如用大剂量 Na_2SeO_3 抢救有心脏功能不全的病人，不仅无益，反而有害。我们在实验中曾给犬 iv Na_2SeO_3 4 mg/kg 可见血压急速下降。出现急性左心衰竭肺水肿而死亡。所以在临床上应用 Na_2SeO_3 时既要注意用药剂量，也要注意心脏本身的功能状态。

参 考 文 献

- 1 Muth OH, Schubert JR, Oldfield JE. *Am J Vet Res* 1961 Mar; 22(2):466
- 2 Николаев СМ, Кудрин АН, Кактурский ЛЬ. *Фармакол и токсикол* 1976 Сентябрь; 39(5):571
- 3 西安医学院克山病研究室. *中华医学杂志* 1977年 8 月; 59(8):457
- 4 Hemphill DD, ed. *Trace substances in environmental health*, vol. 8 & 9. 1st ed. Columbia: Univ Missouri Press, 1975: 15-22 & 339-48
- 5 Westermarck T, Raunu P, Kirjarinta M. *Acta Pharmacol Toxicol* 1977 Apr; 40(4):121
- 6 Frost DV, Lish PM. *Annu Rev Pharmacol* 1975; 15:278
- 7 Heinrich MA, Canon DM. *Toxicol Appl Pharmacol* 1960 Jan; 2(1):33
- 8 Aviado DM, Drimal J, Watanabe T, Lish PM. *Cardiology* 1975 Jun; 60(3):113
- 9 Lands AM. *Pharmacol Rev* 1949; 1:279

CARDIOVASCULAR EFFECTS OF SODIUM SELENITE

GUO Ji-an, Li Gui-min, ZHAO Wei-guang, TANG Feng-zhen, ZHANG Xiao,
ZHANG Chun-yuan

(*Institute of Basic Medical Sciences, Liaoning Academy of Medical Sciences, Shenyang 110006*)

ABSTRACT Effects of Na_2SeO_3 were studied on 76 anesthetized dogs.

1. A single iv of 0.5 mg/kg caused a significant decrease of blood pressure, while 2 mg/kg caused a more obvious hypotensive effect.

2. The heart rate was not influenced by 1 mg/kg, but was decreased markedly by 2 mg/kg.

3. The left ventricular work did not show marked changes after 1 mg/kg, but was depressed after 2 mg/kg.

4. IV 1.5 or 2.0 mg/kg diminished the carotid artery and femoral artery blood

flows.

5. No significant changes were seen in aortic blood flow and coronary sinus flow after iv 0.5, 1, 2 mg/kg.

6. The pressor responses induced by hypoxia or by pituitrin could be lessened by Na_2SeO_3 .

7. The survival time of the mice under hypoxia was prolonged by pretreatment with ip Na_2SeO_3 0.2—1.5 mg/kg.

KEY WORDS Na_2SeO_3 ; cardiac hemodynamics; hypoxia; pituitrin; acute LD_{50}