

亚硒酸钠对心脏肌力效应的影响

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

提要 麻醉犬 16 只, 其中 9 只 iv Na_2SeO_3 1.0 mg/kg, 出现 BP 和 LVSP 降低, dP/dt_{\max} , TTI, $dP/dt/\text{CPIP}$, LVCF 减少, $t-dP/dt_{\max}$ 延长. Na_2SeO_3 的浓度为 3.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 能抑制离体兔心收缩振幅, 但冠脉流量无明显变化. Na_2SeO_3 浓度为 38, 187 和 375 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 灌流 30 min 后先出现离体蟾蜍心脏收缩振幅增加, 数 min 后开始降低, 60 min 明显降低. 625 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 组心收缩振幅只有迅速地明显降低, 无一过性增加. Na_2SeO_3 对离体蟾蜍心脏产生显著抑制效应的剂量较家兔离体心脏大 10 余倍. 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 对兔离体心房产生明显抑制作用, 并能对抗 Ca^{2+} 的正性肌力作用, 但不影响肾上腺素的正性肌力作用.

关键词 亚硒酸钠; 心脏肌力效应; 共同最高等容收缩压; 张力时间指数

Na_2SeO_3 是防治家畜白肌病⁽¹⁾和预防克山病⁽²⁾的有效药物. 我们曾报道它对麻醉犬心脏血流动力学, 心脏做功及其抗心肌缺血缺 O_2 作用的研究⁽³⁾. 有报道 Na_2SeO_3 抑制蟾蜍离体心脏收缩⁽⁴⁾而对犬心肺标本有正性肌力作用⁽⁵⁾. 为全面评价 Na_2SeO_3 对心脏肌力学效应的影响, 本实验对不同种属动物心脏, 采用不同方法进行了研究.

方法与结果

1. 麻醉犬在体心脏 犬 16 只, ♀♂兼用, 体重 $15 \pm (\text{SD}) 3$ kg, ip 戊巴比妥钠 30 mg/kg 麻醉, 人工呼吸, 左第 4 肋间开胸, 剪开心包缝于胸壁上, 在左室前壁中部靠近室间隔 1 cm 处缝合应力计弓 (strain gauge arch HT-1T) 测定左室壁心肌张力⁽⁶⁾. 将 18 号针头从左心尖插入左室腔内, 连接 MPU-0.5 压力换能器, 经 Rp-5 载波放大器记录左心室收缩

内压(LVSP). 将 Rp-5 讯号输入 RDP-5 微分放大器测量心室内压变化速率 (dP/dt), 并同步记录 II 导联心电图(ECG)于 RM-45 多导生理记录仪上. HR 由 ECG 测得. 从 LVSP 曲线测定收缩期左室内压峰值. 从 dP/dt 曲线测得心室内压上升的峰值为 dP/dt_{\max} , 从 ECG 的 R 波起点到 dP/dt_{\max} 的时间则为 $t-dP/dt_{\max}$. 用 $t-dP/dt_{\max}$ 1.5 倍时 LVSP 压力曲线下的面积 (integrated isometric tension, IIT)⁽⁷⁾ 除以心室内压上升的峰值 (dP/dt_{\max}) 求得张力时间指数 TTI. 面积用“求积仪”测得. 用“共同最高等容收缩压”CPIP 分别除以对照期的 dP/dt_{\max} 和给药后的 dP/dt_{\max} 则得出在 CPIP 条件下的心肌收缩成分的缩短速度 (V_{ce})⁽⁸⁾. 将应力计弓 HT-1T 两脚间加 50 g 砝码, 使记录笔倾斜 10 mm 高度, 给药后根据心肌收缩曲线高度求出相应 g 数作为心肌收缩力(LVCF).

麻醉犬 9 只, iv Na_2SeO_3 1.0 mg/kg; 另 7 只 iv 心得安 1.0 mg/kg, 二者均能明显降低 LVSP, dP/dt_{\max} , $dP/dt/\text{CPIP}$, TTI, 延长 $t-dP/dt_{\max}$; 应力计弓测定的 LVCF 亦降低. Na_2SeO_3 使血压明显降低, 对心率无明显影响. 而心得安使心率明显减慢但对血压无明显影响. 详见表 1 和图 1.

2. 家兔离体心脏 兔 30 只, ♀♂皆用, 分为 2.3, 3.3, 6.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的剂量组, 每组兔 10 只, 体重 2-3 kg, iv 肝素 3 mg/kg 后取出

Table 1. Influence of iv Na_2SeO_3 or propranolol on myodynamic effects of dogs ($\bar{x} \pm \text{SD}$)

	Na_2SeO_3 1 mg/kg(N=9)		Propranolol 1 mg/kg(N=7)	
	Before	After	Before	After
HR(beat/min)	199±24	196±27	200±18	160±18**
BP(mm Hg)	104±11	92±13**	100±12	97±10
LVSP(mm Hg)	121±10	114±12**	117±12	113±11*
dP/dt _{max} (mm Hg/s)	2119±305	1990±267**	2161±329	1507±365**
t-dP/dt _{max} (ms)	51±6	56±7*	52±4	59±6**
TTI(mm Hg/s/mm ²)	26±5	21±5*	24±3	17±3**
dP/dt/CPIP(s ⁻¹)	34±7	29±5*	33±4	23±5**
LVCF(g)	53±7	49±6*	55±11	4±10**

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

心脏, Langendorff 氏法灌注, $37 \pm 1^\circ\text{C}$, 灌流液通 95% $\text{O}_2 + 5\% \text{CO}_2$, 压力 60 cm H_2O , 在 Locke 氏灌流液中加入 Na_2SeO_3 , 心缩振幅记录在记纹鼓上, 用量筒收集冠脉流量。

2.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 对兔心收缩力无明显抑制, 而 3.3 和 6.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 则呈现明显抑制, 且 6.5 $\mu\text{g}/$

ml 组明显减慢心率, 但各剂量组对冠脉流量均无明显影响。

3. 家兔离体心房 兔 21 只, ♀♂ 兼用, 体重 2-3 kg, 取出心脏放入 Krebs-Hensleit 营养液中, 剪下左、右心房, 分别悬吊于盛有 40 ml 营养液的浴槽中, $32-33^\circ\text{C}$, 通 95% $\text{O}_2 +$

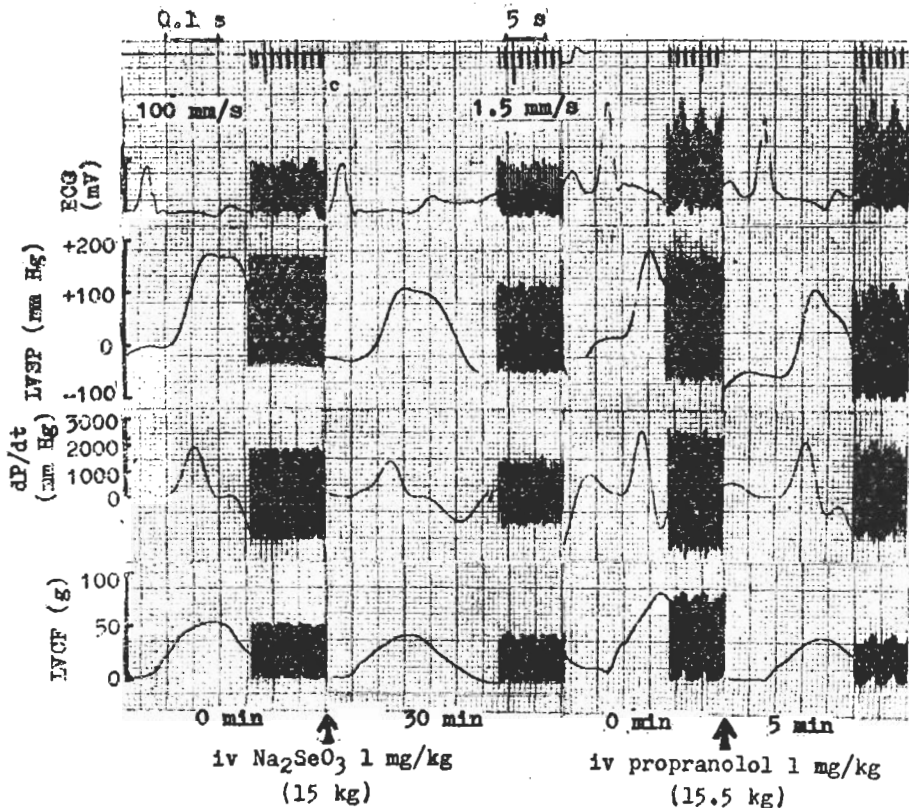


Fig 1. Effects of Na_2SeO_3 and propranolol on ECG, LVSP, dP/dt_{max} and LVCF in anesthetized dogs

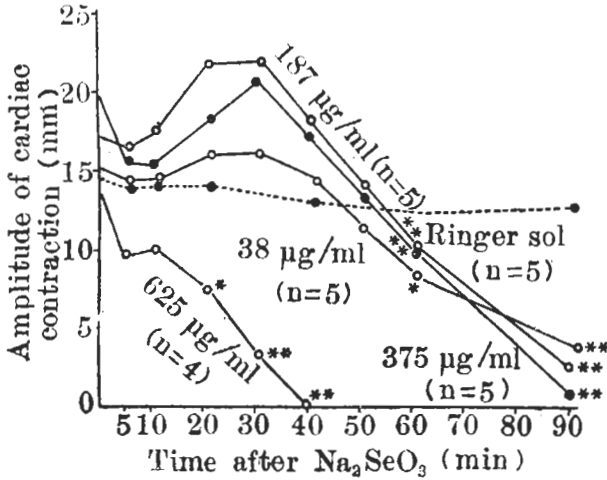


Fig 2. Effect of Na_2SeO_3 on contraction of isolated toad hearts compared with before administration * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

5% CO_2 ，心房标本一端固定在浴槽底部的电极针上，另一端用线连到等张收缩换能器 (TD-112 s) 上，输入多导生理记录仪 (日本光电 RM-45)，换能器的静止张力负荷为 2 g。置另一个电极针靠近心房处，连接方波电子刺激器 (SEN-1101 型)，刺激频率 0.1 Hz，宽度 10 ms，延时 10 ms。左房通常在 30 min 左右随电刺激出现规律性的稳定的收缩，给药观察。右房经电刺激诱发产生窦性心律后停止刺激，待收缩稳定后给药观察。

Na_2SeO_3 6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 对 8 只兔离体左、右心房收缩力均无明显抑制作用，而 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 组的 16 只兔则有明显抑制。 Na_2SeO_3 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 能拮抗 Ca^{2+} 75 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的正性肌力作用

Table 2. Effect of Na_2SeO_3 on contraction of isolated rabbit atria

Doses ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Atria	Amplitude of atria contraction (mm) $\bar{x} \pm \text{SD}$	
		Before Na_2SeO_3	After Na_2SeO_3
12.5	8 left	14.4 \pm 6.2	5.9 \pm 3.7**
	8 right	17.6 \pm 3.7	9.8 \pm 4.5**
6.25	4 left	10.2 \pm 2.1	9.1 \pm 2.1
	4 right	12.4 \pm 4.0	11.5 \pm 3.2

compared with before Na_2SeO_3 , ** $P < 0.01$

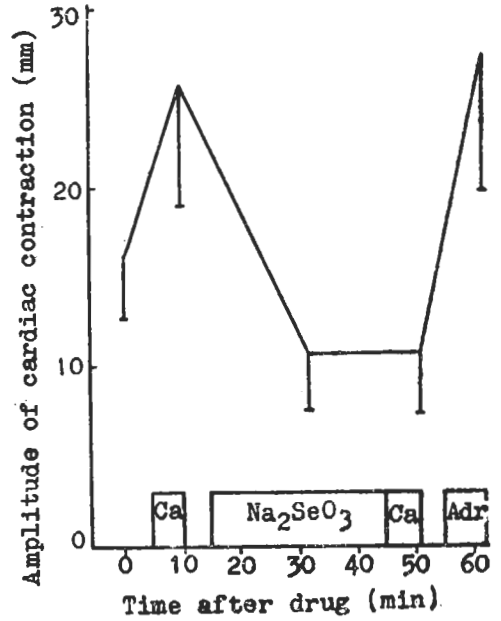


Fig 3. Antagonistic effect between Na_2SeO_3 (12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$) and Ca^{2+} (75 $\mu\text{g}/\text{ml}$) or adrenaline (1.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$) in isolated rabbit atria (N = 6)

和 verapamil 3.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 作用相似，而对肾上腺素 1.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的正性肌力作用无影响。见表 2，3 和图 3。

4. 蟾蜍离体心脏 蟾蜍 50 只，♀♂ 皆用，40-50 g，采用八木氏离体蛙心灌流法，记录心缩振幅，心率和心输出量。

Na_2SeO_3 31 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 对蟾蜍离体心脏无明显作用，38, 187, 375 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 在给药 30 min

Table 3. Antagonistic effect between Na_2SeO_3 or verapamil and Ca^{2+} on atrial contraction

Drug ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Atria	Amplitudes of atria contraction after Ca^{2+} (mm) $\bar{x} \pm \text{SD}$	
		Before drug	After drug
Na_2SeO_3 12.5	6 left	+13.8 \pm 4.6	+0.3 \pm 0.4**
	5 right	+ 8.2 \pm 3.4	+1.6 \pm 1.5**
Verapamil 3.1	3 left	+11 \pm 1.8	-0.3 \pm 0.2**
	3 right	+ 7 \pm 1.1	-0.1 \pm 0.2**

compared with before drug, ** $P < 0.01$

后心缩振幅先是增加, 持续数 min 后又出现降低. 625 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 组迅速出现明显心缩振幅降低, 未见一过性增加(图 2). 31, 38 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 对心率无明显影响, 而 187, 625 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 明显降低心率和心输出量. 结果表明 Na_2SeO_3 对离体蟾蜍心脏产生显著抑制效应的剂量较离体兔心大 10 多倍.

讨 论

由于在体心脏收缩力的测定可能受前、后负荷的影响, 所以只测定心室内压变化的速率做为判定心肌收缩性的指标是有争议的^(9,10). 因此, 本实验为客观评价 Na_2SeO_3 对心脏肌力效应的影响, 在测定室内压变化速率的同时, 用应力计弓测定左室壁肌张力. 实验表明 Na_2SeO_3 和心得安虽然二者对后负荷的影响不同但对心室内压变化速率和心肌张力的影响是相似的, 他们均能使 dP/dt_{\max} 减小和 LVCF 降低. 心得安具有负性肌力作用是众所周知的⁽¹¹⁾, 所以 Na_2SeO_3 使 dP/dt_{\max} , TTI, $dP/dt/\text{CPIP}$ 和 LVCF 降低可能是负性肌力作用的结果. 本实验条件下 dP/dt_{\max} 和 LVCF 的变化是平行的, 所以 dP/dt_{\max} 仍不失做为评价心肌收缩性的指标.

通常认为 TTI 是反映心肌耗氧与耗能的指标⁽¹²⁾, Na_2SeO_3 降低 TTI 可以减少能量和 O_2 的消耗, 在心肌供氧不足时其可能具有保护意义, 这点与 Na_2SeO_3 明显延长小鼠的“耐受缺 O_2 时间”^(3,5) 的实验结果是一致的.

Na_2SeO_3 与 verapamil 同样具有拮抗 Ca^{2+} 的正性肌力作用, 但对肾上腺素的正性肌力作用却无明显影响. Verapamil 能选择性地抑制 Ca^{2+} 通过细胞膜的运转作用, 使心肌收缩力降低⁽¹³⁾, Na_2SeO_3 的负性肌力作用可能与其拮抗 Ca^{2+} 的作用有关.

参 考 文 献

- 1 Muth OH, Schubert JR, Oldfield JE. *Am J Vet Res* 1961 Mar; 22 (2):466
- 2 西安医学院克山病研究室. 中华医学杂志 1977 年 8 月; 59 (8):457
- 3 郭季安、李贵民、赵伟光、唐风珍、张晓、张春元. 中国药理学报 1981 年 6 月; 2 (2):93
- 4 Heinrich MA, Canon DM. *Toxicol Appl Pharmacol* 1960 Jan; 2 (1):33
- 5 Aviado DM, Drimal J, Watanabe T, Lish PM. *Cardiology* 1975 Jun; 60 (3):113
- 6 Marion DV, Cetten EB. *Am J Physiol* 1956 Jul; 187 (2):122
- 7 織田敏次、阿部裕、中川昌一、瀧岛 任、堀内淑彦、镇目和夫、古川俊之、祖父江逸郎、内野治人、尾前照雄. 心力学. 血液循环计测法. 第 1 版. 大阪: 永井书店, 1977:41
- 8 陈 修、黄倩霞、周铁军. 药学报 1980 年 2 月; 15 (2):71
- 9 Mason DT. *Am J Cardiol* 1969 Apr; 23 (4):516
- 10 Barnes GE, Bishop VS, Herwitz LD. *J Physiol (Lond)* 1973 Dec; 235 (3):571
- 11 Davis WG, MacDonald DC, Mason DFJ. *Br J Pharmacol* 1969 May; 37 (3):338
- 12 Sarnoff SJ, Braunwald E, Welch CH Jr. *Am J Physiol* 1958 Jan; 192 (2):148
- 13 Bayer R. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1975 Jun; 290 (2):81

Acta Pharmacologica Sinica 1982 Mar; 3 (1): 25—29

INFLUENCE OF SODIUM SELENITE ON CARDIAC MYODYNAMIC EFFECTS

GUO Ji-an, TANG Feng-zhen, LI Gui-min, ZHAO Wei-guang

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

ABSTRACT Left ventricular pressure (LVSP), the first derivative of left ventricular pressure (dP/dt), heart rate(HR),

common peak isovolumetric pressure (CP-IP), $dP/dt/\text{CPIP}$ (Vce at CPIP), tension time index of ventricular ejection (TTI),

and $t-dP/dt_{max}$ were measured in 16 anesthetized open-chest dogs. The tension of left ventricular wall was measured simultaneously by a strain gauge arch sutured on the left ventricle. Iv Na_2SeO_3 1 mg/kg in 9 dogs markedly decreased BP, LVSP, TTI, $dP/dt/CPIP$ and LVCF, and prolonged $t-dP/dt_{max}$. Na_2SeO_3 3.3 and 6.5 $\mu g/ml$ obviously depressed cardiac contractile force of isolated rabbit hearts, but there was no significant change of coronary blood flow. Na_2SeO_3 12.5 $\mu g/ml$ showed an inhibitory effect on isolated rabbit atria. Na_2SeO_3 38,187 and 375 $\mu g/ml$ mark-

edly produced negative inotropic effects on isolated toad hearts. The tolerance of isolated toad hearts to Na_2SeO_3 was about 10 times larger than that of isolated rabbit hearts. Na_2SeO_3 and verapamil antagonized the positive inotropic action of Ca^{2+} but that of adrenaline. The negative inotropic action of Na_2SeO_3 could be responsible for the effect in antagonism to Ca^{2+} .

KEY WORDS Na_2SeO_3 ; cardiac myodynamic effect; common peak isovolumetric pressure; tension time index