

# 天冬氨酸钾镁盐对实验性心肌缺血和心肌梗塞的作用

蒋燮荣 陈卫平 施化莲 周连发 (天津市药物研究所, 天津 300070)

**提要** 猫和犬 iv K-Mg-ASP 100 mg/kg 明显降低因闭塞 LAD 引起的心外膜心电图 ST 的抬高, 作用持续 10-20 min, 与 iv 罂粟碱 2 和 4 mg/kg 相似. 单独 iv K-ASP 100 mg/kg 作用短暂, iv Mg-ASP 无作用. 表明改善心肌梗塞的心外膜心电图变化是  $Mg^{++}$  盐和  $K^+$  盐的协同作用. 对高位结扎 LAD 的家兔 iv K-Mg-ASP 100 mg/kg, 6 小时 1 次共 4 次/d, 24 h 后左室切片经 N-BT 染色, SMI 比对照组明显缩小, 其结果与 iv 心得安 0.5 mg/kg 相似.

**关键词** 天冬氨酸钾镁盐; 罂粟碱; 心得安; 心肌梗塞; 心外膜电图

天冬氨酸钾镁盐(简称 K-Mg-ASP)对冠心病心绞痛, 急性心肌梗塞有一定疗效<sup>(1)</sup>, 1976 年我所合成了该盐, 初步药理实验证明它能明显提高动物缺氧的耐受力, 并能提高豚鼠对洋地黄所致的心律失常阈值和最小致死量<sup>(2)</sup>. 本文报道它对实验性心肌缺血和心肌梗塞的治疗作用.

## 材 料

K-Mg-ASP 注射液 10 ml 含 K-ASP 和 Mg-ASP 各 500 mg. K-ASP 和 Mg-ASP 注射液 10 ml 均各自含该盐 1000 mg, 由本所植化室供给. 罂粟碱和心得安注射液均由市售.

## 方法与结果

**对急性心肌缺血的作用**  $3.2 \pm (SD)$  0.4 kg 的猫 42 只, 匀分 7 组, ip 麻醉, 气管插管, 人工呼吸. 股动脉插管测血压. 开胸, 由胸骨左侧第 4-5 肋间切开. 打开心包作悬床, 暴露心脏. 左冠状动脉前降支(LAD)下 1/3 处引双线, 以备两次闭塞血管用. 在左心室表面按血管分布选定 6-8 个标测点, 用龙胆紫标记, 在结扎点上方正常区选定一点作对照, 按

Maroko 氏法用棉线电极记录, 描记闭塞前及后 2, 4, 6, 8, 10, 15 和 20 min 时的心外膜心电图, 电压 1 mV = 1 mm, 纸速 25 mm/s, ST 段以 j 点后移 0.02 s 计算. 同时记录血压和心率, 20 min 后缓慢松结(避免引起室颤), 待心肌再灌注 60 min 后, 各标测点 ST 段恢复至原水平, 再行二次闭塞. 同时 iv 药物, 对照 iv 生理盐水, 重复记录, 以  $\overline{ST} \uparrow$  mV 表示缺血程度, 结果经组内自身两次结扎比较.

对照组猫 iv 生理盐水 1 ml/kg, 对血压和心率无影响. 两次结扎后  $\overline{ST} \uparrow$  程度相似, 表明反应重现性良好, 生理盐水无影响, 差异不显著. 猫 iv 罂粟碱 2 mg/kg 组 8 min 内  $\overline{ST} \uparrow$  明显减轻; 4 mg/kg 组  $\overline{ST} \uparrow$  降低, 作用持续达 15 min, 结果见表 1. 血压下降 10-20 mmHg, 心率加快, 结果表明罂粟碱具有明显对抗心肌缺血作用.

猫 iv K-Mg-ASP 50 mg/kg 组反应不明显, 仅 2 min  $\overline{ST} \uparrow$  降低,  $p < 0.05$ . 100 mg/kg 组,  $\overline{ST} \uparrow$  明显降低, 作用持续 20 min 未恢复, 结果表明 K-Mg-ASP 对急性心肌缺血有明显对抗作用.

另用  $16.1 \pm 1.7$  kg 狗 6 只, iv K-Mg-ASP 100 mg/kg, 心外膜电图结果与猫基本一致, 作用持续 15 min 未恢复, 不影响血压和心率.

为观察  $K^+$ ,  $Mg^{++}$  两盐的相互作用, 另两组猫分别 iv K-ASP 和 Mg-ASP 100 mg/kg, 结果见表 1, 单独 iv K-ASP 仅在 4 min 内  $\overline{ST} \uparrow$  明显降低, 差异显著, 对血压, 心率无明显影响. 作用强度与 iv K-Mg-ASP 50 mg/kg 相似. 由表 1 可见 iv Mg-ASP 无明显影响, 血压下降 10-20 mmHg, 心率减慢 10-20%, 但均在短时间内恢复, 结果表明 Mg-ASP 对心肌缺血无直接作用, 但具有明显增强 K-ASP 的抗心肌缺血

Tab 1. Effects of K-Mg-ASP and papaverine on epicardial ECG of cats and dogs, ST, ( $\bar{x} \pm SD$ ) 6 animals/group

Drugs	After first occlusion (min)					After second occlusion (min)											
	Before 1st occlusion	2	4	6	8	10	15	20	2	4	6	8	10	15	20		
Cats	Saline 1 ml/kg	1.3 ± 0.8	7.4 ± 3.5	7.2 ± 2.8	7.4 ± 1.8	8.4 ± 5.1	7.8 ± 3.4	9.5 ± 4.9	10.0 ± 5.8	8.9 ± 3.7	8.6 ± 4.6	8.9 ± 4.4	9.6 ± 3.4	10.6 ± 6.5	10.9 ± 6.5	11.6 ± 3.4	
		Papaverine 2 mg/kg	2.5 ± 0.8	7.6 ± 1.3	7.7 ± 1.6	7.8 ± 2.2	7.2 ± 2.1	7.0 ± 2.4	7.8 ± 3.3	8.1 ± 3.4	4.5 ± 1.4	4.3 ± 1.3	4.8 ± 1.5	4.3 ± 1.2	4.8 ± 1.3	5.6 ± 2.3	6.0 ± 3.3
			Papaverine 4 mg/kg	1.8 ± 0.6	9.9 ± 1.9	9.5 ± 1.8	9.5 ± 1.4	9.0 ± 1.9	9.3 ± 2.4	9.8 ± 2.9	9.6 ± 2.3	6.4 ± 2.3	5.9 ± 2.6	5.0 ± 2.4	5.2 ± 2.5	5.2 ± 2.4	6.1 ± 1.9
Cats	K-Mg-ASP 50 mg/kg	1.6 ± 1.0	9.2 ± 1.4	8.9 ± 1.7	9.4 ± 1.2	9.7 ± 1.5	9.8 ± 1.4	10.4 ± 1.6	10.8 ± 2.1	6.5 ± 2.0	6.9 ± 2.0	8.1 ± 2.1	9.1 ± 1.6	9.3 ± 1.5	10.3 ± 2.6	10.6 ± 3.0	
		K-Mg-ASP 100 mg/kg	2.0 ± 1.2	10.0 ± 1.8	10.4 ± 1.1	10.2 ± 1.4	10.1 ± 2.1	10.6 ± 1.7	11.5 ± 2.0	10.5 ± 2.3	3.6 ± 1.2	4.2 ± 1.2	4.7 ± 1.5	5.7 ± 0.7	5.5 ± 1.6	6.4 ± 2.8	7.0 ± 2.2
			K-ASP 100 mg/kg	1.2 ± 0.8	6.2 ± 1.7	6.3 ± 1.7	6.4 ± 1.8	6.7 ± 1.8	6.9 ± 1.7	7.3 ± 2.2	7.9 ± 2.2	2.2 ± 1.1	2.7 ± 1.5	4.7 ± 1.8	6.1 ± 2.5	7.0 ± 2.7	8.2 ± 3.0
Dogs	Mg-ASP 100 mg/kg	1.0 ± 0.6	7.3 ± 2.5	7.9 ± 1.5	8.6 ± 1.7	9.2 ± 2.1	9.4 ± 2.8	9.8 ± 2.2	10.4 ± 2.8	7.4 ± 1.8	8.2 ± 2.9	7.8 ± 3.1	8.6 ± 3.5	8.6 ± 3.5	9.1 ± 3.7	9.2 ± 4.2	
		K-Mg-ASP 100 mg/kg	1.1 ± 0.4	8.6 ± 3.4	9.0 ± 2.9	9.6 ± 3.3	8.3 ± 3.0	8.8 ± 3.5	7.6 ± 3.3	—	3.8 ± 2.2	3.5 ± 2.5	3.7 ± 3.0	4.0 ± 3.4	4.0 ± 2.8	4.4 ± 2.7	
			Compared with saline	$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p < 0.05$	$p < 0.05$	$p < 0.05$	$p < 0.05$	$p < 0.01$	$p < 0.01$	$p < 0.05$	$p < 0.05$	$p < 0.05$	$p < 0.05$	$p < 0.05$	$p < 0.05$

作用。

**对心肌梗塞的作用**  $3.0 \pm 0.2$  kg 灰家兔 24 只, ♀♂兼用, 匀分 3 组。仰卧固定, 用胸前多导联心电图标测法观察 ST 段和 Q 波变化, 标测点分布在胸骨左缘 1 cm 处的第 4 肋间上下各 1 cm 区域内, 共 12 个标测点, 间距 1 cm, 以针头作探查电极。标准电压  $1 \text{ mV} = 20 \text{ mm}$ , 纸速  $50 \text{ mm/s}$ 。先记录正常兔胸前多导联 ECG。用 1% 普鲁卡因局麻, 切断胸骨左缘第 3 和 4 肋骨, 保持胸膜完整, 维持自主呼吸。剪开心包作悬床, 高位 LAD (紧贴心大静脉右侧下行走) 在左心耳边缘部位, 用  $4 \times 6$  圆针穿 0 号丝线供闭塞血管用。股静脉插管接自制的定时输液器, 可自控给药及输液。闭塞 LAD 可见局部心肌表面变暗紫色和 ST 段抬高。同时 iv 药物或生理盐水对照, 恢复负压, 关胸。记录闭塞后 1/4, 1/2, 1, 6, 24 h 心外膜心电图, 给药 q 6 h, 共 4 次, 24 h 后取心脏, 切除心房及右室, 将左室切成 6 片, 放于 pH 7.4 的 0.5% N-BT 磷酸盐缓冲液中,  $37^\circ\text{C}$  下浸染 15 min, 切下未染色的梗塞心肌部分, 称重并计算占左室的%。结果见表 2。K-Mg-ASP 的作用与心得安相似, SMI 比对照明显减少, ST $\uparrow$  也相应降低, 两组 ECG 上出现的 Q 波减少, 但不显著。结果表明 K-Mg-ASP 对结扎兔高位 LAD 引起的心肌梗塞与心得安一样具有明显的治疗作用。

## 讨 论

心外膜心电图标测术常用猪、狗等动物进行<sup>(3,4)</sup>, 本实验比较了

Tab 2. Effects of iv propranolol 0.5 mg/kg and K-Mg-aspartate 100 mg/kg on size of myocardial infarction (SMI; fraction of total left ventricle) and ECG (8 rabbits/group),  $\bar{x} \pm SD$ . \*  $p > 0.05$ , \*\*  $p < 0.05$ , \*\*\*  $p < 0.01$

	SMI	ST	Number of Q waves
Saline	21 ± 5	18 ± 8	16 ± 9
Propranolol	6 ± 3***	8 ± 6**	11 ± 7*
K-Mg-ASP	4 ± 3***	10 ± 4**	10 ± 10*

iv K-Mg-ASP 100 mg/kg. 对闭塞猫与狗的 LAD 的心外膜电图描记, 结果完全一致, 作者认为猫法可能更适用于药物筛选。

已知  $K^+$ ,  $Mg^{++}$  对维持细胞正常生理功能起着重要作用, 心肌缺血、缺氧就会导致心肌细胞  $K^+$ ,  $Mg^{++}$  含量明显降低<sup>(5)</sup>. iv K-Mg-ASP 100 mg/kg 使闭塞猫、狗引起的心外膜电图  $\overline{ST}$  ↑ 明显减轻, 提示 K-Mg-ASP 具有一定的抗心肌缺血作用. 推测其作用机理可能与提高心肌细胞内的  $K^+$ ,  $Mg^{++}$  水平, 维持了心肌细胞的正常代谢有关. iv 罂粟碱 2 和 4 mg/kg 取得了相似结果, 作用持续时间与剂量有关, 结果与文献报道<sup>(6)</sup>一致。

实验观察了 K-ASP 与 Mg-ASP 的相互作用. 单 iv K-ASP 100 mg/kg 作用短暂, 仅相当 iv K-Mg-ASP 50 mg/kg 的作用, 而 iv Mg-

ASP 100mg/kg 无作用, 但 iv 各半量的 K-Mg-ASP 则产生明显作用, 其协同作用机理还需今后更多的实验工作来阐明。

已知心得安有明显预防心肌梗塞的作用<sup>(7)</sup>, 本实验中 iv 心得安 0.5 mg/kg qid 明显缩小 SMI. 见表 2. 但三组间的病理性 Q 波则无明显差异, 原因不十分清楚。

结果表明 iv K-Mg-ASP 具有明显抗心肌缺血和抗心肌梗塞作用, 对临床治疗提供了一定的实验依据。

致谢 天津中医研究所屈彩芹同志参加部分实验, 本所李宇峰同志协助安装自控输液装置。

### 参 考 文 献

- 1 Charlier R. *Antianginal drugs*. 1st ed. Berlin: Springer, 1971:298
- 2 蒋燮荣、吴庆仙、常思勤、赵树仪、田秀英、李元静. 天津医药 1981; 9:427
- 3 Roberts AJ, Cipriano PR, Alonso DR, Jacobstein JG, Combes JR, Gay WA. *Circulation* 1978; 57:35
- 4 于占久、王炳章、杨鸣岗、庞雷. 中华心血管病杂志 1980; 8:65
- 5 Chipperfield B, Chipperfield JR. *Am Heart J* 1977; 93:697
- 6 Kisin I. *Br J Pharmacol* 1978; 63:331
- 7 Reimer KA, Rasmussen MM, Jennings RB. *Circ Res* 1973; 33:353

*Acta Pharmacologica Sinica* 1984 Mar; 5 (1) : 36-39

## EFFECT OF POTASSIUM AND MAGNESIUM ASPARTATE ON EXPERIMENTAL MYOCARDIAL ISCHEMIA AND INFARCTION

JIANG Xie-rong, CHEN Wei-ping, SHI Hua-lian, ZHOU Lian-fa

(Tianjin Institute of Materia Medica, Tianjin 300070)

**ABSTRACT** Following occlusion of the lower 1/3 of left anterior descending coronary artery (LAD) in cats the epicardial ST-segment elevation was depressed obviously by iv paverine 2 or 4 mg/kg as well as K-Mg-aspartate (K-Mg-ASP) 100 mg/kg. But iv K-ASP 100 mg/kg alone acted transiently, and iv Mg-ASP 100 mg/kg showed no effect. Hence K-

Mg-ASP manifested a beneficial effect against myocardial ischemia injury, and the effect of K-ASP was enhanced by the Mg-ASP.

The size of myocardial infarction (SMI) caused by occlusion of the upper LAD in rabbits after 24 h was  $21 \pm 5\%$ ,  $\overline{ST}$   $18 \pm 8$  mV. However, the SMI and  $\overline{ST}$  decreased to  $4 \pm 3\%$ ,  $10 \pm 4$  mV by iv K-Mg-ASP 100 mg/kg qid

and to  $6 \pm 3\%$ ,  $99 \pm 6$  mV by iv propranolol 0.5 mg/kg qid.

It indicated that K-Mg-ASP was as effective as propranolol in diminishing SMI.

**KEY WORDS** K-Mg-aspartate; papaverine; propranolol; myocardial infarction; epicardial ECG

\* \* \* \* \*