

心得安的中枢作用对犬冠脉血流量的影响

谢宝忠* 胡国钧 袁龙兴 王宏 江文德

(上海第一医学院基础部药理教研室, 上海 200032)

提要 清醒犬 iv 或 icv 消旋心得安, 使脑电波频率减慢, 低幅快波减少, 高幅慢波增多。表明心得安可进入中枢神经产生抑制作用, 这作用可能与中枢的 β 受体有关。麻醉犬 iv 或 icv 心得安使左冠脉流量(LCF)降低, 并能阻断异丙肾上腺素增加 LCF 的作用。说明心得安减少 LCF 亦可能与它的中枢作用有关。iv 或 icv 右旋心得安上述作用均不显著。

关键词 心得安; 冠脉循环; β -肾上腺素受体阻断剂; 中枢神经系统

心得安除作用于心血管系统⁽¹⁾外对中枢神经系统也有作用^(2,3)。它的抗高血压作用机制

与延髓血管运动中枢的 β 受体阻断有关⁽⁴⁾。然而犬脑室内注射心得安产生冠脉循环的影响未见报道。本文在健康清醒犬和麻醉犬观察心得安对脑电的影响, 并探讨其中枢作用与冠脉血流量, 心率, 血压等变化之间的关系。

材料与 方法

清醒犬的 EEG 犬 5 只 体重 $13.6 \pm SD$ 2.1 kg, 经训练驯服后, iv 戊巴比妥钠 25 mg/kg 麻醉, 头部顶嵴左右两侧 1 cm 处钻孔, 不损伤硬脑膜, 固定脑电极有机玻璃套管。icv 药物的实验犬, 还需插入不锈钢带有针芯的 9 号注射针, 7 d 后拆线, 再训练 3 d, 用 SJ-41

1983年3月14日收稿 1984年6月1日修回

*现在: 贵阳中医学院药理教研室

型多道生理记录仪(上海医用电子仪器四厂出品)记录 EEG, 纸速 50 mm/s。给药前记录 15 min, 给药后每隔 5 min 记录 1 次。

麻醉犬 iv 后的冠脉血流量 犬 8 只, 体重 12.9 ± 1.5 kg, iv 戊巴比妥钠 25 mg/kg 麻醉, 接人工呼吸机, 股静脉滴注 0.1% 利多卡因-葡萄糖盐水 0.5 ml/min, 记录股动脉血压, 开左胸、剪开心包, iv 利多卡因 8 mg/kg, 分离出冠状动脉左旋支套上电磁流量计 (Gould Statham SP 2202) 1.5 或 2.5 mm 探头。用药后每隔 5 min 记录冠脉血流量 (LCF, ml/min) 1 次。

麻醉犬 icv 后冠脉血流量 犬 15 只, 体重 14.3 ± 2.0 kg, iv 戊巴比妥钠 25 mg/kg 麻醉。两侧头顶颅骨打孔, 滴注和 iv 利多卡因, 剂量同前, 然后开胸、分离冠状动脉左旋支, 用电磁流量计测定 LCF。再将 9 号注射针通过颅骨孔穿入。实验分两组进行, 一组测定 icv 心得安前后 LCF 的变化; 另一组先 icv 硫酸异丙肾上腺素 (ISO), 30 min 后 icv 心得安, 再 10 min 后 icv ISO, 观察心得安能否阻断 ISO 对 LCF、心率和血压的作用。并观察 icv 右旋心得安对 LCF 的作用。

药物来源 心得安注射液(消旋体、北京制药厂出品)。硫酸异丙肾上腺素注射液(上海第十制药厂出品)。右旋心得安粉剂(中国科学院上海药物研究所合成), 用蒸馏水临时配。盐酸利多卡因注射液(上海第十三制药厂出品)。

结 果

iv 心得安或右旋心得安对清醒犬 EEG 的影响 5 只清醒犬(11 次实验)在用药前以低幅快波为主, iv 心得安 0.5 或 1 mg/kg 后, EEG 频率减慢, 低幅 ($<20 \mu\text{V}$) 快波减少, 高幅 ($>20 \mu\text{V}$) 慢波增多(图 1), 在给药后 5-10 min, 清醒犬出现镇静, EEG 的改变非常显著, iv 心得安 0.5 mg/kg, 5 min 后 EEG 频率由用药前的 25.6 ± 1.1 降为 19.6 ± 1.0 Hz ($p < 0.01$), 低幅快波由 92.4% 降至 80.8%, 高幅慢

波由 7.6% 升为 19.2%。60 min 后 EEG 为 17.2 ± 0.6 Hz ($p < 0.01$), 低幅快波只占 76.6%, 高幅慢波占 23.3%。iv 心得安 1 mg/kg, 10 min 后 EEG 由用药前 26.4 ± 1.3 降至 19.2 ± 1.1 Hz ($p < 0.01$), 低幅快波由 91.1% 降为 82.2%, 高幅慢波由 8.9% 升为 17.8%。120 min 后 EEG 为 17.7 ± 0.8 Hz ($p < 0.01$), 低幅快波占 75.8%, 而高幅慢波占 24.2%, 但是 iv 右旋心得安 (0.5-5 mg/kg), 对 EEG 的频率并无变化, 仍以低幅快波为主(图 1)。

icv 心得安, 右旋心得安对清醒犬 EEG 的影响 装有脑室套管及注射针的清醒犬, 在用药前 EEG 也以低幅快波为主, icv 心得安 5, 20, 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (分别为 6, 2, 2 次实验) EEG 的频率均较给药前显著减慢, 持续 30 min 以上, 低幅快波的比数显著下降, 而高幅慢波增多(图 1), icv 心得安 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 15 min 后, EEG 的频率由用药前 23.3 ± 2.7 降至 18.0 ± 0.7 Hz 低幅快波由 81.7% 降至 70.8%, 高幅慢波由 18.3% 升至 29.2%。icv 心得安 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 15 min 后, EEG 由用药前 30.50 ± 0.16 减少为 15.6 ± 1.5 Hz, 低幅快波由 93.5% 降至 51.6%, 高幅慢波由 6.5% 升至 48.3% ($p < 0.01$) 清醒犬表现非常安静, 闭目静卧。icv 心得安 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 时, 清醒犬立即出现恶心、呕吐、凝视、烦躁不安、不能合作, 约 30-60 min 后逐渐恢复。icv 右旋心得安 10 及 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 后, EEG 的频率或低幅快波/高幅慢波的比数都无明显的变化(图 1)。

心得安、右旋心得安对麻醉犬冠脉血流量、心率、血压的影响 8 只犬, iv 心得安 1 mg/kg 后, 即刻记录 1 min 然后隔 5 min 测 1 次, 共测 6 次, LCF 显著减少, -5.7 ± 1.8 ml/100 g LV/min ($p < 0.05$), LCF 的减少在用药后 10 min 达最大值, 为 -6.5 ± 1.8 ml/100 g LV/min ($p < 0.01$) 同时伴有心率减慢和血压下降。8 只犬, iv 心得安 2 mg/kg 后, 30 min 内 LCF -2.5 ± 0.5 ml/100 g LV/min ($p < 0.05$) 同时伴有心率减慢、血压下降。6 只犬 iv 右旋心

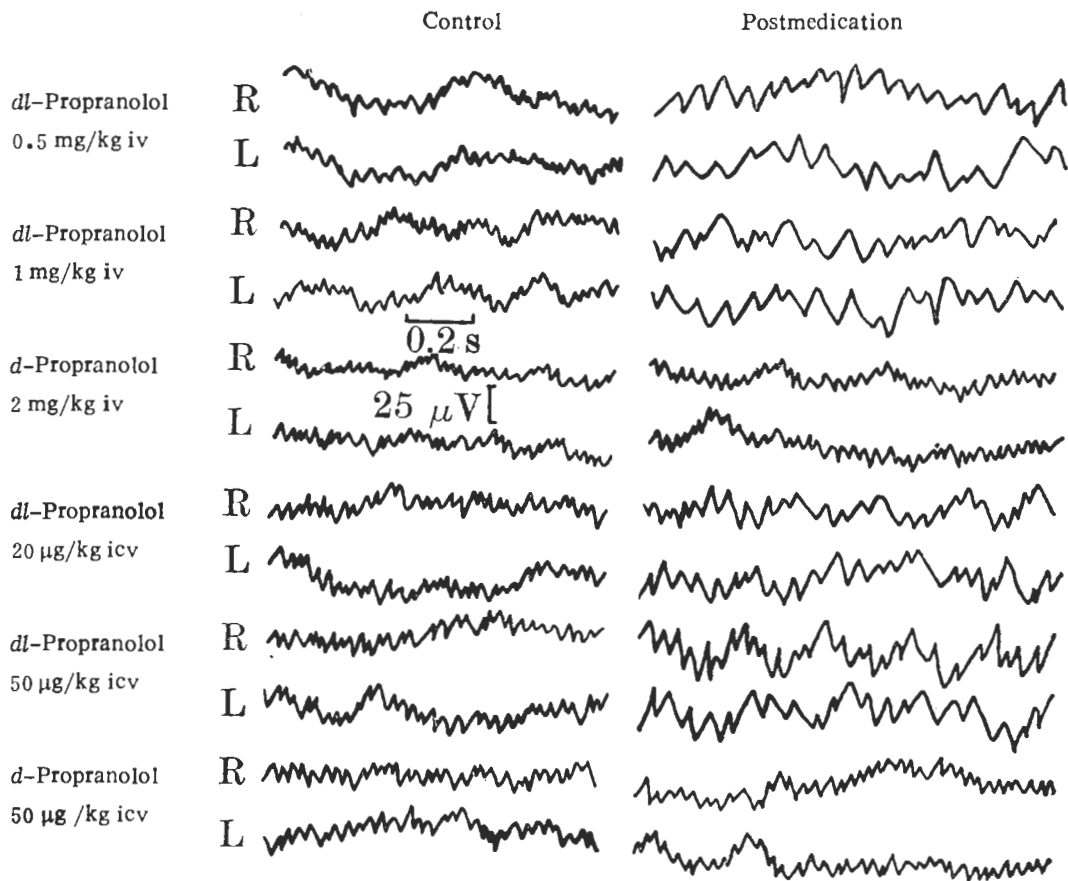


Fig 1. Effects of iv and icv *dl*-propranolol and *d*-propranolol on EEG of conscious dogs.

得安 2 mg/kg 后 30 min 内 用 药 前 后 无 显 著 变 化。

3 只 犬, icv 心 得 安 10 µg/kg 后, LCF 显 著 减 少 -1.8 ± 0.17 ml/100 g LV/min ($p < 0.05$), icv 右 旋 心 得 安 10 µg/kg, LCF 无 变 化。又 于 7 只 犬 icv 心 得 安 20 µg/kg 后, LCF 也 减 少 -5.7 ± 1.0 ml/100 g LV/min ($p < 0.05$), icv 右 旋 心 得 安 20 µg/kg, LCF 变 化 不 明 显。

心得安、右旋心得安对 icv ISO 时麻醉犬 LCF 的影响 8 只 犬, 用 两 种 给 药 方 案: (A) 单 用 icv 0.2 mg/只 及 先 icv 心 得 安 20 µg/kg, 10 min 后 再 icv ISO 0.2 mg/只, 结 果 发 现 预 先 icv 心 得 安 显 著 地 减 少 icv ISO 增 加 LCF 的 作 用。两 组 在 给 ISO 后 5, 10, 15, 20, 30 min, LCF 增 加 值 的 差 数 分 别 为 17 ± 5 , 15 ± 5 , 12 ± 3 , 13 ± 4 , 11 ± 3 ml/100 g LV/min (p 均 < 0.05),

30 min 内 总 LCF 的 增 加 值, 两 组 的 差 数 亦 为 14 ± 4 ml/100 g LV/min ($p < 0.01$) (表 1)。(B) 单 icv ISO 0.2 mg/只 及 先 icv 右 旋 心 得 安 20 µg/kg, 10 min 后 再 icv ISO 0.2 mg/只, 也 分 别 记 录 5, 10, 15, 20, 30 min LCF, 比 较 前 两 组 的 变 化 都 不 显 著 (表 1)。

Tab 1. Interaction between icv *dl*-propranolol and isoproterenol or *d*-propranolol and isoproterenol on coronary blood flow (ml/100 g LV/min). icv isoproterenol 0.2 mg, 30 min later icv *dl*-propranolol and 10 min later icv isoproterenol (A), or icv isoproterenol singly, 30 min later icv *d*-propranolol plus icv isoproterenol (B). 8 dogs/group. $\bar{x} \pm SD$. ** $p < 0.05$, * $p < 0.01$**

	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min
A	$17 \pm 5^{**}$	$15 \pm 5^{**}$	$12 \pm 3^{***}$	$13 \pm 4^{***}$	$11 \pm 3^{**}$
B	-4 ± 5	-0.5 ± 3	-0.9 ± 3	-0.7 ± 2	1.2 ± 2

讨 论

清醒犬 iv 心得安, EEG 频率减慢, 低幅快波减少, 高幅慢波增多。清醒犬 icv 心得安后也产生镇静和相同的 EEG 变化, 表明 iv 心得安可能进入脑部, 产生中枢镇静作用。心得安产生中枢抑制作用的部位可能是侧脑室的周围和丘脑下部⁽⁵⁾, 该中枢部位的 β 受体的阻断似与中枢镇静作用有关, 值得研究。清醒犬 iv 和 icv 右旋心得安后, EEG 频率振幅无明显变化, 也不表现中枢镇静、抑制作用。

iv 心得安对麻醉犬的 LCF 明显减少, 血压下降、心率减慢。icv 心得安对 LCF、血压、心率也产生相似的作用。说明 iv 心得安可能通过中枢的作用而使冠脉收缩, LCF 减少、心率减慢、血压下降。麻醉犬 iv 及 icv 右旋心得安后 LCF, 心率及血压无明显变化。

麻醉犬 icv 心得安还可以阻断 icv ISO 使心率增快、血压上升、LCF 增加的作用。而麻醉犬 icv 右旋心得安则无此作用。表明心得安

影响冠脉循环的作用可能与中枢的 β 受体的阻断有关。本实验结果支持近年来提出的心得安对心血管作用的中枢性机理⁽⁶⁻⁸⁾。

参 考 文 献

- 1 Gilman AG, Goodman LS, Gilman A. *The pharmacological basis of therapeutics*. 6th ed. NY: Macmillan, 1980: 188
- 2 Middlemiss DN, Buxton DA, Greenwood DT. *Pharmacol Ther* 1981; 12: 419
- 3 裴印权、姚海燕、张志铃. 中国药理学报 1981; 2: 8
- 4 Sharma JN, Sandrew BB, Wang SC. *Neuropharmacology* 1979; 18: 1
- 5 北京医学院基础部针麻原理研究室生理组. 中枢神经介质概论. 第1版. 北京: 科学出版社, 1977: 394-401
- 6 Barcia F, Borer JS, Capurro N, Kent KM. *Circulation* 1976; 54 (Suppl 2): 159
- 7 江文德、于彦铮、刘惟堯、陈玉华、王迎平、黄德桥. 中国药理学报 1981; 2: 29
- 8 Miura M, Ganz W, Thomas R, Singh BN, Sokol T, Shell WE. *Circulation* 1976; 54 (Suppl 2): 159

Acta Pharmacologica Sinica 1985 Mar; 6 (1): 33-36

EFFECT OF CENTRAL ACTION OF PROPRANOLOL ON CORONARY CIRCULATION IN DOGS

XIE Bao-zhong, HU Guo-jun, YUAN Long-xing, WANG Hong, JIANG Wen-de
(Dept Pharmacology, Faculty of Basic Medical Sciences, Shanghai First Medical College, Shanghai 200032)

ABSTRACT In conscious dogs synchronized EEG pattern was demonstrated after intravenous (iv) or intracerebroventricular (icv) injections of *dl*-propranolol (*dl*-p), showing decreases of wave frequency and predominance of high amplitude slow waves. This suggests that *dl*-p blocked the β -receptors in CNS. Dextro-isomer (*d*-p), however, lacked such a central effect. In anesthetized dogs the coronary blood

flow was significantly decreased by both iv and icv *dl*-p, but *d*-p in neither routes showed significant effects. The possible relation between the central and coronary circulatory effects of *dl*-p was suggested.

KEY WORDS propranolol; coronary circulation; beta adrenergic receptor blockaders; central nervous system