

犬冠状动脉的突触后 α_2 肾上腺素受体及其缩血管作用

陈达光^{1,2}, 戴学正², Ben G ZIMMERMAN³, Robert J BACHE² (Dept Medicine² and Dept Pharmacology³, University of Minnesota Medical School, Minneapolis MN 55455, USA)

提要 犬左冠状动脉迴旋支恒流灌注, 注入 α_1 和 α_2 受体激动剂均可引起收缩反应。哌唑嗪(prazosin)不能对抗 α_2 受体激动剂azepexole (B-HT 933)的缩血管作用; 对抗NE及E的作用微弱; 哌唑嗪仅能部分地消除电刺激交感神经引起的收缩反应。证明突触后 α_2 受体在电刺激交感神经和儿茶酚胺所引起的冠脉收缩机制中起重要作用。

关键词 去甲肾上腺素; 肾上腺素; 育亨宾碱; azepexole, idazoxan, 普萘洛尔, 哌唑嗪; 冠状动脉循环; 血管收缩

关于冠状动脉有无突触后 α_2 受体, 及其在冠状动脉交感控制中所起的作用, 尚有争论⁽¹⁾。Cohen等⁽²⁾否认犬的冠脉有突触后 α_2 受体。Holtz⁽³⁾研究冠脉对选择性的激动剂与阻断剂的相对亲和力。证明了冠脉有突触后 α_2 受体。Heusch⁽⁴⁾研究冠脉的大枝与小枝血管收缩反应, 认为大枝受 α_1 受体支配, 小枝受 α_2 受体支配。

本实验目的在于: 1. 确定冠脉有无突触

后 α_2 受体; 2. 研究 α_1 与 α_2 受体激动时, 穿壁心肌血流的变化; 3. 在体内最主要的两种交感胺: 去甲肾上腺素(NE)与肾上腺素(E)引起冠脉收缩时, α_1 与 α_2 受体所起的作用; 4. 电刺激局部交感神经时, α_1 与 α_2 受体所起的作用。

材料与方 法

药物 去氧肾上腺素(PE)从Winthrop实验室购得封装安瓿, 去甲肾上腺素(NE)从Brenlon实验室购得封装安瓿。所有其他药物均在实验室内当天新鲜配制成溶液。哌唑嗪系Pfizer药厂赠送。育亨宾碱(yohimbine)和普萘洛尔(propranolol hydrochloride)购自Sigma公司。Idazoxan系Reckitt & Coleman公司赠送。Azepexole系Boehringer公司赠送。其化学名是: 2-amino-6-ethyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-oxazolo[5,4-d]azepin-dihydrochloride。

37只成年杂种犬, 体重 $27 \pm SD 4$ kg用氯醛糖(85 mg/kg, iv)麻醉, 气管插管, 人工呼吸, 犬血气监护, 必要时给 O_2 , 保持动脉血氧 >13 kPa。从左第四肋间开胸, 通过左颈总

1986年1月20日收稿 1986年5月14日修回
本文主要内容曾在第58届美国心脏病年会上宣读,
1985年11月, 华盛顿。

¹ 现在南京铁道医学院, 南京210009, 中国

动脉插入 3.0 mm 外径的导管，至升主动脉。通过左心尖部切口插入导管到左心室腔并以荷包缝合固定，分离左星状神经节切断所有中横支，保留下心支，分离颈两侧迷走神经并切断之。分离左冠脉回旋支，iv 肝素 700 IU/kg 后，用外径 3.0 mm 薄壁不锈钢导管插入冠脉，经蠕动泵(Harvard Apparatus Company)引右股动脉血灌注。小管内壁尖端有另一细管附着，用于测定冠脉内压。在整个实验中，固定蠕动泵速度，保证灌流血量。实验终了，标定每分钟灌流血量。主动脉，冠脉与左心室压用 Statham P 23 D 6 压力换能器测定。高增益的左室压可显示左室舒张末期压。左室内压经微分器显示 LV dP/dt。记录 L_{II} 心电图。血流动力学各项指标记录在 Hewlett-Packard 8800 型多导记录仪上。

用放射微粒法测定心肌穿壁血流 直径为 15 μm 的微粒，分别标以 ¹²⁵I, ⁵⁷Co, ¹¹³Sn, ⁸⁵Sr, ⁹⁵Nb, ⁵¹Cr, ⁴⁶Sc (NEM 或 3 M 公司出品)。注射前在超声搅动仪上摇匀 15 min。通过混合室注入灌流管 50 000 个放射微粒。实验结束时，注射 10 ml 的伊文思蓝入灌流管，以确定灌流区域的大小。即时心室颤动后取出心脏，固定于 10% 甲醛内。5 天后切去心房，大动脉及右室。从心尖到心底部把左室分成四等分。取伊文思蓝染色的心肌中心部的两份心肌标本。为防止邻近非灌流区心肌小岛混入，摘取标本至少在染色边缘 8 mm 之内。心肌从心外膜到心内膜分成四层。称量后置入试管计数，每个标本重 0.5-1.8 g 不等。心肌标本的放射性计数用 Packard γ 射线谱测定仪 5912 型。该仪器备有多导分析仪，设有小窗记录每种放射性同位素发射的 γ 射线峰值。每个能量小窗记录的放射活性及相应标本重量，输入计算机，程序化后减去因其他放射微粒产生的干扰放射活性及本底，算出校正后每克心肌每分钟计数。心肌分层冠脉阻力的计算法如下：

A 左回旋支供应的左室心肌重量 = 左室重量 × 0.39。

B 每克心肌的血流量 = 灌流血量/A。

C 测定标本的心肌血流量 = 测定标本重量 × B。

D 测定标本中每放射计数相当的血流量 = C ÷ 测定标本总放射计数。

E 每层心肌的血流量 = D × 每层心肌标本的放射计数。

F 每层心肌的冠脉阻力 = 灌注冠脉压/E。Endo/Epi 血流比以第四层(心内膜)血流与第一层(心外膜)血流比值计算。

实验分组

第 1 组：7 只犬，测定冠脉对 PE 与 azepepexole 的效应；测定 PE 及 azepepexole 灌流时，左心室心肌穿壁血流及心肌分层阻力的变化。犬经 iv 普萘洛尔阻断 β 受体后为对照，每小时再 iv 0.5 mg/kg 以保证实验全过程中 β 受体阻断的完整。PE 量为 0.003, 0.3, 3 μg/kg, azepepexole 量为 0.1, 1, 10 μg/kg 一次注入左回旋支灌流管内，选用上述剂量的依据是：最大剂量时使冠脉灌注压增加约 40%。每次注射量不超过 0.3 ml。对同容量载体的反应加以记录并从有效药物反应中减去，下次注射应等到冠脉灌注压恢复到注射前水平。每两次注射间隔不少于 3 min。观察反应并制出量-效曲线。PE 及 azepepexole 对心肌穿壁血流及分层心肌阻力的作用是用 PE 10 μg/(kg·min) 灌流，azepepexole 10 μg/kg 和 azepepexole 100 μg/(kg·min) 通过冠脉内腔灌流。在每次灌流开始后 2 min，冠脉加压反应达最大时注射放射性微粒。在 β 加 α₁ 受体阻断(哌唑嗪 0.3-0.6 mg/kg, iv)后再测 PE 及 azepepexole 的量-效曲线。最后在 β 加 α₁ 及 α₂ 受体阻断(育亨宾碱 1 μg/(kg·min))后再测一次 PE 及 azepepexole 的量-效曲线。实验结束时，β 受体阻断的完整性以 iv 异丙基肾上腺素 1 μg/kg 判定、α₁ 受体阻断的完整性以对 0.3 μg/kg 的 PE 冠脉内注射引起的加压反应较阻断前减少 80% 为准。α₂ 受体阻断的完整性，以对 azepepexole 1 μg/kg 的冠脉内注射引起的加压反应较阻断前减少 80% 为准。

第2组:犬12只,测定冠脉对(NE)的反应。NE剂量为0.003,0.01,0.03,0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 注射于冠脉灌注管内,观察在下列情况下冠脉的加压反应。1.对照:即 β 受体阻断后;2. β 加 α_1 受体阻断iv哌唑嗪0.3-0.6 mg/kg 3. β 受体, α_1 及 α_2 受体阻断ia育亨宾碱5 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$,5只犬,ia idazoxan 1 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 7只犬。实验结束时 β 受体及 α_1 , α_2 受体阻断的完整性均用第一组采用的方法测定之。

第3组:8只犬,测定冠脉对E的反应,E剂量为0.003,0.01,0.03,0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 注射于冠脉灌注管内,观察各种情况下冠脉收缩反应与第2组同。 α_2 受体阻断用育亨宾碱者4只犬,用idazoxan者4只犬。

第4组:10只犬,测定冠脉对左星状神经节电刺激的反应,双极电极放在左星状神经节发出的心下神经,刺激用方形波脉冲,电压为10V,脉冲宽度4ms,频率为1,2,4,8,16Hz。刺激器为Grass S88型。观察的各种情况下冠脉收缩反应与第2组同。 α_2 受体阻断均用idazoxan。

实验结果均以 $\bar{x}\pm\text{SD}$ 表示。各犬在用药前后的血流动力学变化,用同一对象处理前后差别的显著性检验。

结 果

第1组: β 受体阻断后,本实验所用冠脉内注射PE及azepevole的剂量不引起心率,

主动脉平均压及左心室压明显变化。PE引起冠脉灌注压增加与剂量相关(图1)。

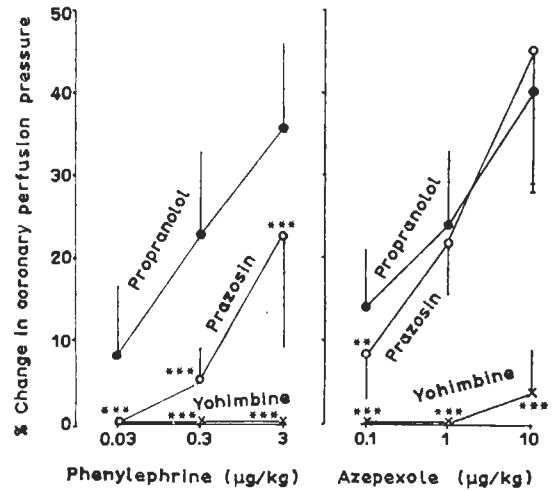


Fig 1. Change in coronary perfusion pressure in response to selective α_1 and α_2 adrenergic agonists ($n=7$). $**p<0.05$, $***p<0.01$ compared with propranolol

最大剂量PE引起反应出现时间为 $6.5\pm 0.7\text{ s}$,反应持续时间为 $74\pm 7\text{ s}$ 。哌唑嗪注射后,平均动脉压明显下降,PE的量-效曲线明显右移(图1)。大约增加10倍剂量的PE才能产生等效的冠脉加压效应。用育亨宾碱后,主动脉压,左心室压进一步下降(表1)。这时PE引起冠脉压增加的变化也几乎完全消失(图1)。

Tab 1. Effects of α_1 receptors blockade with prazosin and combined α_1 and α_2 receptors blockade with prazosin and yohimbine on hemodynamic variables.

	Control	Prazosin	Prazosin + Yohimbine
Heart rate(bpm)	113 \pm 10	112 \pm 11*	115 \pm 10*
Mean aortic pressure(kPa)	12.5 \pm 0.9	11.0 \pm 0.8**	9.6 \pm 0.8**
Left ventricular systolic pressure(kPa)	14.5 \pm 0.9	13.0 \pm 0.9**	11.4 \pm 0.9**
Left ventricular diastolic pressure(kPa)	1.0 \pm 0.1	0.9 \pm 0.1*	0.9 \pm 0.1*
Left ventricular dP/dt(kPa/s)	233 \pm 33	257 \pm 40*	256 \pm 40*
Coronary pressure(kPa)	9.7 \pm 0.9	9.0 \pm 0.9*	7.3 \pm 0.6***

* $p>0.05$, ** $p<0.05$, *** $p<0.01$, compared with control

Tab 2. Endocardial/Epicardial blood flow ratio, the percent increase of layer coronary resistance and coronary perfusion pressure in response to azepevole and pheylephrine (PE) perfusion. $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$. $\bar{x}\pm\text{SD}$

	Endo/Epi ratio	Epicardial to Endocardial (%)				Coronary pressure (kPa)
		L 1	L 2	L 3	L 4	
Azepevole 10	0.98 ± 0.11	28 ± 6	25 ± 5	22 ± 5	26 ± 4	12 ± 2
Azepevole 100	1.04 ± 0.11	34 ± 8	30 ± 7	29 ± 8	36 ± 7	14 ± 4
PE 10	0.99 ± 0.07	37 ± 12	33 ± 10	35 ± 10	28 ± 17	12 ± 2

Azepevole 的反应见图 1 右侧。本实验所用剂量的 azepevole 未引起全身血压, 心率及左心室压明显变化。Azepevole 使冠脉压呈剂量相关地增加。最大剂量的 azepevole 引起反应出现时间为 $5.2\pm 0.4\text{ s}$, 与 PE 相较无明显区别 ($p>0.05$)。最大剂量的反应持续时间为 $181\pm 35\text{ s}$, 明显长于等加压反应的 PE ($p<0.01$)。哌唑嗪不改变冠脉对 azepevole 的反应, 加用育亨宾碱后, 静止冠脉压明显下降 (表 1), 同时冠脉对 azepevole 的反应也明显减弱 (图 1 右侧)。

穿壁心肌分层阻力是在 PE 及 azepevole 灌流情况下测定的。表 2 示在 PE $10\mu\text{g}/\text{kg}$ 及 azepevole $10, 100\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 三种情况灌流时, 穿壁心肌分层阻力均有明显增加但 Endo/Epi 血流比与对照时相较无明显变化 (表 2),

提示 PE 与 azepevole 引起的穿壁心肌的血管阻力变化在整个左心室壁是均匀的, 并不选择性作用于心内膜或心外膜血管。

第 2 组: β 受体阻滞剂后, 本实验所用各剂量的 NE 冠脉内注射在 β 受体阻断后不引起明显的心率, 主动脉压及左心室压的变化。图 2 左示在 NE 冠脉内注射时, 冠脉压呈剂量相关的增加。哌唑嗪使量-效曲线右移极为轻微。等效剂量增加不超过 3 倍。加用育亨宾碱或 idazoxan 后量-效曲线明显右移。等效剂量增加在 30 倍以上。

第 3 组: β 受体阻滞剂后, 本实验所用各剂量的 E 冠脉内注射, 在 β 受体阻断后不引起明显的心率, 主动脉压及左心室压的变化。图 2 右示在 E 冠脉内注射时, 冠脉压呈剂量相关的增加, 哌唑嗪使量-效曲线右移极为轻微, 等效剂量增加不超过 3 倍。加用育亨宾碱或 idazoxan 后, 量-效曲线明显右移, 等效剂量增加 30 倍以上。

第 4 组: 左星状神经节电刺激引起冠脉压升高与电刺激的频率相关 (表 3)。哌唑嗪使频率-效应曲线明显右移, 特别是对高频率的脉冲电刺激的反应。加用 idazoxan 后, 冠脉对各个频率的电刺激反应更加减弱。

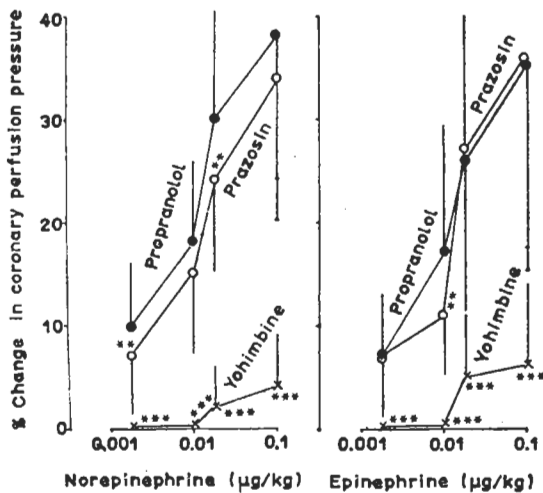


Fig 2. Change in coronary perfusion pressure in response to norepinephrine ($n=12$) and epinephrine ($n=8$) intracoronary injections.

** $p<0.05$, *** $p<0.01$, compared with propranolol

Tab 3. Percent increase of coronary perfusion pressure in response to nerve stimulation in the presence of β blockers. $n=10$, $\bar{x}\pm\text{SD}$

	Nerve stimulation (Hz)				
	1	2	4	8	16
Propranolol	8 ± 7	18 ± 11	28 ± 20	37 ± 24	49 ± 45
Prazosin	4 ± 6	$10\pm 7^{**}$	15 ± 10	$24\pm 18^{***}$	21 ± 4
Idazoxan	0^{***}	0^{***}	$1\pm 3^{***}$	$1\pm 5^{***}$	$3\pm 7^{***}$

讨 论

本实验结果支持冠脉存在突触后 α_2 受体的依据

1. Azepevole 这个特异性 α_2 受体激动剂可使冠脉收缩, 在此同时无全身的心率, 平均动脉压, 左心室压的变化。冠脉收缩为育亨宾碱或 idazoxan 阻断, 但不受哌唑嗪的影响。2. Azepevole 引起的冠脉收缩, 持续时间较等效 α_1 激动剂 PE 为长, 这是 α_2 受体激动的一个特点。3. 在 β_1 和 α_1 受体都被阻断的情况下, 冠脉内注射 α_2 受体阻断剂(育亨宾碱或 idazoxan)还能使静止冠脉压进一步下降。

本实验结果符合 McGrath⁽⁵⁾提出的判定血管壁突触后 α_2 受体存在的标准, 即: α_2 受体激动剂使血管收缩, 哌唑嗪不能阻断这种收缩反应。

去甲肾上腺素与肾上腺素引起冠脉收缩反应中, α_1 与 α_2 受体所起的作用

本实验证明了在循环血流中的 NE 和 E 引起冠脉收缩, 主要不是通过 α_1 受体, 而是通过 α_2 受体, 在哌唑嗪这一强而有力的、特异性的 α_1 受体阻断剂作用下, 冠脉对 NE 与 E 的收缩反应的变化极为轻微, 假如以剂量为 $0.03 \mu\text{g}/\text{kg}$ 为例, NE 与 E 在 β 阻滞引起冠脉收缩的幅度都为 100% 则在 β 加 α_1 受体阻滞, NE 与 E 仍可引起的冠脉收缩幅度分别为 78% 与 110% ($p > 0.05$)。仅仅在 β 加 α_1 加 α_2 受体阻滞, 分别才降到 15% 以下。我们曾比较过 NE 对冠脉与股动脉的作用, 观察到哌唑嗪虽不能阻断 NE 对冠脉的收缩作用, 但可使 NE 对股动脉的收缩反应的量-效曲线明显右移, 特别是高浓度的 NE 部份, 右移尤为明显。这提示股动脉在高浓度 NE 作用下, 主要通过 α_1 受体起收缩反应, 而冠脉对高或低浓度 NE 所起的反应, 都主要通过 α_2 受体起作用。

电刺激局部交感神经引起冠脉收缩的反应中, α_1 与 α_2 受体的作用 通常认为局部交感神经刺激都是通过突触后 α_1 受体起作

用^(6,7), 还认为局部交感神经末梢只到达血管的外层与中层交界处。 α_1 受体位于与神经末梢紧密接触的平滑肌细胞膜上。接近神经与效应器交接点, 又称为交接点受体。而 α_2 受体则远离交接点, 对循环中 NE 敏感, 称为交接点外受体。本实验证明了剂量高达 $300-600 \mu\text{g}/\text{kg}$ 的哌唑嗪仅能部份地减少冠脉对交感神经电刺激的反应, 对低频(4 Hz)以下的电刺激引起的血管反应, 哌唑嗪作用更弱。仅仅在 α_2 受体被 idazoxan 阻滞之后, 各个频率电刺激引起的血管收缩才大大削弱。如以 8 Hz 电刺激为例, 在 β 受体阻滞之后, 冠脉收缩的幅度为 100%, 则在哌唑嗪之后为 67%, α_2 受体阻滞之后才降为 15%。因此证明: 冠状动脉对交感神经电刺激的收缩反应也通过激动 α_1 与 α_2 受体来实现。

参 考 文 献

- 1 Starke K, Docherty JR. Recent developments in alpha adrenoceptor research. *J Cardiovasc Pharmacol* 1980; 2 : 269
- 2 Cohen RA, Shepherd JT, Vanhoutte PM. Effects of the adrenergic transmitter on epicardial coronary arteries. *Fed Proc* 1984; 43 : 2862
- 3 Holtz J, Saecd M, Sommer O, Bassenge E. Norepinephrine constricts the canine coronary bed via postsynaptic alpha 2 adrenoceptors. *Eur J Pharmacol* 1982; 82 : 199
- 4 Heusch G, Deussen A, Schipke J, Thamer V. Alpha 1 and alpha 2 adrenoceptor mediated vasoconstriction of large and small canine coronary arteries *in vivo*. *J Cardiovasc Pharmacol* 1984; 6 : 961
- 5 McGrath JC. Evidence for more than one type of postsynaptic alpha adrenoceptor. *Biochem Pharmacol* 1982; 81 : 467
- 6 Langer SZ, Shepperson NB. Post junctional alpha 1 and alpha 2 adrenoceptors: Preferential innervation of alpha 1 adrenoceptor and the role of neuronal uptake. *J Cardiovasc Pharmacol* 1982; 4 : S8
- 7 Yamaguchi I. Differential inhibition of alpha 1 and alpha 2 adrenoceptor mediated pressor in pithed rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1980; 214 : 275

Postsynaptic α_2 adrenoceptors in coronary artery and its role in sympathetic induced vasoconstriction

CHEN Da-Guang^{1,2}, DAI Xue-Zheng², Ben G ZIMMERMAN³, Robert J BACHE²

(Dept Medicine² and Dept Pharmacology³, University of Minnesota Medical School, Minneapolis MN 55455, USA)

ABSTRACT Study was carried out in 37 anesthetized dogs with left circumflex coronary cannulated and perfused by peristaltic pump. The coronary artery responded to both alpha 1 and 2 agonists with vasoconstriction. The response to azepexole (alpha 2 agonist) was resistant to prazosin. After beta blockade, norepinephrine and epinephrine produced dose related increase of coronary perfusion pressure which was not remarkably reduced by prazosin but significantly blunted after yohimbine or idazoxan. Left stellate ganglionic electric stimulation induced frequency related increase of coronary pressure which was partially

prevented by prazosin; while idazoxan almost totally abolished the response. These studies show that the postsynaptic alpha 2 adrenoceptors exist in coronary arteries and its important role in mediating the vasoconstriction response produced by both electric sympathetic nerve stimulation and circulating catecholamines.

KEY WORDS norepinephrine; epinephrine; yohimbine; azepexole; idazoxan; propranolol; prazosin; coronary circulation, vasoconstriction

¹ Now in Nanjing Railway Medical College, Nanjing 210009, China