

低浓度恒速灌注 *N*-甲基酪胺对麻醉犬肾血流量及全身血流动力学的影 响

沈 英、郭兆贵、叶雨文、汤显良、杨伏尘

(湖南医学院药理研究室, 长沙 410008)

提要 麻醉犬低浓度灌注 *N*-甲基酪胺 (*N*-methyltyramine, MT) 0.04 mg/kg/min, 肾血流量, 肾血管阻力指数, 平均血压及各项心功能指标均增加, 全身血管阻力和阻力指数增加不明显。α受体阻断后恒注 MT, 由于肾灌注压降低, 肾血流量亦平行减少, 但肾血管阻力指数变化不明显, 说明肾血管床较之全身血管床对 MT 的反应敏感; 肾血流量主要决定于灌注压。

关键词 甲基酪胺; 静脉灌注; 肾血流量; 血流动力学; 酚妥拉明

N-甲基酪胺 (*N*-methyltyramine, MT) 是枳实注射液分离得到的具有升压抗休克作用的有效成分之一⁽¹⁻⁴⁾, 它主要促进体内释放儿茶酚胺, 激动 α 和 β 受体⁽⁵⁾。MT 一次高浓度 iv, 使心功能明显增强, 心率增快, 外周血管阻力增高, 血压急剧上升⁽⁶⁾。用气泡流量计测定肾血流量, 发现 MT 可明显增加肾血流量⁽⁷⁾; 而用肾血管恒流灌注法证明, 它使肾血管阻力明显增高⁽⁸⁾。本文目的是模拟临床低浓度恒速灌注法, 用电磁流量计和八导仪连续监测肾血流量及多项心功能的变化, 分析低浓度恒速灌注和一次高浓度 iv 的特点, 用酚妥拉明阻断 α 受体, 分析 MT 对肾灌注压与肾血流量的影响, 并与多巴胺进行比较, 以便为临床应用 MT 升压抗休克提供实验依据。

材 料 和 方 法

N-甲基酪胺氢溴酸盐为原湖南医药工业研究所合成的纯品, 应用时按碱基计算配成水溶液。酚妥拉明注射液为上海第十三制药厂出品。多巴胺注射液为北京制药厂出品。

实验用健康犬, 体重 $11 \pm SD 2$ kg, (MT 组 9 条, 多巴胺组 5 条)。iv 戊巴比妥钠 30 mg/kg 麻醉, 右股静脉恒速滴注生理盐水加中分子右旋糖酐(4:1)溶液, 输液容量为 20 ml/kg/h。左股静脉插管接微量输液泵, 恒速灌注药物。左颈总动脉插管接压力换能器记录主动脉血压 (AP), 主动脉根部套入大小适宜的电磁流量计探头记录心输出量 (CO), 主动脉血流曲线 (AF), 每博输出量 (SV), 左室尖插管记录左室内压 (LVP), 左室舒张末期压 (LVEDP) 和室内压变化速率曲线 (dp/dt), 并根据公式计算平均血压 (mAP), 左室功指数 (LVWI), 心指数 (CI), 全身血管阻力 (SVR) 及阻力指数 (SVRI), 搏功指数 (LVSWI), 搏功率 (SWP)。

肾血流量测量方法⁽⁷⁾, 从左肋缘下腰肌外切口, 暴露和分离左肾静脉, 将“T”型流量计探头的一端插入左肾静脉内, 另一端接塑料导管插入右颈外静脉约 6-8 cm, 经电磁流量计连续记录肾血流量变化。实验后取犬肾称重, 计算每 100 g 肾脏湿重的肾血流量 (RF), 根据公式推算肾血管阻力指数 (RVRI)。

各项指标基本稳定后, 观察给药前各指标作为对照, 然后恒速灌注 MT 0.04 mg/kg/min × 10 min (*按 DA 给人静滴的中等剂量 0.01-0.02 mg/kg/min⁽⁹⁾), 用体表面积比值换算得犬的剂量为 0.04 mg/kg/min), 容量为 0.04 ml/kg/min, 观察每分钟各项指标变化, 停药待各项指标基本恢复到给药前水平后, iv 酚妥拉明 1.0 mg/kg, 2 min 后恒注 MT 10 min, 剂量同前。多巴胺 (DA) 也按同样的剂量和方法进行。将实验所得各项测量和推导指标编成计算机程序输入 IBM 微电脑系统, 采用成对资料 *t* 检验判断实验结果统计学上的显著性, 根

据用药前后各指标变化的%作图。

实验结果

低浓度灌注 MT 和 DA 对 RF 及 RVRI 的影响 静脉内恒注 MT, RF 稳定增加, 10 min

时增加 $21 \pm 22\%$ ($p < 0.05$), RVRI 同时升高, 4 min 时增加 $13 \pm 12\%$ ($p < 0.05$)。DA 对 RF 的影响为先降后升的双相变化, 对 RVRI 的影响与 MT 相似, 但 10 min 时 RVRI 的增高大于 MT 组(图 1)。

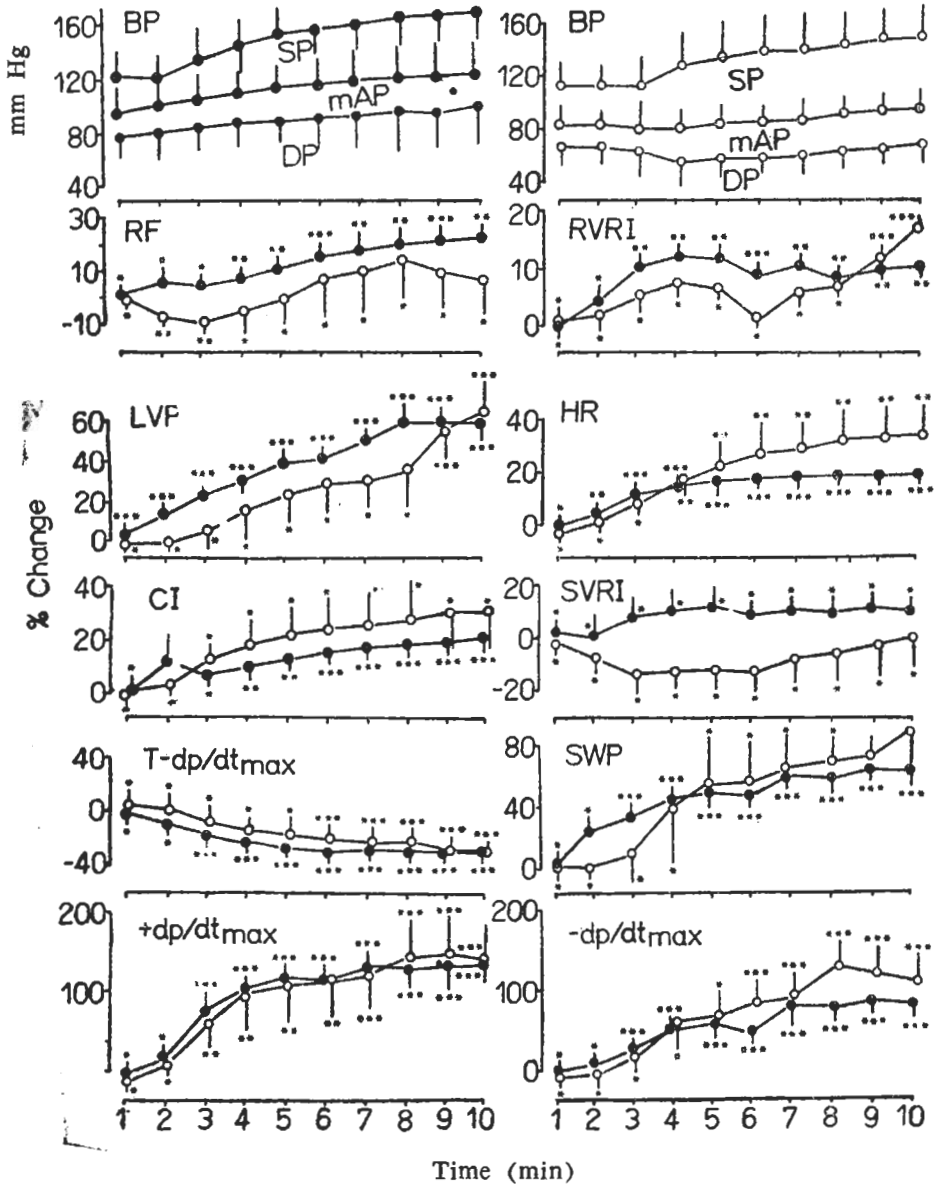


Fig 1. Effects of constant rate infusion of methyltyramine (MT) and dopamine (DA) on renal blood flow (RF) and systemic hemodynamics at a dose of 0.04 mg/kg/min, MT (●) 9 dogs, DA (○) 5 dogs, $\bar{x} \pm SD$, * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$

Tab 1. % Change from control in hemodynamic indices at constant rate infusion of *N*-methyltyramine 0.04 mg/kg/min) 5 or 10 min after phentolamine (PTLM 1 mg/kg iv) in 9 dogs, $\bar{x} \pm SD$, * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$ as compared with control

Indices	PTLM	N-methyltyramine	
		5 min after PTLM	10 min after PTLM
dp/dt _{max} (peak dp/dt)	22 ± 28**	55 ± 58**	47 ± 49***
-dp/dt _{max} (negative peak dp/dt)	1 ± 36*	40 ± 87*	42 ± 83*
T-dp/dt _{max} (time to dp/dt _{max})	-10 ± 21*	-19 ± 13***	-24 ± 14***
LVP(left ventricular pressure)	-7 ± 15*	2 ± 29*	7 ± 28*
LVEDP(left ventricular end diastolic pressure)	-12 ± 26*	-16 ± 22*	-7 ± 23*
HR(heart rate)	11 ± 11**	13 ± 13***	18 ± 12***
SP(systolic blood pressure)	-8 ± 8*	-2 ± 13*	2 ± 12*
DP (diastolic blood pressure)	-37 ± 25***	-50 ± 27***	-47 ± 30***
mAP(mean arterial blood pressure)	-24 ± 16***	-28 ± 18***	-24 ± 20***
LVWI(left ventricular work index)	-22 ± 18***	-31 ± 18***	-32 ± 22**
CI(cardiac index)	7 ± 17*	1 ± 16*	7 ± 18*
SVRI(systemic vascular resistance index)	-28 ± 19***	-27 ± 22***	-27 ± 21**
RF(renal blood flow)	-23 ± 14***	-24 ± 13***	-25 ± 11***
RVRI(renal vascular resistance index)	0.13 ± 18*	3 ± 28*	2 ± 26*

阻断 α 受体后 MT 和 DA 对 RF 及 RVRI 的影响 iv 酚妥拉明, mAP 下降 $24 \pm 16\%$ ($p < 0.01$), 舒张压(DP)下降明显大于收缩压(SP)的下降, RF 降低, 而 RVRI 无明显变化。2 min 后恒注 MT, RF 不见增加, 10 min 时和 α 阻断前比较仍减少 $24 \pm 11\%$ ($p < 0.01$), 而 RVRI 无明显变化(表 1), DA 的结果与 MT 基本相似。

低浓度灌注 MT 和 DA 对心功能和血流动力学的影 响 恒注 MT 期间, AP 逐渐上升, 心功能各指标明显增强, 心率增快。DA 则使血压先降后升, 对心功能各指标的影响与 MT 相似(图 1)。酚妥拉明后, mAP 降低, 此时恒注 MT, mAP 不见回升, 5 min 时还进一步降低, DP 下降最明显, SP 有所回升, 各项心功能指标的增强比未用酚妥拉明前均见减弱, SVRI 明显降低(表 1)。DA 的作用与 MT 基本相似, 不同的是 DP 下降幅度比 MT 要大, SVRI 明显降低, 同时 RVRI 也明显降低。

讨 论

低浓度灌注 MT, RF 随灌注时间逐渐增加, RVRI 升高, 这一结果与气泡流量计法⁽⁷⁾

相一致, RF 与 mAP 有着明显的平行关系, 单用 MT 时, 随着 mAP 升高, RF 稳定增加; 酚妥拉明后, mAP 降低, RF 亦平行地减少。前者 RF 增加显然并非由于肾血管收缩(此时肾血管处于收缩状态), 后者 RF 减少亦非由于肾血管扩张(此时肾血管处于扩张状态), 而均主要决定于肾灌注压。分析酚妥拉明前后 MT 对 SVRI 及 RVRI 的影响, 发现两者并无平行关系。如酚妥拉明前恒注 MT, SVRI 增高不明显, 而 RVRI 显著升高; 酚妥拉明后恒注 MT, SVRI 明显降低, 而 RVRI 却变化不明显, 说明肾血管床较之全身血管床对缩血管药敏感得多。单用 MT 时, 心脏因兴奋所建立的张力和 β 扩血管作用尚足以克服全身外周阻力的升高, 故 SVRI 变化不明显, 而以 α 受体分布为主的肾血管床, 虽然 RF 有所增加, 但 RVRI 仍见升高。酚妥拉明后恒注 MT, 其 α 受体缩血管作用被取消, 加上其 β 受体扩血管作用, 故 SVRI 明显降低, 但对肾血管床由于同样原因, 且因全身血压下降反射性兴奋交感神经, 肾内 β 受体激活诱导肾素释放⁽¹⁰⁾, 故 RVRI 并不相应地降低。

一次大剂量 iv MT 时⁽⁸⁾, CI, LVWI,

dp/dt_{max} 等指标显著增加,提示心功能明显增强,但同时 SVR 亦明显增高,表明由于一次高浓度 iv MT 的强烈外周 α 缩血管作用,使全身血管阻力增高,心脏后负荷明显增加。而在低浓度灌注时,心功能几个主要指标亦见明显增强,其中以 dp/dt_{max} 增强尤其显著,而 SVR 的增高却不显著,表明此时 MT 的心脏作用比之外周作用明显地占优势,从而使全身血流动力学情况得到一定改善,这些结果既为临床应用枳实注射液抗休克提供佐证,同时也说明,枳实注射液和其他强心缩血管药一样,适当控制低浓度比高浓度更能收到满意的疗效,而且还可避免高浓度所带来的一些不良后果。

无论动物实验或用于休克病人,MT 升压同时,尿量增加。本实验中,MT 主要通过心脏效应增加 RF,考虑是利尿作用的一个参与因素。恒流灌注肾血管使 RF 恒定,MT 仍有利尿作用,说明除了 RF 与利尿有关外,可能还通过其他机制,尚须进一步探讨。

参 考 文 献

- 1 湖南医学院附属第二医院内科教研组、湖南医学院药理教研组,枳实对心血管系统的药理作用(一)枳实的升压作用及原理的初步观察。(二)枳实对心、脑、肾及其它区域血流影响的初步观察。

- (三)枳实对心脏作用的初步观察,湖南医药杂志 1974; (1): 28, (2): 35, (3): 36
- 2 湖南医学院附属第二医院内科,枳实治疗 94 例休克病人的临床观察,中草药通讯 1978; (3): 25
- 3 湖南医学院附属第二医院儿科,中药枳实抢救感染性休克 35 例临床分析,同上 1977; (10): 34
- 4 湖南医药工业研究所四室、湖南医学院附属第二医院药剂科,枳实升压成份的化学研究简报,同上 1976; (5): 6
- 5 湖南医学院附属第二医院内科、湖南医药工业研究所、湖南医学院药理教研组、湖南医学院附属第二医院药剂科,枳实升压的药理研究,科学通报 1978; (1): 58
- 6 陈修、黄倩霞、周铁军、戴汉云,枳实及其升压有效成份与多巴胺、多巴酚丁胺对心脏功能及血流动力学的对比研究,药学报 1980; 15: 71
- 7 湖南医学院药理教研组、湖南医药工业研究所六室,枳实注射液升压成分 N-甲基酪胺的药理研究,中草药通讯 1978; (4): 29
- 8 陈修、刘立英、邓汉武、方云祥、叶雨文,枳实及其有效成分 N-甲基酪胺对心血管受体的药理研究,药学报 1981; 16: 253
- 9 郑明祺,抗休克药物,见:徐叔云、陈修、卞如濂,主编,临床药理学(上册),上海:科学技术出版社,1983: 312
- 10 Jackson EK, Hcrzer WA, Zimmerman JB, Oatea JA, Branch RA, Gerkens JF, Effects of indomethacin on beta adrenoreceptor-stimulation renin release in the dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1982; 222: 414

Acta Pharmacologica Sinica 1986 Jul, 7 (4): 325-329

Effects of constant rate infusion of low concentration of N-methyltyramine on renal blood flow and systemic hemodynamics in anesthetized dogs

SHEN Ying, GUO Zhao-gui, YE Yu-wen, TANG Xian-liang, YANG Fu-chen
(Dept Pharmacology, Hunan Medical College, Changsha 410008)

ABSTRACT Our experiments were performed to investigate the effect of N-methyltyramine (MT) on renal vasculature and systemic hemodynamics at constant rate

infusion of 0.04 mg/kg/min on 9 open-chest dogs in comparison with dopamine (DA) on 5 dogs before and after phentolamine (PTLM). Renal blood flow (RF)

was constantly measured with an electromagnetic flowmeter. Hemodynamic parameters and the first derivative of left ventricular pressure (dp/dt) were recorded with an 8-channel polygraph. MT 0.04 mg/kg/min infused iv increased RBF by $21 \pm 22\%$ ($p < 0.05$) at 10 min, renal vascular resistance index (RVRI) by $11 \pm 9\%$ ($p < 0.05$), mean arterial pressure (mAP) by $34 \pm 20\%$ ($p < 0.01$). The % increase of systolic pressure (SP) is greater than that of diastolic pressure (DP). All cardiac function indices were enhanced. Systemic vascular resistance (SVR) and systemic vascular resistance index (SVRI) increased slightly ($10 \pm 17\%$, $p > 0.05$). These results were different from that obtained by a single iv bolus of MT 0.25 mg/kg which markedly increased peripheral resistance by its intensive vasoconstrictive action, so as mAP, RVRI and SVRI. This fact suggests that the cardiac inotropic action of MT at 0.04 mg/kg/min infusion is predominant over

its peripheral vasoconstrictive action and enables the heart to develop enough tension to overcome the peripheral resistance so as to issue an increase of RBF without significant change in SVR and SVRI. After PTLM (1 mg/kg), infusion of MT caused a further decrease of DP with a slight increase of SP due to its β action (mainly in the vessels of skeletal muscles) after blockade by PTLM. RBF decreased parallelly as the perfusion pressure decreased. SVR and SVRI decreased, but the RVRI did not decrease accordingly. This fact indicates that the α receptors-prevalent renal vascular bed, much differed from other vascular beds such as that of skeletal muscles, is highly sensitive to α receptor agonists. The results on DA were essentially similar to those of MT.

KEY WORDS N-methyltyramine; intravenous infusions; renal blood flow; hemodynamics; phentolamine