

粉防己碱对清醒大鼠血液动力学的影响

胡国新¹、胡燕、方达超、江明性 (同济医科大学药理教研室, 汉口 430033)

摘要 给清醒大鼠 iv 粉防己碱(Tet) 15 mg/kg 后, 其 $\pm dp/dt_{max}$, $(dP/dt)P^{-1}$, LVSP 及 SAP, DAP, MAP 都下降。给药后 5 min 内左室收缩性能的下降与血压的下降一致。给药 5 min 后, 血压下降程度比心室收缩性能下降为大。LVEDP 在给药后随心肌收缩性能指标的下降而上升。以上结果提示 Tet 所致的早期降压效应中, 左室收缩性能的抑制占重要地位。

关键词 粉防己碱; 血液动力学; 钙通道阻滞剂; 清醒大鼠

粉防己碱(tetrandrine, Tet)近年来经过动物实验证明, 它与维拉帕米(verapamil)相似, 有钙拮抗作用⁽¹⁾。然对其心血管药理作用均系在麻醉动物进行, 而麻醉可影响心脏功能和中枢神经的调节机理。为了避免这些因素的影响, 本文采用了清醒大鼠实验来观察 Tet 对血液动力学的作用。

方 法

Wistar 种♂大鼠($446 \pm SD 60$ g, n=7), ip 戊巴比妥钠 35 mg/kg 麻醉。先向右股动、静脉及左心室引入 PE 50 导管, 导管内充满肝素(20 IU/ml)。三根导管分别缝扎固定于导管入血管口处附近肌肉后, 其另一端经皮下从颈

部背侧偏右皮肤切口处引出并缝扎于皮肤上。

麻醉苏醒后 16 h 开始进行实验。四肢皮下插入针形电极。左心室导管及右股动脉导管经 MPU-0.5 型压力换能器 输入 RM-6000 型八道生理记录仪及 SBR-1 型双线示波器同步记录: ECG II 导程、左室压(LVP)、左室压最大变化速率($\pm dp/dt_{max}$)、左室压变化速率-压力变化比率($dP/dt)P^{-1}$ 、左室舒张末期压(LVEDP)、收缩压(SAP)、舒张压(DAP)、平均动脉压(MAP)、心率(HR)、心肌力-速向量环(LVP-(dP/dt)P⁻¹loop)。

以上各项指标稳定 30 min 后, 从右股静脉导管注入 Tet 15 mg/kg(30 s 内注毕)。给药后连续描记以上各项指标并在 10 s, 30 s, 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30 min 时作快纸速(100 mm/s)描记 2 个呼吸周期以上, 记取呼气末心动周期值, 以给药前的数值作为对照, 与给药后不同时间的数值进行 t 测验。

结 果

清醒大鼠血液动力学指标正常值 清醒大鼠的 LVSP = 21.5 ± 2.8 kPa, $\pm dp/dt_{max} = 890 \pm 140$ kPa/s, $-dp/dt_{max} = 730 \pm 148$ kPa/s, $(dP/dt)P^{-1} = 299 \pm 16$ s⁻¹, LVEDP = -0.16 ± 0.37 kPa, SAP = 18.4 ± 1.7 kPa,

Tab 1. Haemodynamic effects of tetrandrine (15 mg/kg iv) on conscious ♂ Wistar rats. n=7, $\bar{x} \pm SD$. *p>0.05, **p<0.05, ***p<0.01.

	Control	10 s	30 s	1 min	2 min	5 min	10 min	20 min	30 min
LVSP kPa	21.5±2.8	15.9±1.5***	15.5±2.7***	12.1±2.0***	13.7±2.0***	16.7±2.0***	18.5±2.0***	19.6±2.1**	20.0±2.1*
+dp/dt _{max} kPa/s	893±140	541±88***	545±113***	345±95***	443±124***	612±153***	745±121***	792±101***	827±123***
-dp/dt _{max} kPa/s	733±148	345±88***	401±119***	272±67***	332±59***	472±139***	573±129***	625±108***	656±121*
(dP/dt)P ⁻¹ s ⁻¹	299±16	185±34***	198±34***	143±30***	166±47***	212±34***	257±30***	275±19***	278±19***
LVEDP kPa	-0.16±0.37	0.74±0.43***	0.89±0.47***	1.43±0.72***	0.93±0.69***	0.97±1.44*	0.35±0.27*	-0.31±0.43*	-0.27±0.29*
SAP kPa	18.4±1.7	11.6±1.3***	14.3±3.1***	9.9±1.9***	11.6±1.5***	14.4±2.5***	15.2±2.5***	16.0±2.1***	16.5±2.1***
DAP kPa	12.3±2.3	6.1±0.9***	8.4±2.3***	5.6±1.2***	6.8±1.6***	8.4±1.6***	9.1±1.6***	9.6±1.6***	9.9±1.3***
MAP kPa	15.1±2.7	8.7±0.93***	11.3±2.3***	7.9±1.3***	9.3±1.3***	11.3±1.9***	11.9±1.6***	12.5±1.6***	13.1±1.5***
HR bpm	434±63	191±20***	402±78*	419±63*	415±66*	411±50*	395±54***	397±56***	401±55***

DAP = 12.3±2.3 kPa, MAP = 15.1±2.7 kPa,
HR = 434±63 bpm(n=20).

Tet (15 mg/kg iv) 对清醒大鼠 血液动力学的影响 见(表1)

1. LVSP, $\pm dp/dt_{max}$, $(dP/dt)P^{-1}$ 等立即急剧下降。10 s 后 LVSP, $+dp/dt_{max}$ 基本维持在原下降水平, 其余指标则稍有回升。30 s 后又下降至最低点, 分别以用药前数值的%计 LVSP 降为 58%, $+dp/dt_{max}$ 降为 45%, $-dp/dt_{max}$ 为 38%, $(dP/dt)P^{-1}$ 为 47%。以后虽随时间延长逐渐回升, 但直至 30 min 时仍未完全恢复至原水平。 $+dp/dt_{max}$ 在给药后 2 min 以前下降幅度较 $-dp/dt_{max}$ 稍小($p>0.05$), 而与 $(dP/dt)P^{-1}$ 的下降程度相近。

2. SAP, DAP, MAP 都立即下降。给药后至 5 min 下降程度与上述四项心肌收缩性能指标相近, 10 min 后 SAP, DAP, MAP 下降的相对程度则比前四项指标为大($-dp/dt_{max}$ 除外)从 SAP 和 DAP 下降的绝对值来看, 5 min 前 SAP 下降(4 至 8.5 kPa)略大于 DAP 的下降(3.9 至 6.7 kPa), 在 10 min 以后 DAP 的下降就等于或略大于 SAP 的下降。但总的说, DAP 下降的%均大于 SAP 下降的%。给药后 1-2 min 时脉压差略有减低, 其余时间则与给药前无明显差异。这与左室功能降低是一致的。

3. LVEDP 显著升高。5 min 以后开始下降, 10-30 min 时降至略低于给药前水平($p>0.05$)。

4. HR 立即急剧下降至原来心率的 44%, 随即迅速回升, 在 30 s 时接近给药前水平。5 min 后又有所下降, 10 min 后下降显著($p<0.05$)。

5. LVP- $(dP/dt)P^{-1}$ loop 明显缩小。以 1 min 为最明显, 以后逐渐变大, 与 LVP 及 $(dP/dt)P^{-1}$ 的变化基本一致, 如图 1 所示。

大剂量 Tet iv 引起心脏停搏时的表现

Tet 40 mg/kg iv 后 LVSP, SAP, DAP, MAP, $\pm dp/dt_{max}$, $(dP/dt)P^{-1}$, HR 均急剧下降, 但

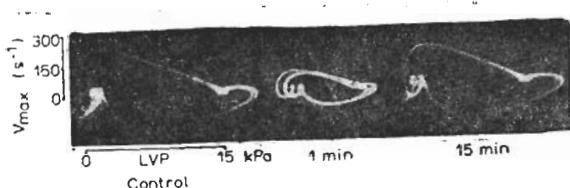


Fig 1. LVP- $(dP/dt)P^{-1}$ loop of rat after iv tetrandrine 15 mg/kg.

心电图除可见 P 波降低外, QRS 波群未见明显改变, 即使在大鼠临终前, LVSP, SAP, DAP, MAP 等上述各指标值均趋近于 0 时, R 波仍保留不变, 幅度也未减小, 并继续维持约 3 min。表明心肌电-机械活动的脱耦联。

讨 论

清醒大鼠的血液动力学研究国内尚无报道。国外⁽²⁾用氟烷麻醉作实验前处理, 6 h 后, 大鼠处于清醒状态时测得血液动力学各项指标值。本实验所得结果除 LVEDP 较低(1.1 kPa)外, 其它数据均与之相近。说明本实验方法是可行的。

实验中 iv Tet 10 s 后, 在 HR 降至最低时, $\pm dp/dt_{max}$ 及 $(dP/dt)P^{-1}$ 的下降较 LVSP 的下降更为明显, 30 s 后 HR 回升时, $\pm dp/dt_{max}$ 及 $(dP/dt)P^{-1}$ 亦有所回升, 而 LVSP 却一直下降, 表明 $\pm dp/dt_{max}$, $(dP/dt)P^{-1}$ 与 HR 呈正相关, 而 LVSP 与 HR 无相关性。但在本实验中 $\pm dp/dt_{max}$ 和 $(dP/dt)P^{-1}$ 的变化较 HR 的变化更为灵敏。iv Tet 后 30 s-5 min 内, HR 与给药前并无显著差异, 而 $\pm dp/dt_{max}$ 及 $(dP/dt)P^{-1}$ 均已明显下降, 表明心肌收缩和舒张功能较 HR 早受抑制, 且 $-dp/dt_{max}$ 下降比 $+dp/dt_{max}$ 下降更为明显, 表明舒张功能受抑制更甚。

在实验全过程中, 给药后 5 min 内, $\pm dp/dt_{max}$, $(dP/dt)P^{-1}$, LVSP 与 BP 的下降较为接近。而 5 min 后 BP 的下降较前四项指标下降更为明显($-dp/dt_{max}$ 除外)以上结果提示: 给 Tet 之初 5 min 内, 降压除有心率因素

参予外, 主要是由心脏收缩性能减弱所致。另外, 这时 LVEDP 的增高与脉压差下降均符合这一看法。对心肌收缩性能的抑制也可以从 $LVP-(dP/dt)P^{-1}$ loop 的缩小中得到说明。

给 Tet 5 min 以后, LVEDP 降低, 心肌收缩性能指标有所恢复, 而此时 BP 仍然下降表明持续的降压效应可能与外周阻力下降有关。当然静脉舒张回心血量减少也可导致 LVEDP 的下降。

Tet 对清醒大鼠 HR 的影响与麻醉犬⁽³⁾有较大的差异。前者在给药后即刻(10 s)HR 下降最明显但 30 s 时迅即出现反射性加快, HR 回升并接近于给药前水平。5 min 以后才又缓慢而持久降低。而麻醉犬的 HR 无此回升过程, 仅表现为持续的 HR 减慢。其原因可能在于清醒大鼠的机体反射调节功能较为完善, 而麻醉犬的反射调节功能有所降低。

Tet 对大鼠心电图的影响已有报道⁽⁴⁾。本实验中用大剂量 Tet 当其它各项指标趋近于 0 时, 心电 R 波仍然存在且幅度未变。这与 Tet 在豚鼠乳头肌实验所见的作用⁽⁵⁾一样, 再次说明 Tet 能使兴奋-收缩脱耦联, 即兴奋活动存在而收缩活动已消失。这也是钙拮抗剂的典型作用之一。

参 考 文 献

- 1 方达超、江明性。粉防己碱抗钙作用的研究。中华医学杂志 1983; 63 : 771
- 2 Flaim SF, Nellis SH, Toggart EJ, Drexler H, Kanda K, Newman ED. Multiple simultaneous determinations of hemodynamics and flow distribution in conscious rat. J Pharmacol Methods 1984; 11 : 1
- 3 曾繁典、方达超、冷大毛、吕富华。汉防己甲素对左心室功能及外周血管的影响。药学学报 1982; 17 : 561
- 4 姚伟星、曲玲、方达超、江明性。大鼠正常心电图及汉防己甲素对大鼠心电图的影响。武汉医学院学报 1981; 10 : 47
- 5 宗贤刚、金满文、夏国瑾、方达超、江明性。粉防己碱对豚鼠心乳头肌动作电位和收缩力的影响。中国药理学报 1983; 4 : 258

Haemodynamic effects of tetrandrine on conscious rats

HU Guo-Xin, HU Yan, FANG Da-Chao, JIANG Ming-Xing

(Dept Pharmacology, Tongji Medical University, Hankou 430033)

ABSTRACT Haemodynamic study of tetrandrine (Tet) in conscious rats showed that 15 mg/kg iv lowered the blood pressure (BP), LVSP, $\pm dp/dt_{max}$, and $(dP/dt) P^{-1}$. The degrees of diminutions were nearly equal to that of BP during the initial period, while the LVEDP was elevated. But all these parameters (except $-dp/dt_{max}$) recovered gradually and earlier than BP, and the LVEDP decreased to a level slightly lower than that of its control. These results indicate that the hypotensive action of Tet is mainly due to its inhibition of cardiac contractility at the early period,

while in the later stage due to vasodilation.

The HR was slowed down abruptly followed by a reflex acceleration and then a gradual but sustained decrease in HR supervened with iv Tet.

When large dose (40 mg/kg) of Tet iv caused a cardiac standstill with the R wave of ECG persisted for a few minutes; i. e., an excitation-contraction decoupling occurred as that found in isolated myocardial preparation with verapamil and Tet.

KEY WORDS tetrandrine; haemodynamics; calcium channel blockers; conscious rats