

功能有一定改变,阿司匹林使此种改变更加明显。目前尚未见这方面的报告,其意义尚待探讨。

5-HT 是一个强的血管收缩剂,脑血管对 5-HT 更为敏感。本工作观察到阿司匹林组兔肺动脉环对 5-HT 的反应加强,这可能与阿司匹林抑制血小板释放 5-HT,使血中 5-HT 含量减少,5-HT 受体数目增加有关,本工作由于生物样品材料的限制未能进行 5-HT 受体数的测定,也未观察脑血管对 5-HT 的反应。这些都有待研究。

REFERENCES

- 1 Brodde O-E, Prywarra A, Daul A, Anlauf M, Bock KD. Correlation between lymphocyte β_2 -adrenoceptor density and mean arterial blood pressure: elevated β -adrenoceptors in essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1984; 6 : 678
- 2 Limas C, Limas CJ. Reduced number of β -adrenoceptors in the myocardium of spontaneously hypertensive rats. *Biochem Biophys Res Commun* 1978; 83 : 710
- 3 Woodcock EA, Johnston CI. Changes in tissue alpha- and beta- adrenoceptors in renal hypertension in the rat. *Hypertension* 1980; 2 : 156
- 4 Karliner JS, Barnes P, Brown M, Dollery C. Chronic heart failure in the guinea pig increases cardiac α_1 - and β -adrenoceptors. *Eur J Pharmacol* 1980; 67 : 115
- 5 Aarons RD, Molinoff PB. Changes in the density of beta-adrenergic receptors in rat lymphocytes, heart and lung after chronic treatment with propranolol. *J Pharmacol Exp Ther* 1982; 221 : 439
- 6 Glaubiger G, Lefkowitz RJ. Elevated beta-adrenergic receptor number after chronic propranolol treatment. *Biochem Biophys Res Commun* 1977; 78 : 720
- 7 Glaubiger G, Tsai BS, Lefkowitz RJ, Weiss B, Johnson EM. Chronic guanethidine treatment increases cardiac β -adrenoceptors. *Nature* 1978; 273 : 240
- 8 Feng YP, Gao H, Zeng GY. Effect of higenamine on α -adrenoceptors. *Acta Pharmacol Sin* 1986; 7 : 208
- 9 Sun YD, Feng YP, Zeng GY. Radioligand binding assay of β -adrenoceptor on duck erythrocyte membranes. *Acta Pharm Sin* 1985; 20 : 405
- 10 Feng YP, Zeng GY. Molecular properties, physiological regulation and clinical implications of adrenoceptors. *Prog Physiol Sci* 1982; 13 : 243

中国药理学报 *Acta Pharmacologica Sinica* 1990 Jan; 11 (1) : 21-25

α 肾上腺素受体激动剂对大鼠心功能及血压的影响¹

李 莉、钱家庆 (同济医科大学药理教研室, 汉口 430030, 中国)

Effects of α -adrenoceptor agonists on cardiac function and blood pressure in rats

LI Qian, QIAN Jia-Qing (Department of Pharmacology, Tongji Medical University, Hankou 430030, China)

ABSTRACT In rat working hearts, α_1 -adrenoceptor agonist phenylephrine increased LVP, $\pm dP/dt_{max}$, ABF and HR in the presence of proprano-

lol. But α_2 -adrenoceptor agonist B-HT 920 was ineffective. The changes induced by phenylephrine were antagonized by prazosin. In normotensive pithed rats, iv methoxamine dose-dependently increased LVP, $\pm dP/dt_{max}$, LVEDP, SAP and DAP. The changes in haemodynamics elicited by iv methoxamine were also antagonized by pretreatment with prazosin, and were attenuated by nifedipine (1 mg/kg, ia). In these two experiments, the increase in HR developed more slowly. The results suggest that postjunctional α_1 -adrenoceptors, which exist in rat myocardium, produce a positive inotropic effect, which is possibly dependent on influx of extra-

Received 1988 Oct 31 Accepted 1989 Jul 25

¹Project supported by National Natural Science Foundation of China No 85-320

cellular calcium. Postjunctional α_2 -adrenoceptors-mediated effects were not found in rat myocardium in our functional studies.

KEY WORDS adrenergic α receptor agonists; phenylephrine; methoxamine; prazosin; heart function tests; blood pressure

摘要 在大鼠离体工作心脏, 去氧肾上腺素(Phen)在普萘洛尔(Pro)存在时, 增加左室压(LVP)、左室压变化速率峰值($\pm dP/dt_{max}$)、主动脉流量(ABF)和心率(HR)。上述作用可被哌唑嗪(Pra)拮抗; B-HT 920 无此效应。在毁脊髓大鼠, iv 甲氧明(Meth)升高 LVP, $\pm dP/dt_{max}$, 左室舒张末压(LVEDP)和 HR, 该作用也可被 Pra 拮抗, 还可被硝苯啶(Nif) 1 mg/kg ia 拮抗。

关键词 肾上腺素 α 受体激动剂; 去氧肾上腺素; 甲氧明; 哌唑嗪; 心脏功能试验; 血压

血管平滑肌上存在突触后 α_1 和 α_2 肾上腺素受体⁽¹⁾, 两者均介导升压反应。在毁脊髓大鼠上曾探讨升压反应对细胞外钙的依赖性, α_2 受体的升压效应明显依赖细胞外钙⁽²⁾, 而 α_1 受体的报道^(3,4) 结果不一。在多种哺乳动物心脏上也存在突触后 α_1 受体⁽⁵⁻⁷⁾, 激动心肌 α_1 受体产生正性肌力作用, 但对心率的影响⁽⁸⁻¹⁰⁾ 说法不一, 本实验在大鼠离体工作心脏上观察 α_1 及 α_2 受体激动剂对心功能及心率的影响, 并在毁脊髓大鼠标本上观察钙通道阻滞剂(CEBs) Nif 和钙通道促进剂(calcium entry promoter) Bay k 8644 对 α_1 受体介导的心功能及血压变化的影响。

MATERIALS AND METHODS

大鼠离体工作心脏实验 Wistar 大鼠 32 只, ♀♂ 兼用, 体重 $250 \pm SD 23$ g, 20% 乌拉坦 1 g/kg ip 麻醉, 仰卧开胸, 剪开心包, 分离主动脉根部, 插管灌流含营养成分的 Tris-HCl 缓冲液 7 ml/min, 剪开肺动脉根部, 结扎双侧肺根部血管, 游离心脏, 左心耳中间剪开插管作荷包缝合。将主动脉套管取下迅速移

入 37℃ 的装置, 逆行灌流 5-10 min 后顺行灌流, 前负荷 0.93 kPa, 后负荷 8 kPa, 平衡 15 min 后开始给予 α 受体激动剂或 α , β 受体阻断剂, 15 min 后再给予 α 受体激动剂, LVP, $\pm dP/dt_{max}$, LVEDP 和 HR 均由左心室插管联压力换能器输入八道生理记录仪(日本 NIHON KONDEN 厂 RM-6000 型), 冠状动脉流量(CBF)和 ABF 则分别由收集右心和左心流出液量获得。

灌流液组成 (mmol/L): glucose 10.1, 丙酮酸 1.8, Tris 10, NaCl 136.9, KCl 5.4, CaCl₂ 1.8, MgCl₂·6 H₂O 1.06, 通入纯 O₂, pH 7.2-7.4。

毁脊髓大鼠实验 Wistar 种大鼠 76 只, ♀♂ 兼用, 体重 $350 \pm SD 23$ g, 乙醚麻醉, 气管插管, 用直径为 2 mm 的钢棒经眼窝捣毁脊髓, 立即接 DH-140 型动物人工呼吸机行正压呼吸, 通入空气 1 ml/(g·min), 右颈外静脉插管给予肝素 1000 IU/kg 抗凝, 分离左右颈总动脉, 切断双侧心交感及迷走神经, 经右颈总动脉插管至左心室, 联压力换能器, 经左颈总动脉插管联血压换能器, 均与八道生理记录仪联结, 记录 LVP, $\pm dP/dt_{max}$, LVEDP, HR, 收缩压(SAP)和舒张压(DAP), 同步记录 II 导联心电图。稳定后颈外静脉 iv 生理盐水(NS) 1 ml/kg 或 α , β 受体阻滞剂, 给药容量 1 ml/kg。15 min 后以 DAP 为指标作 α_1 受体激动剂 Meth 的量-效反应曲线, 在给予最大剂量后持续观察 HR 的变化达峰值。Nif 和 Bay k 8644 则由动脉给予(2 ml/kg, 3 min 给完), 以避免它们对心脏的直接毒性。每只大鼠仅作一条量-效曲线。

实验结果以 $\bar{x} \pm SD$ 表示, 作 t 检验。

药品 盐酸甲氧明(methoxamine, Meth, 武汉制药厂), 盐酸去氧肾上腺素(phenylephrine, Phen, 西德 Serva 药厂), B-HT 920(西德 Boehringer Ingelheim KG 厂), 盐酸哌唑嗪(prazosin, Pra, 北京制药工业研究所), 普萘洛尔针剂(propranolol, Pro, 北京制药厂),

硝苯啶(nifedipine, Nif, 湖北医药工业研究所), Bay k 8644(西德 Bayer 药厂), Pra 溶于 5%葡萄糖液, Nif 和 Bay k 8644 溶于 969 g polyethylene-glycol 400, 60 g glycerine 和 100 g water 组成的溶剂(vehicle)中, 其余药物以 NS 或双蒸馏水溶解。

RESULTS

大鼠离体工作心脏实验 大鼠心脏各项观察指标值在 1 h 内变化无显著差异, 用 Pra 0.1 μmol/L 和 Pro 0.1 μmol/L 灌流心脏 15 min 对初始值无明显影响(Tab 1)。

Tab 1. Cardiac functions in rat working hearts 15 min after administration of propranolol(Pro) 0.1 μmol/L or Pro 0.1 μmol/L+prazosin(Pra) 0.1 μmol/L. $\bar{x} \pm SD$, * $P > 0.05$ vs control.

Groups	Control (n=18)	Pro (n=20)	Pro+Pra (n=6)
LVP(kPa)	11.6±1.4	11.3±1.7*	11.1±0.8*
+dP/dt _{max} (kPa/s)	294±75	327±102*	261±31*
-dP/dt _{max} (kPa/s)	112±28	145±74*	122±20*
LVEDP(kPa)	1.0±0.7	0.9±0.4*	0.8±0.2*
HR(bpm)	195±59	208±31*	202±19*
ABF(ml/min)	17±9	17±12*	9±4*
CBF(ml/min)	16±9	14±6*	11±5*

Note, LVP = left ventricular pressure, $\pm dP/dt_{max}$ = maximal rate of change of left ventricular pressure, LVEDP = left ventricular end-diastolic pressure, HR = heart rate, ABF = aorta blood flow, CBF = coronary blood flow.

从 Phen 100 μmol/L 在 Pro 0.1 μmol/L 存在下作用于工作心脏的时-效关系曲线可见, Phen 提高 LVP, $\pm dP/dt_{max}$ 和 ABF($P < 0.05$), HR 增加 12%, 但达峰值时间较慢, LVEDP 和 CBF 稍降($P > 0.05$)(Fig 1)。

Phen 10-100 μmol/L 对大鼠工作心脏作用的量-效关系如 Fig 1. Phen 依剂量地提高 LVP, $\pm dP/dt_{max}$, ABF 和 HR, 降低 LVEDP 和 CBF, Pra 0.1 μmol/L 能拮抗 Phen 30 μmol/L 的上述作用, 但不能翻转降低 CBF 的

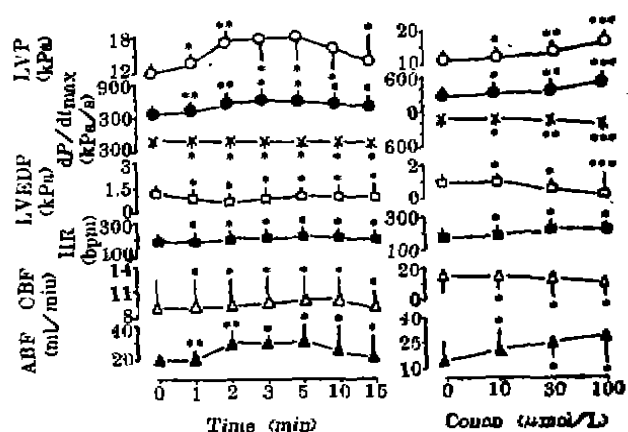


Fig 1. Effects of phenylephrine (Phen) on cardiac functions in the presence of Pro 0.1 μmol/L in rat working hearts. n=4, $\bar{x} \pm SD$. * $P > 0.05$. ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$ vs control.

作用(Fig 2)。

在相同条件下, 先以 Pra 0.1 μmol/L 和 Pro 0.1 μmol/L 灌流心脏 15 min, α₂ 受体激动剂 B-HT 920 10-100 μmol/L 对所观察指标无明显影响。

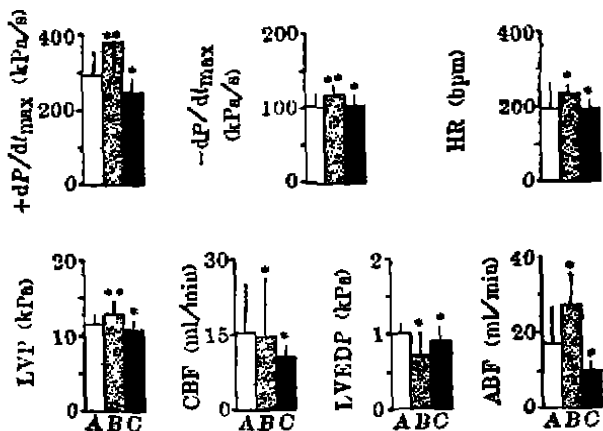


Fig 2. Effects of Phen 30 μmol/L on cardiac functions in rat working hearts. B) Phen 30 μmol/L+Pro 0.1 μmol/L, C) Phen 30 μmol/L+Pro 0.1 μmol/L+Pra 0.1 μmol/L. n=4, $\bar{x} \pm SD$. * $P > 0.05$, ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$ vs control (A).

致脊髓大鼠实验 该模型维持 2 h 观察的血流动力学指标无明显变化, 其正常值及预先用 saline 1 ml/kg iv, vehicle 2 ml/kg ia,

Tab 2. Haemodynamics in pithed rats 15 min after iv saline, Pra 0.1 mg/kg, and ia vehicle, nifedipine (Nif, 0.3 and 1 mg/kg) or Bay k 8644 1 mg/kg. $\bar{x} \pm SD$. * $P > 0.05$, ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$ Pra vs saline, Nif and Bay K 8644 vs vehicle.

	Control (n=28)	Saline (n=9)	Vehicle (n=7)	Pra (n=6)	Nif 0.3 (n=4)	Nif 1 (n=5)	Bay-k 8644 (n=7)
LVP(kPa)	10.8±1.7	11.9±1.0	11.5±1.0	10.7±1.1*	11.3±1.4*	9.9±0.5***	14.2±0.8***
+dP/dt _{max} (kPa/s)	366±68	496±92	385±71	422±104*	420±68*	315±47***	520±129*
-dP/dt _{max} (kPa/s)	284±56	320±34	310±58	287±29*	323±58*	251±48***	337±47*
LVEDP(kPa)	-0.6±0.6	-0.5±0.3	-0.6±0.3	-0.5±0.3*	-0.8±0.3*	-0.7±0.3*	-0.7±0.3*
SAP(kPa)	6.6±1.3	8.6±1.7	7.5±0.8	7.2±1.5*	7.9±0.6*	5.6±0.7***	7.9±1.0*
DAP(kPa)	4.8±0.8	4.8±0.7	4.5±0.5	4.2±0.7*	3.7±0.4**	3.2±0.4***	5.9±0.9**
HR(bpm)	303±36	309±36	283±37	297±30*	242±31***	256±23***	327±39*

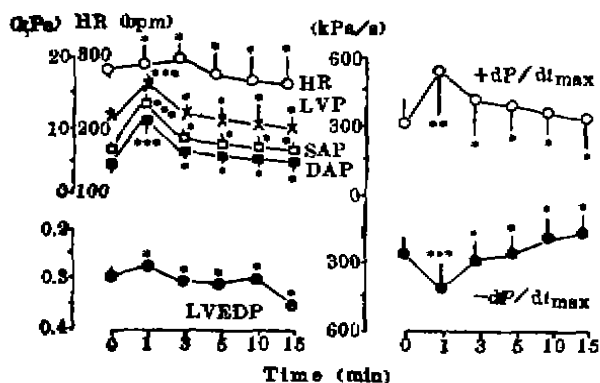


Fig 3. LVP, $\pm dP/dt_{max}$, LVEDP, SAP, DA and HR after iv methoxamine 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ to pithed normotensive rats. $n=6$, $\bar{x} \pm SD$. * $P > 0.05$, ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$ vs control.

Nif 0.3-1 mg/kg ia, Bay k 8644 1 mg/kg ia and Pra 0.1 mg/kg iv 对初始值的影响见 Tab 2.

如 Fig 3 所示, Meth 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 在升高血压同时, 提高 LVP, $\pm dP/dt_{max}$, LVEDP, HR 的增加出现较缓慢。

由 Fig 4 可见, Meth 30-300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ iv 可依剂量地提高 LVP, $\pm dP/dt_{max}$, LVEDP, SAP 和 DAP. 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ iv 加快 HR 43 bpm ($P < 0.01$). Meth 的上述作用为预先 15 min iv Pra 0.1mg/kg 阻断, 预先 15 min iv Pra, Meth 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 加快 HR 15 bpm ($P < 0.05$), 与盐水组比较 $P < 0.05$. 小剂量 Nif(0.3 mg/kg) ia 预处理标本, 稍能减弱 Meth 对血流动力学的影响; 较大剂量 Nif(1 mg/kg) ia 则能

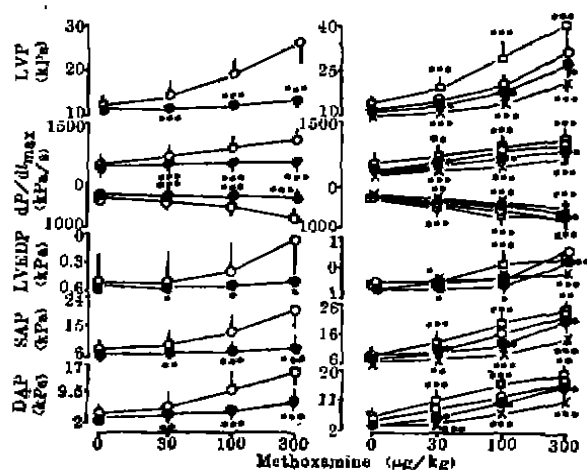


Fig 4. Haemodynamic effects of methoxamine in pithed rats 15 min after administration of saline (\circ) or Pra 0.1 mg/kg (\bullet) iv(left) and vehicle (\circ), Nif 0.3 mg/kg(\bullet) ia, Nif 1 mg/kg (\times) ia or Bay k 8644 1 mg/kg (\square) ia (right). $n=4-7$, $\bar{x} \pm SD$. * $P > 0.05$, ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$ vs vehicle.

明显减弱 Meth 提高 LVP, $\pm dP/dt_{max}$, LVEDP, SAP 和 DAP 的效应; 预先 15 min ia Bay k 8644 1 mg/kg 对 Meth 的升压和提高 LVP 有增强作用。

DISCUSSION

大鼠离体工作心脏标本可排除负荷因素对心功能的影响。Phen 在 β 受体阻断剂 Pro 存在时, 主要激动 α_1 受体。大鼠离体工作心脏的实验结果证明心肌突触后 α_1 受体的存在而未能证实有功能性突触后 α_2 受体。

在毁脊髓大鼠标本上, α_1 受体激动剂 Meth 引起的 SAP 和 DAP 升高及其与 Nif 和 Bay k 8644 的关系与文献⁽⁸⁾报道一致; 本文实验中 Meth 依剂量提高 LVP, $\pm dP/dt_{max}$ 和 LVEDP 与血压变化在时间上具有同步性, 因大鼠脊髓已毁损, 心脏交感和迷走神经已切断, 因此可认为 Meth 的上述作用是直接与心脏 α_1 受体结合而发挥作用的。Meth 加强心肌收缩性的作用被大剂量的 Nif 1 mg/kg 拮抗, 被 Bay k 8644 1 mg/kg 增强的关系, 可能反映了 α_1 受体介导的正性肌力作用对细胞外钙内流有一定依赖性。

在毁脊髓大鼠实验中, Meth 加快 HR 的结果与文献⁽¹¹⁾所报道的结果相近, 本文结果还显示, HR 加快出现慢于血压和心肌收缩性的变化, 故推测 HR 变化机理可能不同于血管平滑肌和心肌突触后 α_1 受体介导的收缩机理。

冠状动脉平滑肌 α 受体的分布与功能较复杂, 本文在大鼠离体工作心脏标本上见 Phen 依剂量地减少 CBF, 但差异不显著, 也不被 Pra 拮抗, α 受体在冠状动脉上的作用尚待进一步研究, 但已有人报道在缺血和复灌所致心律失常中, α_1 受体兴奋引起冠脉收缩乃至痉挛可能是心律失常发生的原因之一⁽¹²⁾。

综上所述, 大鼠血管平滑肌和心肌上均存在功能性突触后 α_1 受体, 分别介导升压及正性肌力效应, 对胞外钙有一定依赖性; 大鼠心脏 α_1 受体尚可能介导正性频率作用, 但机理更复杂。本文不能证明大鼠心肌功能性突触后 α_1 受体的存在。

REFERENCES

- 1 McGrath JC. Evidence for more than one type of postjunctional α -adrenoceptor. *Biochem Pharmacol* 1982; 31 : 467
- 2 Wilffert B, Van Heiningen PNM, Mathy MJ; et al. Interactions between the putative calcium entry promoter Bay k 8644 and pres-

- or responses produced by α_1 - and α_2 -adrenoceptor agonists in the pithed normotensive rat. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1984; 328 : 76
- 3 Timmermans PBMWM, Mathy MJ, Wilffert B, et al. Differential effect of calcium entry blockers on α_1 -adrenoceptor-mediated vasoconstriction in vivo. *Ibid* 1983; 324 : 239
- 4 Ruffolo RR Jr, Morgan EL, Messick K. Possible relationship between receptor reserve and the differential antagonism of α_1 - and α_2 -adrenoceptor-mediated pressor responses by calcium channel antagonists in the pithed rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1984; 230 : 587
- 5 Wagner J, Brodde O-E. On the presence and distribution of α -adrenoceptors in the heart of various mammalian species. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1978; 302 : 239
- 6 Hu JR, Qian JQ. Effects of selective α_1 - and α_2 -adrenoceptor agonists on the physiologic properties of rat left atria. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10 (Suppl 12) : S248
- 7 Cheng JH, Zong XG, Qian JQ. Effects of α_1 - and α_2 -adrenoceptor agonists on action potential and force of contraction in rabbit papillary muscle. *Chin J Pharmacol Toxicol* 1988; 2 : 81
- 8 Tung L-H, Rand MJ, Louis WJ. Calcium antagonists inhibit positive chronotropic responses to α_1 -adrenoceptor activation in rat isolated atria. *Eur J Pharmacol* 1987; 133 : 177
- 9 Borgdorff P, Verlato G, Cevese A. Cardiac α_1 -adrenoceptors are not involved in heart rate control of the anaesthetized dog. *Pflügers Arch* 1987; 410 : 495
- 10 Dukes ID, Vaughan Williams EM. Noradrenaline-induced bradycardia in isolated rabbit sinus node is due to α_1 -adrenoceptor stimulation. *J Physiol (Lond)* 1984; 351 : 44 P
- 11 Tung LH, Rand MJ, Drummer OH, Louis WJ. Positive chronotropic responses produced by α_1 -adrenoceptors in the pithed rat. *J Auton Pharmacol* 1982; 2 : 217
- 12 Sheridan DJ, Penkoske PA, Sobel BE, Corr PB. Alpha adrenergic contributions to dysrhythmia during myocardial ischemia and reperfusion in cats. *J Clin Invest* 1980; 65 : 161