

槐定对麻醉犬急性心肌梗死的保护作用

章杨龙、姚陆远、龙怡道、罗伟、丁先兰、肖鲁闽

(江西医学院心血管病研究所, 南昌 330006, 中国)

Protective action of sophoridine on acute myocardial infarction in anesthetized dogs

ZHANG Yang-Long, YAO Lu-Yuan, LONG Yi-Dao, LUO Wei, DING Xian-Lan, XIAO Lu-Min (*Institute of Cardiovascular Diseases, Jiangxi Medical College, Nanchang 330006, China*)

ABSTRACT The effects of sophoridine on acute myocardial infarction induced by ligation of left anterior descending coronary artery in 16 anesthetized and open-chest dogs were studied. Treatment with sophoridine $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ iv reduced the size of myocardial infarct 6 h after ligation and lowered the elevated plasma levels of lactic acid and pyruvic acid 15, 30 and 60 min after ligation. Sophoridine also lowered the activity of serum CPK 60 and 120 min after ligation and reduced TXB_2 and increased 6-keto-PGF $_{1\alpha}$, hence the metabolites of PGI $_2$ /TXA $_2$ ratio after ligation was increased. Electron microscopy showed that sophoridine protected mitochondria of ischemic cells.

These results indicated that sophoridine showed protective effects on acute myocardial infarction. The beneficial effect on PGI $_2$ /TXA $_2$ and mitochondria seems to contribute its protective action.

KEY WORDS sophoridine; myocardial infarction; prostaglandins X; thromboxane A $_2$; electron microscopy; 6-ketoprostaglandin F $_{1\alpha}$

摘要 麻醉犬结扎 LAD 引起急性心肌梗死, 冠状窦插管取血测定乳酸、丙酮酸、CPK 及 PGI $_2$, TXA $_2$; 在 LAD 结扎后 4 h 取缺血区心肌作电镜观察, 在 LAD 结扎后 6 h, 作心肌 NBT 染色测量心肌梗死面积。结果显示 Sop 具有抑制 LAD 结扎后血乳酸、丙酮酸、CPK 升高, 增加血浆中 PGI $_2$ /TXA $_2$ 比值, 保护线粒体, 缩小心肌梗死面积的作用。

关键词 槐定; 心肌梗死; 前列腺素 X 类; 血栓素 A $_2$; 电子显微镜检查; 6-酮前列腺素 F $_{1\alpha}$

Received 1990 Jan 10

Accepted 1991 Mar 4

槐定(sophoridine, Sop)是从豆科植物苦豆子中分离出的主要生物碱之一, 国内研究报道其有多种药理作用⁽¹⁻³⁾, 但其能否缩小心肌梗死范围, 保护缺血心肌尚未见报道。本文在麻醉犬急性心肌梗死模型上, 观察了 Sop 对急性心肌梗死早期血清 CPK、血浆乳酸、丙酮酸及前列环素(PGI $_2$)和血栓素 A $_2$ (TXA $_2$)代谢的影响, 并用心肌 NBT 染色观察其缩小心肌梗死范围的作用, 同时还对缺血心肌作了电镜观察, 目的是探讨其对急性心肌梗死的保护作用及可能的机制。

MATERIALS AND METHODS

药品 Sop 由宁夏盐池制药厂提取, 由我院附二院制剂室制成 Sop 10 mg (2 ml)/安瓶。

放免药盒由中国人民解放军总医院生化室提供, 放免测定操作按药盒说明书进行, 所用仪器为 5801-LS 液体闪烁计数器(Beckman Company)。

实验程序 健康杂种犬 16 只, ♀♂ 不拘, 体重 $12.4 \pm \text{SD } 1.2 \text{ kg}$, 戊巴比妥钠 $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ iv 麻醉, 气管插管, 呼吸机室内空气通气, 维持血 pO $_2$ 10.5-15 kPa, pCO $_2$ 4.5-6.0 kPa, pH 7.4-7.5。左股动脉插管监测血压, 使动脉压维持在 10-19 kPa。左股静脉插管作为输液及给药途径。在左侧第 5 肋间开胸, 用高位双重结扎左冠状动脉前降支(LAD)法⁽⁴⁾, 建立实验性急性心肌梗死模型。自右股静脉插一心导管至冠状静脉窦内固定(其位置由冠状窦内描记的压力曲线证实, 压力由日本产 RM-6000 型四道生理记录仪描记), 以备采取血标本。将犬随机分为 Sop 治

疗组和生理盐水对照组, $n=8$. Sop 组在 LAD 结扎后立即 Sop $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ iv, 5 min 内注射完毕; 对照组则给予等量的生理盐水, 余全同 Sop 组.

生化测定 在 LAD 结扎前及结扎后 15, 30, 60 及 120 min 自冠状窦取血测定: (1) 血浆乳酸及丙酮酸; (2) 血清 CPK; (3) 血浆中 PGI_2 和 TXA_2 的代谢终产物 6-Keto-PGF_{1 α} 和 TXB_2 . 6-keto-PGF_{1 α} , TXB_2 由 RIA 测定^(5,6).

病理观察 在 LAD 结扎后 4 h 按常规操作取缺血坏死区中心心外膜下心肌作光镜和电镜检查, 在 LAD 结扎后 6 h 立即处死犬, 按常规操作作硝基四氮唑蓝(NBT)心脏标本染色⁽⁷⁾, 缺血坏死区不着色, 非缺血区心肌呈深兰色, 剪取缺血坏死区并称重, 计算其占整个左室重量的%.

资料分析 所有计量资料均以 $\bar{x} \pm \text{SD}$ 表示, 统计学处理用 t 检验, 计数资料 (两样本下降率的比较) 用 χ^2 检验.

RESULTS

Sop 对血浆乳酸、丙酮酸及血清 CPK 的影响 术前两组间的 CPK、乳酸、丙酮酸均无差异, LAD 结扎后 30, 60 及 120 min, 两组血清 CPK 值均较 LAD 结扎前升高, 而

LAD 结扎后 60 及 120 min 时, Sop 组的 CPK 则较对照组低, $P < 0.05$ (Tab 1). LAD 结扎后 15, 30, 60 及 120 min 时, 两组的血浆酸及丙酮酸均较 LAD 结扎前升高; 而 LAD 结扎后 15, 30 及 60 min 时, Sop 组的乳酸及丙酮酸均较对照组低, $P < 0.05$ (Tab 1).

LAD 结扎前后血浆 6-keto-PGF_{1 α} 和 TXB₂ 浓度的变化 在 LAD 结扎后两组的血浆 6-keto-PGF_{1 α} 逐渐升高, 高峰在 60 min 时, 在 LAD 结扎后 30, 60 及 120 min 时, Sop 组的 6-keto-PGF_{1 α} 比对照组高, $P < 0.05$ (Fig 1). 在 LAD 结扎后两组的血浆 TXB_2 较 LAD 结扎前逐渐升高, 在 LAD 结扎后 60 及 120 min 时, Sop 组的 TXB_2 要比对照组低, $P < 0.05$ (Fig 1). 在 LAD 结扎后血浆 6-keto-PGF_{1 α} / TXB_2 之比值逐渐降低, 在 LAD 结扎后 60 min 时最明显. 在 LAD 结扎后 60 min 时对照组 6-keto-PGF_{1 α} / TXB_2 之比值较结扎前下降 63%, 而 Sop 组仅下降 26%, $P < 0.05$.

对左室心肌梗死范围的影响 心肌 NBT 染色法显示, 结扎 LAD 后 6 h, 对照组左室心肌梗死范围为 $18.6 \pm 2.5\%$; 而 Sop 组仅为 $9.0 \pm 0.6\%$ ($P < 0.01$), 说明 Sop 组左室梗死面积明显小于对照组.

病理变化 光学显微镜下 HE 染色, 两

Tab 1. Effects of sophoridine $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ iv on plasma lactic acid (LA), pyruvic acid (PA) and serum creatine phosphate kinase (CPK) in coronary venous blood after ligation of left anterior descending coronary artery (LAD). $n=8$, $\bar{x} \pm \text{SD}$. * $P > 0.05$, ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$ vs preligation; * $P > 0.05$, ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$ vs control.

	Group	Before ligation	After ligation (min)			
			15	30	60	120
CPK	Control	98 ± 36	116 ± 37*	140 ± 35**	175 ± 35***	184 ± 30**
(IU · ml ⁻¹)	Sophoridine	90 ± 37*	112 ± 35*	138 ± 36**	143 ± 38***	140 ± 31***
LA	Control	206 ± 76	391 ± 332**	396 ± 43**	421 ± 52**	288 ± 64**
(μg · ml ⁻¹)	Sophoridine	192 ± 68*	234 ± 53***	253 ± 36**	271 ± 43**	279 ± 57**
PA	Control	146 ± 48	339 ± 26**	343 ± 37**	349 ± 33**	221 ± 41**
(μg · ml ⁻¹)	Sophoridine	140 ± 52*	184 ± 34***	184 ± 39***	208 ± 34**	208 ± 13**

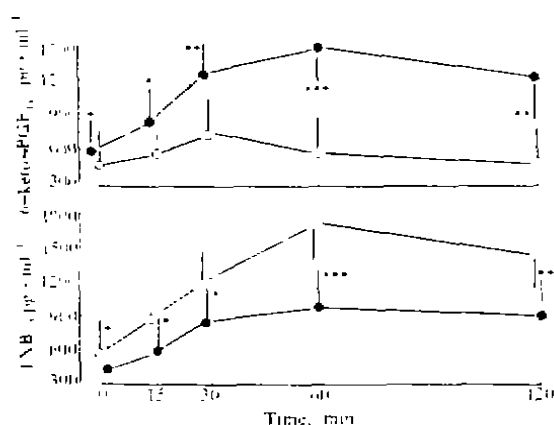


Fig 1. Effects of sophoridine (●) on 6-keto-PGF_{1α} and thromboxane B₂ (TXB₂) in coronary venous blood after ligation of left anterior descending coronary artery. n=8, $\bar{x} \pm SD$. *P>0.05, **P<0.05, ***P<0.01 vs control (○).

组比较未见有明显病理差异。电子显微镜观察见结扎 LAD 后 4 h 缺血坏死处中心心外膜下心肌肌原纤维排列紊乱、断裂，线粒体肿胀，嵴消失、空泡变性，这些病理改变主要见于对照组，Sop 组心肌细胞线粒体基本无明显改变。两组心肌细胞的细胞核未见有异常改变(Fig 2, plate 1)。

DISCUSSION

心肌梗死后心肌中的 CPK 及无氧代谢的产物乳酸、丙酮酸大量释放入血，冠状窦血中 CPK、乳酸及丙酮酸浓度可作为估测心肌缺血性损伤范围和程度的指标。本文观察到 Sop 可抑制由 LAD 结扎所引起的血清 CPK 及血浆乳酸、丙酮酸浓度升高，提示 Sop 既能减轻缺血心肌的坏死程度，又可改善缺血心肌能量代谢。动物实验中，NBT 染色法是定量测定心肌梗死范围的常用方法，本实验心肌 NBT 染色法结果与上述血液生化测定相符，Sop 可显著缩小心肌梗死范围。

TXA₂ 是由血小板分泌的能使血管强烈收

缩的物质，而 PGI₂ 是由血管内皮细胞分泌的能使血管扩张和阻止血小板聚集的物质，PGI₂/TXA₂ 失衡可导致许多心血管系统疾病如高血压、冠心病等^(8,9)。目前普遍采用测定 6-keto-PGF_{1α}、TXB₂ 来研究 PGI₂ 和 TXA₂ 的代谢。本实验结果显示 LAD 结扎后血浆 PGI₂/TXA₂ 比值下降，这与国内报道⁽¹⁰⁾相符。Sop 能使 LAD 结扎后血浆 PGI₂ 升高，TXA₂ 降低，增加 PGI₂/TXA₂ 之比值。此比值增加能扩张冠状动脉，增加冠脉流量及心肌供氧，电镜观察显示 Sop 能保护缺血心肌线粒体。上述作用可能与 Sop 缩小心肌梗死范围，保护缺血心肌有关。至于 Sop 促进 PGI₂ 产生，抑制 TXA₂ 生成，保护线粒体的机制有待研究。

ACKNOWLEDGMENTS 江西省妇产医院傅兴生主任医师提供槐定碱粉剂，放免测定由本院核医学教研室放免组进行，江西省医学科学研究所电镜室给予电镜观察指导。

REFERENCES

- 1 Li H, Feng SW, Peng Q, Qian DM. Early study of sophoridine on antiarrhythmia. *Chin J Pharm Anal* 1986; 6: 96
- 2 Li XM, Wu YG, Chen SL, Pan DX, Wu JN, Yu YH. Antitumor action of sophoridine. *Acta Pharmacol Sin* 1987; 8: 153
- 3 Li ZB, Zhao DF, Cheng BH. Effects of sophoridine on experimental arrhythmias. *J Fourth Military Med Coll* 1986; 7: 35
- 4 Fang YX, Tang XL, Chen X. An improved model of experimental myocardial infarction in rabbits and quantitative dynamic assessment of the infarct size. *Bull Hunan Med Coll* 1980; 5: 229
- 5 Shen XY, Tao Q, Gong LS, et al. Radioimmunoassay of 6-keto-prostaglandin F_{1α} in plasma. *Chin J Nucl Med* 1984; 4: 93
- 6 Shen XY, Tao Q, Gong LS, et al. Measurement of thromboxane B₂ in plasma by radioimmunoassay. *Chin J Nucl Med* 1984; 4: 224
- 7 Brody GL, Belding WA, Belding RM, Feldman SA. The identification and delineation of myocardial infarcts. *Arch Pathol* 1967; 84: 312

- 8 Gong LS, Shen XY, Ding H, *et al*. Plasma thromboxane B₂ and 6-keto-prostaglandin F_{1α} concentrations in patients with essential and renovascular hypertension. *Chin J Cardiol* 1986; 14: 23
- 9 Shen XY, Gong LS, Ding HY, *et al*. Changes of circulatory thromboxane B₂ and 6-keto-prostaglandin F_{1α} in acute myocardial infarction. *Chin J Intern Med* 1987; 26: 333
- 10 Fang YX, Shen N, Chen X. Beneficial changes in prostacyclin and thromboxane A₂ by ginsenosides in myocardial infarction and reperfusion injury of dogs. *Acta Pharmacol Sin* 1986; 7: 226

中国药理学报 *Acta Pharmacologica Sinica* 1991 May; 12 (3) : 266-268

二氟甲基鸟氨酸对约氏疟原虫孢子增殖期作用的超微结构观察

黄复生, 王兴相 (第三军医大学寄生虫学教研室, 重庆 630038, 中国)

Effect of α-difluoromethylornithine on sporogony of *Plasmodium yoelii*

HUANG Fu-Sheng, WANG Xing-Xiang
(Department of Parasitology, The Third Military Medical College, Chongqing 630038, China)

ABSTRACT The effect of α-difluoromethylornithine (DFMO) on the sporogony of *P. yoelii* was studied by electron microscopy. DFMO sugar solution was fed to ♀ mosquitoes. Scanning electron microscopy (SEM) revealed that the oocysts were smaller and the surface of oocysts was uneven as compared with control. Transmission electron microscopy (TEM) showed that cytoplasm of the affected oocysts contained vacuoles and the multilamellate structures increased. The number of matrix cavitations and deformations of mitochondria increased. Nuclear membrane was damaged. The number of autophagocytic vacuoles increased. The membrane system was markedly affected.

KEY WORDS antimalarials; α-difluoromethylornithine; *Plasmodium yoelii*; *Anopheles stephensi*; electron microscopy

提要 感染鼠疟原虫的斯氏按蚊吸食含 1% DFMO 糖水后, 扫描电镜观察表明: 卵囊个体变小, 表面遍布凹陷; 透射电镜显示胞浆空泡化, 多层膜样结构增

多, 线粒体空泡变, 核膜肿胀, 消失, 白噬泡较多, DFMO 对卵囊膜系统影响较为显著。

关键词 抗疟药; α-二氟甲基鸟氨酸; 约氏疟原虫; 斯氏按蚊; 电子显微镜检查

二氟甲基鸟氨酸 (difluoromethylornithine, DFMO) 是鸟氨酸脱羧酶 (ODC) 活化的抑制剂, 迅速减少多胺的生物合成, 这已证明是有效的化疗手段, 并已广泛应用于锥虫病等⁽¹⁾ 的防治, 在防治疟疾方面也有多种作用, 不但能减少和抑制红内期裂体增殖速度⁽²⁾, 而且可抑制红外期⁽³⁾, 蚊期的发育⁽⁴⁾, 但该药对蚊期的电镜观察尚未见报道。作者通过蚊吸饲含 DFMO 糖水后不同时间卵囊的超微结构变化, 探索其作用机理。

MATERIALS AND METHODS

约氏疟原虫 (*Plasmodium yoelii*) BY 265 株每周用昆明株小鼠血传一次, 每 5 wk 内蚊传一次, 昆明株小鼠由校动物所供给, 体重 16 ± SD 2 g, 斯氏按蚊 (*Anopheles stephensi*) Hor 株, 常规饲养。

DFMO (MDL 71, 782A, eflornithine HCl) 由美国 Merrell Dow Research Institute

Received 1990 Apr 28

Accepted 1991 Mar 14