

加部分技术工作。

## REFERENCES

- 1 Xing SH, Hou X, Xu PC, Bian CF. Interaction between 4-aminopyridine and anticholinergic drugs. *Acta Acad Med Xuzhou* 1985; 5: 16-9.
- 2 Ge XQ, Xu PC, Bian CF. Relationship between morphine-induced respiratory depression and the cholinergic system of respiratory center. *Acta Pharm Sin* 1990; 25: 566-72.
- 3 Xing SH, Bian CF, Qin W, Yao B. Effects of atropine and scopolamine on respiration. *Acta Acad Med Xuzhou* 1989; 9: 91-4.
- 4 Caulfield MP, Stubbley JK, Tyers MB. Pilocarpine selectively stimulates muscarinic receptors in rat sympathetic ganglia. *Br J Pharmacol* 1982; 76 Suppl: 216p.
- 5 Yu AY, Sun C.  $6\beta$ -Acetoxy nortropine and its muscarinic receptor kinetics. *Acta Pharmacol Sin* 1990; 11: 394-400.
- 6 Hammer R, Giraldo E, Schiavi GB, Monferini E, Ladinsky H. Binding profile of a novel cardioselective muscarinic receptor antagonist, AF-DX 116, to membranes of peripheral tissues and brain in the rat. *Life Sci* 1986; 38: 1653-62.
- 7 Ge XQ, Xu PC, Bian CF, Xing SH. Determination of respiratory tidal volume by area method in rabbits. *Acta Acad Med Xuzhou* 1989; 9: 103-4.
- 8 Yamamura HI, Snyder SH. Muscarinic cholinergic binding in rat brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1974; 71: 1725-9.
- 9 Tonnaer JADM, van Vugt MA, de Boer T, de Graaf JS. Differential interactions of muscarinic drugs with binding sites of [ $^3$ H]pirenzepine and [ $^3$ H]quinuclidinyl benzilate in rat brain tissue. *Life Sci* 1987; 40: 1981-7.
- 10 Watson M, Roeske WR, Yamamura HI. [ $^3$ H]Pirenzepine and (-)-[ $^3$ H]quinuclidinyl benzilate binding to rat cerebral cortical and cardiac muscarinic cholinergic sites. II. Characterization and regulation of antagonist binding to putative muscarinic subtypes. *J Pharmacol Exp Ther* 1986; 237: 419-27.
- 11 Minneman KP, Molinoff PB. Classification and quantitation of  $\beta$ -adrenergic receptor subtypes. *Biochem Pharmacol* 1980; 29: 1317-23.
- 12 Zhou YY, Wang HY, Tang ZG, Ma DL. Two new formulae for evaluating effectiveness of drug combination and revision of Bürgi's and Jin's modified Bürgi's formulae. *Acta Pharmacol Sin* 1984; 5: 217-21.
- 13 Bian CF, Zhou J, Hong XM, Yin XX. Effects of anticholinergic drugs on rabbit efferent phrenic discharges. *Acta Pharmacol Sin* 1991; 12: 294-7.

BIBLID: ISSN 0253-9756 中国药理学报 *Acta Pharmacologica Sinica* 1992 Jul; 13 (4): 354-356

354-356

## 美西律对小鼠脑缺血后能量代谢的影响

董丽萍、王天佑、张莉 (北京市神经外科研究所, 北京 100050, 中国)

Effect of mexiletine on energy metabolism of ischemic brain in mice

DONG Li-Ping, WANG Tian-You, ZHANG Li  
(Beijing Neurosurgical Institute, Beijing 100050, China)

**ABSTRACT** After 30 s ischemia induced by decapitation, the contents of ATP and phosphocreatine (PC) in mouse brain reduced, while that of lactic acid (LA) increased. When mexiletine ( $3.1-50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) was injected ip 30 min before

decapitation, the brain ATP and PC reduction, and LA accumulation were both alleviated in a dose-dependent manner. These findings suggested that mexiletine was effective in ameliorating the energy exhaustion in the ischemic brain.

**KEY WORDS** mexiletine; cerebral ischemia; adenosine triphosphate; phosphocreatine; lactates

**提要** 小鼠断头缺血 30 s 后, 脑 ATP, 磷酸肌酸 (PC) 含量明显下降, 乳酸 (LA) 含量显著增高, 缺血前 30 min ip 美西律  $3.1-50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  能减轻小鼠脑缺血时 ATP, PC 的减少和 LA 的增高, 且均具有剂量与效应关系, 这说明美西律可减少缺血脑组织耗能。

Received 1991 Oct 3

Accepted 1992 Apr 2

**关键词** 美西律; 脑缺血; 腺苷三磷酸; 磷酸肌酸; 乳酸盐类

美西律(mexiletine)系 1B 类抗心律失常药, 该药能阻滞心肌兴奋性细胞  $\text{Na}^+$  内流, 降低膜反应性<sup>(1)</sup>; 还有阻滞心肌细胞  $\text{Ca}^{2+}$  内流作用<sup>(2)</sup>。美西律在  $6.25\text{--}50\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  能明显延长缺氧小鼠(吸入  $96\%\text{ N}_2 + 4\%\text{ O}_2$ ) 的存活时间<sup>(3)</sup>。文献中尚未见关于此药对脑代谢影响的报道。本文观察美西律对小鼠脑缺血时 ATP、磷酸肌酸(phosphocreatine, PC)和乳酸(lactic acid, LA)的影响。

#### MATERIALS AND METHODS

**药物** 盐酸美西律, 系常州第三制药厂产品, 批号 900403。用蒸馏水溶解。小鼠, 昆明种属, 体重  $20 \pm 1\text{ g}$ 。

**实验分组** 正常对照组, 小鼠不断头即整体投入液氮。脑缺血组, 自小鼠耳后部断头, 头颅在室温( $26 \pm 1\text{ }^\circ\text{C}$ )停 30 s 后投入液氮。缺血组分为两组: 给药组, 缺血前 0.5 h 给 ip 盐酸美西律  $10\text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}$ ; 缺血对照组, 同上法给等量生理盐水。

#### ATP、PC 和 LA 的提取和测定

**1 ATP、PC 和 LA 的提取** 从液氮取出脑后, 立即用小刀挖取单侧大脑半球, 未化冻即再次用液氮冷冻后称重 200 mg 左右, 将脑组织置乳钵(在冰浴中)粉碎, 用过氯酸提取, 其上清液置  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  待测定。

**2 ATP 和 PC 含量的测定** 用生物发光法测定 ATP 和 PC<sup>(4,5)</sup>。ATP 标准曲线浓度范围为  $5 \times 10^{-5}\text{--}5\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。取用 Tris-HCl (pH 7.8)  $20\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$  稀释 100 倍的组织提取液  $200\text{ }\mu\text{l}$ , 置比色杯中, 放入 SHG-1 型生物化学发光测量仪中, 记录本底, 然后注入  $0.8\text{ ml}$  虫荧光酶-虫荧光素粗提物(上海植物生理所)  $0.6\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ , 立即记录发光值, 计数时间为 6 s。从标准曲线计算每克湿组织中 ATP 的  $\mu\text{mol}$  数。PC 标准曲线浓度范围为  $5 \times 10^{-5}\text{--}5\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。比色杯内含组织样品稀释液  $200\text{ }\mu\text{l}$ , ADP  $0.44\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$  (Sigma 公司)  $5\text{ }\mu\text{l}$ , 置发光仪中记录本底, 再加入 2.7 IU 磷酸肌酸激酶(Sigma 公司), 40 s 后加入  $0.8\text{ ml}$  虫荧光酶-虫荧光素粗提物  $0.6\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ , 1 min 后记录发光值, 计数时间 6 s。从标准曲线计算出 PC 值, 再减去提取液中 ATP 值, 即为样品中 PC 的含量。

**3 LA 含量的测定** 用 uv 分光光度法测 LA 的含量<sup>(3)</sup>。

**统计方法** 结果用  $\bar{x} \pm s$  表示, 作 *t* 检验。

#### RESULTS

**美西律对小鼠脑缺血后组织 ATP 和 PC 含量的影响** 缺血对照组小鼠在脑缺血 30 s 后脑组织 ATP 与 PC 含量均明显下降, 与正常对照组比有显著差异( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ )。ip 美西律  $3.1, 6.2, 12.5, 25$  和  $50\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  的各组小鼠缺血后 ATP 含量比缺血对照组明显升高, 高剂量和低剂量比有明显差异。ip 美西律的各组小鼠缺血后 PC 含量均有升高,  $50\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  组 PC 比缺血对照组显著升高( $P < 0.01$ )。在  $3.1\text{--}50\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  时, ATP 和 PC 与药物剂量的 lg 均呈直线关系(Tab 1)。

**美西律对小鼠脑缺血后组织 LA 含量的影响** 缺血对照组在脑缺血 30 s 后, LA 明显升高, 与正常对照组比有显著差异( $P < 0.01$ )。美西律  $6.2\text{--}50\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  剂量组缺血 30 s 后 LA 比缺血对照组明显降低( $P < 0.01$ )。高剂量组和低剂量组相比有显著差异。在  $3.1\text{--}50\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  时, LA 与药物剂量的 lg 呈现直线关系(Tab 1)。

#### DISCUSSION

本文结果表明美西律能减轻小鼠脑缺血时 ATP、PC 的减少和 LA 的增高, 且均有剂量-效应关系。说明在不受心功能影响的条件下, 该药确能改善缺血小鼠脑的能量代谢。因而可以认为有一定的抗脑缺血作用。实验中所用剂量与文献中报道的缺氧狗浦肯野氏纤维离体电生理实验( $12.5\text{--}100\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )<sup>(6)</sup>和抗小鼠惊厥作用实验( $20\text{--}50\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  ip)<sup>(7)</sup>相近。从给药后的小鼠行为, 未见镇静或麻醉作用。根据美西律对心肌的作用, 推测该药可能是通过抑制缺血时病理性  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  内流, 从而减轻了能量消耗。

Tab 1. Effect of ip mexiletine 30 min prior to ischemia 30 s after decapitation on mouse brain ATP, phosphocreatine, and lactic acid contents ( $\mu\text{mol} \cdot \text{g}^{-1}$ ). \*\* $P < 0.05$ , \*\*\* $P < 0.01$  vs normal control. + $P > 0.05$ , +++ $P < 0.01$  vs ischemic control. § $P < 0.01$  vs 3.1 mg  $\cdot$  kg $^{-1}$  group.

Mexiletine / mg $\cdot$ kg $^{-1}$	Ischemia	Adenosine triphosphate		Phosphocreatine		Lactic acid	
		n	$\bar{x} \pm s$	n	$\bar{x} \pm s$	n	$\bar{x} \pm s$
-	-	13	3.0 $\pm$ 0.9	11	2.5 $\pm$ 1.5	21	3.4 $\pm$ 0.6
-	+	11	0.6 $\pm$ 0.2**	8	1.3 $\pm$ 0.2**	40	6.6 $\pm$ 0.8***
3.1	+	11	0.9 $\pm$ 0.2***	9	1.6 $\pm$ 0.4+	11	6.0 $\pm$ 1.0+
6.2	+	11	1.0 $\pm$ 0.3***	10	1.7 $\pm$ 0.7+	19	5.4 $\pm$ 1.4***
12.5	+	10	1.0 $\pm$ 0.4***	10	1.8 $\pm$ 0.9+	16	5.2 $\pm$ 1.1***
25.0	+	10	1.1 $\pm$ 0.2***§	9	1.9 $\pm$ 0.9+	22	5.1 $\pm$ 1.6***
50.0	+	8	1.2 $\pm$ 0.3***§	8	2.0 $\pm$ 0.5***	19	4.7 $\pm$ 1.0***§

利多卡因<sup>(8)</sup>和苯妥英钠<sup>(9)</sup>有脑保护作用,二者均有抗 Na<sup>+</sup>和 Ca<sup>2+</sup><sup>(2)</sup>内流作用,而它们皆属 IB 类抗心律失常药,故抗脑缺血缺氧可能是该类药物的共同特点。

ACKNOWLEDGMENT 常州第三制药厂赠送美西律。

#### REFERENCES

- Campbell TJ. Antiarrhythmic drug—mechanisms of action. *Aust Prescriber* 1990; 13: 15-9.
- Ono K, Kiyosue T, Arita M. Comparison of the inhibitory effects of mexiletine and lidocaine on the calcium current of single ventricular cells. *Life Sci* 1986; 39: 1465-70.
- Dong LP, Wang TY, Xu LX, Zhang L. The protective effect of mexiletine and phenytoin against hypoxia and cerebral ischemia in mice. *Chin J Neurosurg* 1990; 6 Suppl: 26-8.
- Lundin A, Rickardsson A, Thore A. Continuous monitoring of ATP-converting reactions by purified firefly luciferase. *Anal Biochem* 1976; 75: 611-20.
- Jabs CM, Ferrell WJ, Robb HJ. Microdetermination of plasma ATP and creatine phosphate concentration with a luminescence biometer. *Clin Chem* 1977; 23: 2254-7.
- Burke GH, Berman ND. Differential electrophysiologic effects of mexiletine on normal and hypoxic canine Purkinje fibers. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985; 7: 1096-100.
- Alexander GT, Kopeloff LM, Alexander RB, Chatterjee N. Mexiletine: biphasic action on convulsive seizures in rodents. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1986; 8: 231-5.
- Rasool N, Farouqi M, Rubinstein EH. Lidocaine accelerates neuroelectrical recovery after incomplete global ischemia in rabbits. *Stroke* 1990; 21: 929-35.
- Imazumi S, Suzuki J, Kinouchi H, Yoshimoto T. Superior protective effects of phenytoin against hypoxia in a pharmacological screening test. *Neurol Res* 1988; 10: 18-24.

### 欢迎投稿《中国药理学报》

《中国药理学报》已成为美国 Science Citation Index 所选录的中国 9 种期刊之一, 美国 Current Contents / Life Sciences 仅选录中国两种期刊—《中国药理学报》与《中国科学》B 辑。作者论文发表在我刊后, 一个月之内即可进入国际联机检索系统, 信息反馈非常快。欢迎投稿我刊 (尤其是英文稿)。