

呋喃二氢吡啶 I 对犬急性心肌梗死冠脉侧支循环的作用

贾敏江¹, 陈士良¹, 廖禹林¹, 刘德强², 李兰荪¹, 赵南平¹

(第四军医大学附属西京医院老年病科, ¹心内科, ²药理学教研室, 西安710032, 中国)

R 965.2

Effects of furyl-dihydropyridine I on coronary collateral circulation in myocardial infarction of dogs

JIA Min-Jiang, CHEN Shi-Liang¹, LIAO Yu-Lin¹, LIU De-Qiang², LI Lan-Sun¹, ZHAO Nan-Ping¹

(Department of Gerontology, ¹ Department of Cardiology, Xijing Hospital, ² Department of Pharmacology, The Fourth Military Medical University, Xi-an 710032, China)

ABSTRACT Effects of furyl-dihydropyridine I (FDP-1) on collateral circulation were observed in ischemic myocardium of dogs. FDP-1 (200 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) of intracoronary injection increased collateral flow, reduced systemic artery resistance, and coronary systolic pressure in infarcted region and the area of infarction decreased from 28.9 \pm 1.3 % to 15.3 \pm 1.2 % ($P < 0.01$, $n = 6$).

The results indicated that FDP-1 could improve coronary collateral circulation, increase collateral flow in ischemic region, decrease myocardial oxygen demand, and protect myocardial ischemia.

KEY WORDS dihydropyridines; myocardial infarction; coronary vessels; collateral circulation

摘要 本文用冠脉侧支返流技术研究发现, 呋喃二氢吡啶 I 200 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 冠脉注射, 能增加犬心脏急性心肌缺血区的冠脉侧支流量, 降低冠脉外周阻力并使心率下降, 冠脉收缩压下降。

Received 1992-07-08

Accepted 1993-10-26

用 TTC 染色法测定心梗面积, 发现治疗组心梗面积从对照组的 28.9 \pm 1.3 % 缩小到 15.3 \pm 1.2 % ($P < 0.01$). 表明呋喃二氢吡啶 I 能改善侧支循环, 增加缺血区心肌血流量, 降低心肌耗氧量, 对心肌起保护作用。

关键词 二氢吡啶类; 心肌梗死; 冠状血管; 侧支循环

心肌梗塞

呋喃二氢吡啶 I (2,6-dimethyl-4-furyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxynate-dihydropyridines FDP-1) 对大鼠, 离体兔缺血心肌有明显的保护作用^[1,2], 此作用可能与扩张冠状动脉, 增加心肌血流量有关^[2,3], 但它在急性心肌梗死时对侧支血流的作用并不清楚。本文用冠脉侧支返流的方法观察了 FDP-1 对犬急性心肌梗死时缺血区侧支循环的影响。以探讨其作用机制。

MATERIALS AND METHODS

药品 见文献^[2]。

健康杂种犬 10 条, ♀♂ 不拘, 体重 17.2 \pm 0.4 kg, 戊巴比妥钠 iv 麻醉, 气管插管, 开胸后用电动呼吸机进行人工通气 (潮气量 15 ml \cdot kg⁻¹, 20 bpm) 股动脉插管监测动脉血压, 左颈动脉插管与控压装置相联接 (Fig 1)^[4]。

稳定动脉平均压并保持在 10.6 kPa (80 mmHg)。股静脉插管监测中心静脉压及补液。经左侧第五肋间开胸, 做一心包床。心尖部插一聚乙烯管监测左室压力及其变化速率 (dp/dt)。分离冠状动脉左前降支至第二对角支以上, 结扎近端造成心肌缺血。其远端插入一直径约 2 mm 聚乙烯管, 用于监测外周冠脉压和收集返流血。将冠脉导管和大气相通, 用刻度试管在心脏水平收集返流血, 每 2 min 一次。心尖部缝一

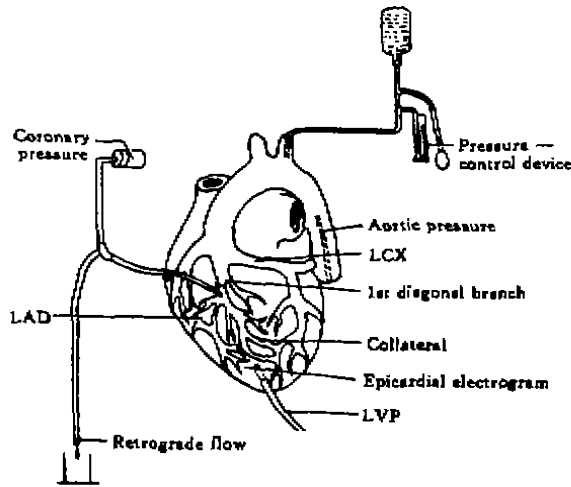


Fig 1. Schematic diagram of the experimental preparation.

胸导电极监测缺血区心外膜电图并监测标准 II 导联心电图 (ECG)。用四导生理记录仪 (Mingograf-4, Siemens-Elema, Sweden) 监测并记录心电图、血压、左室内压及左室内压最大上升速率。各压力均经一个压力传感器顺序记录 (用三通管连接), 测压导管用肝素盐水保持通畅。

观察指标包括: 心率 (HR)、主动脉收缩压 (SAP)、主动脉舒张压 (DAP)、主动脉平均压 (MAP)、左室收缩压 (LVSP)、左室舒张末压 (LVEDP)、左室压最大变化速率 ($\pm dp/dt_{max}$)。分别在缺血前、缺血前后 20, 40, 60, 80, 100, 120 min 依次记录。冠脉侧支流量 (Q_{col}) 和外周冠脉压 (D_{pc}) 也分别在缺血前、后 20, 40, 60, 80, 100, 120 min 采集和记录。

实验分为两组, FDP-1 组和对照组。心肌缺血后 5 min 开始冠脉注射 FDP-1 ($200 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 溶于生理盐水 3 ml, 3 min 注完), 对照组用生理盐水等容量等速度推注。缺血 2 h 后, iv 10% KCl 20 ml, 使心脏停跳。立即切除心脏, 分别取正常和缺血区心肌组织, 用 2.5% 戊二醛固定留作观察。用称重法⁽⁵⁾ 计算梗死面积, 经 TTC 染色成砖红色者为正常心肌, 淡黄色为梗死心肌, 以梗死心肌占左室总重量 (IS/LV) 的 % 为梗死面积。

侧支流量计算⁽⁶⁾: $Q_{col} = Q_{ret} (1 - PCP / 0.8 \text{ MAP})$

Q_{col} 为侧支流量, Q_{ret} 为侧支返流量, PCP 为外周冠脉平均压, MAP 为主动脉平均压。

外周冠脉阻力计算: $R_{pc} = PCP / Q_{ret}$

侧支系统阻力计算: $R_{col} = (MAP - PCP) / Q_{col}$

心脏耗氧量计算: $RPP = HR \times LVSP$

RESULTS

血液动力学改变 生理盐水对照组在 120 min 内各指标均无明显变化 (Tab 1), 冠脉内注射 FDP-1 后, HR 在给药 20 min 后持续减少, 100 min 时由实验前的 172 ± 9 bpm 减慢至 130 ± 4 bpm ($P < 0.05$); RPP/1000 在 40 min 后持续减少, 100 min 时由实验前 20.0 ± 1.3 kPa/1000 减少为 14.0 ± 1.7 kPa/1000 ($P < 0.01$); LVSP 40 min 后出现下降, 其值由实验前 15.9 ± 0.7 减少为 13.8 ± 0.6 kPa ($P < 0.05$); LVEDP 20 min 后持续增高, 其值由实验前 0.7 ± 0.2 增加到 1.3 ± 0.4 ($P < 0.01$), 其余指标未见明显改变。

冠脉侧支功能改变 对照组用生理盐水后其血液动力学和侧支功能各指标均无明显变化 (Tab 2)。FDP-1 冠脉给药后 20 min 冠脉收缩压 (SCP) 由实验前 6.6 ± 0.5 kPa (50 ± 4.5 mmHg) 明显下降至 4.3 ± 0.5 kPa (33 ± 4.5 mmHg) ($P < 0.01$); Q_{ret} 及 Q_{col} 分别由实验前 1.5 ± 0.3 ml, 0.8 ± 0.2 ml 明显增加至 2.4 ± 0.2 及 1.3 ± 0.1 ml ($P < 0.01$); 外周冠脉阻力 (RPC) 及 R_{col} 由实验前的 3.1 ± 0.3 kPa (24 ± 2.2 mmHg)/ml·min⁻¹, 12.3 ± 0.6 kPa (93 ± 4.9 mmHg)/ml·min⁻¹ 显著下降至 1.5 ± 0.2 kPa (12 ± 1.3 mmHg)/ml·min⁻¹, 5.4 ± 0.2 kPa (41 ± 1.6 mmHg)/ml·min⁻¹ ($P < 0.01$), 而冠脉舒张压 (DCP)、平均冠脉压 (MCP) 无明显变化 ($P > 0.05$)。

病理学改变 FDP-1 给药组可使 IS/LV 分别从对照组的 28.9 ± 1.3 % 下降到 15.3 ± 1.2 %, FDP-1 冠脉给药组明显使梗死面积减少 ($P < 0.05$)。对照组缺血区心肌电镜观察

Tab 1. Hemodynamic effects of FDP-1 200 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ injected into coronary artery during coronary occlusion. $n=6$, $\bar{x}\pm s$. ^a $P>0.05$, ^b $P<0.05$, ^c $P<0.01$ vs control.

Time, min	HR, bpm	SAP, kPa	DAP, kPa	MAP, kPa	RPP/1000	LVSP, kPa	LVEDP, kPa	+dp/dt _{max} , kPa·s ⁻¹	-dp/dt _{max} , kPa·s ⁻¹
Saline									
Control	177±11	14.3±0.7	9.2±1.2	11.1±1.0	23.1±2.5	17.3±1.3	0.6±0.2	349±49	267±36
20	175±9 ^a	12.9±1.0 ^a	9.2±1.1 ^a	11.3±1.0 ^a	19.5±1.7 ^a	15.5±1.3 ^a	0.9±0.2 ^a	263±48 ^a	265±46 ^a
40	177±9 ^a	12.8±1.0 ^a	8.4±1.0 ^a	10.4±0.8 ^a	19.1±1.5 ^a	15.6±1.8 ^a	1.5±0.3 ^a	362±40 ^a	259±58 ^a
60	169±7 ^a	13.6±1.2 ^a	9.6±1.1 ^a	10.4±0.8 ^a	18.1±1.8 ^a	14.7±1.2 ^a	1.6±0.3 ^a	327±35 ^a	257±46 ^a
80	169±10 ^a	13.9±1.2 ^a	9.7±1.0 ^a	11.9±1.0 ^a	18.3±1.4 ^a	14.4±0.7 ^a	1.9±0.3 ^a	333±36 ^a	256±50 ^a
100	163±9 ^a	13.3±0.9 ^a	9.2±0.9 ^a	11.3±0.8 ^a	18.3±1.3 ^a	14.5±1.2 ^a	2.0±0.2 ^a	347±32 ^a	247±33 ^a
120	156±9 ^a	13.1±1.2 ^a	9.1±1.2 ^a	10.9±1.4 ^a	16.9±1.9 ^a	14.4±1.3 ^a	2.0±0.3 ^a	303±35 ^a	250±15 ^a
FDP-1									
Control	172±9	13.5±0.9	10.2±0.9	11.5±1.0	20.0±1.3	15.9±0.7	0.7±0.2	333±9	245±26
20	147±9 ^c	13.1±0.8 ^a	9.3±0.7 ^a	10.5±0.5 ^a	17.0±2.4 ^a	15.0±1.5 ^a	1.3±0.4 ^a	265±35 ^a	225±24 ^a
40	148±9 ^c	13.5±0.9 ^a	9.3±0.9 ^a	10.7±0.8 ^a	15.2±0.9 ^c	13.8±0.6 ^b	1.5±0.5 ^a	264±32 ^c	208±25 ^a
60	145±6 ^c	13.3±0.5 ^a	8.5±0.4 ^b	10.3±0.4 ^a	16.7±1.5 ^a	14.6±0.7 ^a	1.3±0.3 ^a	276±15 ^a	216±24 ^a
80	140±4 ^c	13.0±0.4 ^a	8.7±0.4 ^b	10.3±0.9 ^b	15.6±1.0 ^b	14.7±0.8 ^a	1.5±0.5 ^a	275±14 ^c	224±46 ^a
100	130±3 ^c	13.0±0.8 ^a	8.5±1.0 ^a	10.1±0.4 ^c	14.0±1.7 ^c	14.3±1.7 ^a	1.5±0.4 ^b	276±40 ^c	216±31 ^a
120	134±4 ^c	13.8±0.9 ^a	9.1±1.1 ^a	10.9±1.0 ^a	15.3±1.6 ^a	15.1±1.3 ^a	1.8±0.4 ^a	296±44 ^a	249±33 ^c

Tab 2. Collateral function after FDP-1 200 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ injection into coronary artery during coronary occlusion. $n=6$, $\bar{x}\pm s$. ^a $P>0.05$, ^b $P<0.05$, ^c $P<0.01$ vs control.

Time, min	ScP, kPa	DeP, kPa	McP, kPa	Q _{ret} , ml·min ⁻¹	Q _{col} , ml·min ⁻¹	RPC, kPa·ml ⁻¹ ·min ⁻¹	R _{col} , kPa·ml ⁻¹ ·min ⁻¹
Saline							
Control	6.9±1.2	2.5±0.5	4.1±0.7	1.5±0.4	0.8±0.2	3.0±0.8	12.9±2.7
20	8.1±1.3 ^a	2.5±0.6 ^a	5.1±0.9 ^a	1.7±0.5 ^a	0.8±0.3 ^a	3.9±0.8 ^a	13.7±2.7 ^a
40	6.9±0.8 ^a	2.5±0.3 ^a	4.4±0.6 ^a	1.6±0.4 ^a	0.9±0.2 ^a	4.3±1.3 ^a	15±5 ^a
60	7.3±0.9 ^a	3.0±0.3 ^a	4.9±0.7 ^a	1.6±0.4 ^a	0.8±0.2 ^a	5.1±1.7 ^a	16±5 ^a
80	7.6±1.0 ^a	4.0±0.7 ^a	5.3±0.8 ^a	1.9±0.4 ^a	0.8±0.2 ^a	6.3±3.0 ^a	18±8 ^a
100	7.3±0.8 ^a	3.7±0.6 ^a	5.2±0.6 ^a	1.8±0.5 ^a	0.7±0.1 ^a	8.3±3.5 ^a	20±9 ^a
120	7.3±0.8 ^a	4.0±0.8 ^a	5.5±0.8 ^a	1.4±0.4 ^a	0.6±0.2 ^a	10.0±4.2 ^a	23±10 ^a
FDP-1							
Control	6.6±0.5	2.6±0.5	3.9±0.4	1.5±0.3	0.8±0.2	3.1±0.3	12.3±0.6
20	4.3±0.5 ^c	1.8±0.2 ^b	3.3±3.0 ^a	2.1±0.2 ^a	1.3±0.1 ^c	1.5±0.2 ^c	5.9±0.4 ^c
40	4.5±0.6 ^c	2.1±0.3 ^b	3.4±0.5 ^b	2.2±0.1 ^c	1.2±0.1 ^c	1.7±0.2 ^c	5.5±0.5 ^c
60	4.9±0.5 ^c	2.5±0.5 ^a	3.8±0.5 ^b	2.2±0.2 ^c	1.2±0.1 ^c	1.7±0.2 ^c	5.5±0.6 ^c
80	4.9±0.5 ^c	2.2±0.2 ^c	3.7±0.4 ^c	2.2±0.2 ^c	1.2±0.1 ^c	1.7±0.2 ^c	5.7±0.4 ^c
100	5.0±0.5 ^b	2.6±0.4 ^c	3.9±0.4 ^c	2.2±0.2 ^b	1.2±0.2 ^c	1.8±0.2 ^c	5.4±0.2 ^c
120	4.9±0.5 ^c	2.7±0.3 ^c	4.2±0.7 ^b	2.4±0.2 ^c	1.2±0.2 ^c	1.7±0.2 ^c	5.7±0.3 ^c

有下列变化：(1) 细胞内有明显水肿，肌膜断裂；(2) 线粒体肿胀、膜破裂、嵴断裂、线粒体空泡化、基质颗粒消失；(3) 血管内皮基质连续性破坏，甚至出血；(4) 糖元减少以致消

失。给 FDP-1 后也可见细胞内水肿，但程度减轻，肌膜未见断裂，肌节结构完整，线粒体肿胀，嵴排列紊乱，未见出血，血管内皮细胞的损伤程度较对照组减轻，糖元较丰富。

DISCUSSION

本试验采用血压固定方法研究 FDP-1 对冠脉和心肌的作用, 实验发现 FDP-1 增加冠脉侧支流量和返流量, 降低侧支阻力和外周冠脉阻力, 降低外周冠脉压。说明 FDP-1 有扩张缺血区冠脉, 对缺血心肌侧支功能有明显改善作用。心肌供血主要在舒张期, 故冠脉舒张压与平均压的血流调节可能起主要作用。本实验中, 在主动脉平均压, 冠脉舒张压和平均冠脉压未发生明显改变情况下, FDP-1 使侧支流量增加, 表明 FDP-1 对冠脉侧支血管有扩张作用。

实验发现, FDP-1 使 LVSP 和 HR 明显下降, LVEDP 增高, 由于 LVSP 和 HR 下降使 RPP 下降, 故 LVSP 是决定心肌收缩力的重要因素, 由于本文由冠脉内给药, 在增加冠脉侧支循环和降低侧支阻力的情况下出现了 LVSP 降低, 这提示了 FDP-1 有直接降低心肌收缩力的作用^[7], 进而减少心肌耗氧。FDP-1 有增加缺血区侧支功能的作用, 除了因其直接扩张冠脉外, 还可能由于降低心率和心肌收缩力, 而改善缺血区供氧和耗氧之间的矛盾。

FDP-1 能明显减轻组织损伤程度, 可能是

该药通过扩张冠脉, 增加侧支血流量; 降低心肌收缩力和心率; 降低心肌耗氧量; 从而减少梗死面积, 起到保护缺血心肌的作用。

REFERENCES

- 1 Liu DQ, Zhao DH, Sheng BH. Protective effects of furyl-dihydropyridine I on ischemic myocardium in isolated rabbit hearts. *Acta Pharm Sin* 1991; **26**: 86-90.
- 2 Liu DQ, Pang ZQ, Zhao DH, Sheng BH. Effects of furyl-dihydropyridines I on lipid peroxides of ischemic myocardium and ATPases activity of erythrocyte membranes in rats. *Acta Pharmacol Sin* 1991; **12**: 253-6.
- 3 Liu DQ, Zhao DH, Sheng BH. Prevention of global myocardial reperfusion injury on isolated rabbit hearts with furyl-dihydropyridines I. *Acta Pharmacol Sin* 1991; **12**: 320-4.
- 4 Wyatt D, Lee J, Downey JM. Determination of coronary collateral flow by a load line analysis. *Circ Res* 1982; **50**: 663-70.
- 5 Downey JM, Kirk ES. Inhibition of coronary blood flow by a vascular waterfall mechanism. *Circ Res* 1975; **36**: 753-60.
- 6 Scheel KW, Rodriguez RJ, Ingram LA. Directional coronary collateral growth with chronic circumflex occlusion in the dog. *Circ Res* 1977; **40**: 384-90.
- 7 Liu DQ, Zhao DH, Sheng BH, Zhang YM. Effects of furyl-dihydropyridine I on contraction and action potential of guinea pig heart muscles. *Chin J Pharmacol Toxicol* 1993; **7**: 30-3.

Papers are welcome

Acta Pharmacologica Sinica publishes original researches on pharmacology, toxicology, and other biomedical sciences, both experimental and clinical. Manuscripts in English of full-length articles from any part of the world are welcome. The articles should be prepared according to the "Information for authors" in *Acta Pharmacologica Sinica* 1994 Jan; **15** (1): 3-16 or the "Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals" in *N Engl J Med* 1991 Feb 7; **324** (6): 424-8 and *Br Med J* 1991 Feb 9; **302** (6772): 338-41.

An ABSTRACT (no more than 150 words) is followed by 3-10 KEY WORDS, using terms from medical subject headings (MeSH) list of Index Medicus when possible. Mean values (\bar{x}) must be accompanied by s (SD, not SEM). Body weights are expressed in actually measured $\bar{x} \pm s$. Do not include more digits in the data than are justified. Use *Système Internationale d'Unités* (SI units). The statistical significances are indicated by * $P > 0.05$, ^b $P < 0.05$, ^c $P < 0.01$. The number of REFERENCES should not exceed 15.

Please send manuscripts to *Acta Pharmacologica Sinica*, 294 Tai-yuan Road, Shanghai 20 00 31, China. Fax 86-21-437-0269. Phone 86-21-431-1833, Ext 58. Telex 33275 CASS CN. Telegram 3434.