

吡喹酮对离体猪冠状动脉和麻醉狗冠脉血流量的作用

张云扬 胡国钧 张建国* (上海第一医学院基础医学部药理学教研室, 上海 200032)

提要 吡喹酮 0.1 和 0.5 mM 本身对离体猪冠状动脉螺旋条的张力无明显的影响, 但显著拮抗 KCl、ACh、NA 和 15-甲基前列腺素 F_{2α} 等活性物质收缩离体猪冠状动脉条的作用(P<0.05-0.01)。5 只麻醉开胸狗, 每只重复 3 次 iv 吡喹酮 20 mg/kg, 每次 iv 后 3 min 时冠脉左旋支血流量迅速增加, 其中第 2 次和第 3 次 iv 后 3 min 时血流量的增加, 与用药前对照相比较, 差异非常显著(P<0.01), 但此作用维持时间短暂。

关键词 吡喹酮; 离体猪冠状动脉条; 冠脉血流量; 氯化钾; 乙酰胆碱; 去甲肾上腺素; 15-甲基前列腺素 F_{2α}

吡喹酮是口服治疗血吸虫病的新药, 具有疗程短、疗效高和副作用较轻微、短暂等优点。在临床大规模的试用中, 少数病人有胸闷和心绞痛发作加重的不良反应⁽¹⁾, 其原因未见报道。本实验观察吡喹酮对离体猪冠状动脉和麻醉开胸狗冠状动脉左旋支血流量的作用, 旨在估计吡喹酮对人体冠状动脉和冠脉血流量有无不良影响, 以期有助于上述不良反应的机理分析及防止。

方法和结果

对离体猪冠状动脉条的作用 参考文献⁽²⁾

方法, 猪经屠宰场处死后立即将其心脏取出,

1982年3月3日收稿 1982年7月10日修回

*上海第一医学院华山医院脏象研究室

剪下右冠状动脉, 浸于 4℃ 的营养液(Krebs-Hensleit 液, 下同)中, 约 1 h 后仔细除去血管周围的组织, 剪成长约 2 cm, 宽约 2 mm 的螺旋条, 悬于浴管内 20 ml 营养液中, 37±0.5℃ 恒温, 通 O₂。下端固定, 上端系于张力换能器, 静止张力为 2 g, 通过记录仪描记张力曲线。猪冠脉条稳定 1.5 h 后, 以累积浓度加收缩剂获得收缩反应曲线。每次加药的容积为 0.2 ml, 在前一个浓度产生的收缩达稳定水平后, 再次加药以达后一个浓度。在 1 条标本上仅按图 1 的次序描记同一收缩剂的 4 条累积浓度收缩曲线。当获得一条曲线后, 立即放去含药的营养液, 再用 37℃ 营养液换洗 3 次除去残留的药物, 猪冠脉条稳定 0.5 h 后继续

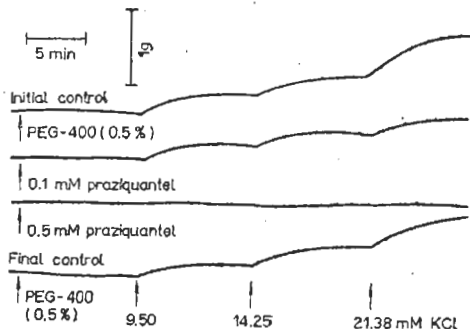


Fig 1. Inhibitory effect of praziquantel (dissolved in 0.5% polyethylene glycol-400) on contraction of isolated strips of pig right coronary artery induced by KCl

Table 1. Inhibitory effect of praziquantel on contraction of isolated strips of pig right coronary arteries induced by contractile agents

Contractile agents	Cumulative concentrations of contractile agents	Increase in tension (g) $\bar{x} \pm SD$		
		Control (0.5% PEG-400)	After 0.1 mM praziquantel	After 0.5 mM praziquantel
KCl (n = 8)	9.50 mM	0.26 \pm 0.13	0.10 \pm 0.07***	0.01 \pm 0.01***
	14.25 mM	0.78 \pm 0.56	0.23 \pm 0.15**	0.02 \pm 0.03***
	21.38 mM	1.62 \pm 0.94	0.85 \pm 0.41**	0.06 \pm 0.07***
ACh (n = 8)	0.10 μ M	0.21 \pm 0.17	0.07 \pm 0.11***	0***
	0.32 μ M	1.00 \pm 0.59	0.49 \pm 0.47***	0.01 \pm 0.01***
	1.00 μ M	1.65 \pm 0.78	1.16 \pm 0.72**	0.13 \pm 0.17***
NE (n = 8)	1.00 μ M	0.15 \pm 0.09	0.02 \pm 0.02***	0***
	3.20 μ M	0.41 \pm 0.23	0.13 \pm 0.11***	0***
	10.00 μ M	0.82 \pm 0.68	0.40 \pm 0.43***	0.03 \pm 0.04**
15-MPG F ₂ (n = 6)	2.70 μ M	0.76 \pm 0.41	0.16 \pm 0.28**	
	27.00 μ M	2.03 \pm 0.52	1.08 \pm 0.72**	

Compared with control (the mean value of initial and final controls) **P < 0.05, *** P < 0.01

实验获得下一条曲线。在描记药前和药(被放、洗去)后对照曲线时,加收收缩剂 10 min 前先加 0.1 ml 聚乙二醇-400 代替用药时的 0.1 ml 吡啶酮(聚乙二醇-400)溶液作为溶剂对照。

如图 1 和表 1 结果所示,吡啶酮 0.1 和 0.5 mM 本身对离体猪冠脉条张力无明显影响,但拮抗 KCl (9.50—21.38 mM)、ACh (0.10—1.00 μ M)、NA (1.00—10.00 μ M),在加 NA 5 min 前先加心得安 0.01 mM 阻断 β -肾上腺素受体和 15-甲基前列腺素 F_{2a} (2.70—27.00 μ M) 等收缩离体猪冠脉条的作用,与药前、药后溶剂对照的平均值相比较,统计学上具有显著或非常显著意义 (P < 0.05—0.01)。药前、药后溶剂对照相比较,其两者之间没有显著差异 (P > 0.05)。

对麻醉开胸狗冠状动脉左旋支血流量的影响 5 只正常狗, ♀ ♂ 均有, 体重 11.4 \pm 1.6 kg, 以 25 mg/kg 戊巴比妥钠 iv 麻醉, 气管插管连人工呼吸机加以正呼吸, 从左侧 4-5 肋间开胸, 剪开心包, 暴露心脏, 提起左心房, 分离出约 1.5 cm 长的冠状动脉左旋支, 用电磁流量计(美国, Gould SP 2202)测定该动脉血流量, 待冠脉血流量稳定后开始用药, 用药

前 2 min 内缓慢 iv 聚乙二醇-400 0.5 ml/kg 作溶剂对照, 观察 3, 5, 10 及 15 min 时冠脉左旋支血流量, 同时观察股动脉血压和心率的变化, 然后同样缓慢地 iv (4%) 吡啶酮(聚乙二醇-400 溶液) 20 mg/kg, 在每只狗重复 iv 3 次, 每次 iv 吡啶酮后观察上述时间各项指标的变化。

用药前, 5 只麻醉开胸狗的冠状动脉左旋支血流量为 22—37 ml/min, iv 聚乙二醇-400 作溶剂对照后 15 min 内冠脉血流量基本不变。在每次 iv 吡啶酮 20 mg/kg 后 3 min 时冠脉血流量均迅速增加, 如表 2 所示, 第 2 次和第 3 次 iv 吡啶酮后 3 min 时冠脉血流量的增加, 与用药前对照相比较, 在统计学上差异非常显著 (P < 0.01), 但此作用维持时间短暂。在冠脉血流量增加的过程中, 股动脉血压和心率均无显著变化。

讨 论

本实验中 KCl, ACh, NA 和 15-甲基前列腺素 F_{2a} 使离体猪冠脉条引起收缩反应与文献记载⁽²⁻⁴⁾相同, 麻醉开胸狗冠状动脉左旋支血流量用药前的正常值与文献报道⁽⁵⁾相符。本

Table 2. Effect of praziquantel on left circumflex coronary blood flow in 5 anesthetized open-chest dogs

Time after iv (min)	Increase in coronary blood flow (ml/min) $\bar{x} \pm SD$			
	Control (PEG-400 0.5ml/kg)	1st iv praziquantel 20 mg/kg	2nd iv praziquantel 20 mg/kg	3rd iv praziquantel 20mg/kg
3	0	29.0 \pm 27.2*	18.2 \pm 8.2***	28.6 \pm 15.0***
5	1.8 \pm 2.2	7.2 \pm 7.4*	4.2 \pm 3.0**	11.6 \pm 16.5*
10	1.8 \pm 2.2	3.4 \pm 3.8*	1.0 \pm 1.6*	14.0 \pm 23.6*
15	1.5 \pm 2.5	1.2 \pm 4.0*	0.8 \pm 3.0*	22.0 \pm 31.8* ¹

* $P > 0.05$, ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$

实验结果表明, 吡喹酮 0.1 和 0.5 mM 能拮抗多种收缩剂收缩离体猪冠状动脉条的作用, 可能是一种非特异性的拮抗作用。麻醉狗 iv 吡喹酮 20 mg/kg 后, 短时间内可达 0.1—0.5 mM 的血浓度⁽⁶⁾, 在动脉血压和心率无明显变化的同时, 冠脉血流量迅速而显著地增加, 可能与本药拮抗体内缩冠活性物质的作用而降低了冠脉紧张度有关。但此作用维持时间短暂, 可能

与本药迅速自血浆消除⁽⁶⁾有关。

据本实验结果推测, 在血吸虫病的治疗中口服吡喹酮(60 mg/kg, 于 2 天内分 6 次服用), 似不会引起人体冠状动脉收缩而减少冠脉血流量, 故少数病人胸闷和心绞痛发作加重等不良反应, 似与吡喹酮对人体冠状动脉和冠脉血流量的作用无关。

参 考 文 献

- 徐肇羽、朱道韞、魏承慈、华湘津、沈顺彪、钱席达、任燕芬. 中华医学杂志 1980 年 3 月; 60 (3): 146
- Nakayama K, Fleckenstein A, Byon YK, Fleckenstein-Grün G. *Eur J Cardiol* 1978 Oct; 8 (3):319
- Bayer BL, Mentz P, Förster W. *Eur J Pharmacol* 1974 Nov; 29 (1):58
- Bowman WC, Rand MJ, eds. *Textbook of pharmacology*. 2nd ed. Oxford: Blackwell, 1980: 22-6
- 内田康美、上田英雄. 最新医学 1971 年 9 月; 26 (9):1810
- 肖树华、邵葆若、徐月琴、王翠英、焦沛英、哈淑华. 药学报 1980 年 3 月; 15 (3):135

Acta Pharmacologica Sinica 1983 Jun; 4 (2): 116-119

EFFECTS OF PRAZIQUANTEL ON ISOLATED PIG CORONARY ARTERIES AND CORONARY BLOOD FLOW IN ANESTHETIZED DOGS

ZHANG Yun-yang, HU Guo-jun, ZHANG Jian-guo

(Department of Pharmacology, Faculty of Basic Medical Sciences, Shanghai First Medical College, Shanghai 200032)

ABSTRACT The tension of isolated strips of pig right coronary arteries was recorded with a force/displace transducer connected to a pen-writing recorder. No significant change in the tension of the preparations was induced, but the contractile responses of the preparations to KCl (9.50-21.38 mM), ACh (0.10-1.00 μ M), NA (1.00-10.00 μ M, after β -adrenergic blockade by 0.01 mM propranolol) and 15-methyl prostaglandin $F_{2\alpha}$ (2.70-27.00 μ M)

were significantly antagonized by 0.1-0.5 mM praziquantel.

The left circumflex coronary blood flow was measured with an electromagnetic blood flowmeter in 5 anesthetized open-chest dogs. Rapid but transient increase in coronary blood flow was induced 3 min after each iv of 20 mg/kg praziquantel (repeated 3 times in each dog) without significant change in arterial blood pressure and heart rate.

The results suggest that po praziquantel (10 mg/kg tid \times 2 d) would not decrease the coronary blood flow in schistosomiasis patients.

KEY WORDS praziquantel; coronary artery strips of pigs; coronary blood flow; KCl; acetylcholine; norepinephrine; 15-methyl-prostaglandin $F_{2\alpha}$

* * *

* * *