

原儿茶酸对缺血区心肌代谢及心肌梗塞范围的影响

饶受人¹、刘广余¹、高长忠²、梁满达²、朱树华³(南京医学院心血管药理研究室¹, 药理教研室², 病理解剖教研室³, 南京 210005)

提要 麻醉犬结扎 LAD 后, iv 原儿茶酸(PA)50 mg/kg 改善缺血中心区的乳酸与 K⁺ 的产生, 对照组结扎后 30 min 分别为 6.3±1.1 mmol/L, 3.36±0.1 mmol/L. PA 组 4.4±1.3 mmol/L, 2.92±0.19 mmol/L. 普萘洛尔(Pro)组 2.5±0.9 mmol/L, 2.44±0.12 mmol/L. PA 组降低缺血后心肌耗氧量、心率、血压以及异常 EKG, 缩小结扎 24 h 后的心梗范围, 对照组 18.6±1.4% PA 组 6.3±1.5%, Pro 组 4.9±2%.

关键词 原儿茶酸; 普萘洛尔; 乳酸; 钾; 心肌梗塞; 心肌代谢

原儿茶酸(protocatechuic acid, PA)具有降低心肌耗氧量, 拮抗肾上腺素所致的耗氧量增加, 延长大鼠心肺制备心肌耐缺氧时间⁽¹⁾等作用。临床试用于冠心病患者, 能缓解心绞痛, 改善心电图, 副作用较低。为进一步探讨抗心绞痛作用机理, 我们研究了它对麻醉犬结扎冠脉后缺血区心肌代谢及心肌梗塞范围的影响。

材 料 和 方 法

麻醉犬缺血区心肌代谢 犬 17 只, 体重 16±SD 3 kg ♀♂兼有, 戊巴比妥钠 30 mg/kg iv 麻醉, 左侧第 5 肋间处开胸, 暴露心脏, 取左前降枝 left anterior descending coronary artery (LAD) 中点及与前降枝吻合的最大斜角支末端, 分别套上丝线以备结扎, 结扎前抽取动脉血及缺血区血, 以备测定乳酸(对羟基二苯比色法)及 K⁺(火焰光度法测定)。所谓缺血区血是指被结扎的前降枝, 在其结扎下方与前降枝伴行的静脉血, 用自制取血针取血。分离一侧股动脉抽取动脉血。另一侧股动脉插管到腹主动脉以备测血压。采用 SJ-41 型记录仪, 并记录心电图 II 导联及 aVF, 从 R-R 间期计算心率。股静脉插管供 iv。心肌耗氧指数按心率乘

平均动脉压(kPa)计算。结扎 LAD 及斜角枝前及结扎后 15 及 30 min 分别重复测定上述指标。药物或溶剂对照则于结扎后立即 iv。按上述时间重复测定上述指标。缺血区心肌代谢指标为乳酸及 K⁺ 平衡, 计算公式如下:

$$\text{乳酸平衡 \%} = (\text{动脉血乳酸 mmol/L} - \text{缺血区乳酸 mmol/L}) / \text{动脉血乳酸 mmol/L} \times 100$$

$$\text{K}^+ \text{平衡 \%} = (\text{动脉血 K}^+ \text{mmol/L} - \text{缺血区血 K}^+ \text{mmol/L}) / \text{动脉血 K}^+ \text{mmol/L} \times 100$$

乳酸或 K⁺ 正平衡代表心肌摄取乳酸及 K⁺, 负平衡代表心肌产生乳酸, 心肌细胞失 K⁺。

犬随机分为 3 组: PA 组 n=6, iv 50 mg/kg; 普萘洛尔(propranolol, Pro)组作为已知药对照, n=4, iv 0.5 mg/kg; 溶剂对照 n=7, iv 生理盐水 1 ml/kg。

犬心肌梗塞范围的测定 在半无菌状态下手术后 im 青霉素和链霉素。结扎后 5, 8, 22 h 分别重复注射试药。24 h 轻度麻醉后放血处死, 开胸取心脏, 测量其 LAD 长度, 描记 LAD 血管分布图。分枝差异大者及侧枝太多者剔除。称心脏重量及左室重, 从心尖开始与 LAD 垂直方向将左室切成 2-3 mm 厚的肌片, 浸于硝基四氮唑兰(N-BT)溶液中染色 30 min, 剪下缺血区心肌组织, 称重, 计算出心肌梗塞范围 MIA = 缺血区重/左室重 × 100。

PA 由南通制药厂提供, Pro 购自北京制药厂, 均溶于生理盐水, iv 1 ml/kg。

结 果

对犬缺血区乳酸及 K⁺ 代谢的影响 如表 1 所示, 结扎前各组乳酸均为正平衡, 对照组结扎后 15 及 30 min 缺血区乳酸增加, 转为负平衡, 分别为 -53±10%, -70±10%。PA 组给药

Tab 1. Effects of protocatechuic acid (PA) and propranolol (Pro) on lactate and K^+ balance in ischemic myocardium after the left anterior descending coronary artery occlusion. Art = arterial blood, RV = regional vein, Balance = lactate or potassium balance, $\bar{x} \pm SD$. * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$ vs preocclusion. † $p > 0.05$, †† $p < 0.05$, ††† $p < 0.01$ vs control.

		0 min	15 min	30 min	
Blood K^+ (mmol/L)	Control n = 7	Art	3.69 ± 0.2	3.24 ± 0.2*	3.0 ± 0.2*
		RV	3.66 ± 0.12	3.28 ± 0.21*	3.36 ± 0.1*
		Balance %	+ 0.8 ± 0.01	- 1.23 ± 0.02*	- 12.0 ± 0.05*
	PA n = 6	Art	2.73 ± 0.11†	2.87 ± 0.12†	2.82 ± 0.24†
		RV	2.63 ± 0.21†	2.87 ± 0.13†	2.92 ± 0.19††
		Balance %	+ 3.6 ± 0.1	0	- 3.5 ± 0.08***
	Pro n = 4	Art	2.8 ± 0.3†	3.36 ± 0.14†	2.57 ± 0.07†
		RV	2.74 ± 0.2†	3.19 ± 0.12†	2.44 ± 0.12†††
		Balance %	+ 1.8 ± 0.1	+ 5.1 ± 0.01***	+ 5.1 ± 0.06***
Lactate (mmol/L)	Control	Art	3.2 ± 1.1	3.3 ± 0.8*	3.8 ± 0.8*
		RV	2.4 ± 0.9	5.1 ± 0.9*	6.3 ± 1.1*
		Balance %	+ 25 ± 10	- 53 ± 10*	- 70 ± 10*
	PA	Art	3.2 ± 1.1†	3.3 ± 1.1†	3.8 ± 1.1†
		RV	2.3 ± 0.8†	4.8 ± 1.8†	4.4 ± 1.3†††
		Balance %	+ 27 ± 6	- 44 ± 12*	- 19 ± 8***
	Pro	Art	3.1 ± 1.1†	3.1 ± 0.6†	3.1 ± 0.5†
		RV	2.6 ± 0.8†	4.1 ± 1.1†	2.5 ± 0.9†††
		Balance %	+ 16 ± 6	- 31 ± 10*	+ 17 ± 7***

后 15 min 较对照组乳酸产生略低, 但无统计意义, 30 min 后则显著减少 $-18 \pm 8\%$ 与对照组比较有显著差异. Pro 组在 30 min 时乳酸转变为摄取, 与正常值接近. PA 虽能改善缺血区乳酸产生, 但其作用较 Pro 弱. 各组在冠状血管结扎前为正平衡. 对照组结扎后 15 及 30 min 转变为负平衡, PA 组在 30 min 时尽管仍为负平衡, 但较对照组显著减轻, Pro 组在 15 及 30 min 仍为正平衡, PA 改善心肌失 K^+ 与乳酸一样, 在 30 min 时显著改善, 但均不如 Pro 保护作用强.

对心肌耗氧量、心率、血压的影响 PA 显著减慢心率, 降低血压, 因而显著降低心肌耗氧量, 但作用较 Pro 弱. (见图 1)

从心电图分析, 结扎 LAD 后, 对照组有 2 犬出现室性心动过速, 1 犬阵发性室速, 1 犬中有 ST 段上抬也有降低, PA 组 1 犬 T 波双相, 1 犬偶发室早, 1 犬 ST 段下移 2 mm, Pro

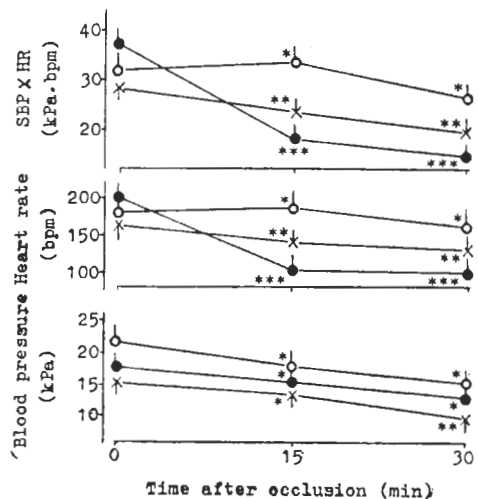


Fig 1. Effects of propranolol (●) n = 4 and protocatechuic acid (×) n = 6 on SBR × HR (indirectly represent myocardial oxygen consumption), heart rate and systolic blood pressure after the left anterior descending coronary artery (LAD) occlusion. Control (○) n = 7. * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$ vs preocclusion.

组 1 犬 T 波双相, 1 犬 ST 段下移 1.5 mm. 上述现象提示 PA 及 Pro 对缺血心肌有改善作用。

对心肌梗塞范围的影响 在结扎 24 h 后, 对照组 MIA = $18.6 \pm 1.4\%$, PA 组 $6.3 \pm 1.5\%$, Pro 组 $4.9 \pm 2\%$, 二药均显著缩小心肌梗塞范围。

病理切片检查, 对照组梗死中心区细胞明显坏死, 大部分细胞核溶解消失, 部分细胞核染色性差, 而无明显的炎症反应。梗死中间区部分细胞有死亡特征, 发生颗粒样变性, 可见少量的炎症细胞及组织间轻度水肿, 染色性差, 梗死边缘区, 细胞仅有颗粒样变性, 见炎症反应。PA 及 Pro 组梗死中间区的损伤有减轻趋势, 并见有渗出液及细胞明显浸润。

讨 论

原儿茶酸能降低心肌耗氧量, 提高心肌耐缺氧能力, 降低冠脉阻力⁽¹⁾。原儿茶酸抑制大鼠耗氧, 是该系列化合物中抑制耗氧较强的一个⁽²⁾。本文用结扎 LAD 的麻醉犬提示 PA 显著降低心肌耗氧量(间接法测定), 减慢心率, 改善缺血中心区的乳酸与 K^+ 的产生, 改善缺血心肌, 也证明 PA 可显著缩小心肌梗塞范围, 与病理切片检查结果一致。我们认为 PA 发挥抗心绞痛作用的主要机理可能是其本身通过某

些生化作用降低氧耗, 也与减慢心率, 降低外周阻力进一步协同减少氧耗有关。有报道⁽³⁾, 减慢心率, 改善心肌代谢就能发挥抗心绞痛作用。但 PA 的各项作用均较普萘洛尔弱。

我们曾经在 LAD 结扎前后抽取冠状窦血以测定乳酸及 K^+ 的平衡。本研究用缺血区血标本进行心肌代谢的测定, 实验结果说明缺血区局部乳酸及 K^+ 平衡对结扎反应及药物都较冠状窦取血测定者敏感, 是研究药物对缺血代谢影响的理想方法。结果与文献⁽⁴⁻⁶⁾报道相符。

参 考 文 献

- 1 饶曼人, 梁满达. 原儿茶酸对心肌耗氧及耐缺氧能力的影响. 中国药理学报 1980; 1 : 95
- 2 Andrews MM. The relative potencies of some substituted salicylic acids as metabolic stimulants in the intact rat. *Br J Pharmacol* 1958; 13 : 419
- 3 饶曼人. 抗心肌缺血药物研究的评价. 药学学报 1985; 20 : 881
- 4 da Luz PL, Forrester JS. Influence of vasodilators upon function and metabolism of ischemic myocardium. *Am J Cardiol* 1976; 37 : 581
- 5 da Luz PL, Forrester JS, Wyatt HL, et al. Hemodynamic and metabolic effects of sodium nitroprusside on the performance and metabolism of regional ischemic myocardium. *Circulation* 1975; 52 : 400
- 6 Chiong MA, West RO, Parker JO. Influence of nitroglycerin on myocardial metabolism and hemodynamics during angina induced by atrial pacing. *Ibid* 1972; 45 : 1044

Acta Pharmacologica Sinica 1988 Jan; 9 (1) : 27-30

Effects of protocatechuic acid and propranolol on myocardial metabolism and infarct size in dogs with acute myocardial infarction

RAO Man-Ren¹, LIU Guang-Yu¹, GAO Chang-Zhong², LIANG Man-Da², ZHU Shu-Hua³
(Departments of Cardiovascular Pharmacology, Pharmacology² and Pathology³, Nanjing Medical College, Nanjing 210005)

ABSTRACT The distal portion of the left anterior descending coronary artery (LAD) or one of its diagonal branches was isolated

for subsequent occlusion, in 17 open-chest mongrel dogs, weighing $16 \pm SD 3$ kg. Blood samples were collected simultaneously

from the femoral artery and the vein accompanying the artery chosen for occlusion and for examining the lactate and potassium balance.

Before occlusion in regional vein the lactate and K^+ in control ($n=7$) were 2.4 ± 0.9 mmol/L and 3.66 ± 0.12 mmol/L. After the occlusion of LAD, the lactate increased to 6.3 ± 1.1 mmol/L and K^+ was 3.36 ± 0.1 mmol/L. Lactate and K^+ balance were -70 ± 10 %, -12.0 ± 0.05 % at 30 min. In PA (50 mg/kg iv), partial but significant improvement in above indices which reduced to -18 ± 8 % (lactate 4.4 ± 1.3 mmol/L) and -3.5 ± 0.08 % (K^+ 2.92 ± 0.19 mmol/L) respectively at 30 min. After iv Pro (0.5 mg/kg) lactate and K^+ balance showed $+17 \pm 7$ % (2.5 ± 0.9 mmol/L) and $+5.1 \pm 0.06$ % (2.44 ± 0.12 mmol/L).

Both drugs improved SBP (systolic blood pressure) \times HR (kPa \cdot bpm) (indirectly represent action of myocardial oxygen consumption) in dogs.

The myocardial infarct area was measured by nitroblue tetrazolium (N-BT) technique and histological examination at 24 h after LAD occlusion. PA and Pro exerted significant reduction of myocardial infarct area (MIA) by 6.3 ± 1.5 %, 4.9 ± 2 % respectively, in control 18.6 ± 1.4 % at 24 h, after occlusion.

These results indicate that PA significantly improves ischemic myocardium but its potency is less than Pro.

KEY WORDS protocatechuic acid;
propranolol; lactate; potassium; myocardial
infarction; myocardial metabolism