

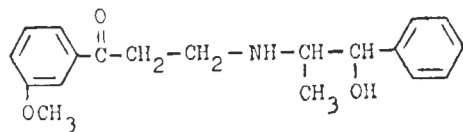
# 奥昔麻黄碱对兔血液流变学的影响

傅良武<sup>1</sup>、李希贤 (内蒙古医学院药理教研室, 呼和浩特 010035)

**提要** 奥昔麻黄碱(OF, 0.12 mg/kg iv)降低血液粘度(BV), 红细胞比容(HCT)和血浆粘度(PV), 提高红细胞电泳率(EEM), 这些作用持续 100 min. 在 iv OF 0.12, 0.24, 0.49, 1.00 mg/kg 4 个组之间, 其降低 BV 的作用差异无显著意义. 结果提示: OF 降低 BV 的作用可能与降低 PV, HCT 和提高 EEM 有关.

**关键词** 奥昔麻黄碱; 血液流变学; 血液粘度; 红细胞比容; 血浆粘度; 红细胞电泳

奥昔麻黄碱(oxyfedrine, OF)又名麻黄苯丙酮, 为治疗冠心病新药<sup>(1)</sup>. 冠心病与血液粘度增高血液流变性异常有关<sup>(2)</sup>. OF 对血液流变学方面的作用尚未见报道. 本文观察 OF 对兔血液粘度的影响, 并初步分析 OF 降粘机理.



Oxyfedrine

## 材料与方 法

### 血液粘度、血浆粘度和红细胞比容测定

1986年9月15日收稿 1988年1月21日接受

<sup>1</sup> 现在: 江西省药物研究所

兔, 体重 2.1 ± SD 0.3 kg, ♀♂不拘. 实验前禁食 10 h, 抗凝剂为肝素磷酸盐缓冲液(298 IU/ml, pH 7.4), 耳缘静脉采血, 每次采 3.4 ml, 加抗凝剂 0.2 ml. 将此血置 37°C 玻璃毛细管式粘度计(XN-3型, 上海医科大学制造)中 10 min, 按文献<sup>(3)</sup>测定 1.0 ml 血液通过粘度计所需时间(t)与等容量生理盐水(NS)通过粘度计所需时间(t<sub>0</sub>), 根据公式:

$$\eta = t/t_0 \cdot mN \cdot s/m^2$$

换算出血液粘度(blood viscosity, BV)绝对值. BV 测定在采血后 1 h 内完成. 再取此血 1.6 ml 分两管加入文氏血沉管中测定红细胞比容(HCT)<sup>(4)</sup>, 随后将此血沉管置于 37°C 的粘度计中, 恒温 10 min, 取管中上清液血浆 0.5 ml 按垂直毛细管式方法<sup>(3)</sup>测定并算出血浆粘度(plasma viscosity, PV). 各实验, 对照组 iv NS 0.24 ml/kg, 给药组 iv OF 不同剂量, 给药前和给药后 30, 60, 100, 300 min 采血测定. 血液粘度减少值(decrease of BV) = 给药前血液粘度 - 给药后血液粘度.

**红细胞电泳测定** 兔 9 只, 体重 1.9 ± 0.4 kg, ♀♂不拘. 实验前禁食 10 h, iv OF 0.12 mg/kg, 给药前和给药后 30, 60, 100, 200 min 分别按上法采血 0.5 ml, 加上述抗凝

Tab 1. Effect of iv oxyfedrine (OF, 0.12 mg/kg) on blood viscosity at shear rate of 70 s<sup>-1</sup> and 700 s<sup>-1</sup> in rabbits. n=9,  $\bar{x}\pm SD$ . \*p>0.05, \*\*p<0.05, \*\*\*p<0.01 vs 0 min; †p>0.05, ††p<0.05, †††p<0.01 vs normal saline (NS, 0.24 ml/kg iv).

Time (min)	Decrease of blood viscosity (mN·s/m <sup>2</sup> )			
	70 s <sup>-1</sup>		700 s <sup>-1</sup>	
	NS	OF	NS	OF
0	3.99±0.42	4.08±0.56 <sup>†</sup>	3.41±0.27	3.35±0.24 <sup>†</sup>
30	3.89±0.53*	3.72±0.23 <sup>***†</sup>	3.36±0.28*	3.30±0.27 <sup>††</sup>
60	3.76±0.44*	3.31±0.42 <sup>***†††</sup>	3.35±0.31*	3.11±0.29 <sup>***†</sup>
100	3.68±0.51**	3.07±0.30 <sup>***†††</sup>	3.32±0.36*	2.98±0.20 <sup>***††</sup>
300	3.45±0.60**	3.18±0.24 <sup>***†</sup>	3.13±0.29 <sup>***</sup>	2.90±0.13 <sup>***†</sup>

剂 0.03 ml, 取此抗凝血用 9%蔗糖溶液稀释成红细胞数为 2 万/mm<sup>3</sup>, 置于 25℃水浴中 10 min, 按活细胞电泳法<sup>(5)</sup>在 XN-3 型电泳仪(上海医科大学制造)中观测红细胞电泳速度, 电泳在采血后 1.5 h 内完成。按下公式<sup>(6)</sup>换算成红细胞电泳率(erythrocyte electrophoretic mobility, EEM),

$$EEM = \frac{\text{电泳平均速度}(\mu\text{m/s})}{\text{电泳电压}(V)/\text{电极距离}(cm)}$$

OF 为白色结晶(内蒙古赤峰制药厂产), 实验前用生理盐水配成 1.0 g/L。

本文数据统计分别采用方差分析、配对比较和二样本均数比较 t 检验法。

## 结 果

### OF 对 BV 的影响

1. 不同给药时间 OF 对 BV 的影响 iv 给

药 300 min 过程中, NS 对照组与给药组 BV 变化见表 1; 对照组在后期 BV 降低明显, 而给药组在 70 s<sup>-1</sup>切变速度下, iv OF 30 min 后 BV 就开始明显下降, 并且在 60 和 100 min, OF 组的血液粘度减少值显著大于 NS 组(p<0.01), 说明 OF 降低 BV 的作用显著。在 700 s<sup>-1</sup>的切变速度下, iv OF 60 及 100 min 时, BV 降低作用显著(p<0.05)。动态比较表明, OF 降低 BV 作用的峰值均发生在 100 min 时, 到 300 min 时, OF 组与 NS 组的 BV 变化已相近似(p>0.05)。

2. 不同剂量 OF 对 BV 的影响 iv OF 0.12, 0.24, 0.49, 1.00 mg/kg 300 min 过程中, BV 变化见表 2。与给药前比较, 在 70 s<sup>-1</sup>, iv OF 30 min 后, 多数组 BV 均显著下降(p<0.05), 而 0.49 mg 组 BV 的下降值也接近于显著水平(t=2.059, n=9); 在 700 s<sup>-1</sup>,

Tab 2. Effects of iv OF 0.12, 0.24, 0.49 and 1.00 mg/kg on blood viscosity at shear rate of 70 s<sup>-1</sup> and 700 s<sup>-1</sup> in rabbits. n=9,  $\bar{x}\pm SD$ . \*p>0.05, \*\*p<0.05, \*\*\*p<0.01 vs 0 min.

OF (mg/kg)		Decrease of blood viscosity (mN·s/m <sup>2</sup> )									
		70 s <sup>-1</sup>					700 s <sup>-1</sup>				
		0	30	60	100	300 min	0	30	60	100	300 min
0.12	$\bar{x}$	4.08	3.72**	3.31***	3.07***	3.13***	3.33	3.30*	3.11***	2.98***	2.90***
	SD	0.56	0.23	0.42	0.30	0.42	0.24	0.27	0.29	0.20	0.13
0.24	$\bar{x}$	4.14	3.76**	3.51***	3.32***	3.20***	3.42	3.30*	3.21***	3.09***	3.00***
	SD	0.42	0.62	0.52	0.24	0.39	0.18	0.32	0.31	0.19	0.25
0.49	$\bar{x}$	4.36	4.01*	3.84**	3.68***	3.53***	3.63	3.56*	3.43**	3.24***	3.12***
	SD	0.52	0.59	0.60	0.47	0.49	0.29	0.24	0.24	0.25	0.24
1.00	$\bar{x}$	4.01	3.71**	3.61***	3.43***	3.26***	3.36	3.31*	3.27*	3.20**	3.04***
	SD	0.35	0.46	0.35	0.35	0.27	0.21	0.20	0.20	0.18	0.13

iv OF 60 min 后 BV 显著下降, 但 1.00 mg 组在 100 min 后 BV 显著下降, 相互比较各剂量组之血粘减少值表明: 只是在  $700\text{ s}^{-1}$ , 给药后 100 min 时, 0.12, 0.24, 0.49 mg 三组的血粘减少值均大于 1.00 mg 组 ( $p < 0.05$ , 方差分析)。此外, 在其它各时间,  $70\text{ s}^{-1}$  和  $700\text{ s}^{-1}$  各组血粘减少值虽有所不同, 但均无显著意义 (方差分析,  $p > 0.05$ )。

### OF 降低 BV 的分析

1. OF 对 HCT 的影响 表 3 提示, iv OF 60 min 后, HCT 开始显著下降, 而 NS 组仅在 300 min 时, HCT 才明显下降。比较二组的 RHCT 表明: 100 min 时, OF 降低 HCT 的作用非常显著 ( $p < 0.01$ ); 300 min 时, 二组差异不显著 ( $p > 0.05$ )。

Tab 3. Effect of iv OF 0.12 mg/kg on hematocrit (HCT, %) in rabbits.  $n = 9$ ,  $\bar{x} \pm \text{SD}$ . \*<sup>1</sup> were same to Tab 1.  $\text{RHCT} = \text{HCT before OF} - \text{HCT after OF}$ .

	NS	OF
0 min	38.9 ± 3.0	37.7 ± 3.3
30 min	39.1 ± 2.7*	37.6 ± 2.8*
RHCT	-0.2 ± 1.4	0.1 ± 1.1 <sup>†</sup>
60 min	37.8 ± 2.5*	36.2 ± 2.9**
RHCT	1.0 ± 1.8	1.4 ± 1.4 <sup>†</sup>
100 min	38.7 ± 2.7*	35.6 ± 3.2***
RHCT	0.1 ± 1.0	2.0 ± 1.6 <sup>†††</sup>
300 min	36.2 ± 3.4***	33.6 ± 2.7***
RHCT	2.6 ± 1.7	4.1 ± 2.1 <sup>†</sup>

Tab 4. Effect of iv OF 0.12 mg/kg on plasma viscosity (PV,  $n = 8$ ) and erythrocyte electrophoretic mobility (EEM,  $n = 9$ ) in rabbits.  $\bar{x} \pm \text{SD}$ . \* $p > 0.05$ , \*\* $p < 0.05$  vs 0 min.

Time (min)	PV ( $\text{mN} \cdot \text{s} / \text{m}^2$ )		EEM ( $\mu\text{m} \cdot \text{s}^{-1} / (\text{V} \cdot \text{cm}^{-1})$ )
	NS	OF	
0	1.59 ± 0.12	1.62 ± 0.16	2.87 ± 0.12
30	1.71 ± 0.33*	1.51 ± 0.08**	2.88 ± 0.13*
60	1.56 ± 0.13*	1.50 ± 0.09**	2.96 ± 0.14**
100	1.68 ± 0.28*	1.48 ± 0.08**	2.99 ± 0.16**
200			2.84 ± 0.15*
300	1.58 ± 0.11*	1.56 ± 0.14*	

2. OF 对 PV 的影响 表 4 显示: iv OF 30 min 后, PV 显著降低 (减少值:  $0.10 \pm 0.12\text{ mN} \cdot \text{s} / \text{m}^2$ ,  $p < 0.05$ ), 该作用持续 100 min, 300 min 时, PV 恢复到给药前水平。

3. OF 对 EEM 的影响 表 4 显示: iv OF 60 min 后, EEM 显著提高 (增加值:  $0.10 \pm 0.12 (\mu\text{m} / \text{s}) / (\text{V} / \text{cm})$ ,  $p < 0.05$ ), 至 200 min 时, EEM 接近于给药前水平。

### 讨 论

HCT 是广泛影响 BV 的重要因素<sup>(6)</sup>, 本实验表明 OF 显著降低 HCT, 这可能是 OF 降低 BV 的机理之一

OF 降低  $70\text{ s}^{-1}$  BV 可能是由于 PV 下降和 EEM 提高的结果, 因为低切变速度 ( $50\text{ s}^{-1}$ ) 时 BV 主要受 RBC 聚集、叠连的影响<sup>(7,8)</sup>。血浆可通过纤维蛋白原在血液中形成网络状结构与 RBC 相互作用, 促使 RBC 聚集, PV 下降, 该作用减弱。EEM 是反映 RBC 表面电荷的灵敏指标, EEM 提高, 则 RBC 表面负电荷增多, 从而使 RBC 聚集减少。决定 RBC 表面负电荷的主要是膜表面糖蛋白唾液酸的羧基<sup>(7,9)</sup>, OF 是否影响唾液酸羧基有待研究。

OF 降低  $700\text{ s}^{-1}$  BV 可能是 OF 有提高 RBC 变形能力的作用, 因为高切变速度 ( $100\text{--}200\text{ s}^{-1}$ ) 时, BV 主要受 RBC 变形性的影响<sup>(8)</sup>, 为此, 作者将研究 OF 对 RBC 变形性的影响。

心绞痛、心肌梗塞均有 BV 增高及其它血液流变性异常<sup>(2)</sup>, 本实验结果可能是其治疗冠心病<sup>(10)</sup> 药理基础之一。另外, 本结果提示 OF 可用于防治其它 BV 增高性心血管疾病。

值得提出的是, 连续采血使累积失血量偏多对 BV 和 HCT 均有一定影响。本文 NS 组连续采血 (总采血量达兔血量 8—10%) 后, BV 和 HCT 均下降, 这无疑为失血而不是 NS 的作用, 因为连续采血使失血达一定量时, 机体由组织液迅速补充血液水份和电解质, 血浆蛋白也有所补充, 而 RBC 恢复很慢, 致使 HCT 和 BV 显著降低, PV 不变<sup>(11)</sup>, 类似现象

Gregory<sup>(12)</sup>也曾报道。

### 参 考 文 献

- 1 Whittington J, Raftery EB. A controlled comparison of oxyfedrine, isosorbide dinitrate and placebo in the treatment of patients suffering attacks of angina pectoris. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 10 : 211
- 2 Dintenfass L. The clinical impact of the newer research in blood rheology : an overview. *Angiology* 1981; 32 : 217
- 3 梁子钧、水祥炳。一种自动计时直显比粘度和切变速率可调节的玻璃毛细管式粘度计。 *医疗器械* 1983; 7 (1) : 51
- 4 邓家栋、杨崇礼、杨天楹, 主编。 *血液病实验诊断*。第1版。天津: 天津科学技术出版社, 1985 : 29—31
- 5 冯理达、钱菊卿、马玉玲、李玉敏。活细胞电泳操作方法及高血压、肝炎患者红细胞电泳情况观察。 *中华医学检验杂志* 1980; 3 : 28
- 6 Wells RE, Merrill EW. Influence of flow

- properties of blood upon viscosity-hematocrit relationships. *J Clin Invest* 1962; 41 : 1591
- 7 Gustafsson L, Appelgren L, Myrvold HE. Effects of increased plasma viscosity and red blood cell aggregation on blood viscosity *in vivo*. *Am J Physiol* 1981; 241 : H 513
  - 8 邓家栋, 主编。 *临床血液学*。第1版。上海: 上海科学技术出版社, 1985 : 35
  - 9 Chien S, Cooper GW Jr, Jan K-M, et al. N-Acetylneuraminic acid deficiency in erythrocyte membranes: biophysical and biochemical correlates. *Blood* 1974; 43 : 445
  - 10 杨学义、陈灏珠、陈维洲、董月丽。国产麻黄苯丙酮对心脏血流动力学作用的动物实验和临床疗效观察。 *上海医科大学学报* 1986; 13 : 147
  - 11 Erslev AJ. The erythropoietic effect of hematocrit variations in normovolemic rabbits. *Blood* 1966; 27 : 629
  - 12 Gregory RJ. The rapid lowering of haematocrit by exchange transfusion of Rheumacrodex dextran 40. *Acta Med Scand* 1971; 189 : 551

*Acta Pharmacologica Sinica* 1988 Jul; 9 (4) : 341-344

## Effects of oxyfedrine on blood rheology in rabbits

FU Liang-Wu, LI Xi-Xian

(Department of Pharmacology, Inner Mongolia Medical College, Huhehaote 010035)

**ABSTRACT** The effects of oxyfedrine (OF) on blood viscosity (BV), hematocrit (HCT), plasma viscosity (PV), and erythrocyte electrophoretic mobility (EEM) were studied in rabbits. OF (0.12 mg/kg iv) decreased BV. (At shear rate of  $70\text{ s}^{-1}$ , peak value  $1.01 \pm 0.44\text{ mN}\cdot\text{s}/\text{m}^2$ ,  $p < 0.01$ ; at shear rate of  $700\text{ s}^{-1}$ , peak value  $0.35 \pm 0.13\text{ mN}\cdot\text{s}/\text{m}^2$ ,  $p < 0.05$ ). HCT (peak value  $2.04 \pm 1.66\%$ ,  $p < 0.01$ ) and PV (peak value  $0.14 \pm 0.13\text{ mN}\cdot\text{s}/\text{m}^2$ ,  $p < 0.05$ ), and increased EEM (peak value  $0.12 \pm 0.12\text{ }(\mu\text{m}\cdot\text{s}^{-1})/(\text{V}\cdot\text{cm}^{-1})$ ,  $p < 0.05$ ). These actions lasted about 100 min. There were no

significant differences in the reduction of BV among 4 groups (iv OF 0.12, 0.24, 0.49, 1.00 mg/kg, respectively). These data suggest that OF decreases BV may be related to the decreasing of HCT and PV, and increasing of EEM by OF. It provides an explanation for the anti-anginal action of OF.

**KEY WORDS** oxyfedrine; blood rheology; blood viscosity; hematocrit; plasma viscosity; erythrocyte electrophoresis