

甲基橙皮甙对犬冠脉、肾、脑循环的作用

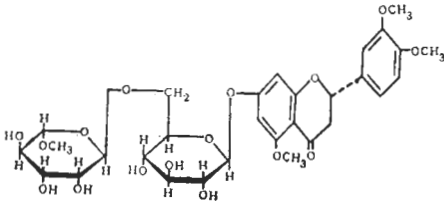
冯鸣国 (江西省医学科学研究所药理室, 南昌 330029)

冯高闲、周前贵 (江西医学院药理学教研室, 南昌 330006)

提要 用电磁流量计测定麻醉犬冠脉、肾动脉、颈内动脉血流量及血管阻力, 发现 iv 甲基橙皮甙(MH) 40 mg/kg 能明显降低血压及冠脉、肾、脑血管阻力, 增加冠脉、肾血流量, 脑血流量仅轻度增加, 并有尿量增多. iv 盐酸川芎嗪(TMP) 4 mg/kg, 冠脉、脑血流量显著增加, 血管阻力下降, 但作用时间较短.

关键词 甲基橙皮甙; 川芎嗪; 多巴胺; 冠状动脉循环; 肾循环; 脑血管循环

甲基橙皮甙(methylhesperidin, MH)是橙皮甙(hesperidin)经甲基化而成的一种黄酮化合物(flavonoid), 其水溶性及生物活性均显著提高, 能增加离体兔冠脉灌流量⁽¹⁾, 松弛离体兔主动脉条, 降低犬下肢血管阻力⁽²⁾, 增加犬心输出量、减少心肌耗氧量⁽³⁾. 本文进一步研究其对麻醉犬冠脉、肾、脑循环的作用.



Methylhesperidin

材 料

MH 由江西南丰制药厂供给. 系从南丰蜜橘皮中提取合成. 盐酸川芎嗪(ligustrazin, tetramethylpyrazine hydrochloride, TMP)注射液(广州侨光制药厂), 盐酸多巴胺(dopamine hydrochloride, DA)注射液(北京制药厂). 杂种犬, ♀♂兼用, 体重 $12.8 \pm SD 2.7$ kg.

方 法 与 结 果

对麻醉开胸犬冠脉循环的影响 犬6只, 戊巴比妥钠 30 mg/kg iv 麻醉(下同), 开胸, 分离左冠状动脉旋支, 放置 1.5-2.5 mm 直径探头, 用日本产 MFV-1200 型电磁流量计测定每分钟血流量, 左侧颈总动脉插管测血压, 心电图机测心率. 给药前 iv 等容量生理盐水作自身对照, 待血压及血流量稳定后从股静脉 iv, 观察药效变化. 实验结束后从冠脉左旋支注入 0.5% Evans 蓝 2.5 ml, 取心脏, 称蓝染心肌重, 按公式计算 100 g 心肌每分钟血流量及冠脉阻力, 并设立 TMP 组作为阳性对照. 结果 iv MH 40 mg/kg 后血压立即下降, 30 s-2 min 达最低值, 由给药前 15 ± 2 kPa (111 ± 14 mmHg) 降至 11 ± 2 kPa (84 ± 14 mmHg), 平均降压 $25 \pm 5\%$ ($p < 0.01$), 降压持续 40 min 以上. 降压期间心率略加快, 心电图无异常变化. 冠脉流量比给药前增加 $152 \pm 92\%$ ($p < 0.01$), 冠脉阻力比给药前降低 $67 \pm 12\%$ ($p < 0.01$), 给药后约 1 min 冠脉流量、冠脉阻力达峰值, 作用持续 0.5 h 以上.

麻醉犬 6 只, 方法同上, iv TMP 4 mg/kg 后, 血压下降 6.7%, 仅维持约 1 min. 冠脉流量立即增加, 比给药前增加 $42 \pm 17\%$ ($p < 0.01$), 冠脉阻力比给药前降低 $29 \pm 10\%$ ($p < 0.01$), 给药后约 1 min 降至最低点, 10 min 左右恢复原水平. iv 等容量生理盐水对血压、血流量均无明显影响(图 1).

对麻醉犬肾循环的影响 麻醉犬 6 只, 右侧卧位, 自左肋缘下腰肌外切口暴露分离左肾动脉, 安放 2-3 mm 直径探头, 接 MFV-1200

型电磁血流量计测定肾血流量。腹正中线切口分离同侧输尿管，插管通过记滴器记录尿量，将肾血流量、尿量、血压同步记录在 LMS-2 A 型生理记录仪上。结果 iv MH 40 mg/kg 后 2-3 min 肾血流量缓慢持续增加，由给药前 91 ± 22 ml/min 增加至 112 ± 21 ml/min ($p < 0.01$)，肾血管阻力立即下降，从给药前 0.20 ± 0.04 kPa/(ml·min) 降至 0.15 ± 0.03 kPa/(ml·min) ($p < 0.01$)，作用持续 1 h 以上。给药后尿量滴数由 2.4 ± 1.6 增至 3.3 ± 1.9 滴/min ($p < 0.01$)。

麻醉犬 5 只，iv DA 5 μ g/kg 后血压下降，肾血流量从给药前 94 ± 31 ml/min 增加至 108 ± 27 ml/min ($p < 0.05$)，肾血管阻力由给药前 0.19 ± 0.04 kPa/(ml·min) 降低至 0.16 ± 0.03 kPa/(ml·min) ($p < 0.05$)。但 iv DA 50 μ g/kg 后，肾血流量在给药初期出现短时减少，平均降低 $29 \pm 11\%$ ($p < 0.05$)，血管阻力比给药前增加 $61 \pm 23\%$ ($p < 0.01$)。血压先升后降呈双相变化。给予上述两种剂量的 DA 均使尿量明显增加。

对麻醉犬脑循环的影响 麻醉犬 5 只，颈正中切口，分离颈总动脉并结扎所有颅外分支，仅保留颈内动脉，将 3-4 mm 直径探头置于颈总动脉上，经 MFV-1200 型电磁血流量计测定颈内动脉血流量。实验结束后，从颈内动脉注入 0.5% Evans 蓝 3 ml，观察脑组织是否染色以确证血流是否进入脑组织。取脑称一侧脑重，计算 100 g 脑组织每分钟流量及脑血管阻力。结果 iv MH 40 mg/kg 后，脑血管阻力显著下降，比给药前下降 $21 \pm 6\%$ ($p < 0.01$)，约 1 min 达最低点，持续 0.5 h 以上。脑血流量变化不大，开始时略减 ($p < 0.05$)，约 5 min 回升，增加 $10 \pm 7\%$ ($p < 0.05$)，约 20 min 恢复到原水平。

麻醉犬 4 只，iv TMP 4 mg/kg 后脑血流量比给药前增加 $39 \pm 13\%$ ($p < 0.05$)，脑血管阻力比给药前降低 $31 \pm 10\%$ ($p < 0.05$)。约

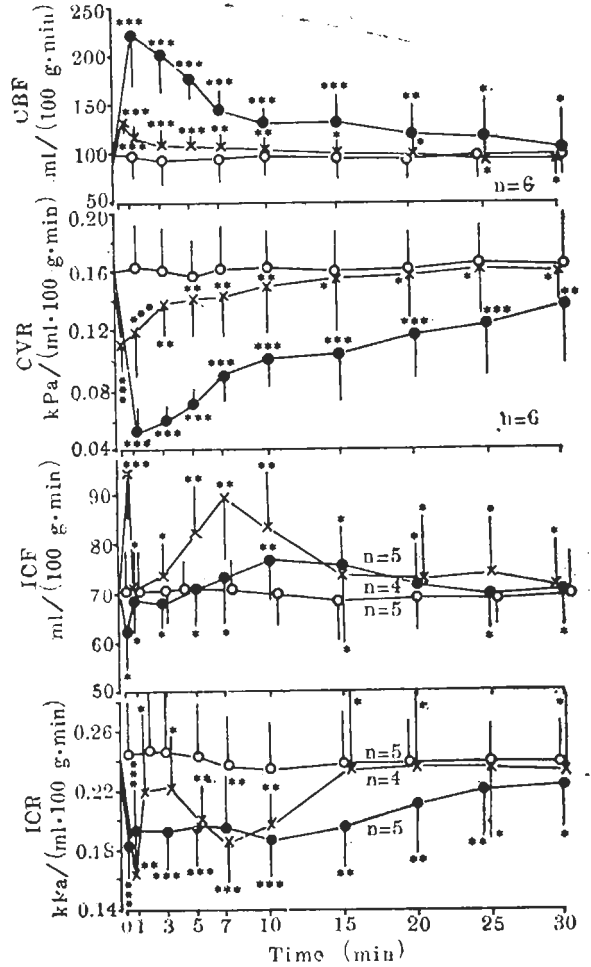


Fig 1. Effects of methylhesperidin (MH 40 mg/kg iv) (●), tetramethylpyrazine hydrochloridum (TMP 4 mg/kg iv) (×) on coronary blood flow (CBF), coronary vascular resistance (CVR), intra-cerebral artery blood flow (ICF) and intra-cerebral artery resistance (ICR) in anesthetized dogs. $\bar{x} \pm SD$. * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$ vs control (○)

15 min 后脑血流量、脑血管阻力值恢复正常。iv 等容量生理盐水对脑血流量、脑血管阻力无明显作用(图 1)。

讨 论

在血压下降同时，心肌氧耗量减低⁽³⁾，冠脉流量反而增加，说明 MH 对冠脉产生直接扩

张作用。这与文献结果⁽¹⁾相符。血压降低，肾、脑血流量增加，血管阻力下降，亦表明MH扩肾、脑血管作用。给药后约1 min肾血流量轻度减少，可能是交感神经反射性兴奋所致。尿量随血流量增减而变化，提示肾血流量增多是MH利尿原因之一。不同剂量的DA引起肾血流双相表现，可由DA可激动DA、 α 受体而得到解释。iv MH后脑血管阻力显著下降，但血流量变化轻微，这可能与脑灌注压降低及脑血管的自动调节有关。MH能抑制 Ca^{2+} 经电位依赖性 Ca^{2+} 通道内流及内钙释放^(2,4)，这可能是其扩血管的机理，是否它能拮抗组织缺血缺氧时细胞浆 Ca^{2+} 升高^(6,8)，尚待证实。TMP也具有较好的扩冠脉、脑血管作用，但其作用时间较短，临床上应注意其时效关系。MH在增加冠脉、肾血流量的同时还能降低血压及心肌耗氧量，这是它优于TMP之处，值得作进一步的临床药理研究。

参 考 文 献

- 1 菊地健三, 平田尚子, 小松 稔, 横谷 肇, 西田秀枝, 荒蒔義知. Methylhesperidin の生物学的活性 第4報 血压, 後肢血管, 摘出心臓および摘出平滑筋に対する作用. 日本薬理学雑誌 1960; 56 : 1387
- 2 陈青明, 冯高阔. 甲基橙皮甙的扩血管作用. 中国药理学报 1987; 8 : 344
- 3 陈青明, 冯高阔, 陈子川. 用恒压式导纳图仪测定甲基橙皮甙对麻醉犬血流动力学的影响. 江西医学院学报 1987; 27 : 37
- 4 Bolton TB. Mechanisms of action of transmitters and other substances on smooth muscle. *Physiol Rev* 1979; 59 : 606
- 5 Shen AC, Jennings RB. Myocardial calcium and magnesium in acute ischemic injury. *Am J Pathol* 1972; 67 : 417
- 6 Braunwald E. Mechanism of action of calcium-channel-blocking agents. *N Engl J Med* 1982; 307 : 1618

Acta Pharmacologica Sinica 1988 Nov; 9 (6) : 548-550

Effects of methylhesperidin on coronary, renal and cerebral circulation in dogs

FENG Ming-Guo

(Department of Pharmacology, Jiangxi Institute of Medical Sciences, Nanchang 330029)

FENG Gao-Hong, ZHOU Qian-Gui

(Department of Pharmacology, Jiangxi Medical College, Nanchang 330006)

ABSTRACT Methylhesperidin (MH) 40 mg/kg iv markedly reduced the vascular resistance of the coronary, internal carotid and renal arteries in anesthetized dogs. MH significantly increased the blood flows of these arteries. The fall in arterial blood pressure and the volume increment were measured by an electromagnetic flowmeter. Tetramethylpyrazine (TMP, ligustrazin) 4

mg/kg iv produced a significant increase in the coronary and cerebral blood flows and a striking reduction in vascular resistance.

KEY WORDS methylhesperidin; ligustrazin (tetramethylpyrazine); dopamine; coronary circulation; renal circulation; cerebrovascular circulation