

二甲氧基香豆素对猫左心室功能和血流动力学的影响

黄教成, 王秀荣, 孙爱续 (中国中医研究院中药研究所药理室, 北京 100700, 中国)

R 965.2

Effects of 6,7-dimethoxycoumarin on left ventricular function and hemodynamics in anesthetized cats

HUANG Jiao-Cheng, WANG Xiu-Rong, SUN Ai-Xu (Department of Pharmacology, Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

ABSTRACT Scoparone (6,7-dimethoxycoumarin 1.25, 2.5, 5 mg·kg⁻¹) influenced the cardiohemodynamic functions in anesthetized cats. After iv injection the LVP-dP/dt loops and blood pressure were decreased. Both the contractile and relaxant functions of the left ventricle were inhibited. These were demonstrated by the reduction of dP/dt_{max}, V_{max}, V_{0.5-dp40}, LVSP, prolongation of LVET, diminution of -dP/dt_{max}, and extension of the constant time of isometric diastolic pressure decay (T value). The preload of the left ventricle, LVEDF, was raised and the afterload (MAP, TPB) was decreased. The systolic volume, systolic index, cardiac output, and cardiac index were decreased slightly. The parameters TTI and TTI×HR, which reflect the myocardial oxygen consumption, were reduced. Furthermore, the heart rate was decreased at 5 mg·kg⁻¹. The results indicate that scoparone could suppress the myocardial activity.

KEY WORDS coumarins; cats; hemodynamics

摘要 Scoparone (1.25, 2.5, 5 mg·kg⁻¹)呈剂量依赖性影响麻醉猫的心脏血流动力学功能, iv后 LVP-dP/dt loops 变小, 血压降低, dP/dt_{max}, V_{max}, V_{0.5-dp40}, LVSP 变小, LVET 延长及 -dP/dt_{max}降低, 等容舒张期左室内压下降时间常数延长; LVEDP 升高, MAP, TPR 下降; SV, SI 及 CO, CI 略降低; 反映心肌氧耗的指标 TTI 及 TTI×HR 降低; 此外, 5 mg·kg⁻¹使心率降低。结果显示 scoparone 抑制心肌活动。

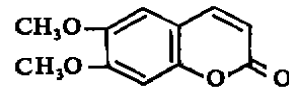
关键词 香豆素类; 猫; 血流动力学

血流动力学

Received 1990-07-02

Accepted 1992-08-18

二甲氧基香豆素(scoparone, Sco)是菊科茵陈蒿(*Artemisia capillaris* Thunb)中主要成分之一⁽¹⁾。本室曾观察其具有降压, 冠脉扩张, 增加脑血流量(未发表资料)及降低家兔脑血管阻力⁽²⁾的作用, 但 Sco 对整体动物心功能和血流动力学的影响尚未见文献报道。本文报道其对猫心功能及血流动力学的影响。



6,7-dimethoxycoumarin

MATERIALS AND METHODS

Sco 人工合成品, 白色针晶, mp 144-145°C。经 uv、红外光谱、质谱及 HPLC 的检测, 结果均与标准相同。以 20%烟酰胺(nicotinamide)配成 0.25%及 0.5%溶液供 iv 用。

猫 8 只, ♂, 体重 3.6±0.4 kg。乌拉坦 1.2 g·kg⁻¹ ip 麻醉。作左侧颈总动脉插管记录动脉血压(AP), 股静脉插管备注射药物, 气管插管于开胸后行人工呼吸。剪开心包缝于胸壁托起心脏。经心尖插管记录左室内压及左室内压变化速率(dP/dt)。用 MFV-1200 型电磁流量计记录升主动脉血流量作为心输出量(CO)。记录 I 导联心电图(ECG), 用 R 波触发心率计描记心率(HR)。以上指标均用日本光电 RM-6000 多导仪描记。同时将信号输出至 Apple Ie 电子计算机, 用中山医科大学药理教研室与广州医学院电子计算机教研室合作编制的软件, 对 AP, LVP, LVP-dP/dt, CO 及 HR 进行采样, 实时计算参数(Tab 1)。此外, 用 X-Y 记录仪描记左室内压-压力变化速率环(LVP-dP/dt loop)。手术后 10 min, 描记各参数, 作为给药前对照值, 然后分别 iv 20%烟酰胺溶液(1 ml·mg⁻¹), Sco 1.25, 2.5, 5 mg·kg⁻¹ 三种剂量。于给药后 1, 5, 10 min 分别描记各项参数。每两次注射之间间隔 10 min。

实验结束后, 计算每项参数给药后不同时间与给药前的差数, 将相应时间接点差数的平均值进行组间比较. 用 *t* 试验检测差别的显著性.

RESULTS

对 LVP-dP/dt loop 的影响 溶剂对环面积无明显影响. Sco iv 后初期, 环面积呈剂量依赖性变小, 但 iv 后 10 min, 1.25 及 2.5 mg·kg⁻¹ 环面积均较前对对照明显增大, 5 mg·kg⁻¹ 则仍明显小于前对照.

对 HR 的影响 溶剂及 Sco 1.25, 2.5 mg·kg⁻¹ 均使 HR 略增快, 5 mg·kg⁻¹ iv 1-5 min HR 减慢, 10 min 复加快. 经统计药物与溶剂间差别均不显著.

对 BP 的影响 溶剂使 SBP 呈一过性轻度降低, Sco 使 SBP 呈剂量依赖性降低, iv 后 10 min 仍未恢复, 2.5, 5 mg·kg⁻¹ 与溶剂对比差别均非常显著. 溶剂 iv 后 DBP 下降明显, 10 min 仍未恢复正常, Sco 使 DBP 下降的幅度超过溶剂对照, 且作用随剂量的增大而加强.

对心肌收缩功能的影响 溶剂 iv 后 dP/dt_{max} 增大, 10 min 仍未恢复, Sco 使此值呈剂量依赖性降低, 2.5 及 5 mg·kg⁻¹ 与溶剂对比差别均显著. 溶剂使 V_{max} 稍增大, Sco 1.25 及 2.5 mg·kg⁻¹ 使此值略高于溶剂对照, 5 mg·kg⁻¹ 则低于溶剂对照. 溶剂 iv 后 V_{pm} 增大, 10 min 仍未恢复, Sco 使此值呈剂量依赖性降低, 与溶剂比较均有显著差别. 溶剂使 V_{∞-dp40} 升高, 10 min 作用仍明显, Sco 2.5 及 5 mg·kg⁻¹ 使此值呈剂量依赖性减少, 作用持续 10 min 以上, 与溶剂比较差别均非常显著. 溶剂 iv 后 LVSP 上升, 10 min 作用仍明显, Sco 使此值呈剂量依赖性降低, 作用维持 10 min 以上, 与溶剂比较, 差别均非常显著. 溶剂及 Sco 1.25 及 2.5 mg·kg⁻¹ 对 LVET 均无明显影响, 5 mg·kg⁻¹ 则使之延长, iv 后 1 min 值与溶剂差别显著.

对心肌舒张功能的影响 溶剂 iv 后 -dP/dt_{max} 增大, 1 min 作用仍明显, Sco 2.5 及 5 mg·kg⁻¹ 使此值呈剂量依赖性降低, 与溶剂均有显著差别. 溶剂使 T 值略缩短, Sco 2.5 及 5 mg·kg⁻¹ 使 T 值呈剂量依赖性延长, 与溶

剂均有显著差别.

对左心室前、后负荷的影响 溶剂使 LVEDP 降低, Sco 2.5 及 5 mg·kg⁻¹ 则使之升高, iv 后 5 min 与溶剂差别显著. 左心室后负荷取决于 MBP 及 TPR. 溶剂 iv 后 MBP, TPR 均下降, 10 min 仍未恢复, Sco 使 MBP, TPR 呈剂量依赖性下降, 2.5 及 5 mg·kg⁻¹ 作用与溶剂差别显著 (Tab 1).

对 SV, SI, CO, CI 的影响 溶剂使 SV 略下降, Sco 亦使 SV 下降, 以 2.5 mg·kg⁻¹ 作用较明显, 但无明显量效关系. 溶剂及 Sco 对 SI, CO, CI 的影响与对 SV 的作用基本相同 (Tab 1).

对 TTI 及 TTI×HR 的影响 溶剂使 TTI 值略升高, Sco 2.5 及 5 mg·kg⁻¹ 均使 TTI 降低, 与溶剂对照差别均非常显著, 对 TTI×HR 值的影响基本相似 (Tab 1).

DISCUSSION

本文采用左心室等收缩期多指标评定了 Sco 对猫心肌收缩性能的影响. 一般认为, dP/dt_{max}, V_∞ 类指标不受或少受负荷状态的影响, 而 V_∞ 类指标与 dP/dt 相比, 反映收缩性能更为直接^(3,4). Sco 使 +dP/dt_{max}, V_{∞-dp40}, V_{max}, LVSP 均降低, 提示 Sco 抑制心肌收缩性. T 值作为评价心脏舒张功能的指标比 -dP/dt 更敏感⁽⁵⁾, Sco 使 T 值延长, -dP/dt_{max} 降低, 故认为 Sco 亦抑制心脏舒张功能. TTI 及 TTI×HR 降低, 这可能是由于后负荷和心肌收缩性同时降低的结果. 文献报道^(6,7) 支持 Sco 降低 TPR, 扩张外周血管的结果. 降低 TPR 作为本品降压机制之一似可肯定.

本实验中 Sco 2.5, 5 mg·kg⁻¹ 明显抑制左心室收缩功能, 与我们以前观察本品 0.2-10 mg·kg⁻¹ iv 均使在位猫心及兔心收缩力增强的结果不一致. Johji Yamahara 用 Sco 10⁻⁴ mol·L⁻¹ 灌流大鼠离体工作心, HR 增快, 对 CO, LVP 及左心室作功无明显影响⁽⁸⁾. 这些结果的不同, 究竟是由于动物种属, 实验方法 (离体或整体), 抑或药物溶剂及剂量的不同, 尚不清楚. 故 Sco 抑制左心室收缩功能是否也是其降

Tab 1. Hemodynamic effects of scoparone on 8 anesthetized cats. $\bar{x} \pm s$, * $P > 0.05$, ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$ vs vehicle.

Parameters	Dose/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	Before	After medication		
		medication	1 min	5 min	10 min
HR, $\text{beats} \cdot \text{min}^{-1}$	0	170 ± 24	161 ± 20	171 ± 20	174 ± 24
	1.25	167 ± 19	169 ± 21*	179 ± 25*	177 ± 21*
	2.5	165 ± 18	168 ± 16*	166 ± 26*	173 ± 17*
	5	177 ± 18	157 ± 33*	169 ± 27*	205 ± 67*
SPB, kPa	0	16.1 ± 4.3	15.2 ± 3.0	16.0 ± 3.1	16.6 ± 3.6
	1.25	15.6 ± 2.8	12.8 ± 3.5*	13.6 ± 3.0*	14.5 ± 3.1*
	2.5	15.1 ± 2.1	9.7 ± 3.2***	10.1 ± 3.0***	10.9 ± 3.5***
	5	11.7 ± 2.4	7.3 ± 1.7**	8.1 ± 1.9***	7.7 ± 1.2***
DBP, kPa	0	9.6 ± 2.3	6.9 ± 1.2	8.1 ± 1.6	8.6 ± 1.8
	1.25	8.2 ± 1.6	5.4 ± 0.5*	6.1 ± 0.6*	6.7 ± 0.9*
	2.5	6.9 ± 0.8	3.9 ± 0.7*	4.6 ± 0.7*	4.8 ± 0.9*
	5	5.2 ± 0.7	2.7 ± 0.6*	3.3 ± 1.1*	3.6 ± 0.7*
dP/dt_{\max} , $\text{kPa} \cdot \text{s}^{-1}$	0	468 ± 160	576 ± 122	572 ± 170	512 ± 134
	1.25	544 ± 213	509 ± 194*	550 ± 191*	629 ± 224*
	2.5	587 ± 176	384 ± 128***	373 ± 131***	360 ± 119*
	5	427 ± 128	214 ± 74***	264 ± 70**	200 ± 67*
V_{\max} , s^{-1}	0	61 ± 32	71 ± 33	70 ± 28	63 ± 32
	1.25	66 ± 20	83 ± 44*	77 ± 33*	80 ± 28*
	2.5	78 ± 33	95 ± 47*	78 ± 58*	82 ± 56*
	5	71 ± 65	65 ± 48*	78 ± 47*	44 ± 17*
V_{pm} , s^{-1}	0	31 ± 8	37 ± 7	37 ± 11	35 ± 10
	1.25	35 ± 9	38 ± 13*	38 ± 12*	41 ± 14*
	2.50	39 ± 11	32 ± 12***	30 ± 11***	31 ± 10**
	5	32 ± 11	25 ± 10***	25 ± 9**	19 ± 5***
$V_{\alpha-dp40}$, s^{-1}	0	70 ± 18	82 ± 15	93 ± 20	77 ± 18
	1.25	79 ± 22	83 ± 26*	82 ± 27*	75 ± 38*
	2.5	85 ± 20	58 ± 33***	52 ± 35***	62 ± 33*
	5	67 ± 22	34 ± 31***	26 ± 20**	23 ± 18***
LVSP, dPa	0	29 ± 6	35 ± 5	35 ± 8	32 ± 5
	1.25	31 ± 5	30 ± 8*	34 ± 7*	36 ± 6*
	2.5	34 ± 5	22 ± 7***	24 ± 8***	26 ± 9*
	5	29 ± 5	16 ± 4***	18 ± 4***	16 ± 3***
LVET, ms	0	131 ± 17	134 ± 13	124 ± 11	128 ± 20
	1.25	131 ± 14	131 ± 17*	134 ± 32*	126 ± 16*
	2.5	138 ± 15	130 ± 13*	133 ± 23*	125 ± 13*
	5	125 ± 9	151 ± 32**	131 ± 21*	129 ± 13*
$-dP/dt_{\max}$, $\text{kPa} \cdot \text{s}^{-1}$	0	288 ± 90	364 ± 123	348 ± 110	340 ± 106
	1.25	304 ± 77	328 ± 132*	365 ± 113*	393 ± 111*
	2.5	349 ± 97	208 ± 108***	236 ± 122***	253 ± 117**
	5	277 ± 73	137 ± 52***	145 ± 45***	123 ± 45***

To be continued on next page

Parameters	Dose/ mg · kg ⁻¹	Before medication	After medication		
			1 min	5 min	10 min
T, ms	0	61±15	55±14	57±13	58±11
	1.25	62±15	58±17*	54±12*	52±11*
	2.5	58±13	82±26**	74±22*	72±28*
	5	62±9	116±45**	92±18*	120±44***
LVEDP, kPa	0	8.4±2.2	7.5±1.1	7.6±1.1	7.8±1.4
	1.25	8.2±1.9	7.9±1.9*	7.9±1.3*	8.3±2.3*
	2.5	8.1±2.3	8.4±2.1*	9.4±2.4**	9.3±2.0*
	5	8.4±1.9	8.0±2.0*	9.8±2.5*	8.6±1.9*
TPR, kPa · ml ⁻¹ · min ⁻¹	0	89±36	74±32	83±36	85±34
	1.25	90±36	64±28*	76±38*	87±35*
	2.5	88±39	62±36*	76±43*	74±36*
	5	78±35	65±38*	42±12**	51±12*
LVEDP, ml	0	0.82±0.66	0.76±0.43	0.71±0.41	0.79±0.61
	1.25	0.68±0.42	0.68±0.43*	0.63±0.42*	0.57±0.37*
	2.5	0.64±0.38	0.51±0.39*	0.50±0.30*	0.51±0.36*
	5	0.45±0.39	0.39±0.25*	0.55±0.24*	0.40±0.20*
TTI, kPa	0	7.6±1.4	8.1±0.7	8.1±1.4	7.8±0.9
	1.25	7.5±0.5	6.8±1.7*	7.9±2.4*	7.8±1.4*
	2.5	8.2±1.3	5.3±1.5***	5.9±1.6***	6.1±1.9**
	5	6.4±0.9	5.0±1.9**	4.6±0.8**	3.9±0.5***

压机制之一, 目前尚难定论. 其对心肌收缩力的影响, 有待观察其对离体心室乳头肌的作用.

REFERENCES

1 Jamwal KS, Sharma KL, Chandhoke N, Ghatak BJ Ray. Pharmacological actions of 6,7-dimethoxy coumarin (scoparone) isolated from *Artemisia scoparia* Waldst and Kit. *Indian J Med Res* 1972; **60**: 763-71.

2 王秀荣, 黄教成. 介绍一种快速筛选脑血管扩张药物的实验的动物模型. *中国中药杂志* 1991; **16**: 686-88.

3 Li YX. Cardiac muscle mechanics in the evaluation of myocardial contractility. *Prog Physiol Sci* 1980; **11**: 212-19.

4 Grossman W, Brooks H, Meister S, Sherman H, Dexter L. New technique for determining instantaneous my-

ocardial force-velocity relations in the intact heart. *Circ Res* 1971; **28**: 290-7.

5 Wang JH, Yang JS, Liu X. Determination and evaluation of two indexes of cardiac function — E_{max} and T. *Acta Acad Med Xi'an* 1985; **6**: 338-40.

6 Yamahara J, Kobayashi G, Matsuda H, Katayama T, Fujimura H. Vascular dilatory action of *Artemisia capillaris* bud extracts and their active constituent. *J Ethnopharmacol* 1989; **26**: 129-36.

7 Yamahara J, Kobayashi G, Matsuda H, Iwamoto M, Fujimura H. Vascular dilatory action of the Chinese crude drug. I. Effects of scoparone on calcium mobilization. *Chem Pharm Bull* 1989; **37**: 485-89.

8 Yamahara J, Kobayashi G, Matsuda H, Katayama T, Fujimura H. The effect of scoparone, a coumarin derivative isolated from the Chinese crude drug *Artemisia capillaris* Flos, on the heart. *Chem Pharm Bull* 1989; **37**: 1297-99.

中国健康志愿者口服两种晶型法莫替丁的药物动力学和药效学

刘春林, 高中, 王世祥, 沈文娟¹, 谭建权

(第二军医大学长海医院临床药理研究室, 上海 200433, 中国)

R369.1

Pharmacokinetics and pharmacodynamics of two morphologically homogenous forms of famotidine per os in Chinese healthy volunteers

LIU Gao-Lin, GAO Shen, WANG Shi-Xiang, SHEN Wen-Juan¹, TAN Jian-Quan
(Department of Clinical Pharmacology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

ABSTRACT The lg C of famotidine (Fam) A and B forms in plasma vs time curve following a single oral dose of 40 mg showed an one-compartment open model in 5 healthy volunteers. The $T_{1/2K_e}$ of Fam A and B forms = 3.06 and 3.48 h, T_{max} = 2.96 and 2.68 h, The C_{max} = 115 and 145 ng · ml⁻¹, AUC = 811 and 1190 h · ng · ml⁻¹, respectively. No significant difference was found in the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties between Fam A and B forms. The mathematical model describing the whole course of blood concentration of Fam A and B forms in relation to inhibiting effects on gastric acid were: $E(A) = 100 \cdot C^{2.04} / (C^{2.04} + 15 \cdot 0^{2.04})$ and $E(B) = 100 \cdot C^{1.67} / (C^{1.67} + 14 \cdot 0^{1.67})$. Predication of blood drug concentration from pharmacodynamics or vice versa became possible using the mathematical equations.

KEY WORDS famotidine; pharmacokinetics; gastric juice; gastric acid

摘要 正常人单剂量 po 法莫替丁(Fam) A 晶和 B 晶 40 mg 后体内药时曲线呈一室模型。A 晶和 B 晶的 $T_{1/2K_e}$ 分别为 3.06 h 和 3.48 h; T_{max} 分别为 2.96 和 2.68 h; C_{max} : 分别为 115 和 145 ng · ml⁻¹; AUC 分别为 811 和 1190 h · ng · ml⁻¹。血药浓度与抑制胃酸分泌全过程的数学关系式 A 晶为 $E(A) = 100 \cdot C^{2.04} / (C^{2.04} + 15 \cdot 0^{2.04})$; B 晶为 $E(B) = 100 \cdot C^{1.67} / (C^{1.67} + 14 \cdot 0^{1.67})$ 。

Received 1990-12-11

Accepted 1992-10-11

¹ Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200433, China

+14 · 0^{1.67}).

关键词 法莫替丁; 药物动力学; 胃液; 胃酸

法莫替丁(famotidine, Fam)对组胺或胃泌素等刺激引起的胃酸分泌有较强的抑制作用,临床上主要用于胃和十二指肠溃疡及 Zollinger-Ellison 综合症的治疗⁽¹⁻³⁾。Fam 同质异型体的 mp, IR 光谱存在着明显的差别⁽⁴⁻⁶⁾,但有关不同晶型 Fam 人体内生理活性的对比研究尚未见有文献报道。本文利用上海医药工业研究院研制的 Fam A 晶和 B 晶在正常人体内进行了药物动力学和药效学研究,拟尝试以结合模型的技术来分析和推测血浆药物浓度和药效之间的关系,为 Fam 的工业生产和临床应用提供参考依据。

MATERIALS AND METHODS

仪器 Hitachi 655A-12 型高效液相色谱仪及其附件。

试药 Fam A 晶标准品, mp 170°C, 纯度 99.17%, 批号 890916; Fam B 晶标准品, mp 163°C, 纯度 99.23%, 批号 900203; Fam 糖衣片(A 晶, 20 mg/片, 批号 900201; B 晶, 20 mg/片, 批号 900106),均由上海医药工业研究院提供。

试验对象 健康志愿者 10 人,随机分成 A, B 两组,每组 5 人。两组年龄分别为 21.0 ± 0.7 和 20.8 ± 0.4 a, 体重分别为 59 ± 4 和 59 ± 6 kg, 身高分别为 171 ± 3 和 171 ± 4 cm。试验前体检肝肾功能正常,无心脏及消化道病史,4 wk 内未有任何服药史。志愿者受试的前日晚禁食,空腹过夜后,次日晨空腹服药,12 h 内禁食、禁水,室温控制在 20-25°C。

血药浓度测定 利用 HPLC 法⁽⁶⁾测定 Fam 血浓度。取待测血浆 0.5-1.0 ml,注入 PT 硅胶小柱,乙晴 1 ml 洗涤,收集洗脱液,氮流,水浴 40°C 减压蒸干,残留物用 HAc 0.17 mol · L⁻¹ 50 μl 溶解,取 10-20 μl HPLC 进样。Fam 标准品的检测限为 1 ng,血