

甲基黄酮醇胺盐对心肌梗死兔血浆 TXA₂ 和 PGI₂ 水平的影响

张萍¹, 汤允昭, 郝一彬, 陶然

(山西医学院药理教研室, 太原 030001, 中国)

R 865.2

Effects of methylflavonolamine on TXA₂ and PGI₂ plasma levels in rabbits with myocardial infarction

ZHANG Pin, TANG Yun-Zhao, HAO Yi-Bin, TAO Ran
(Department of pharmacology, Shanxi Medical College, Taiyuan 030001, China)

ABSTRACT Effects of methylflavonolamine (MFA) on TXA₂ and PGI₂ plasma levels in rabbits of myocardial infarction were investigated. It was found that TXB₂ levels were inhibited by MFA 2.5 or 5.0 mg · kg⁻¹ iv while 6-keto-PGF_{1α} levels were only slightly inhibited after repeated doses of 5.0 mg · kg⁻¹ iv within 6 h. This result indicates that MFA exhibit stronger inhibition on cyclo-oxygenase in platelets than in endothelial cells. In addition, the myocardial injury and the size of myocardial infarction were much less in the MFA treated groups than in the control.

KEY WORDS flavones; thromboxane B₂; 6-keto-prostaglandin F₁ alpha; myocardial infarction

摘要 甲基黄酮醇胺盐 (MFA) 一次 2.5 及 5.0 mg · kg⁻¹ iv 仅明显抑制心梗兔血浆 TXB₂ 的异常增加, 而多次 5.0 mg · kg⁻¹ iv 则对 6-keto-PGF_{1α} 也有轻度抑制作用, 提示 MFA 对血小板及血管内皮细胞环氧酶均有抑制作用, 但对前者更为显著。同时 MFA 还可减轻心梗后心肌缺血损伤, 缩小心梗面积。

关键词 黄酮类; 血栓素 B₂; 6-酮前列腺素 F_{1α}; 心肌梗死

心肌梗塞 兔

甲基黄酮醇胺盐是上海医药工业研究院合成并提供的黄酮类化合物, 其化学名为 4'-甲基-7-(2-羟基-3-异丙胺基丙氧基)-黄酮盐酸盐。我室前期实验表明, 本品具有明显的抗血小板聚集和抗血栓形成的作用^(1,2)。为进一步阐明其作用机制, 本文通过结扎兔冠状动脉左

室支制造动物心梗模型, 并采用放射免疫法观察了 MFA 对不同程度缺血状态下血浆中 TXA₂, PGI₂ 的稳定代谢产物 TXB₂, 6-keto-PGF_{1α} 的含量及比值的变化, 以反应 MFA 对心梗兔血浆 TXA₂ 和 PGI₂ 水平及比值的影响。

MATERIALS AND METHODS

药物 MFA 由上海医药工业研究院提供, 临用前用蒸馏水配制。乙酸乙酯为郑州化学试剂二厂生产 (批号 88-08-23), 硝基四氮唑兰 (N-BT) 为上海前进农场试剂厂生产的结晶, 用 pH 7.4 磷酸缓冲液配成 0.1% 的溶液。放免药盒由中国人民解放军总医院中心实验室提供。液闪测定仪为美国 Beckman 9800 型。

兔急性心肌梗死模型⁽³⁾制备 健康家兔, 体重 2.5 ± 0.3 kg, 雌雄兼用。实验 A 分为两个剂量组 (分别 iv 2.5 及 5.0 mg · kg⁻¹) 及生理盐水对照组 (iv 等容量生理盐水)。用戊巴比妥钠 30 mg · kg⁻¹ iv 麻醉后, iv MFA 或 NS, 10 min 后自颈动脉插管取血样 1 次。开胸剪开心包后, 在冠脉左室支 1/2 以下至 1/3 以上的部位以 4 号丝线进行结扎, 然后逐层关胸。结扎后 10 min, 30 min, 50 min, 各取血样 1 次, 同时进行心电图监测。实验 B 分为药物组 (MFA 5.0 mg · kg⁻¹ iv) 和盐水对照组 (等容量生理盐水 iv), 开胸前取血样 1 次, 按前述方法结扎左室支。结扎后 20 min, 2 h, 6 h 共 3 次 iv MFA, 每次 5.0 mg · kg⁻¹, 2 h, 6 h 给药前分别取血样, 同时描记心电图。

TXB₂, 6-keto-PGF_{1α} 放免测定 按实验设计不同时间点用含吡啶美辛-肝素液湿润过的空针塑料注射器采集全血 2.5 ml, 立即在注射器内轻轻颠倒混匀, 注入事先浸泡在冰水浴中的塑料试管内, 立即离心 15 min (1200 × g, 4℃) 以分离血浆。每份样品取 1 ml 血浆置于锥形提取管中, 并加 0.1 ml HCl 1 mol · L⁻¹ 使 pH 至 3.5-4.0, 再用重蒸乙酸乙酯 5 ml 提取 2 次, 将两次提取的上清液合并于液闪瓶中风干, 干燥的样本封闭后置 -20℃ 保存备检。全部样本收集完毕后用放免法一次测定。

Received 1990-12-26

Accepted 1992-06-24

¹Now in Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China

心肌大体染色法 冠脉结扎后 12 h 将家兔处死, 迅速取出心脏, 沿冠状沟剪去心房和大血管根部, 将心室横切成 5—7 片, 置于 0.1% 硝基四氮唑兰液中, 在 37°C 下染色 15 min 后将梗死心肌剪下称重, 求出梗死部分心肌占各自心室重量的百分数, 以估价心梗范围的大小。

RESULTS

MFA 对 TXB₂, 6-keto-PGF_{1α} 水平及比值的影响 急性实验性心梗后 TXB₂ 水平急剧升高, 6-keto-PGF_{1α} 早期 (50 min 内) 无明显改变, 二者比值 TXB₂/6-keto-PGF_{1α} 明显增高。而 iv MFA 可显著抑制 TXB₂ 水平的提高, 对 6-keto-PGF_{1α} 几乎无影响, 故 MFA 可使二者比值降低 (Tab 1)。从实验 B 中看出, 心梗后缺血时间在一定范围内延长, TXB₂ 水平仍持续增高, 同时 6-keto-PGF_{1α} 也有轻度代偿性增高。连续多次应用 MFA 后, 在 TXB₂ 水平明显抑制的同时也可轻度抑制代偿性增加的 6-keto-PGF_{1α} (Tab 2)。

MFA 对心梗后心电图 ST 段变化的影响 心梗后 10 min ST 段即有升高, 应用 MFA 后能显著抑制心肌缺血损伤时 ST 段上升, 在 30

min, 50 min 时尤为显著 (Tab 3)。

MFA 对心梗后室颤发生率的影响 急性实验性心梗后盐水对照组中有 4 例发生室颤, 室颤发生率为 40%, 而用药组无一例发生室颤, 与 NS 对照组相比有显著差异性 ($P < 0.05$)。

MFA 对心梗后心电图 Q 波发生率的影响 NS 对照组有 6 例于结扎后 6 h 出现 Q 波, 发生率为 86%, 而 MFA 组仅一例出现 Q 波, 发生率为 14%, 差异显著 ($P < 0.05$)。

MFA 对心梗范围的影响 N-BT 染色法表明: 冠脉结扎后 12 h 心梗部分占其心室重量百分比在盐水组为 $19.3 \pm 2.7\%$, 而 MFA 组仅为 $9.8 \pm 2.3\%$, 差异显著 ($P < 0.05$)。

DISCUSSION

本实验观察到心梗后 TXB₂ 急剧升高, 推测是由于多种因素综合作用的结果^[4-6]。鉴于 TXA₂ 具有强大的收缩血管和引起血小板聚集的作用, 因而促进了心梗的发生和发展。实验结果显示结扎后 10 min ST 段即有明显升高, 30 min 后 TXB₂ 方有明显增加, 而 6-keto-PGF_{1α} 在结扎后 50 min 内尚无明显变化, 提示

Tab 1. Effects of MFA 2.5 or 5.0 mg · kg⁻¹ iv on TXB₂ (A), 6-keto-PGF_{1α} (B) levels (pg/ml plasma), and TXB₂/6-keto-PGF_{1α} ratio (C) in rabbits. $\bar{x} \pm s$. * $P > 0.05$, ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$ vs control. + $P > 0.05$, ++ $P < 0.05$, +++ $P < 0.01$ vs self-control.

Drug/ mg · kg ⁻¹	n		Time after coronary occlusion/min			
			0	10	30	50
Control	6	(A)	280 ± 119	228 ± 68 ⁺	570 ± 192 ⁺⁺	477 ± 155 ⁺⁺
		(B)	312 ± 113	273 ± 100 ⁺	366 ± 105 ⁺	342 ± 141 ⁺
		(C)	0.94 ± 0.25	0.97 ± 0.51 ⁺⁺	1.6 ± 0.50 ⁺⁺	1.52 ± 0.56 ⁺⁺
MFA 2.5	7	(A)	271 ± 124 [*]	229 ± 96 ⁺	202 ± 75 ⁺⁺⁺	212 ± 66 ⁺⁺⁺
		(B)	305 ± 93 [*]	266 ± 93 ⁺	246 ± 135 ⁺	301 ± 58 ⁺
		(C)	0.89 ± 0.25 [*]	1.1 ± 0.46 ⁺⁺	1.13 ± 0.63 ⁺⁺	0.78 ± 0.28 ⁺⁺⁺
MFA 5.0	6	(A)	273 ± 57 [*]	225 ± 77 ⁺	256 ± 111 ⁺⁺⁺	185 ± 101 ⁺⁺⁺
		(B)	324 ± 57 [*]	395 ± 124 ⁺⁺	467 ± 194 ⁺	318 ± 99 ⁺
		(C)	0.83 ± 0.18 [*]	0.61 ± 0.23 ⁺⁺	0.67 ± 0.42 ⁺⁺⁺	0.56 ± 0.28 ⁺⁺⁺

Tab 2. Effects of MFA iv thrice within 6 h on TXB₂ (A), 6-keto-PGF_{1α} (B) levels (pg/ml plasma), and TXB₂/6-keto-PGF_{1α} ratio (C) in rabbits. n=6, $\bar{x} \pm s$. *P>0.05, **P<0.05, *P<0.01 vs control. +P>0.05, ++P<0.05, +++P<0.01 vs self-control.**

MFA/ mg · n kg ⁻¹		0 h	2 h	6 h	
0	(A)	234±35	422±115 ⁺⁺⁺	494±112 ⁺⁺⁺	
	(B)	308±51	424±86 ⁺⁺	546±96 ⁺⁺⁺	
	(C)	0.77±0.09	0.88±0.22 ⁺	0.88±0.13 ⁺	
5.0	(A)	215±44 [*]	178±63 ^{****}	192±54 ^{****}	
	(B)	308±83 [*]	335±83 ⁺⁺	419±68 ^{***}	
	(C)	0.72±0.14	0.56±0.14	0.46±0.10	
			*	***	++++

Tab 3. Effects of on height of ST segment (mv) after myocardial infarction. $\bar{x} \pm s$. *P>0.05, *P<0.01 vs control.**

MFA/ mg · n kg ⁻¹		0	10	30	60
		min	min	min	min
0	6	0	0.55±0.12	0.56±0.10	0.49±0.06
2.5	7	0	0.42±0.06 [*]	0.31±0.05 ^{***}	0.21±0.06 ^{***}
5.0	6	0	0.39±0.06 [*]	0.27±0.05 ^{***}	0.23±0.07 ^{***}

心梗早期心肌组织的缺血性损伤变化较血小板和血管内皮细胞的变化更为重要。Kloner⁽⁷⁾等发现阻断狗冠脉 40 min 后心肌组织呈现严重损伤,而血管内皮细胞仍保持完整,缺血 60 min 后血管内皮细胞方呈轻度水肿,此结果支持了本实验的结果与推测。随着缺血时间的延长,本实验也可见到 6-keto-PGF_{1α} 水平的增加,这可能是对心肌缺血损伤和/或血小板活性增高的一种反应,此与文献⁽⁸⁾报道相符。

实验结果还表明,一次 iv MFA 即可明显地抑制心梗后 TXB₂ 水平的升高,而多次给予 MFA 后才能轻度抑制 6-keto-PGF_{1α} 的水平,推测小剂量 MFA 主要抑制血小板环氧酶,而

多次给药的累加作用才能对血管内皮细胞的环氧酶产生抑制效应。

本实验可见到 MFA 抑制心梗后 ST 段抬高,减少 Q 波发生,缩小梗死面积以及降低冠脉结扎后室颤发生率,进一步证实了 MFA 对缺血心肌的保护作用。近年来有学者^(9,10)认为 TXA₂ 大量释放与急性心梗室性心律失常的发生呈正相关,而 MFA 正是在降低 TXA₂ 水平的同时抑制了心律失常的发生,支持了这一观点。

REFERENCES

- 1 Wu YJ, Zhou EF, Hao YB, Tang YZ, Wan BS. Effects of 4'-methyl-7-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-flavone hydrochloride on experimental thrombus formation in rats and rabbits. *Acta Pharmacol Sin* 1986; 21 : 744-7.
- 2 Wu YJ, Zhou EF, Hao YB. Effects of methylflavonolamine on platelet aggregation in rabbits. *Acta Pharmacol Sin* 1988; 9 : 79-83.
- 3 黄淑云, 陈享, 金若, 符政日, 朱孝金, 朱灵力, 等. 家兔心脏左冠状动脉及相邻静脉分布的观察. *湖南医药杂志* 1982; (6) : 71-4.
- 4 McDonald FM, Knopf H, Hartono S, Polwin W, Buschhoff A, Hirche HJ, et al. Acute myocardial ischemia in the anaesthetized pig: local catecholamine release and its relation to ventricular fibrillation. *Basic Res Cardiol* 1986; 81 : 636-45.
- 5 Carlsson L, Abrahamsson T, Almgren O. Local release of myocardial norepinephrine during acute ischemia: An experimental study in the isolated perfused rat heart. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985; 7 : 791-8.
- 6 Rosen R, Dausch W, Beck E, Klaus W. Platelet induced aggravation of acute ischaemia in an isolated rabbit heart model. *Cardiovasc Res* 1987; 21 : 293-8.
- 7 Kloner RA, Rude RE, Carlson N, Maroko PR, DeBoer LWV, Braunwald E. Ultrastructural evidence of microvascular damage and myocardial cell injury after coronary artery occlusion: which comes first? *Circulation* 1980; 62 : 945-52.
- 8 Fitzgerald GA, Brasb AR, Falardeau P, Oates JA. Estimated rate of prostacyclin secretion into the circulation of normal man. *J Clin Invest* 1981; 68 : 1272-6.
- 9 O'Connor KM, Friebling TD, Kalliber GJ, MacNab MW, Weinstein L, Kowey PR. Effect of thromboxane synthetase inhibition on vulnerability to ventricular arrhythmia following coronary occlusion. *Am Heart J* 1986; 111 : 683-8.
- 10 Friedrich T, Lichey J, Nigam S, Priesnitz M, Wegscheider K. Follow-up of prostaglandin plasma levels after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1985; 109 : 218-22.