

- duration in neonatal rat ventricle cells. *Cardiovasc Res* 1991; 25: 235-43.
- 11 Schwarz W, Passow H. Ca^{2+} -activated K^+ channels in erythrocytes and excitable cells. *Annu Rev Physiol* 1983; 45: 359-74.
- 12 Hermesmeyer K, Sperelakis N. Decrease in K^+ conductance and depolarization of frog cardiac muscle produced by Ba^{2+} . *Am J Physiol* 1970; 219: 1108-14.
- 13 Schanne OF, Boutin L, Derosiers J. Effects of K-channel blockers, calcium and verapamil suggest different pacemaker mechanism in cultured neonatal rat and embryonic chick ventricle cells. *Can J Physiol Pharmacol* 1989; 69: 795-800.
- 14 Adelstein RS, Eisenberg E. Regulation and kinetics of actin-myosin-ATP interaction. *Annu Rev Biochem* 1980; 49: 921-56.

364-366

(22)

奥昔非君对肾上腺素加冰水诱致大鼠高血粘度和心肌坏死的作用

于洁, 李希贤 (内蒙古医学院药理教研室, 呼和浩特010059, 中国)

R 965.2

Effects of oxyfedrine on high blood viscosity and myocardial necrosis induced by epinephrine and ice water stress in rats

KEY WORDS oxyfedrine; epinephrine; blood viscosity; stress; myocardium; necrosis; heart mitochondria; myofibrils

YU Jie, LI Xi-Xian
(Department of Pharmacology, Inner Mongolia Medical College, Huhehaote 010059, China)

摘要 iv 奥昔非君(oxyfedrine, Oxy)可量一效相关地降低 Epi 加冰水诱致大鼠高血粘模型的 HBV, PV, FV 和红细胞比容, 缩短 EET. Oxy ($1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$) 单次或连续 iv, 电镜下显示有保护心肌线粒体及肌原纤维的作用, 显著减轻 Epi 加冰水应激造成的大鼠急性心肌损伤和坏死. 结果提示 Oxy 治疗冠心病、心绞痛和心肌坏死等的依据.

ABSTRACT Acute high blood viscosity (HBV) and myocardial necrosis was established by epinephrine (Epi) and ice water stress in rats. Effects of iv oxyfedrine (Oxy) on HBV, plasma viscosity (PV), hematocrit, erythrocyte electrophoretic time (EET), and fibrinogenic viscosity (FV) were studied in model. Results showed that Oxy $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ iv markedly decreased the arterial and venous blood HBV at shear rates of 700 s^{-1} and 70 s^{-1} , respectively ($P < 0.01$). There were significant differences in the alleviation of HBV among 3 groups (Oxy 0.01, 0.1, and $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ iv). The above doses markedly decreased the HBV, PV, and FV, and shortened the EET. Effects of iv Oxy on the myocardial necrosis rat model were scrutinized under the light and electron microscopes. Oxy iv $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}\times 1, 3,$ and 5 d prevented or mitigated the occurrence and development of myocardial necrosis. The structure of heart mitochondria and myofibrils were clearly discernible. This action may be related to the alleviation of HBV by Oxy.

关键词 奥昔非君; 肾上腺素; 血液粘度; 应激; 心肌; 坏死; 心脏线粒体; 肌原纤维

~~心肌坏死~~
奥昔非君(oxyfedrine, Oxy)属麻黄碱类衍生物, 为冠脉扩张药. 对循环血液等方面实验研究虽有报道⁽¹⁻³⁾, 但对实验性高血粘度(high blood viscosity, HBV)和心肌坏死(myocardial necrosis)有无作用未见报道. 本文以肾上腺素(epinephrine, Epi)加冰水制备大鼠高血粘和心肌坏死模型, 研究 Oxy 的作用, 为其防治疾病寻求理论基础.

MATERIALS AND METHODS

Oxy, 内蒙古赤峰制药厂产品. Epi (盐酸肾上腺素), 杭州制药厂产品. 肝素钠, 上海生物化学制药厂

Received 1988-11-09

Accepted 1993-02-21

产品。Wistar 大鼠, 内蒙古大学动物中心提供, 体重 270 ± 20 g, ♀、♂ 兼用。

大鼠高血粘模型制备(4)与测定 实验分空白对照组(NS), 高血粘组(Epi-1 d)及 Oxy 组。以 0.1% Epi $0.8 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ bid sc}$, 其间以冰水(0°C)浸泡大鼠 5 min, 末次 sc 后 18 h 采血供试。给药组在末次 sc 16.5 h iv Oxy ($0.01, 0.1, 1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$), 也在 18 h 采血供试。各组大鼠均不麻醉, 仰卧位固定, 分别由颈动脉及颈静脉采血 2.5 ml, 肝素钠 0.2 ml 抗凝, 按毛管粘度法⁽⁵⁾, 在毛管粘度计(XN-3型, 上海医科大学研制)上测定血液粘度(blood viscosity, BV), 血浆粘度(plasma viscosity, PV), 血清粘度(serum viscosity, SV)。按垂直毛管法⁽⁶⁾测定红细胞比容。按活细胞电泳法⁽⁶⁾, 在电泳仪(XN-3型, 上海医科大学研制)上测定红细胞电泳时间(erythrocyte electrophoretic time, EET)。并以 $PV - SV = FV$ ⁽⁶⁾, 算出纤维蛋白原粘度(fibrinogenic viscosity, FV), 上列数据分别采用 ANOVA 两样本均数比较 *t* 检验处理。

心肌坏死模型制备⁽⁷⁾及给药 分 sc Epi 加冰水 1 d (Epi-1 d)处理组和 2 d (Epi-2 d)处理组。Epi 剂量与间隔均同高血粘模型组, 末次 sc 后 48 h 放血处死, 制备光、电镜标本, 与 NS 组对比了解 Epi 加冰水对心肌造成的损伤。给 Oxy 组, 在制备模型前, 以 1, 3 或 5 d

iv Oxy ($1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)预处理, 在光、电镜(日立 H-700型, 日本)下, 观察比较正常的, 高血粘的以及 iv Oxy 后大鼠心肌(超微)结构的改变。

RESULTS

Epi 加冰水对大鼠 BV 的影响 Epi 加冰水诱致 HBV, 动脉血和静脉血高低切变率 (shear rate of $700 \text{ s}^{-1}, 70 \text{ s}^{-1}$)均升高 ($P < 0.01$), PV 和红细胞比容均升高, EET 延长。提示: Epi 加冰水诱致大鼠血液呈粘、浓、凝状态 (Tab 1)。

Oxy 对 Epi 加冰水诱致大鼠 HBV 的影响

1 Oxy 对大鼠动脉血 HBV 的作用 大剂量 Oxy ($1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) iv, 100 min 后, 上述高低切变率 HBV 均降低, 与 Epi-1 d 相比 $P < 0.01$ 。低切变率 (70 s^{-1}) 中剂量 Oxy ($0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 也降低 HBV ($P < 0.01$), PV 和红细胞比容 ($P < 0.01$), 并缩短 EET (Tab 1)。

2 Oxy 对大鼠静脉血 HBV 的作用 上述大中两剂量 Oxy 均降低 700 s^{-1} 与 70 s^{-1} 之静脉血 HBV ($P < 0.01$), 也降低 PV 和红细胞比

Tab 1. Effects of iv oxyfedrine (Oxy) on high blood viscosity at shear rates of 700 s^{-1} and 70 s^{-1} by epinephrine + ice water stress in rats. $n = 10, \bar{x} \pm s$. ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$ vs NS. †† $P < 0.05$, ††† $P < 0.01$ vs Epi. EET = erythrocyte electrophoretic time. Fibrinogenic viscosity (FV) = Plasma viscosity - Serum viscosity.

Groups/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	Blood viscosity/ $\text{mPa} \cdot \text{s}$		Plasma viscosity/ $\text{mPa} \cdot \text{s}$	Hematocrit/ %	EET/s	Serum viscosity/ $\text{mPa} \cdot \text{s}$	FV/ $\text{mPa} \cdot \text{s}$
	700 s^{-1}	70 s^{-1}					
Arterial blood							
NS	5.3 ± 0.4	7.1 ± 0.6	1.60 ± 0.06	42.3 ± 2.4	21.7 ± 0.8		
Epi OF	$6.6 \pm 0.4^{***}$	$14.8 \pm 0.8^{***}$	$1.80 \pm 0.07^{***}$	$46.2 \pm 1.6^{***}$	21.8 ± 1.4		
0.1	6.6 ± 0.3	$11.6 \pm 0.8^{\dagger\dagger\dagger}$	$1.84 \pm 0.07^{\dagger\dagger\dagger}$	$43.0 \pm 1.8^{\dagger\dagger\dagger}$	20.9 ± 0.6		
1.0	$5.4 \pm 0.3^{\dagger\dagger\dagger}$	$8.5 \pm 0.9^{\dagger\dagger\dagger}$	$1.77 \pm 0.06^{\dagger\dagger\dagger}$	$41.5 \pm 1.5^{\dagger\dagger\dagger}$	20.8 ± 0.9		
Venous blood							
NS	7.4 ± 0.6	18.9 ± 1.1	1.76 ± 0.07	52.3 ± 2.1	22.4 ± 1.2	1.64 ± 0.06	0.18 ± 0.04
Epi OF	$8.8 \pm 0.6^{***}$	$29.3 \pm 1.8^{***}$	$2.08 \pm 0.12^{***}$	$55.1 \pm 2.3^{**}$	23.1 ± 1.1	1.64 ± 0.02	$0.44 \pm 0.06^{***}$
0.01	8.8 ± 0.6	$24.9 \pm 1.2^{\dagger\dagger\dagger}$	$1.97 \pm 0.05^{\dagger\dagger}$	$51.4 \pm 2.3^{\dagger\dagger}$	22.5 ± 1.4	1.62 ± 0.02	0.39 ± 0.41
0.1	$8.1 \pm 0.1^{\dagger\dagger\dagger}$	$19.3 \pm 1.1^{\dagger\dagger\dagger}$	$1.98 \pm 0.05^{\dagger\dagger}$	$50.5 \pm 3.1^{\dagger\dagger\dagger}$	21.9 ± 0.9	1.61 ± 0.02	$0.37 \pm 0.04^{\dagger\dagger}$
1.0	$6.2 \pm 0.5^{\dagger\dagger\dagger}$	$12.3 \pm 1.5^{\dagger\dagger\dagger}$	$1.85 \pm 0.09^{\dagger\dagger\dagger}$	$46.5 \pm 2.5^{\dagger\dagger\dagger}$	$21.4 \pm 0.9^{\dagger\dagger}$	1.59 ± 0.01	$0.30 \pm 0.05^{\dagger\dagger\dagger}$

容。其中大剂量可降低 HBV 达正常水平以下；中剂量仍能缩短 EET ($P < 0.05$)；iv Oxy 小剂量 ($0.01 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 对 70 s^{-1} 静脉血 HBV 仍有降低作用。结果显示 Oxy 降低 HBV 具有量-效相关性。

3 Oxy 对大鼠 FV 的作用 Epi 加冰水 1 d 处理，大鼠静脉血浆 FV 升高，与 NS 相比 $P < 0.01$ 。iv 不同剂量 Oxy，FV 降低 ($P < 0.01$)，有量-效相关性 (Tab 1)。正常大鼠动、静脉之间 BV 和血粘相关因子值有差异 ($P < 0.01$)。

Oxy 对大鼠心肌坏死的影响 正常大鼠心肌光、电镜所见 (Plate 2, Fig 1-A)。

1 Epi 加冰水诱致大鼠心肌病理变化 Epi-1 d，大鼠心室肌个别肌纤维有轻微损伤，并有条索状或小灶状炎性反应，未见坏死改变。电镜下，心肌内膜下损伤最为严重，部分线粒体 (mitochondrion, Mito) 肿胀、嵴紊乱、消失，甚至出现空泡，但其膜完整清晰，肌原纤维 (myofibril, Mfi) 排列整齐 (Fig 1-B)。中层及外膜下只出现 Mito 嵴紊乱及间隙加大。

Epi-2 d，心室肌出现大面积严重坏死，大部分肌纤维呈融合性坏死。包括大面积梗塞样坏死。电镜下心室肌内、中、外三层结构损伤均较严重，大部分 Mito 嵴消失，出现空泡和致密体。膜受损且不完整。Mfi 严重断裂 (Fig 1-CD)。

2 Oxy 对 Epi 加冰水诱致大鼠心肌梗塞的作用 iv Oxy ($1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ， $\times 3$ 或 5 d)，可使 Epi-2 d 心肌坏死明显减轻，坏死范围缩小，未发现大面积梗塞样坏死灶。电镜下，Oxy $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 单次给药，可见 Epi-1 d 组大鼠内膜下心肌损伤轻微，大部分 Mito 无损伤，Mfi 清晰 (Fig 1-E)。连续 iv 3 或 5 d，Epi-2 d 组心肌损伤减轻更加显著。可见 Mito 结构完整，嵴排列整齐，丰富。Mfi 整齐清晰 (Fig 1-F)。此结果在心室肌内、中、外三层均较明显。

提示：Oxy 对 Epi 加冰水所致大鼠高血粘有显著降低作用，同时对心肌坏死发生有防护及减轻作用。

DISCUSSION

本文通过 Epi 加冰水应激大鼠，18 h 后诱发高血粘和血粘因素改变；48 h 后诱发心肌梗死，尤其 Mito 和 Mfi 出现大面积严重损伤和坏死，显示高血粘和心肌梗死密切相关。Oxy 不仅显著降低 HBV，相应改变血粘诸因素，有利于心肌代偿功能的恢复，且能减轻心肌 Mito、Mfi 等的损伤和坏死，进而改善心肌能量代谢和收缩功能。此作用显示：Oxy 对于防治冠心病、心绞痛及心肌梗死等疾患所致机体处于应激状态，血中儿茶酚胺升高，BV 升高、冠脉挛缩。心肌缺血缺氧，从而诱发损伤和坏死的发生发展具有重要意义。

REFERENCES

- 1 Yang XY, Chen WZ. Hemodynamic and therapeutic studies on the effects of oxyfedrine. *Acta Acad Med Shanghai* 1986; 13: 147-52.
- 2 Fu LW, Li XX. Effects of oxyfedrine on blood rheology in rabbits. *Acta Pharmacol Sin* 1988; 9: 341-4.
- 3 Fu JM, Li ZX. Effects of oxyfedrine on rabbit platelet aggregation and MDA formation induced by thrombin. *Chin Pharmacol Bull* 1988; 4: 298-300.
- 4 Mao TM, Lin JH. Preliminary survey of an experimental model on "blood stagnation". *Acta Acad Med Beijing* 1985; 17: 246-8.
- 5 Liang ZJ, Shui XB. A glass capillary type viscosimeter with automatic timing, direct display of specific viscosity and adjustable shear rate. *Med Appliances* 1983; 7: 51-4.
- 6 Feng LD. Method of living cell electrophoresis and observation on RBC electrophoresis in hypertension and hepatitis. *Chin J Med Lab Tech* 1980; 3: 28-31.
- 7 Mao TM. Prevention of experimental myocardial necrosis with large doses of vitamin C. *Acta Acad Med Beijing* 1981; 13: 306-9.