

九种作用于肾上腺素受体的药物对大鼠实验性心肌梗塞的影响

许宁¹、刘天培 (南京医学院药理教研室, 南京 210005)

提要 7种 β 受体阻滞剂均可缩小结扎大鼠LCA 4d后的MIS, 其中, 阿替洛尔和拉贝洛尔的左心室MIS分别为 21 ± 3 和 $19\pm 4\%$, 较普萘洛尔($28\pm 6\%$ LV面积)显著为小。两药对MI后引起心肌糖原和ATP含量的降低, 亦较普萘洛尔为轻。

关键词 普萘洛尔; 普拉洛尔; 烯丙洛尔; 吲哚洛尔; 阿替洛尔; 美托洛尔; 拉贝洛尔; 酚妥拉明; 心肌梗塞

急性心肌梗塞(AMI)后24h内给予 β 受体阻滞剂可缩小心肌梗塞范围(MIS), 改善心肌代谢⁽¹⁾, 但AMI后d4-10的心肌代谢变化与24h有差异, 且对AMI的预后更重要⁽²⁾, 但尚缺少研究 β 受体阻滞剂对AMI后d4-10的作用。本文试验具有内在拟交感活性(ISA); β_1 受体选择性及兼有 α 受体阻滞作用的 β 受体阻滞剂对大鼠AMI后d4的MIS, 心肌糖原和ATP含量的影响。

药物及方法

所用 β 受体阻滞剂的剂量以抑制大鼠心率的等效剂量: 阿替洛尔(原名氨酰心安atenolol) 1mg/kg(北京大学化学系赠), 美托洛尔(美多心安metoprolol) 1mg/kg(南京大学化学系赠), 普拉洛尔(心得宁practolol) 1mg/kg, 吲哚洛尔(心得静pindolol) 0.2mg/kg, 烯丙洛尔(心得舒alprenolol) 1mg/kg, 普萘洛尔(心得安propranolol) 1mg/kg, 拉贝洛尔(柳胺苄心定labetalol) 5mg/kg, 喘敌素(cycloclenbuterol) 0.8 μ g/kg(金坛制药厂赠), 酚妥拉明(phen-tolamine) 5mg/kg。各药均在结扎冠状动脉后即刻ip给药, 然后tid连续4d。

大鼠, ♀♂兼有, 结扎冠状动脉左前降支⁽³⁾, 暴露心脏过程不超过30s。伪结扎组仅在结扎部位穿线不结扎。

测量MIS: 大鼠AMI后d1, 4, 7, 10处死, 将取下的心脏按常规固定及包埋后从心底至心尖等距离取4张切片, HE染色, 经投影放大描绘后, 用求积仪测量梗塞面积占左心室总面积的%⁽⁴⁾。此外, 并用硝基四氮唑蓝(NBT)染色法, 称重计算梗塞心肌占左心室总体积的%⁽⁵⁾。

心肌糖原含量测定: 按蒽酮试剂间接法⁽⁶⁾分别测定AMI后d1, 4, 7, 10心肌糖原含量。

心肌ATP含量测定: 用萤火虫发光酶液体闪烁计数器方法⁽⁷⁾, 用YSJ-76型液体闪烁计数器及萤火虫发光酶(中国科学院上海植物生理研究所)。标本研磨用高氯酸提取, 并离心后取2ml上清液作检测标本, 在计数瓶中加入钾酸钾缓冲液1ml, 磷酸缓冲液1ml, 0.2%新鲜配制的萤火虫发光酶1ml后立即(4s)开始计数, 每隔10s计数1次共3次, 取计数峰值的对数及ATP标准品的负对数作标准曲线, 算出标本的ATP含量。

结果

对大鼠MIS的影响 自AMI后d4起, 心肌非缺血区与梗塞坏死区分界清楚。具有 β_1 受体选择性阻滞剂及兼具 α 和 β 受体阻滞作用的拉贝洛尔缩小MIS效果较为显著, 优于普萘洛尔组($p < 0.01$) (见图1)。具有ISA的烯丙洛尔和吲哚洛尔亦较普萘洛尔为优 $p < 0.05$ 。单用 α 受体阻滞剂酚妥拉明及选择性 β_2 受体兴奋剂喘敌素则无效。

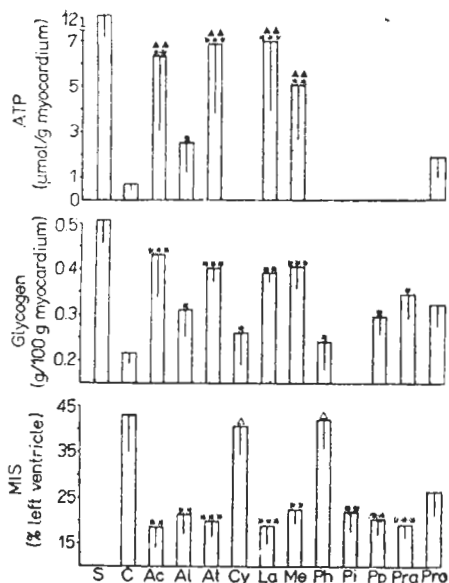


Fig 1. Effects of 9 adrenergic drugs on ATP, MIS and myocardial glycogen. Infarction plus no drug (C), sham ligation (S), atenolol & cycloclenbuterol (Ac), alprenolol (Al), atenolol (At), cycloclenbuterol (Cy), labetalol (La), metoprolol (Me), phentolamine (Ph), pindolol (Pi), propranolol & phentolamine (Pp), practolol (Pra), propranolol (Pro). Compared with C: $\Delta p > 0.05$. Compared with Pro: $*p > 0.05$, $**p < 0.05$, $***p < 0.01$. Compared with Pra: $\Delta\Delta p < 0.05$.

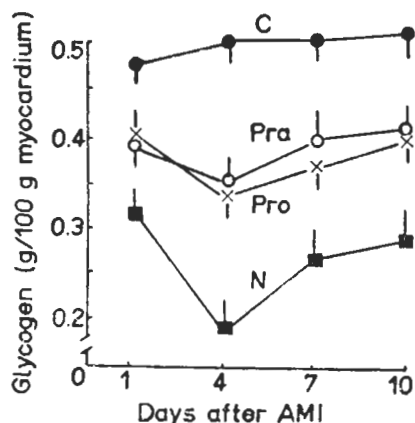


Fig 2. Effects of propranolol and practolol on myocardial glycogen contents in rats. C; no infarction; N: infarction but no drug; Pra: infarction & practolol; Pro: infarction & propranolol.

对大鼠心肌糖原含量的影响 由图 2 可见, AMI 后 d 4, 心肌糖原含量减少最显著, 且普萘洛尔和普拉洛尔对抗心肌糖原耗竭作用较明显。由图 1 可见, 单用酚妥拉明、喘敌素不能减少大鼠 AMI 后心肌糖原含量的耗竭。阿替洛尔, 美托洛尔及喘敌素加阿替洛尔对抗糖原耗竭效果明显低于普萘洛尔组, p 值分别为 < 0.02 , < 0.02 , < 0.01 , 并优于烯丙洛尔组 $p < 0.01$ 。

对大鼠心肌 ATP 含量的影响 由图 1 可见, β 受体阻滞剂均可显著减少 AMI 引起大鼠心肌 ATP 含量耗竭, 其中阿替洛尔及托贝洛尔的效果优于普萘洛尔及烯丙洛尔。

讨 论

本实验在预初试验中观察 AMI 后 10 d 内 MIS, 心肌糖原和 ATP 含量, 发现 d 4 时药物作用最为明显, 故选择观察 AMI 后 d 4 时各项指标的变化。为准确测量 MIS, 在用 NBT 染色称重法的同时应用组织学 HE 染色方法, 对此所获结果使测量的 MIS 较使用单一方法准确、可靠。实验结果表明, 所用 7 种 β 受体阻滞剂均有缩小大鼠 AMI 后 d 4 的 MIS, 减轻心肌糖原和 ATP 含量耗竭。其中, 具有 β_1 受体选择性阻滞作用(心脏选择性)的阿替洛尔, 美托洛尔缩小 MIS, 减少心肌糖原和 ATP 含量耗竭作用, 优于非选择性的普萘洛尔及烯丙洛尔。可能因其仅阻滞心脏 β_1 受体, 而对外周血管 β_2 受体的兴奋无阻滞作用, 因而不显著改变外周阻力和增加心脏负荷⁽⁸⁾。

具有 ISA 的烯丙洛尔和吲哚洛尔缩小 MIS 的作用较强, 但改善心肌糖原和能量代谢作用弱于阿替洛尔, 可能是 ISA 对缺血心肌代谢有一定程度损害。

单用 α 受体阻滞剂、酚妥拉明不能缩小 MIS, 不能改善心肌糖原和能量代谢, 而合用 β 受体阻滞剂或用兼有 α 和 β 受体阻滞剂托贝洛尔均有显著疗效, 且优于普萘洛尔。提示, 阻滞 β 受体是首要的和必须的, 而同时阻滞 α 受体可起到有益的协同作用。

单用 β_2 受体兴奋剂, 喘敌素不能缩小 MIS, 改善心肌糖原和能量代谢, 可能是该药在大鼠不明显增加冠状动脉血流量, 因而未显示出一定的效果⁽⁹⁾。

致谢 得到本院的陈 舒和李传富同志协助

参 考 文 献

- 1 Stangeland L, Grong K, Bakken AM, Farsted M, Lekven J. *Cardiovasc Res* 1984, 18:327
- 2 Hearse DJ, Crome R, Yellon DM, Wyse R. *Ibid* 1983, 17:452

- 3 Selye H, Bajusz E, Grasso S, Mendell P. *Angiology* 1960, 11:398
- 4 Shatney CH, Maccarter DJ, Lillehei RC. *Am J Cardiol* 1976, 37:572
- 5 Spadaro J. *Arch Pathol Lab Med* 1980, 104:179
- 6 Seifter S, Dayton S, Novic B, Muntwyler E. *Arch Biochem Biophys* 1950, 25:191
- 7 Stanley PE, Willims SG. *Anal Biochem* 1969; 29:381
- 8 Ramsdale DR, Faragher EB, Bennett DH, et al. *Am Heart J* 1982, 103:459
- 9 Hoffman BB, Lefkowitz RJ. *Annu Rev Physiol* 1982, 44:475

Acta Pharmacologica Sinica 1986 Jan, 7 (1) : 44-46

EFFECT OF NINE ADRENERGIC DRUGS ON EXPERIMENTAL MYOCARDIAL INFARCTION IN RATS

XU Ning¹, LIU Tian-pei

(Dept Pharmacology, Nanjing Medical College, Nanjing 210005)

ABSTRACT Experimental myocardial infarction was made by ligating the left coronary artery (LCA) in rats. On d 4, myocardial infarction size (MIS) was measured by nitro-blue tetrazolium technique and histological examination. Neither β_2 -receptor stimulant nor α -receptor blocking agents exerted significant effects on MIS and heart metabolism. All 7 beta-blocking agents diminished the MIS and elevated the myocardial glycogen and ATP contents. Among the β blockers, atenolol and metoprolol showed the most beneficial effects. Propranolol and phentolamine given concomitantly showed better

effects than either drug alone. Labetalol showed a better effect than that of propranolol too. It is suggested that blockade of β_1 -receptor in myocardium is essential in limiting MIS and improving the myocardial metabolism, while blockade of α -receptor exerts a beneficial contributing effect.

KEY WORDS propranolol; practolol; alprenolol; pindolol; atenolol; metoprolol; labetalol; phentolamine; myocardial infarction

¹Now in Jiangsu Family Planning Institute, Nanjing 210005