

# 东莨菪碱和阿托品合用对兔实验性急性心肌梗塞的影响

杨国栋、缪解玲、刘梅仙、郑颖、王兆林、叶明珠、沈建华

(宁波市微循环与莨菪类药研究所, 宁波 315002)

**提要** 以普萘洛尔为对照比较东莨菪碱和阿托品合用对兔左冠状动脉前降支高位双重结扎所致急性心肌梗塞的影响。东莨菪碱和阿托品合用3d内可使缺血性ST段抬高减轻、ST段抬高导联数减少、病理性Q波数明显减少,并能使血浆cAMP增高很快恢复正常,使梗塞心肌重量%减少。以上作用中,东莨菪碱和阿托品合用组作用都优于普萘洛尔组。

**关键词** 东莨菪碱; 阿托品; 普萘洛尔; 急性心肌梗塞; 鸟苷环一磷酸; 腺苷环一磷酸; 心电图描记术

缩小心肌梗塞范围是降低急性心肌梗塞死亡率的关键。近年来通过解除血管梗阻,增加梗塞区的侧支循环和灌流,减轻心脏负荷以促进氧的供需平衡,为此使用儿茶酚胺受体阻滞剂和特效代谢措施<sup>(1)</sup>是限制心肌梗塞范围的有效方法。东莨菪碱(scopolamine)和阿托品(atropine)具有多相药理作用<sup>(2)</sup>,对改善心肌梗塞的药理作用尚存在不同看法<sup>(4-6)</sup>。本文以普萘洛尔(propranolol)作比较,分析东莨菪碱和阿托品合用对兔实验性急性心肌梗塞的药理作用。

## 材料和方 法

经心电图筛选健康兔72只,♂,体重 $2.7 \pm SD 0.2$  kg,随机平均分为三组,1%普鲁卡因局麻后,于胸骨左缘切断第3第4肋骨,用高位双重结扎左冠状动脉前降支法<sup>(3)</sup>建立实验性急性心肌梗塞模型。

一组以东莨菪碱1.2 mg+阿托品0.4 mg/kg(东莨菪碱0.3 mg+阿托品0.1 mg/ml,上海中药一厂制),于冠脉结扎后1 h iv开始给药,

每天1次,共3天。

另一组以普萘洛尔(北京制药厂)2 mg/kg与上组同时iv,每天1次,共3天。

对照组同时iv等量生理盐水。

每只兔在胸前设12个标测点,于术前、术后2 h及24, 48, 72 h分别用XY-1型心电图血压监护仪(上海医用电子仪器厂)测定心电图(ECG),统计ST段异常总标测点数(NST),ST段抬高总mm数( $\Sigma$ ST)及 $\Sigma$ ST除以全部标测点平均值( $\overline{ST}$ )和病理Q波在全部标测点出现数(NQ)。d3放血处死后按常规作硝基四氮唑兰(N-BT)心脏标本染色<sup>(3)</sup>;取心肌中层白色梗塞区,而不计入淡灰色坏死区,计算梗死心肌占全心室肌重量%。

各组兔均于术前及术后d1,3自静脉取血,用蛋白结合竞争法测定血浆cAMP,用抗体结合竞争法测定血浆cGMP。cAMP及cGMP测定盒由北京原子能所提供,测定仪器FJ-353型液体闪烁计数仪(西安262厂)。

## 结 果

**东莨菪碱和阿托品合用组对兔冠脉结扎后心率的影响** 术前三组间的心率无明显差异。从表1可见,对照组心率在术后d1有显著增快( $p < 0.01$ ),莨菪组术后d2才明显增快( $p < 0.05$ ),普萘洛尔组在术后2 h明显变慢,至d3才显著增快( $p < 0.01$ )。但三组间于术后d1,2,3的差异不显著。

**东莨菪碱和阿托品合用对实验性心肌梗塞兔心电图影响之比较** 东莨菪碱和阿托品合用对ST段三项指标的影响与对照组相比有非常显著的差别,和普萘洛尔的作用类似,而且心

Tab 1. Effects of scopolamine 1.2 mg + atropine 0.4 mg/kg and propranolol 2 mg/kg on heart rate, plasma cAMP and cGMP levels and electrocardiogram of rabbits before and after high ligation of anterior descending branch of left coronary artery. 24 rabbits/group.  $\bar{x} \pm SD$ , compared with before (HR, cAMP and cGMP) and compared with control (ECG), \* $p > 0.05$ , \*\* $p < 0.05$ , \*\*\* $p < 0.01$ .

		Before ligation	2 h	1 d	2 d	3 d
HR	C	253 ± 30	244 ± 31*	276 ± 32**	282 ± 33***	292 ± 31***
	S + A	254 ± 31	241 ± 28*	268 ± 24*	280 ± 25***	283 ± 25***
	P	266 ± 26	212 ± 34***	257 ± 32*	279 ± 35*	281 ± 20**
cAMP	C	33 ± 7		54 ± 14***		51 ± 15***
	S + A	31 ± 6		39 ± 8***		32 ± 6*
	P	33 ± 8		38 ± 8**		41 ± 9***
cGMP	C	24 ± 5		12 ± 6***		32 ± 14***
	S + A	20 ± 5		15 ± 7**		23 ± 7*
	P	21 ± 6		16 ± 4***		22 ± 9*
NST	C		249	262	228	208
	S + A		187***	169***	146***	128***
	P		171***	213***	167***	151***
ΣST	C		697.0	602.0	427.8	360.5
	S + A		389.0***	381.5***	212.5***	162.5***
	P		391.5***	416.5***	274.0***	199.0***
ST	C		2.42	2.09	1.48	1.25
	S + A		1.35***	1.32***	0.74***	0.56***
	P		1.36***	1.44***	0.95***	0.69***
NQ	C		63	143	163	153
	S + A		0***	31***	61***	63***
	P		17***	53***	78***	88***

C, control; S + A, scopolamine + atropine; P, propranolol.

NST, number of raised ST; ΣST, total millimeters of raised ST; ST, average millimeters of raised ST; NQ, number of abnormal Q waves.

肌缺血损伤程度比普萘洛尔组更轻( $p < 0.05$ )。对照组病理性 Q 波数出现早, 数量多, 深度也较明显(表 1)。在同样具有显著减轻病理性 Q 波变化的情况下, 东莨菪碱和阿托品合用组又明显优于普萘洛尔组( $p < 0.01$ )。

**东莨菪碱和阿托品合用对梗死心肌 % 的影响** 东莨菪碱和阿托品合用组梗死重量占全心室重量的 2.1%, 普萘洛尔组为 3.7%, 都比对照组的 7.5%, 有非常显著的减低( $p < 0.01$ )。

**东莨菪碱和阿托品合用对血浆 cAMP 和 cGMP 的影响** 从表 1 可以看出, 术前三组之间血浆中 cAMP 和 cGMP 的浓度没有显著性差异。术后三组的血浆 cAMP 都有显著增高,

仅东莨菪碱和阿托品合用组于术后 d 3 恢复到接近术前水平( $p > 0.05$ )。cGMP 手术后 d 1 在三组中都有显著降低, 术后 d 3 三组均恢复到术前水平。

## 讨 论

阿托品和东莨菪碱系抗胆碱药, 具有抗 M 受体作用, 往往产生心率加快作用。有人认为冠心病病人给予阿托品可能增加心肌缺血<sup>(4,5)</sup>。有人则认为心肌梗塞早期伴有心动过缓和/或低血压者 iv 阿托品是有效和安全的方法, 可降低死亡率<sup>(6)</sup>。本文观察到术后三组心率比术前均有增快, 但三组间差别并不显著( $p > 0.05$ )。

故可认为这种心率增快与用本药无关,而是急性心肌梗塞后的一种病理反应。

东莨菪碱和阿托品有兴奋循环和呼吸中枢,阻滞M和 $\alpha$ 受体<sup>(7)</sup>,解除平滑肌痉挛、活跃微循环,明显降低正常或休克状态下全血粘度,防治肺水肿<sup>(8)</sup>,减少心脏前后负荷等作用<sup>(9)</sup>。所以能预防和中止急性心肌梗塞时患者出现的低血压或休克、肺水肿、心律失常等病理生理变化,维持一定的心率和血压以保证冠脉流量,促进氧的供需平衡,增加心肌梗塞区周围侧支循环,缩小心肌梗塞范围。从本文实验结果来看,东莨菪碱和阿托品有抗心肌梗塞作用。某种程度上尚优于普萘洛尔。

急性心肌梗塞时血浆cAMP增高部分原因是因为在交感-肾上腺素系统作用下心肌cAMP增高,心肌坏死使cAMP释入血液所致<sup>(10)</sup>,故升高程度与病程严重性相关。本文报道的东莨菪碱和阿托品组在术后d3血浆cAMP浓度恢复正常,可能是因为及时减少了心肌组织的坏死。普萘洛尔组术后cAMP持续升高,似无减少心肌组织坏死的作用,但其确有抗心肌梗塞作用,已在本实验条件下得到证实。其作用是否与减慢心率,减弱心肌收缩力,减少心肌耗氧等有关。

本文术后三组cGMP水平结果与文献(11)

不同,可能系动物与人种属差异所致,有待证实。

### 参 考 文 献

- 1 Opie LH. Comparison of anti-infarct effects of beta-blockade, glucose-insulin-potassium, nitrates, and hyaluronidase. *Am Heart J* 1980; 100 : 531
- 2 杨国栋. 莨菪类药研究与发病学认识. *医学与哲学* 1984; 10 : 13
- 3 方云祥、汤显良、陈修. 家兔实验性心肌梗塞模型的改正和梗塞范围定量的动态观察. *湖南医学院学报* 1980; 5 : 229
- 4 Conrad KA. Effects of atropine on diastolic time. *Circulation* 1981; 63 : 371
- 5 Richman S. Adverse effect of atropine during myocardial infarction. *JAMA* 1974; 228 : 1414
- 6 Warren JV. Beneficial effects of atropine in the pre-hospital phase of coronary care. *Am J Cardiol* 1976; 37 : 68
- 7 李崧元. 东莨菪碱对豚鼠心肌细胞动作电位的影响. *中国药理学报* 1984; 5 : 170
- 8 中国微循环与莨菪类药研究会. 莨菪类药物抢救急性肺水肿近况. *中国急救医学* 1981; 1 : 54
- 9 邓开伯、杨国栋. 调微II号对实验性冠状动脉痉挛的血流动力学影响. 同上 1982; 2 (3) : 6
- 10 龚兰生、汪关煜、何冠雄、夏宗勤、姚守度、容舜华. 急性心肌梗塞血浆环磷酸腺苷的变化及其临床意义. *上海医学* 1979; 2 (3) : 29
- 11 龚兰生、潘碧霞、邝安菴, 等. 心肌梗塞与血浆环磷酸鸟苷的关系. 同上 1981; 4 (9) : 24

*Acta Pharmacologica Sinica* 1987 Mar, 8 (2) : 128-131

## Effects of scopolamine plus atropine on experimental myocardial infarction of rabbits

YANG Guo-Dong, MIAO Jie-Ling, LIU Mei-Xian, ZHENG Ying, WANG Zhao-Lin, YE Ming-Zhu, SHEN Jian-Hua

(Ningbo Institute of Microcirculation & Henbanes, Ningbo 315002)

**ABSTRACT** Experimental acute myocardial infarction was produced by high positioned double-ligation of anterior descending

branch of left coronary artery, and the influence of scopolamine 1.2 mg + atropine 0.4 mg/kg and propranolol 2 mg/kg were

estimated by precordial ECG mapping and plasma cAMP and cGMP measuring and macroscopic identification after nitrotetrazolium blue staining.

The weight of infarction sizes, the height of S-T segment elevations, the number of S-T elevating leads and pathologic Q waves were decreased in the group treated with scopolamine + atropine for 3 d (all results were compared with control,  $p < 0.01$ ). The plasma cAMP concentrations in 2 groups treated by saline and propranolol were increased 1 d and 3 d ( $p < 0.05$  or  $0.01$ ) after ligation, the group treated by

scopolamine + atropine was increased on d 1 ( $p < 0.01$ ) and was restored on d 3. The plasma cGMP concentrations in 3 groups declined on d 1 ( $p < 0.05$  or  $0.01$ ) and recovered on d 3.

This experiment showed that the therapeutic efficacy of scopolamine + atropine was better than that of saline and propranolol.

**KEY WORDS** scopolamine; atropine; propranolol; acute myocardial infarction; cAMP; cGMP; electrocardiography



\* \* \*

\* \* \*