

萘甲异喹对异丙肾上腺素所致大鼠心肌缺血的保护作用

南通医学院药理学教研室(南通226001) 张 伟 俞宗耀 杨毓麟

提要 本文以 Iso 引起大鼠心肌缺血为模型, 观察了 NI 对大鼠心肌缺血的影响。研究结果表明: NI 显著降低轻度心肌缺血时心电图变化的电压; 减少严重心肌缺血时心电图改变的鼠次; 并减轻缺血心肌的病理变化。提示 NI 可能是通过阻滞钙离子的内流而对心肌起保护作用。

关键词 萘甲异喹(NI) 异丙肾上腺素(Iso) 心肌缺血

NI 为粉防己碱改构后的化合物, 近年来动物实验发现它具有较母体更强的钙拮抗作用⁽¹⁻³⁾。钙拮抗剂对 Iso 所致实验性大鼠心肌缺血模型具有保护作用^(4,5), 临床上常用于心肌缺血性心脏病的治疗^(6,7)。本文以大鼠心电图及心肌病理变化为指标, 观察 NI 对 Iso 所致心肌缺血的影响。

材料与方法

萘甲异喹(Naphthylmethyl Isoquinoline, NI) 由中国药科大学药化研究室合成并提供, 批号: 880413。

Wistar 大鼠 220—280 克, 乙醚麻醉至肌肉震颤消失, 仰位固定于大鼠手术台上, 参照文献⁽⁸⁾置电极于大鼠四肢、胸骨柄处及剑突皮下, 用 5403 型三道心电图机记录 II 导联和 V 导联心电图(ECG), 纸速 100 mm/s, 灵敏度 20 mm/mV。正式分组实验前, 先作 ECG 检查, 弃去 T 波低平、ST 段有明显移动及有 q 波的大鼠。

1. NI 对 Iso 所致大鼠轻度心肌缺血的影响

Wistar 大鼠 20 只, 体重 $245 \pm SD 15$ g, 雌雄兼用, 随机平分为两组, 记录给药前正常大鼠两种导联 ECG。对照组: sc Iso 3 mg/kg; NI 组: sc NI 12 mg/kg, 20 min 后对侧 sc Iso 3 mg/kg。分别记录给药后 5、10、20、30、45、60 min 各鼠二种导联 ECG, 将各鼠 II 导联和 V 导联的 S×T 段及 T 波降低的毫伏数分别累加, 并由 R-R 间隔计算心率(HR)、比较两间的差异。

2. NI 对 Iso 所致大鼠严重心肌缺血的影响

Wistar 大鼠 30 只, 雌雄兼用, 体重 $250 \pm SD 16$ g, 随机分为两组各 15 只, 给药前记录两种导联正常大鼠 ECG。对照组: sc Iso 6 mg/kg, 隔 24 h 等剂量再注射一次; NI 组: sc NI 12 mg/kg, 20 min 后再从对侧 sc Iso 6 mg/kg, 24 h 后重复给予等量 NI 及 Iso。分别记录第一次给药后 48 h 时的大鼠 II 和 V 导联 ECG 变化。将各鼠 S×T 段抬高、T 波降低、双相或倒置及 q 波出现的鼠次分别累加, 比较两组间的差异。最后解剖大鼠, 取心脏制作切片, 显微镜下检查其

病理变化。

结 果

实验结果表明，大鼠 ECG 的 S-T段常常不明显，而由 S×T 段所代替⁽⁶⁾(图 1)，即在 R 波群降支后紧接出现 T 波，以致难见到等电位的 S-T 段。

sc NI 12mg/kg 对 Iso 引起的大鼠轻度心肌缺血的两种导联 ECG 之 S∞T 段及 T 波的降低均有显著的抑制效应。对 HR

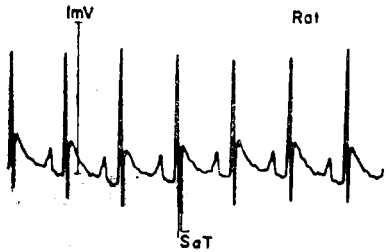


Fig 1. S∞T segment of electrocardiogram of an anesthetized rat under normal condition.

Tab 1. Effects of naphthylmethyl isoquinoline (NI 12 mg/kg sc) on mild myocardial ischemia induced by isoprenaline (Iso 3 mg/kg sc) in rats. $\bar{x} \pm SD$ **P<0.01 compared with control (n=10)

Group	S∞T Segment(mv)		T Wave(mv)		HR (beats/min)
	I	V	I	V	
Control	0.70±0.28	1.09±0.34	0.25±0.10	0.32±0.11	429±30
NI	0.19±0.14**	0.20±0.10**	0.07±0.06**	0.08±0.06**	338±44**

的影响：对照组由给药前 388±43次/min 加快到 429±30次/min (P<0.01)，NI 组与其相反，由给药前的 356±38次/min 减慢至 338±44次/min (P>0.05)，两组用药前 HR 无显著差异(P>0.05)，而用药后两组 HR 差异非常显著(P<0.01)见表 1。NI 对 Iso 引起的大鼠严重心肌缺血，均能显著减少 S∞T 段抬高、T 波降低、双相或倒置的鼠次；NI 组 Q 波出现的鼠次亦少于对照组，但无统计学意义(P>0.05)见表 2。解剖肉眼可见：在对照组某些大鼠心尖部有灰白色或暗红色条纹，而 NI 组则不明显。显微镜下心肌病理切片可见：对照组间质水肿，炎症细胞浸润；心肌纤维肿胀、断裂、甚至溶解等(图 2)，而 NI 组上述变化较轻微(图 3)。



Fig 2. Pathological changes of ischemic myocardium induced by isoprenaline (Iso).



Fig 3. Protective effect of NI on myocardial ischemia induced by Iso in rat.

Tab 2. Effects of naphthylmethyl isoquinoline(NI 12 mg/kg sc×2) on serious myocardial ischemia induced by isoprenaline (Iso 6 mg/kg sc×2) in rats. *P<0.05, **P<0.01 compared with control.

Group	Sample	S×T Segment (time)	T Wave (time)	q Wave (time)	Myocardiolysis (degree)
Control	15	14/30	23/30	7/30	+++
NI	15	6/30**	13/30*	3/30	+

讨 论

Iso 能增加心肌做功, 并使心肌相对缺血, 主要是通过促进 Ca^{++} 内流所致。由于 Ca^{++} 内流增多, 激活钙依赖性 ATP 酶分解 ATP, 使心肌能量供应发生障碍。故 Iso 过量时引起心肌缺血, 细胞内 Ca^{++} 堆积及坏死^(4,9,10), 其损伤程度与 Ca^{++} 的增加成正比。本实验所用模型的病理变化与文献⁽⁹⁾报道基本相似, 且发现心肌损伤程度与该鼠 ECG 变化相关, 损伤愈严重, 其 ECG S-T 段、T 波电压变化愈明显, 心肌坏死严重的大鼠还出现 q 波。

心肌缺血引起 ECG S-T 段的偏移, 有两种不同形式: 轻度心肌缺血引起 S-T 段压低, 而严重心肌缺血侧引起 S-T 段抬高⁽¹¹⁾。NI 显著降低轻度心肌缺血时 ECG 电压变化的毫伏数; 明显减少严重心肌缺血时 ECG 波型改变的鼠次; 并能减轻其缺血心肌的病理变化。提示 NI 对 Iso 所致大鼠心肌缺血有保护作用。其机制可能是由于其阻滞了心肌细胞膜的钙离子通道, 使 Ca^{++} 内流减少, 从而抑制心肌兴奋——收缩偶联^(2,3), 减少心脏做功, 降低耗氧, 影响细胞能量代谢; 另一方面, 胞浆内 Ca^{++} 浓度下降, 导致肌凝蛋白—ATP 酶活性降低, 供给的能量减少, 心肌耗氧亦随之减少^(12,13)。

参 考 文 献

- [1] 杨黄恬, 杨毓麟: 药学报 1990; 25: (印刷中)
- [2] Wang HM, Yang YL: Hong Kong Pharmacology Society Second Scientific Meeting Symposium 1989:10
- [3] Fleckenstein A, et al: Calcium-Antagonismus. Berlin: Springer 1980; 1—28
- [4] Leader O. N-S Arch Pharmacol 1975; 287 (Suppl 1):40
- [5] Braunwald E. N Engl J Med 1982; 307: 1618
- [6] Opie LH. Perspectives in Cardiovascular Research: Vol 9. NY: Raven press. 1984; 205—269
- [7] Zbinden G, et al: Pharmacological Methods in Toxicology. Oxford: Pergamon 1979; 63:97
- [8] Rona G, et al: Am Arch int path 1959; 67:443
- [9] Chappel CI, et al: Arch Pharmacol 1951; 122:123
- [10] 上海第一人民医院等编: 心电图、心向量学 第一版。上海: 人民卫生出版社 1976; 153
- [11] Clark RE, et al: Am J Cardiol 1979; 44: 825
- [12] Smith HJ, et al: Circulation 1976; 54: 629

Protective Effect of Naphthylmethyl Isoquinoline on Myocardial Ischemia Induced by Isoprenaline in Rats

Zhang Wei Yang Yuling

(Department of Pharmacology, Nantong Medical College)

Abstract

Naphthylmethyl Isoquinoline(NI) was modified from tetrandrine structure. This study was undertaken to investigate the effects of NI on myocardial ischemia induced by Isoprenaline (Iso) in rats. The experimental results showed that NI (12 mg/kg sc) remarkably lowered the voltage of electrocardiographic changes due to mild myocardial ischemia induced by Iso (3 mg/kg sc). NI (12 mg/kg sc $\times$ 2) significantly decreased changes in electrocardiographic wave due to serious myocardial ischemia caused by Iso (6 mg/kg sc $\times$ 2), and it eased pathological changes of ischemic myocardium. It is suggested that NI have a protective effect on myocardial ischemia induced by Iso in rats through blocking of calcium influx into the cell.

Key words Naphthylmethyl Isoquinoline, Myocardial Ischemia