

原儿茶酸对心肌氧耗量及耐缺氧能力的影响

饶受人 梁满达* (南京医学院药理教研组, 南京)

提要 原儿茶酸**为冬青叶提得成分之一。在猫冠状窦插管实验中, 原儿茶酸不增加冠状窦流量, 但能降低心肌 O_2 耗量, 并能对抗肾上腺素所增加心肌耗 O_2 量。于大鼠心肺灌流实验中, 原儿茶酸在不影响或稍增加心输出量的基础上, 能减轻因缺 O_2 引起的血压急骤下降; 并能明显延长心肌的耐缺 O_2 时间; 而对心率的减慢作用则较对照组为强。静脉注射原儿茶酸能降低开胸狗的冠脉阻力和猫的下肢血管阻力。

关键词 原儿茶酸; 心肌耗 O_2 量; 冠状窦流量; 耐缺 O_2 ; 大鼠心肺灌流

我们曾以猫冠状窦流量及心肌耗 O_2 量为指标, 筛选廿多种冬青科植物及活血化瘀类中药, 发现冬青(*Ilex chinensis* Sims)叶煎剂能增加冠状窦流量。后经化学分离提到6个单体、总黄酮甙及3个三萜类成分。其中原儿茶醌能增加冠状窦流量, 而原儿茶酸(protocatechuic acid; 3,4-dihydroxybenzoic acid)则降低心肌耗 O_2 量。将后者试用于150例冠心病患者, 对心绞痛症状及心电图均有一定疗效⁽¹⁾。本文就原儿茶酸(本实验除狗用人工合成品外, 余均用天然提取物)的实验结果作一报道。

实 验

一、原儿茶酸对猫冠状窦流量及心肌耗 O_2 量的影响 猫21只, 雌雄兼用, 2.7 ± 0.6 kg ($\bar{x} \pm SE$, 下同)。用戊巴比妥钠腹腔麻醉。在左侧第4肋间开胸, 暴露心脏。静注肝素10 mg/kg后, 通过右心房将塑料管插入冠状窦, 测定冠状窦流量⁽²⁾, 分别从冠状窦及股动脉取血于试管中, 以液体石蜡油隔绝空气, 迅速用丹麦产Astrup酸碱血气分析仪测定 O_2 分压, 然后换算成 O_2 容积, 按以下公式: 心肌耗 O_2 量(ml/100g/min) = 冠状窦流量(ml/100g/min) × 动静脉血 O_2 差。药物均由静脉内给药, 容量在1 ml/kg以内。

实验结果见表1。对照组: 猫6只, 静注生理盐水后, 冠状窦流量及心肌耗 O_2 量均无明显变化。心得宁组: 猫4只, 静注心得宁40 μ g/kg, 血压立即下降, 15 min时由 108 ± 9 mm Hg下降至 56 ± 8 mm Hg, 心率明显减慢, 冠状窦流量减少50%, 耗 O_2 量减低60%左右, 持续时间超过15 min。肾上腺素组: 猫5只, 静注肾上腺素4 μ g/kg(30 s内注完)后1 min, 血压立即上升, 心率加快, 冠状窦流量增加98%, 耗 O_2 量增加190%, 超过流量的增加。原儿茶酸组: 猫6只, 静注原儿茶酸50 mg/kg后1—15 min, 冠状窦流量变化不明显, 但15 min时耗 O_2 量降低47%左右, 血压先轻度上升, 而后短暂下降随即恢复, 心率无改变。在注射原儿茶酸后15 min, 再静注肾上腺素, 1 min时冠状窦流量增加的程度与单用肾上腺素组比较差异不显著, 但 O_2 耗量增加仅80%, 与单用肾上腺素组比较, 二者差异非常显著($P < 0.01$)。表明原儿茶酸能部分对抗肾上腺素所致的心肌耗 O_2 量增加(表1)。在另一试验中也发现静注原儿茶酸50 mg/kg后再静注原儿茶醌10 mg/kg, 也证明原儿茶酸能部分对抗原儿茶醌所致的耗 O_2 量增加。

二、原儿茶酸对大鼠心肌耐缺 O_2 的影响

1. 实验方法 大鼠57只, 雌雄兼用, 体重 268 ± 32 g, 采用心肺灌流缺 O_2 法试验大鼠心肌的耐缺 O_2 能力。参照大鼠心肺灌流方

1979年9月4日收稿 1980年4月25日修回

* 高长忠、刘广余、许慧琪、唐有元、卞阿凤、孟镇军参加部分工作。

** 1978年6月江苏省卫生局主持鉴定会, 商品名“心电安”。本文曾于1977年11月全国冠心病会议(北京)及1978年11月全国地区性药理学学术会议(上海)上宣读。

表 1 心得宁、肾上腺素和原儿茶酸对猫冠状窦流量和心肌耗 O₂ 量的影响及原儿茶酸对抗肾上腺素增加耗 O₂ 量的作用

药 (剂量)	猫 数	给 药	时 间 (min)	冠 状 窦 流 量 (ml/100 g/min)	心 肌 耗 O ₂ 量 (ml/100 g/min)	动 脉 压 (mm Hg)	心 率 (次/min)
生理盐水 0.5 ml/kg	6	前	3	72±6	6.3±0.7	112±10	134±7
		后	1	71±8	6.1±0.8	112±9	135±6
心得宁 40 μg/kg	4	前	3	62±11	6.4±0.8	108±9	138±8
		后	15	31±8*	2.6±0.3*	56±8*	104±7*
肾上腺素 4 μg/kg	5	前	3	72±13	6.1±0.9 _a	94±9	134±9
		后	1	143±16*	17.7±1.8 _b	138±11*	162±15*
原儿茶酸 50 mg/kg	6	前	3	77±8	6.7±1.4	102±9	130±6
		后	15	84±14	3.8±0.8 _c	101±9	124±8
肾上腺素 4 μg/kg		后	1	161±16	6.3±0.5 _d	135±16	144±9

* 与给药前比较 P<0.01 (b-a)与(d-c)相比较 P<0.01。

法⁽³⁻⁵⁾并稍加改良。大鼠用低温麻醉,先剪去毛,用水湿润全身,置于装有冰块的铁丝笼中,放入冰箱内约 15—30 min,达到麻醉程度。肛温 20~22℃。人工呼吸频率为 120/min。外周阻力为 60—80 mm Hg。将进入贮血池的血液关闭,使心脏射出的血液流入测定装置,可定时描记与读出心输出量。贮血池一般高于心脏 10 cm,采用倍半或双倍负荷^(6,7)(即静脉贮血池高于心脏水平 15 或 20 cm),以加重心脏的负荷观察药物对心肌耐缺 O₂ 的效能。为了避免循环血量及血液含 O₂ 量对心肌耐缺 O₂ 试验的影响,循环血量控制在 30 ml 左右。供血先通纯 O₂ 10 min,使血 O₂ 饱和。于贮血池的顶端插入 9 号针头,使贮血池内的血液能顺利流入心脏。贮血池温度为 31±0.5℃⁽⁶⁾。

心肺灌流建立后,测定心输出量、血压和心率。待各项指标稳定后,关闭人工呼吸器,心输出量逐渐降到零,以此作为“终点”。从关闭人工呼吸器至心输出量降为零的时间作为心肌耐缺 O₂ 的时间。对照组给同容量生理盐水。给药组于所测指标稳定后,贮血池内给药,给药后 1, 3, 5 min 测定各项指标,在第 5 min 后关闭人工呼吸器,观察心肌耐缺 O₂ 时间。

鉴于室温差别、大鼠体重及来源、手术速

度和损伤等因素,对测定心肌耐缺 O₂ 时间会有影响,因而每批实验均设有对照组,给药组与对照组交替进行。

2. 实验结果 实验时室温在 24—30℃。结果见表 2。对照组 6 鼠,以倍半负荷,测得心肌耐缺 O₂ 时间为 19±2 min,终点时的血压和心率较给生理盐水前分别降低 39% 和 31%。乙胺香豆素(carbochromene)组 8 鼠,给予 4 mg 后可延长耐缺 O₂ 时间至 38±3 min,与对照组比较 P<0.01。血压和心率分别减低 29% 和 50%。发现给乙胺香豆素后 3 min 心输出量增加 22%,而对照组只增加 2%。表明乙胺香豆素能提高心脏做功的能力,推测其延长心肌耐缺 O₂ 的时间并非通过降低心脏做功,节约耗 O₂ 而实现的。

原儿茶酸试验分 4 批进行,每批有对照组,表 2 为 1, 2, 3 批实验总计,对照组心肌耐缺 O₂ 时间为 24±5 min。原儿茶酸组给 10 mg 后,使心肌耐缺 O₂ 时间延长至 36±7 min,与对照组比较 P<0.01。其延长心肌耐缺 O₂ 能力较乙胺香豆素略逊。给予原儿茶酸后 3 min,心输出量增加 10%,对照组无改变,可见原儿茶酸在轻度改善心功能的情况下,能显著延长心肌耐缺 O₂ 的时间。终点时对照组血压和

表 2 乙胺香豆素和原儿茶酸对大鼠心肌耐缺氧时间、心输出量、血压和心率的影响

组别 (剂量)	心肌耐 缺 O ₂ 时间 (min)	心 输 出 量 (ml/min)			血 压 (mmHg)			心 率 (次/min)		
		给 药 前	给 药 后 3 分 钟	增 减	给 药 前	终 点*	增 减	给 药 前	终 点*	增 减
生理盐水	19±2 n=6	17.4±1.1 n=6	17.7±1.2 n=6	+2%	78±8 n=6	48±5* n=6	-39%	162±14 n=5	112±16 n=5	-31%
乙胺香豆素 (4 mg)	38±3* n=8	13.1±1.0 n=8	15.9±1.4 n=8	+22%	77±7 n=8	55±6 n=7	-29%	178±18 n=8	90±15* n=8	-50%
生理盐水	24±5 n=16	17.1±0.6 n=14	17.1±0.8 n=14	0	103±11 n=16	45±0.6* n=16	-57%	165±14 n=14	65±6* n=14	-61%
原儿茶酸 (10 mg)	36±7* n=15	16.4±1.1 n=13	18.2±1.2 n=14	+10%	99±0.9 n=14	60±0.9* n=14	-39%	145±11 n=15	42±4* n=14	-71%

* 与对照组比较 P<0.01 * 心输出量降至 0 时

心率较给生理盐水前分别降低 57% 和 61%。给药组分别降低 39% 和 71%。原儿茶酸能减轻因缺 O₂ 而引起血压下降, 也能减慢心率, 这对延长心肌耐缺 O₂ 时间是有利的。第 4 批实验在夏季进行, 室温高达 29—32℃。对照组 6 鼠, 测得心肌耐缺 O₂ 时间为 18±1 min, 给药组 6 鼠, 其耐缺 O₂ 时间为 26±9 min (P<0.05), 较其他室温时缩短, 对药物的反应亦较差。

三、原儿茶酸对冠状动脉及股动脉血管阻力的影响 仿 Хаюгин⁽⁸⁾ 的血管阻力测定装置, 并稍加改良, 可直接连续描记(图 1), A 管插入颈动脉向心端, B 管插入冠状动脉左旋枝或前降枝的离心端, A 管的血液借恒定压力和频率的泵将血液输入冠状动脉内。装置中有两个活塞, 以保证血液循单向运行。在接近 B 管插口处, 连一水银检压计描记压力变化, 此压力变化系在排除心脏频率及全身血压的影响, 并控制流入量的条件下测得, 故可以压力变化单位(mm Hg)表示被测器官中的血管阻力。

狗 6 只, 体重 15±4 kg。静注原儿茶酸 12.5 mg/kg, 可使冠脉阻力渐趋降低, 其降低峰值为 12±8 mm Hg, 持续 30 min 左右, 约 1 h 回至原水平, 此时全身血压有轻度上升(图

2), 以同量生理盐水作对照, 冠脉阻力无变化。

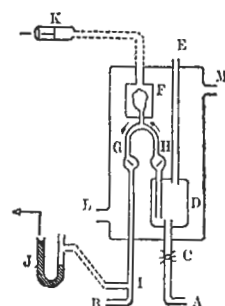


图 1 血管阻力测定装置

A. 进血管 B. 输出管 C. 螺旋夹 D. 储血池 E. 通气玻管, 药物由此注入 F. 薄膜橡皮球, 可借唧筒 K 推动以吸取排出之血液 G, H. 方向相反之活塞 J. 水银检压计 I. 连水银检压计 L, M. 保温水浴之进出口

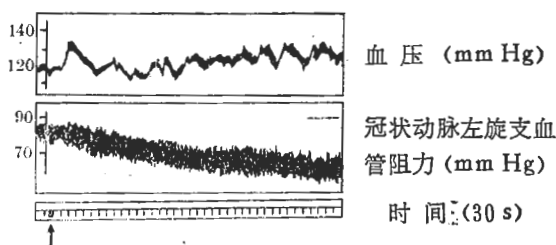


图 2 原儿茶酸对狗血压及冠状动脉左旋支血管阻力的影响

狗, 雄, 13kg. ↑ 表示 iv 原儿茶酸 12.5 mg/kg

另6狗, 体重 13 ± 2 kg, 静注原儿茶酸 4 mg/kg和 22.5 mg/kg, 对血压及后肢血管阻力均无明显影响。猫4只, 静注原儿茶酸 20 mg/kg, 血压先轻度下降继而轻度上升, 而后肢血管阻力在 15 min时其降低峰值为 15 ± 8 mm Hg。结果表明, 原儿茶酸对猫的后肢血管有扩张作用, 而对狗无明显改变。

讨 论

在实验室中选用那一种病理模型与临床最为吻合, 用来筛选抗心绞痛药物, 目前尚无定论。但研究的方法仍然集中在增加供 O_2 与节约 O_2 耗两个方面。本实验室在筛选抗心绞痛药物的研究中, 认为在测定猫冠状窦流量的同时测定心肌耗 O_2 量, 作为粗筛方法较为简便。我们观察了肾上腺素和心得宁的作用, 认为此方法对药物反应基本上是敏感的, 所得结果与Кисин⁽⁹⁾基本一致。原儿茶酸虽不增加冠状窦流量, 但能降低心肌耗 O_2 量, 并能对抗肾上腺素所增加心肌耗 O_2 量, 临床上部分病人应用有效, 可能与此有关。故从理论上说, 原儿茶酸能降低心肌耗 O_2 量 and 对抗肾上腺素是很有价值的。

目前由于对亚硝酸类药物和 β 受体阻滞剂的抗心绞痛作用机理有了进一步认识, 把抗心绞痛药物研究的注意力放到降低心肌耗 O_2 量方面。有人认为单纯用扩张冠状血管的实验方法, 易使有效药物漏筛⁽¹⁰⁾, 因而目前应用药物延长心肌耐缺 O_2 的实验方法, 具有更大的实际意义。本文采用大鼠心肺灌流法证明原儿茶酸的耐缺 O_2 作用与乙胺香豆素有些相似, 在所用剂量并不降低心输出量, 甚至稍有改善的情况下, 两药均能明显延长心肌耐缺 O_2 的时间, 并能减轻因缺 O_2 而使血压急骤下降。在终点时两药均可使心率有明显的减慢, 这点可能与延长心肌耐缺 O_2 时间有关。但在猫的实验中, 未见心率明显减慢, 而心肌耗 O_2 量却降低。另外, 有应用密闭压力计方法⁽¹¹⁾测定

大鼠在 1 h内的耗 O_2 量, 证明原儿茶酸 500 mg能显著降低耗 O_2 (-103 ± 67 ml/h, $n=10$)。因而推测原儿茶酸除降低心肌耗 O_2 量和延长心肌耐缺 O_2 时间外, 可能还存在其他的生化机制。

综上所述, 原儿茶酸对冠心病病人能缓解症状, 改善缺血性心电图, 主要与其降低心肌耗 O_2 量和提高心肌耐缺 O_2 能力有关。降低冠脉阻力亦有利于增加供血, 至于通过什么途径降低心肌耗 O_2 量, 有待探讨。

致谢 原儿茶酸天然品由南京药学院王明时同志和南京中医学院陈素珍同志供给, 人工合成品由南通制药厂提供。乙胺香豆素由天津医药工业研究所赠。

参 考 文 献

- 1 南京铁道医学院内科心血管组. 江苏医药 (待发表)
- 2 Каверина НВ. Фармакол и токсикол 1958 Янв-Фев; 21 (1) : 39
- 3 饶曼人、刘天培、孟镇军. 药学报 1979年5月; 14 (5) : 257
- 4 郭兆贵. 生理学报 1966年3月; 29 (1) : 105
- 5 江西中医学院药物研究所蛇药蛇毒组. 新医药资料 (江西) 1973年8月; (5) : 34
- 6 Kukovetz WR, Fischer G. Naunyn Schmiedeberts Arch Pharmacol 1965; 251 (2) : 146
- 7 Kukovetz WR. Effects of a new type beta-adrenergic stimulant, oxyfedrine, on cardiac performance, phosphorylase activity and efficiency. In: Bertelli A, ed. Circulatory drugs. 1st ed. Amsterdam: North Holland, 1969: 41-51
- 8 Хяутин ВМ, Данчаков ВМ, Цатуров ВЛ. Булл exper биол 1958 Фев; 45 (2) : 117
- 9 Кисин ИЕ. Влияние некоторых фармакологических средств, применяемых для лечения стенокардии, на коронарное кровообращение. В: Закусов ВВ, ред. Новые данные по фармакологии коронарного кровообращения, том 2. 1ое изд. Москва: АМН СССР, 1960: 48-91
- 10 Denapsey PJ, Cooper T. Annu Rev Pharmacol 1972; 12 : 99
- 11 Andrews MM. Br J Pharmacol 1958 Dec; 13 (4) : 419

EFFECTS OF PROTOCATECHUIC ACID ON MYOCARDIAL OXYGEN CONSUMPTION AND TOLERANCE TO ANOXIA IN ANIMALS

RAO Man-ren, LIANG Man-da

(Department of Pharmacology, Nanjing Medical College, Nanjing)

ABSTRACT Effects of protocatechuic acid (3,4-dihydroxy benzoic acid) were studied in open-chest cats. The blood outflow from the coronary sinus was collected with a plastic cannula inserted into the sinus via the right auricle. Myocardial O_2 consumption was calculated as the product of the coronary venous flow multiplied by the arterio-venous O_2 difference. It was found that iv protocatechuic acid 50 mg/kg produced a significant reduction in myocardial O_2 consumption to about 47% of its initial level.

Adrenaline and protocatechualdehyde induced increase in myocardial O_2 consumption could be partially antagonized by protocatechuic acid 50 mg/kg.

Regional vascular resistances in left coronary circumflex branch of dogs and femoral artery of cats were decreased.

In order to test the effects of protocatechuic acid on the tolerance to anoxia of the heart, we established a heart-lung preparation of rat under cryo-anesthesia. This method allows us to measure the time interval during which the heart uses up a certain amount of O_2 by performing a cons-

tant work load. This duration indicating the "tolerance to anoxia" was defined as the interval between the stoppage of the respiratory pump and the emergence of anoxic failure (cardiac output was reduced almost to zero and aortic blood pressure declined sharply). In 57 preparations carbochromene 4 mg and protocatechuic acid 10 mg significantly increased the "tolerance to anoxia" over the controls by about 100% and 60%, respectively.

At the end of the anoxic experiment protocatechuic acid and carbochromene alleviated the decline of blood pressure and reduced heart rate more than controls. The determination of the tolerance to anoxia in the heart-lung preparation of rat is recommended as a relatively specific method for the study of effects on the O_2 consumption of the myocardium, useful for evaluation of antianginal drugs.

KEY WORDS protocatechuic acid; myocardial O_2 consumption; tolerance to anoxia; coronary sinus flow; heart-lung preparation of rat