

# 4 种 $\beta_2$ 肾上腺素受体激动药对大鼠体外心脏功能影响比较

朱凌云

(东南大学附属第二医院药剂科,南京 210003)

**摘要** 目的 评价  $\beta_2$  肾上腺素受体激动药对大鼠体外心脏功能的影响。方法 以 Langendorff 灌流,通过 Medlab 记录系统观察硫酸沙丁胺醇、左旋沙丁胺醇、硫酸特布他林和富马酸福莫特罗对大鼠体外心脏左心室收缩压、左心室内压上升/下降最大速率、心率和心律的影响。结果 选择性  $\beta_2$  肾上腺素受体激动药显著增加心脏左心室收缩压、左心室内压上升/下降最大速率和心率,均高于对照值,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),并引起室性期前收缩及心动过速,随浓度增加效应增强;左旋沙丁胺醇和富马酸福莫特罗引起的效应均比硫酸沙丁胺醇小,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );选择性  $\beta_2$  肾上腺素受体阻断药可以完全阻断选择性  $\beta_2$  肾上腺素受体激动药对心脏的作用,选择性  $\beta_1$  肾上腺素受体阻断药部分阻断选择性  $\beta_2$  肾上腺素受体激动药对心脏的作用。结论 选择性  $\beta_2$  肾上腺素受体激动药对心脏有不同程度的毒性作用,左旋沙丁胺醇对心脏的安全性高于硫酸沙丁胺醇,福莫特罗对心脏的影响小于硫酸沙丁胺醇和特布他林,福莫特罗和左旋沙丁胺醇的安全性相当。

**关键词**  $\beta_2$  肾上腺素受体激动药;  $\beta_2$  肾上腺素受体阻断药;  $\beta_1$  肾上腺素受体阻断药; 心脏, 体外

**中图分类号** R972; R965 **文献标识码** A **文章编号** 1004-0781(2012)02-0142-06

## Assessment of the Effects of Different Beta 2 Adrenoceptor Agonists on Cardiac Function in Isolated Rat Heart

ZHU Ling-yun (Department of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Southeast University, Nanjing 210003, China)

**ABSTRACT Objective** To evaluate the effects of beta 2 adrenergic agonists on cardiac function in isolated rat hearts.

**Methods** On the basis of Langendorff perfusion into the isolated rat hearts, cardiac function in the influence of salbutamol sulfate, levalbuterol, metoprolol tartaric acid and formoterol fumarate on systolic pressure (LVSP), both the maximum ascending and descending rate (+dp/dt, -dp/dt max) of left ventricle, and heart rate (HR) were monitored by using medlab recorder system. **Results** Beta 2 adrenergic agonists significantly increased LVSP, heart rate +dp/dt max and -dp/dt max of all groups compared with the control group ( $P < 0.05$ ). Arrhythmias such as premature systole, tachycardia occurred and developed with the concentration increased. While, effects of levalbuterol and formoterol fumarate were significant weaker than those of salbutamol sulfate ( $P < 0.05$ ). The selective beta 2 adrenergic blockers completely blocked effects of selective beta 2 adrenergic agonists; while selective beta 1 adrenergic partly blockers blocked effects of selective beta 2 adrenergic agonists. **Conclusion** This study demonstrates that beta 2 adrenergic agonists possess certain degree of toxicity, levalbuterol is safer on heart than albuterol; Formoterol produces less impact on heart than buterol and terbutaline; No significant difference of security occurred between formoterol and levalbuterol.

**KEY WORDS** Beta 2 adrenergic agonists; Selective beta 2 adrenergic blockers; Selective beta 1 adrenergic blockers; Heart, isolated

$\beta_2$  肾上腺素受体激动药是一类在临床上广泛使用的治疗支气管炎、支气管哮喘、喘息型支气管炎的药物,特别是长效  $\beta_2$  受体激动药,因更强的舒张支气管平滑肌作用和较长的作用时间,在临床上得到广泛应用。但  $\beta_2$  受体激动药的安全性问题尚存在争议。循环系统也有  $\beta_2$  受体分布,因此,  $\beta_2$  受体激动药也会对心血管系统产生影响。  $\beta_2$  受体激动药引起正性变时<sup>[1]</sup>、变力<sup>[2]</sup>、扩张血管<sup>[3]</sup>等作用,可导致心肌缺血。

笔者在本实验中就  $\beta_2$  受体激动药对大鼠体外心脏血流动力学的影响进行对比研究,评估  $\beta_2$  肾上腺素受体激动药对心脏的影响。

### 1 材料与方法

**1.1 实验动物** SPF 级健康成年 Sprague-Dawley (SD)大鼠,体质量 220 ~ 240 g,雌雄不拘,由南京中医药大学实验动物中心提供,实验动物质量合格证号: SCXK(苏)2008-0123。

**1.2 试药** 硫酸沙丁胺醇(salbuterol sulfate, Sal, 江苏亚邦爱普森药业有限公司,批号:0809099),左旋沙丁胺醇(levalbuterol, 太原瑞和丰科贸有限公司,批号:

收稿日期 2011-07-03 修回日期 2011-09-01

作者简介 朱凌云(1980-),女,安徽宿州人,主管药师,硕士,从事心血管药理学研究。E-mail: zghfzhly@sina.com。

0805051), 硫酸特布他林(terbutaline sulfate, 阿斯利康制药有限公司, 批号:070703), 富马酸福莫特罗(formoterol fumarate, FMT, 北京华奉联博科技有限公司, 批号:080428), 酒石酸美托洛尔(metoprolol tartaric acid, MET, 广州天心药业股份有限公司, 批号:070501), 布他沙明(butaxamine, Sigma 公司, 批号:071211)。Kreb's-Heiseleit (K-H) 液:氯化钠(NaCl) 118 mmol · L<sup>-1</sup>, 氯化钾(KCl) 4.7 mmol · L<sup>-1</sup>, 磷酸二氢钾(KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) 1.2 mmol · L<sup>-1</sup>, 碳酸氢钠(NaHCO<sub>3</sub>) 25 mmol · L<sup>-1</sup>, 氯化钙(CaCl<sub>2</sub>) 2.5 mmol · L<sup>-1</sup>, 葡萄糖(glucose) 11.1 mmol · L<sup>-1</sup>, 七水硫酸镁(MgSO<sub>4</sub> · 7H<sub>2</sub>O) 1.2 mmol · L<sup>-1</sup>, 乙二胺四乙酸二钠(EDTA-Na<sub>2</sub>) 0.125 mmol · L<sup>-1</sup>(天津市大茂化学试剂厂)。配制 K-H 液的试剂均为分析纯, 实验药物浓度(0.1, 0.5, 1, 5, 10 μmol · L<sup>-1</sup>)均以 K-H 液配制。

**1.3 实验仪器** Langendorff 体外心脏灌流系统(南京美易科技有限公司), Medlab 信号记录系统(南京美易科技有限公司), ZC-10 智能型超级恒温水浴箱(宁波天恒仪器厂), 分析天平(岛津国际贸易公司), FB 过滤器(天津市津腾试验设备有限公司)。

#### 1.4 实验方法

**1.4.1 β<sub>2</sub>受体激动药对大鼠体外心脏的影响** SD 大鼠 40 只, 随机分为 4 组, 每组 10 只。将大鼠击枕致昏, 打开胸腔, 迅速取出心脏, 置于预冷(4 ℃)的 K-H 液中, 轻轻挤压心脏, 排空心脏内残留的血液, 然后迅速将心脏固定于体外心脏灌流实验系统中。心脏用饱和含 95% O<sub>2</sub>和 5% CO<sub>2</sub>的 K-H 缓冲液[(37±0.5) ℃, pH7.4]恒压逆行灌流(压强 7.85 kPa)。剪开左心耳, 经二尖瓣口向左心室插入小乳胶水囊导管, 经压力换能器连接至 Medlab 生物信号采集记录系统, 调整水囊容积, 使左室舒张末压维持于约 10 mmHg。连续记录左心室收缩压(left ventricular systolic pressure, LVSP)、心率(heart rate, HR)、左室内压上升最大速率(+dp/dt max)和左室内压下降最大速率(-dp/dt max)等血流动力学指标和室性期前收缩次数。待心脏平稳灌流 20 min 后, 给予不同浓度的药物灌流, 待恢复到给药前水平再给下一浓度药物。

**1.4.2 β<sub>1</sub>或 β<sub>2</sub>肾上腺素受体阻断药与 β<sub>2</sub>肾上腺素受体激动药的相互作用** 选用 SPF 级 SD 大鼠 20 只, 随机分为两组, 每组 10 只, 游离灌流心脏的方法同“1.4.1”项, 待心脏平稳灌流 20 min 后, 给予 0.1 μmol · L<sup>-1</sup>富马酸福莫特罗, 待心脏恢复至给药前状态后, 给予 β<sub>1</sub>肾上腺素受体阻断药+β<sub>2</sub>肾上腺素受体激动药, 观察二者相互作用。

**1.5 统计学方法** 采用 SPSS13.0 软件进行统计学处理, 计量资料均采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 多组间均数比较采用单因素方差分析或秩和检验, 多组均数间两两比较采用 SNK 法或 LSD 法或秩和检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 β<sub>2</sub>肾上腺素受体激动药对大鼠体外心脏 HR 的影响** 各组给药前心率差异无统计学意义。给予 0.1 μmol · L<sup>-1</sup>药物后, 各组 HR 加快, 其中硫酸沙丁胺醇和硫酸特布他林低浓度组(0.1 μmol · L<sup>-1</sup>)与给药前比较, 差异有统计学意义(P < 0.05); 低浓度左旋沙丁胺醇和富马酸福莫特罗组与给药前比较, 差异无统计学意义(P > 0.05)。5 和 10 μmol · L<sup>-1</sup>左旋沙丁胺醇和富马酸福莫特罗组与给药前比较, 差异有统计学意义(P < 0.05); 与相应浓度的硫酸沙丁胺醇组比较, 差异有统计学意义(P < 0.05); 硫酸特布他林组与硫酸沙丁胺醇组比较, 差异无统计学意义(P > 0.05), 见表 1。

**2.2 β<sub>2</sub>肾上腺素受体激动药对大鼠体外心脏 LVSP 的影响** 各组给药前 LVSP 差异无统计学意义。给予不同浓度药物后, 各组 LVSP 升高, 其中硫酸沙丁胺醇和硫酸特布他林 0.5 μmol · L<sup>-1</sup>组与给药前比较, 差异有统计学意义(P < 0.05); 左旋沙丁胺醇和富马酸福莫特罗 1 μmol · L<sup>-1</sup>组与给药前比较, 差异有统计学意义(P < 0.01)。5 和 10 μmol · L<sup>-1</sup>左旋沙丁胺醇和富马酸福莫特罗组与相应浓度的硫酸沙丁胺醇组比较, 差异有统计学意义(P < 0.05); 硫酸特布他林组与硫酸沙丁胺醇组比较, 差异无统计学意义, 见表 1。

**2.3 β<sub>2</sub>肾上腺素受体激动药对大鼠体外心脏+dp/dtmax 的影响** 各组给药前+dp/dtmax 差异无统计学意义。给予药物后, 各组+dp/dtmax 升高, 其中硫酸沙丁胺醇和硫酸特布他林 0.5 μmol · L<sup>-1</sup>组与给药前比较, 差异有统计学意义(P < 0.05); 左旋沙丁胺醇和富马酸福莫特罗 1 μmol · L<sup>-1</sup>组与给药前比较, 差异有统计学意义(P < 0.05)。5 和 10 μmol · L<sup>-1</sup>左旋沙丁胺醇和富马酸福莫特罗组与相应浓度的硫酸沙丁胺醇组比较, 差异有统计学意义(P < 0.05); 硫酸特布他林组与硫酸沙丁胺醇组比较, 差异无统计学意义, 见表 2。

**2.4 β<sub>2</sub>肾上腺素受体激动药对大鼠体外心脏-dp/dtmax 的影响** 各组给药前-dp/dtmax 差异无统计学意义。给予药物后, 各组-dp/dtmax 升高, 其中硫酸沙丁胺醇和硫酸特布他林 0.5 μmol · L<sup>-1</sup>组与给药前比较, 差异有统计学意义(P < 0.05); 左旋沙丁胺醇和富马酸福莫特罗 1 μmol · L<sup>-1</sup>组与给药前比较, 差异有统计学

意义( $P<0.05$ )。5 和10  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 左旋沙丁胺醇和富马酸福莫特罗组与相应浓度的硫酸沙丁胺醇组比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ );硫酸特布他林组与硫酸沙丁胺醇组比较,差异无统计学意义,见表2。

**2.5  $\beta_2$  肾上腺素受体激动药对大鼠体外心脏室性期前收缩的影响** 各组给药后均引起室性期前收缩,室性期前收缩发生频率随着浓度的增加而增加。左旋沙丁胺醇和富马酸福莫特罗 1  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 组与硫酸沙丁胺醇组比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表3。

**2.6 酒石酸美托洛尔与  $\beta_2$  肾上腺素受体激动药的相互作用** 给予0.1  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 富马酸福莫特罗后,心脏血流动力学各项指标均增加,待心脏恢复至给药前状态,给予0.1  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 酒石酸美托洛尔与富马酸福莫

特罗,酒石酸美托洛尔仅部分拮抗富马酸福莫特罗的效应。拮抗效应消失后,心脏恢复至正常状态,再给予富马酸福莫特罗,血流动力学各项指标均较单独给予富马酸福莫特罗时增加值小,见图1。

**2.7 布他沙明与  $\beta_2$  肾上腺素受体激动药的相互作用** 给予0.1  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 富马酸福莫特罗后,心脏血流动力学各项指标均增加,待心脏恢复至给药前状态,给予0.1  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 布他沙明与富马酸福莫特罗,布他沙明完全拮抗富马酸福莫特罗的效应。拮抗效应消失后,心脏恢复至正常状态,再给予富马酸福莫特罗,血流动力学各项指标均较单独给予富马酸福莫特罗时增加值大,见图2。

表1 4种  $\beta_2$  肾上腺素受体激动药对大鼠体外心脏 HR 和 LVSP 的影响

Tab.1 Effects of 4 kinds of  $\beta_2$  adrenoceptor agonists on heart rate and LVSP of isolated rat heart

药物	大鼠/只	HR/(次·min <sup>-1</sup> )					
		给药前	0.1 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	0.5 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	1 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	5 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	10 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$
硫酸沙丁胺醇	10	216.79±21.36	261.87±35.89 <sup>*1</sup>	276.71±39.40 <sup>*1</sup>	289.10±40.03 <sup>*1</sup>	339.48±38.96 <sup>*1</sup>	352.57±44.05 <sup>*1</sup>
左旋沙丁胺醇	10	220.68±28.59	239.53±34.52	252.22±31.47	265.35±35.03	284.94±32.85 <sup>*1*2</sup>	305.12±33.52 <sup>*1*2</sup>
硫酸特布他林	10	211.40±19.20	245.40±27.20 <sup>*1</sup>	264.39±31.29 <sup>*1</sup>	275.47±39.10 <sup>*1</sup>	307.71±34.78 <sup>*1</sup>	342.53±38.85 <sup>*1</sup>
富马酸福莫特罗	10	225.53±24.09	243.86±23.96	256.37±27.53	266.19±26.92	283.11±25.34 <sup>*1*2</sup>	298.96±31.27 <sup>*1*2</sup>

药物	大鼠/只	LVSP/mmHg					
		给药前	0.1 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	0.5 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	1 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	5 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	10 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$
硫酸沙丁胺醇	10	95.40±9.32	111.28±11.17	130.76±14.34 <sup>*1</sup>	140.17±15.01 <sup>*2</sup>	159.34±17.83 <sup>*2</sup>	167.83±19.26 <sup>*2</sup>
左旋沙丁胺醇	10	100.45±10.23	104.56±8.79	113.23±9.74	119.96±11.59 <sup>*2</sup>	128.61±12.21 <sup>*1*3</sup>	134.02±13.39 <sup>*1*3</sup>
硫酸特布他林	10	98.86±10.83	112.03±8.01	124.36±16.75 <sup>*1</sup>	133.43±15.89 <sup>*2</sup>	150.89±17.52 <sup>*2</sup>	159.65±16.47 <sup>*2</sup>
富马酸福莫特罗	10	102.53±11.06	106.17±10.45	117.63±9.42	124.42±13.40 <sup>*2</sup>	133.32±12.07 <sup>*1*3</sup>	139.25±14.35 <sup>*2*3</sup>

与本组给药前比较,<sup>\*1</sup> $P<0.05$ ,<sup>\*2</sup> $P<0.01$ ;与硫酸沙丁胺醇组比较,<sup>\*3</sup> $P<0.05$

Compared with the group itself before treatment,<sup>\*1</sup> $P<0.05$ ,<sup>\*2</sup> $P<0.01$ ;compared with the salbutamol sulfate group,<sup>\*3</sup> $P<0.05$

表2 4种  $\beta_2$  肾上腺素受体激动药对大鼠体外心脏+dp/dt max、-dp/dt max 的影响

Tab.2 Effects of 4 kinds of  $\beta_2$  adrenoceptor agonists on +dp/dt max and -dp/dt max of isolated rat heart

药物	大鼠/只	+dp/dt max					
		给药前	0.1 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	0.5 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	1 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	5 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	10 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$
硫酸沙丁胺醇	10	2 877.19±212.56	3 123.42±207.70	3 297.44±210.62 <sup>*1</sup>	3 403.98±248.42 <sup>*1</sup>	3 653.01±215.02 <sup>*1</sup>	3 725.74±249.67 <sup>*1</sup>
左旋沙丁胺醇	10	2 885.89±217.04	3 096.77±236.31	3 132.39±257.12	3 183.19±245.35 <sup>*1</sup>	3 254.15±229.79 <sup>*1*2</sup>	3 315.44±235.01 <sup>*1*2</sup>
硫酸特布他林	10	2 897.74±228.13	3 178.93±259.28	3 284.66±251.07 <sup>*1</sup>	3 365.58±294.21 <sup>*1</sup>	3 477.32±304.41 <sup>*1</sup>	3 581.68±311.81 <sup>*1</sup>
富马酸福莫特罗	10	2 911.92±249.10	3 114.85±249.08	3 198.34±262.03	3 267.68±209.75 <sup>*1</sup>	3 307.44±210.18 <sup>*1*2</sup>	3 321.17±222.34 <sup>*1*2</sup>

药物	大鼠/只	-dp/dt max					
		给药前	0.1 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	0.5 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	1 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	5 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	10 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$
硫酸沙丁胺醇	10	1 853.19±171.03	2 057.22±226.17	2 272.53±264.21 <sup>*1</sup>	2 361.16±231.10 <sup>*1</sup>	2 546.97±213.54 <sup>*1</sup>	2 635.01±213.27 <sup>*1</sup>
左旋沙丁胺醇	10	1 825.06±168.65	1 910.38±196.54	2 031.66±183.30	2 109.52±177.28 <sup>*1</sup>	2 201.07±190.79 <sup>*1*2</sup>	2 297.25±203.63 <sup>*1*2</sup>
硫酸特布他林	10	1 810.65±190.79	1 983.15±188.86	2 135.42±210.08 <sup>*1</sup>	2 265.13±234.41 <sup>*1</sup>	2 391.46±252.09 <sup>*1</sup>	2 447.50±263.82 <sup>*1</sup>
富马酸福莫特罗	10	1 869.44±193.89	1 960.79±205.17	2 057.43±185.72	2 135.20±199.31 <sup>*1</sup>	2 210.53±203.38 <sup>*1*2</sup>	2 301.17±200.19 <sup>*1*2</sup>

与本组给药前比较,<sup>\*1</sup> $P<0.05$ ;与硫酸沙丁胺醇组比较,<sup>\*2</sup> $P<0.05$

Compared with the group itself before treatment,<sup>\*1</sup> $P<0.05$ ;compared with the salbutamol sulfate group,<sup>\*2</sup> $P<0.05$

$\bar{x} \pm s$

mmHg · s<sup>-1</sup>,  $\bar{x} \pm s$

<sup>\*1\*2</sup>



表 3 4 种  $\beta_2$  肾上腺素受体激动药对大鼠体外心脏室性期前收缩的影响

Tab.3 Effects of 4 kinds of  $\beta_2$  adrenoceptor agonists with different concentrations on premature ventricular contraction of isolated rat heart

药物	大鼠/只	给药前	0.1 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	0.5 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	1 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	5 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	10 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$
硫酸沙丁胺醇	10	0	5.2±1.0	8.3±3.1	12.5±4.3	17.6±6.7	22.7±7.9
左旋沙丁胺醇	10	0	3.8±1.3	5.5±1.9	6.4±2.0 <sup>*1</sup>	8.6±3.4 <sup>*1</sup>	12.5±3.5 <sup>*1</sup>
硫酸特布他林	10	0	4.5±1.6	7.2±2.0	8.7±3.5	13.9±4.1	16.3±4.7
富马酸福莫特罗	10	0	3.5±0.9	4.7±1.8	5.9±1.6 <sup>*1</sup>	7.9±2.3 <sup>*1</sup>	11.2±3.1 <sup>*1</sup>

与硫酸沙丁胺醇组比较, <sup>\*1</sup> $P < 0.05$

Compared with the salbutamol sulfate group, <sup>\*1</sup> $P < 0.05$

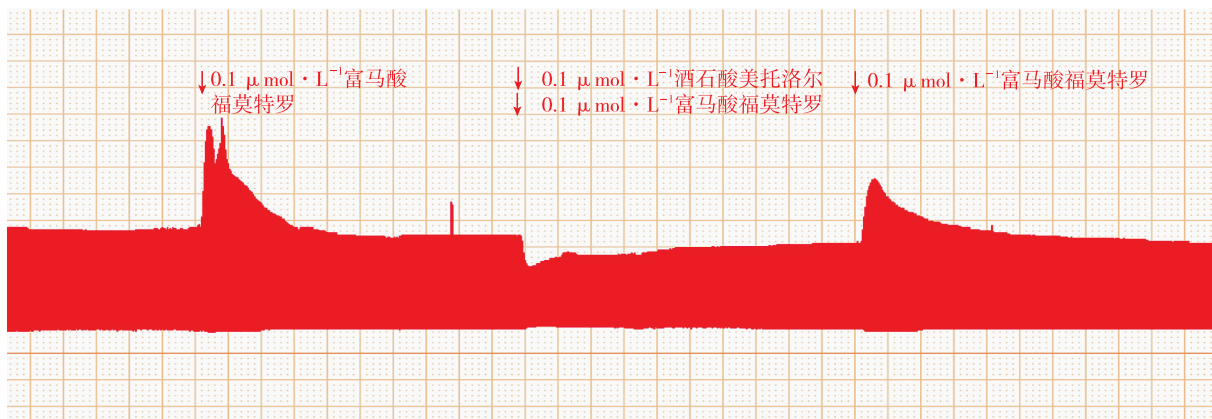


图 1 酒石酸美托洛尔与富马酸福莫特罗的相互作用

Fig.1 The interaction of metoprolol tartrate and formoterol fumarate

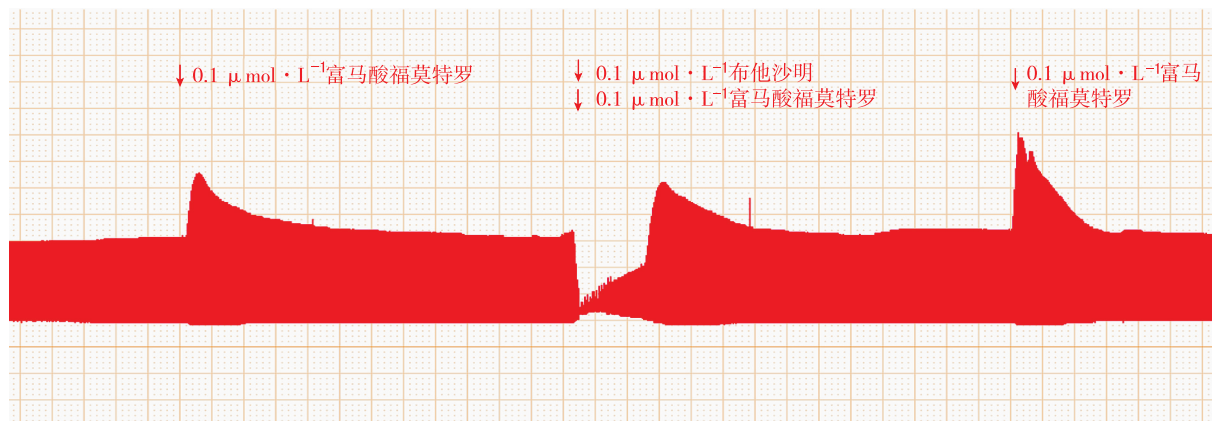


图 2 布他沙明与富马酸福莫特罗的相互作用

Fig.2 The interaction of butaxamine and formoterol fumarate

### 3 讨论

$\beta_2$  肾上腺素受体激动药在哮喘的治疗中占有重要地位。 $\beta_2$  肾上腺素受体不仅存在于支气管平滑肌内,在循环系统也大量分布,心脏的心房和心室除分布有  $\beta_1$  受体外还有  $\beta_2$  受体。 $\beta_1$  受体对心脏表现为正性变力、正性变时、传导加速、收缩期和舒张期缩短、兴奋性增强等效应。但在扩张型心肌病等心力衰竭状态下  $\beta_2$  受体数目明显增加。

非选择性  $\beta_2$  肾上腺素受体激动药的主要不良反

应是由于兴奋心脏的  $\beta_1$  受体而引起心悸、HR 增快和心律失常。虽然选择性  $\beta_2$  受体激动药的应用可减少心脏的不良反应(如因心脏毒性致死的报道已明显减少),但决不能随意扩大  $\beta_2$  肾上腺素受体激动药治疗剂量,因为随着用药剂量的增加,心悸、头晕、周围血管阻力增加、胃肠道反应等的发生率和程度也随之增加。以上实验结果所示,硫酸沙丁胺醇、左旋沙丁胺醇、硫酸特布他林、富马酸福莫特罗均明显升高大鼠体外心脏的  $\pm dp/dt_{max}$ , 给药 1 min 后 HR 加快,对  $\pm dp/dt_{max}$

和 HR 的影响随着浓度的增加而增强,甚至会频发室性期前收缩、心动过速和二联律等。福莫特罗兼具短效  $\beta_2$  受体激动药起效快和长效  $\beta_2$  受体激动药作用持续时间长的特性,内在活性高,有实验证实其对豚鼠气管的作用明显大于对心房作用,认为是安全的抗哮喘药<sup>[4]</sup>。但本实验中福莫特罗对心脏的作用持续较久,同时可引发室性期前收缩等,这对于心动过速尤其是心力衰竭的患者极为不利。虽然 ANDREWS 等<sup>[5]</sup> 对 40 例 6~18 岁哮喘急性加重期患者观察发现,左旋沙丁胺醇组和沙丁胺醇组有相同不良反应。但本实验结果显示,相同浓度的左旋沙丁胺醇对心脏的影响较硫酸沙丁胺醇小。以往研究认为,沙丁胺醇消旋体中的右旋体不但无舒张支气管平滑肌作用,而且与  $\beta$  受体结合可产生头痛、头晕、心悸、手指颤动等不良反应<sup>[6]</sup>,与本实验结果一致。手性药物单一对映性左旋沙丁胺醇具有高效、低毒等特点。

心脏  $\beta_2$  肾上腺素受体长期兴奋,可以诱发心肌细胞肥大、坏死和凋亡,心肌重塑,心室扩张,导致慢性心力衰竭的发生<sup>[7-9]</sup>。对心肌细胞的致凋亡效应可被选择性  $\beta_1$  肾上腺素受体拮抗药阻断,而不能被选择性  $\beta_2$  肾上腺素受体拮抗药阻断,说明  $\beta_2$  肾上腺素受体激动药的致凋亡效应是  $\beta_1$  肾上腺素受体介导,增加 cAMP 的水平。而环磷腺苷水平的增高可以激活环磷腺苷依赖蛋白激酶发生作用<sup>[10]</sup>。富马酸福莫特罗等选择性  $\beta_2$  肾上腺素受体激动药可能通过刺激心脏  $\beta_1$  受体,经环磷腺苷/蛋白激酶 A 通路引起心肌细胞凋亡,并伴有 Bcl-2/Bax 比值的降低和 caspase-9 活性的增加。刘芬等<sup>[11]</sup>证实福莫特罗的正性变时、变力效应是由一种跨膜蛋白 SERCA2 调控的, SERCA2 蛋白主动将细胞质钙离子( $\text{Ca}^{2+}$ )泵入肌浆网内,在心肌细胞钙稳态中起重要作用。福莫特罗引起的心脏毒性是由于同时激动了  $\beta_1$ 、 $\beta_2$  受体,但作用的强度不同。本实验中富马酸福莫特罗等选择性  $\beta_2$  受体激动药对心脏的正性变时、变力效应主要是激动  $\beta_2$  受体,对  $\beta_1$  受体的作用则相对较弱。有研究表明,先给予  $\beta_1$  受体阻断药再给予  $\beta_2$  受体激动药可以增加心脏  $\beta_2$  受体的敏感性,较小剂量的  $\beta_2$  受体激动药即可引起心动过速和心律失常<sup>[12]</sup>。结合本实验结果和以往的研究,  $\beta_2$  受体激动药是通过激动心脏的  $\beta_1$  受体引起细胞凋亡和心肌损伤的,同时激动  $\beta_2$  受体可导致心率加快、诱发心律失常等。

选择性  $\beta_2$  肾上腺素受体激动药虽可选择性激动支气管平滑肌  $\beta_2$  受体,但同时也可激动心脏  $\beta_2$  受体。剂量大时对心脏  $\beta$  受体无选择性,使心肌收缩力增强、HR 加快,甚至引发室性期前收缩和二联律等心律失

常。因此,应严格掌握  $\beta_2$  肾上腺素受体激动药的剂量和应用指征。对心律失常伴心动过速、慢性阻塞性肺疾病并发心力衰竭、特发性主动脉瓣狭窄、肥厚性阻塞型心肌病等的患者应慎用或禁用  $\beta_2$  肾上腺素受体激动药。为此,需开发选择性更高的  $\beta_2$  肾上腺素受体激动药(如左旋体药物以及其他机制的支气管扩张药),以减轻甚至避免心脏毒性伤害。

#### 参考文献

- [1] KAMP T J, HELL J W. Regulation of cardiac L-type calcium channels by protein kinase A and kinase C [J]. *Circ Res*, 2000, 87(12): 1095-1102.
- [2] WOLSKA B M, ARTEAGA G M, PENA J R, et al. Expression of slow skeletal troponin I in hearts of phospholamban knockout mice alters the relaxant effect of beta-adrenergic stimulation [J]. *Circ Res*, 2002, 90(8): 882-888.
- [3] ROTH M, JOHNSON P R, RUDIGER J J, et al. Interaction between glucocorticoids and beta 2 agonists on bronchial airway smooth muscle cells through synchronised cellular signaling [J]. *Lancet*, 2002, 360(9342): 1293-1299.
- [4] FUDDS D, HOLLINGSHEND L M, GOA K L. Formoterol: a review of its pharmacological properties and therapeutic potential in reversible obstructive airways disease [J]. *Drugs*, 1991, 42(1): 115-137.
- [5] ANDREWS T, MCGINTEE E, MITTAL M K, et al. High-dose continuous nebulized levalbuterol for pediatric status asthmaticus: a random trial [J]. *Pediatr*, 2009, 155(2): 205-210.
- [6] DONOHUE J F, HANANIA N A, CIUBOTARU R L, et al. Comparison of levalbuterol and racemic albuterol in hospitalized patients with acute asthma or COPD: a 2-week, multicenter, randomized, open-label study [J]. *Clin Ther*, 2008, 30: 989-1002.
- [7] COMMUNAL C, SINGH K, PIMENTEL D R, et al. Norepinephrine stimulates apoptosis in adult rat ventricular myocytes by activation of the  $\beta$ -adrenergic pathway [J]. *Circulation*, 1998, 98(13): 1329-1334.
- [8] IWAI-KANAI E, HASEGAWA K, ARAKI M, et al. Alpha and beta-adrenergic pathway differentially regulate cell type-specific apoptosis in rat cardiac myocytes [J]. *Circulation*, 1999, 100(3): 305-311.
- [9] ZHENG M, HAN Q D, XIAO R P. Distinct  $\beta$ -adrenergic receptor subtype signaling in the heart and their pathophysiological relevance [J]. *Acta Physiol Sin*, 2004, 56(1): 1-15.
- [10] COMMUNAL C, SINGH K, SAWYER D B, et al. Opposing effects of beta (1)- and beta (2)-adrenergic receptors on cardiac myocyte apoptosis: role of a pertussis toxin-sensitive G protein [J]. *Circulation*, 1999, 100(2): 2210-2212.