

Harman hydrochloride 對於心臟之抑制作用

周良雄

吾人欲明瞭 Harman hydrochloride (5) 對於心臟之生理作用。茲將其實驗結果摘要如下：

- (1) Harman hydrochloride 對於心臟的活動有抑制作用。
- (2) 本實驗中吾人所使用之 Harman hydrochloride 用量較少，因此對於生體末梢血管之作用微弱，對於周圍血管之收縮作用亦少。
- (3) 右心房內血壓之上昇，係因右心室之脫分極 (Depolarization) 被抑制，心跳變慢而引起心博出量減少，而靜脈回流極少改變，致使右心房內之血壓被迫上昇。
- (4) 右頸動脈血流速度隨着血壓之降低而減低。
- (5) Harman hydrochloride 對血壓降下之影響甚為短促，其原因或與 (a) Harman hydrochloride 之對 MAO 抑制作用為短暫性。(b) 所使用之藥量很少，是否如此，須待後探究。

Key words: Harman Hydrochloride, Heart, Inhibitory Action.

關於 β -Carboline 及其衍生物，在生物體內或在試管中 (in vitro) 之活性，以前有不少學者詳加探討。Peng 等發現 Harman hydrochloride (H-HCl) 可經由預先抑制 monoamine oxidase (MAO) 之作用，而提高 N-monomethyltryptamine (NMT) 及其衍生物對家兔子宮的收縮作用 (1,2,3,4,5)。Slotkin 氏報告多種 β -Carboline 之衍生物在試管中具有 Reserpine 類似作用，及 MAO 的抑制作用 (6)。Sourkes 氏等報告 Harmaline 對老鼠具有降低體溫的作用 (7)。惟有關 H-HCl 對心臟之作用，目前尚未明瞭，亦鮮有報告，本實驗即想對此方面加以探討，以期更進一步了解 H-HCl 之生理作用。

實驗材料及方法

本實驗以十二隻健康成貓，體重 2.5-3.0 公斤

，作為實驗材料。實驗時以戊巴比妥鈉 (Sodium-Pentobarbital)，每公斤體重，以 30 毫克的劑量由腹腔內注射將其麻醉。動物經麻醉後則接受以下之手術：(a) 切開頸部，露出氣管，完成插管法 (Cannulization)，後連接人工呼吸器 (Artificial respiration pump Palmer E-203)，以每公斤體重 30 毫升，每分鐘 38 次的速率施行人工呼吸。(b) 露出右外頸靜脈，自右外頸靜脈，用導管插入右心房，以測定右心房內壓。(c) 切開右頸動脈，在其向心側及離心側分別插入導管，以電磁流量計 (Electromagnetic Flowmeter MF-2)，及壓力之變換器 (Pressure transducer MF-2)，來記錄血液流量。(d) 切開左頸動脈，接上頸動脈導管，以壓力之前置擴大器 (Carrier Amplifier RP-2)，及壓力之變換器，來記

錄動脈血壓。(e)游離出左右迷走神經，以便觀察該神經切斷後對實驗之影響。(f)切開股靜脈，插入股靜脈導管，以便投藥時注入之用。(g)貓之四肢，用心電圖之誘導電極之電導線，連於多用途記錄裝置 (Polygraph) 之生體電器前置擴大器 (Biophysical, amplifier RB-2)，以備記錄心電圖。以上各項手術完成之後，隨即給與每公斤體重10毫克的肝素 (Heparin)，並在實驗中隨時給與每公斤體重5毫克的肝素，以防止血液凝固。本實驗中係以日本光電公司製，四現象多用途監視記錄裝置 (Four channels multipurpose polygraph RM-150)，來記錄左頸動脈血壓，右心室內壓，心電圖 (第一誘導法)，及右頸動脈血流量。在實驗中所用之H-HCl其PH值為6.8。實驗時投與之一次量為一毫升，以緩慢速度 (12 ~ 15 秒) 注射之。又每一次投藥間隔為30分鐘以上，須俟動物完全恢復原來之狀態後，再開始下一次的實驗。實驗中H-HCl之使用，以每公斤體重1 ~ 5 毫克之劑量為多。本實驗中又以六隻健康家兔，體重在2.0-3.0 公斤，依Krakow-Pissemiski 法 (8)，來觀察H-HCl 對家兔耳朵末梢血管之作用。註：(1)本實驗所使用之H-HCl，係本台北醫學院生化學科所合成提供。

(2)實驗結果統計方法用t-test.

實驗結果

(一)對於頸動脈血壓之影響

注射每公斤體重1 ~ 3 毫克之H-HCl，可使血壓即時下降。注射後30 ~ 40 秒，血壓降低到最低點 (較原來血壓降低到30 ~ 40 %)，經100 ~ 120 秒後，血壓才慢慢復原。注射H-HCl 而引起血壓下降的程度，即隨藥物之濃度而增加。每公斤體重5毫克以上的H-HCl，其回復原來血壓所需的時間較長 (第一圖)，心縮壓 (Systolic pressure) 及心舒壓 (Diastolic pressure) 下降之程度，非常相似 (第二圖)。切斷兩側迷走神經亦對H-HCl 之血壓下降作用，似並無顯著之影響。

(二)對於右心室內血壓之影響

當頸動脈血壓下降時，心室內壓相對的升高。惟升高之程度較原來血壓僅止於數% (5 ~ 6 %)，同時，無論H-HCl 1 ~ 3 毫克之內，經120 ~ 150 秒後，均能回復至原來血壓高度。(圖一及圖二)。

(三)H-HCl 在心電圖上的觀察

H-HCl 投與後，在心電圖上立刻現出QRS尖形電位之被抑制。電位被抑制開始之時間，與動脈血壓下降之時間一致，然後P-R間隔延長，徐脈隨之而起。如果給與之藥量每公斤體重3 毫克時，心電圖開始恢復原形，如果，藥量超過每公斤體重5 毫克時，心室性頻脈，及心室顫動相繼而起。惟每公斤體重10 ~ 20 毫克之H-HCl 尚不致引起死亡。藥量愈多，則心室顫動之持續時間愈長，然後QRS尖形電位開始混合於其間，直至完全恢復為止 (圖一)。

(四)血液流量的變化

投與每公斤體重1 ~ 3 毫克H-HCl 後，其血壓即時下降，引起很明顯的右頸動脈血液流量之減少。自開始減少至回復原來流量所需要之時間，與血壓降昇之消長完全一致 (圖二)。無論H-HCl 量自每公斤體重2 ~ 3 毫克，至每公斤體重5 ~ 10 毫克，其血液流量復原所需之時間為120 ~ 150 秒。(圖二)

(五)對於離體家兔耳朵末梢血管之作用

依Krakow-Pissemiski 法觀察，如給0.001 % H-HCl 時，15分鐘後可使血管流出之滴數減少一半，再經過30 ~ 40 分鐘始能回復原來的滴數。如給0.01 % H-HCl 溶液，則其滴數僅在10分鐘之內減少到0 - 2 滴，並維持此狀態兩小時以上。圖三表其一例。

討論

就目前所知而言，血壓升降的因素主要決定於以下幾個因素：(1)心臟的唧筒作用。(2)動脈管的彈性。(3)末梢血管的阻力。(4)全血量。(5)血液之粘稠度等(9)。在本實驗中，除了心臟的唧筒作用 (Pumping action) 及末梢血管的阻力能測知外，其他各項尚未測知。但由本實

驗之設計及操作推知，本實驗中血壓之昇降，主要係決定於心臟的唧筒作用及末梢血管阻力等的影響，而其他因素則因變動甚少，因此勿需考慮。

H-HC1 具有抑制心室脫分極之作用，而在心電圖上，對於心房梢有抑制其分極作用外 QRS 尖形電位之抑制，及 P-R 間隔延長，終致引起心室性頻脈及心室顫動。上述事實，顯示 H-HC1 對於心室有抑制其去極化作用。

H-HC1 在離體末梢血管確有收縮作用。在成貓，其總體液量是每公斤體重 580 毫升 (10)，因此吾人常用之每公斤體重 3 毫克的 H-HC1，以藥量百分率 (Volume per cent) 來表示時僅為 0.0005%。故其藥量引起生體末梢血管之收縮作用已是微弱。

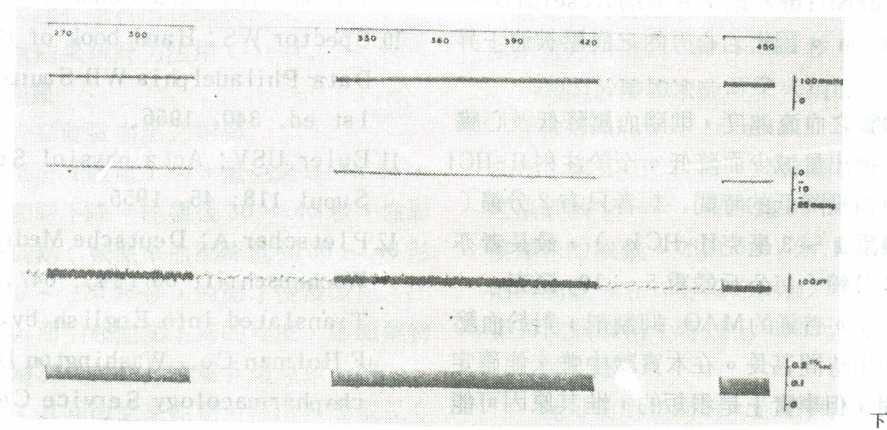
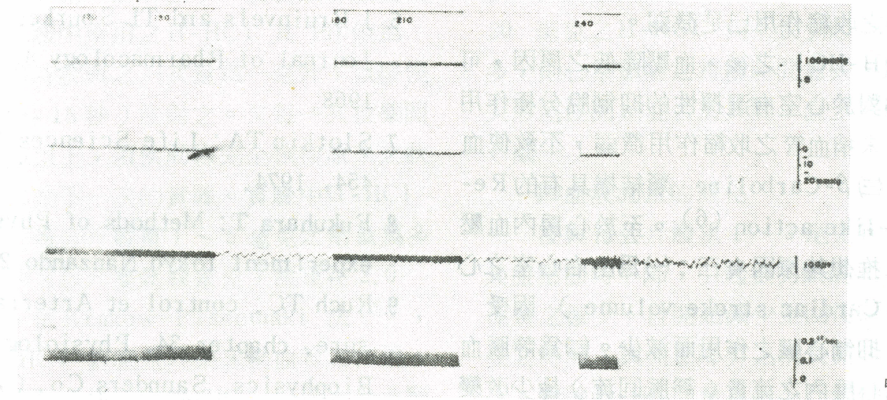
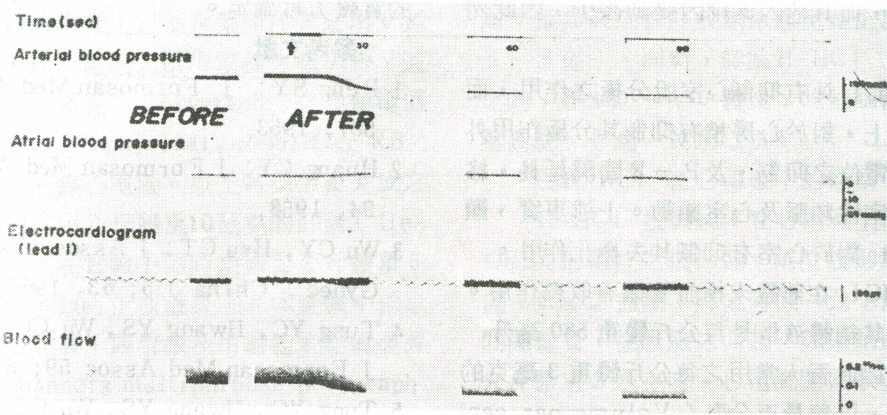
注射 H-HC1 之後，血壓降低之原因，可能是：(一)對於心室有選擇性的抑制脫分極作用。(二)對於末梢血管之收縮作用微弱，不致使血壓升高。(三) β -Carboline 類結構具有的 Reserpine-like action (6)。至於心房內血壓之上升，推想其原因有三：(一)為由右心室之心博出量 (Cardiac stroke volume) 因受 H-HC1 抑制心臟之作用而減少。(二)為靜脈血液回到右心房內之流量 (靜脈回流) 極少改變。(三) β -Carboline 類結構具有的 Reserpine-like action。因此右心房內之血壓被迫上昇。

頸動脈之血流速度，則隨血壓降低及心臟推出之心博出量減少而降低。至於注射 H-HC1 後，維持血壓降低的時間 短者只有 2 分鐘 (每公斤體重 1~3 毫克 H-HC1)，最長者亦不超過 7 分鐘 (每公斤體重 5~10 毫克 H-HC1)。普通的 MAO 抑制劑，對於血壓降低的作用時間甚長。在本實驗中雖未能確定作用時間，但事實上是很短的，惟其原因可能有下列：(一)即 H-HC1 可以抑制腎上腺常時所分泌之 Epinephrine (11)。(二)H-HC1 對於 MAO 的抑制作用被認為是短暫性 (12)。在本實驗中吾人所給與之 H-HC1，其最高濃度為每公斤體重 5 毫克，因此其給與量極少，它對

抑制血壓升高物質之 Epinephrine 分泌之作用影響很少。惟此一推想是否正確，須作更詳細的實驗方可確定。

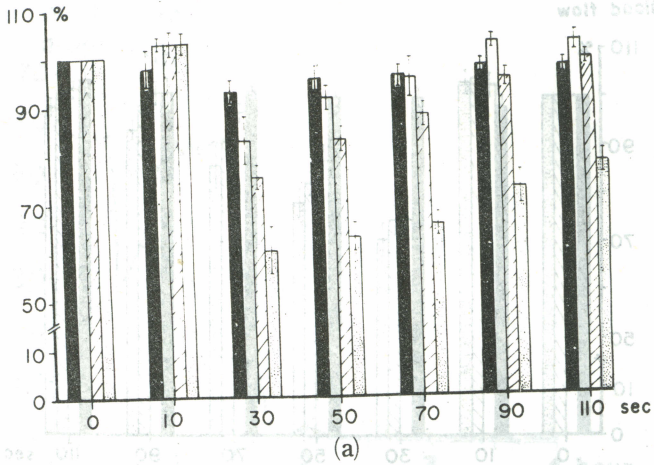
參考文獻

1. Peng SY: J Formosan Med Assoc 52; 587, 1953.
2. Huang CY: J Formosan Med Assoc 57; 94, 1958.
3. Wu CY, Hsu CT: J Assoc obst and Gynec (China) 5; 63, 1966.
4. Tung YC, Hwang YS, Wu CC, Ling KH: J Formosan Med Assoc 59; 548, 1960.
5. Tung YC, Hwang YS, Wu CC: J Formosan Med Assoc 64; 44, 1964.
6. J Bruinvels and TL Sourkes: European Journal of Pharmacology 4; 31-39, 1968.
7. Slotkin TA: Life Sciences 15; 439-454, 1974.
8. Fukuhara T: Methods of Physiological experiment tokyo Nanzando 202, 1956.
9. Ruch TC: control et Arterial pressure. chapter 34. Physiology and Biophysics. Saunders Co. (19ed.) Philadelphia and London, 1968.
10. Spector WS: Hand book of Biological Data Philadelphia WB Saunders Co., 1st ed. 340, 1956.
11. Euler USV: Acta physiol Scand 33, Suppl 118; 45, 1955.
12. Pletscher A: Deutsche Medizinische Wochenschrift 86 (14); 647, 1977. (Translated into English by the John F Holman Co., Washington D. C., Psychopharmacology Service Center).

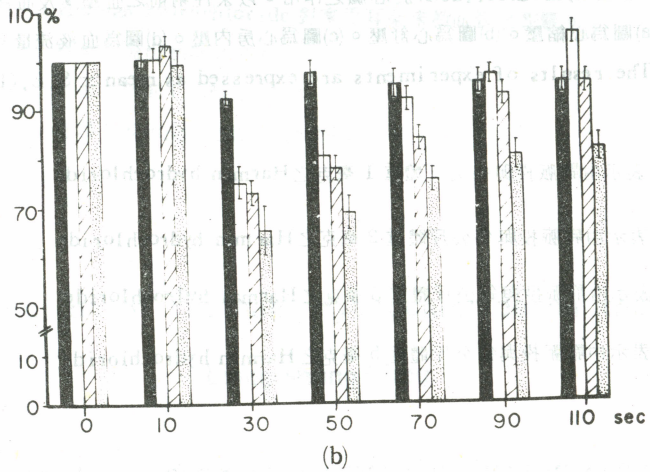


圖一：Harman hydrochloride (5 mg/kg I.V.) 對心臟作用的同時記錄 (Polygraph)。
 上段由上而下：時間 (秒)，左頸動脈血壓，右心房內壓，心電圖 (第一誘導)，血
 液流量。箭頭表示注射開始時間。中段及下段即是上段的連續記錄。

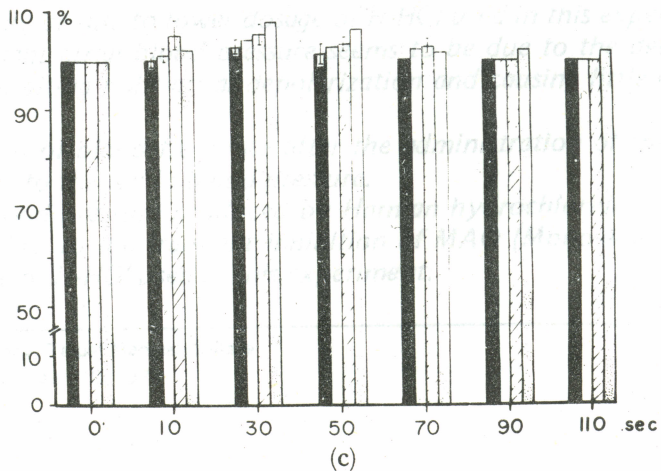
Blood pressure (systole)

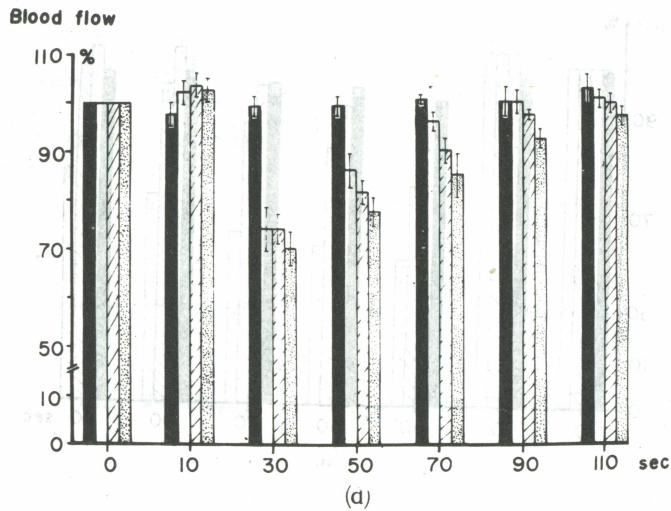


Blood pressure (diastole)



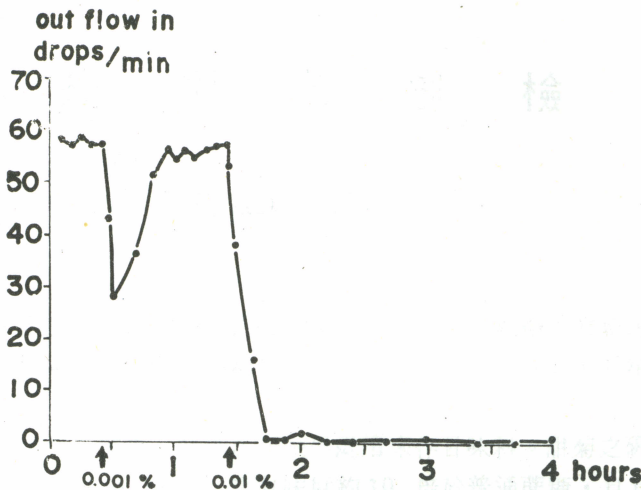
Atrial blood pressure





圖二：Harman hydrochloride對於心臟之作用。以未注射前之血壓，及血液流量為100%。
 (a)圖為心縮壓。(b)圖為心舒壓。(c)圖為心房內壓。(d)圖為血液流量。
 (The results of experiments are expressed as mean \pm S.E.(bars).)

- : 表示由靜脈投與每公斤體重1毫克之Harman hydrochloride
- : 表示由靜脈投與每公斤體重2毫克之Harman hydrochloride
- ▨ : 表示由靜脈投與每公斤體重3毫克之Harman hydrochloride
- ▤ : 表示由靜脈投與每公斤體重5毫克之Harman hydrochloride



圖三：Harman hydrochloride 對家兔耳朵末梢血管之影響。

縱軸：流出滴數/分。

橫軸：時間(小時)。

箭頭：表示投藥之濃度及時間。

Inhibitory Action of Harman Hydrochloride on the Heart

Liang-Shung Chou

- (1) *The results from this experiment indicate that Harman hydrochloride has inhibitory action on the cat heart.*
- (2) *Harman hydrochloride does not have marked effects on the peripheral vasoconstriction. It may be due to lower dosage of H-HCl used in this experiment.*
- (3) *The rise of right atrial blood pressure seems to be due to the decrease of cardiac output by inhibiting right atrial depolarization and causing little change of venous return.*
- (4) *The slow down of blood flow rate after the administration of the Harman hydrochloride is due to the fall in blood pressure.*
- (5) *The fall in blood pressure produced by Harman hydrochloride is short. It may be attributed either to the transient inhibition of MAO (Mono-amine-oxidase), or to the small dose of H-HCl used in this experiment.*

Department of Physiology, Taipei Medical College

Received for Publication. Jul. 10, 1979