

中国药理学报 1983年6月; 4(2): 97-100

Nicardipine 对犬椎动脉血管阻力和小鼠自发活动的影响

卫寄英 苏茂林 段明钧 陈源海 刘晓梅* (南京铁道医学院药理教研室, 南京 210009)

提要 用恒速泵法同时测定麻醉犬椎动脉和股动脉的血管阻力, 以比较 nicardipine(NC) 的选择性作

用. iv NC 1—20 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 显著降低椎动脉阻力, 而股动脉阻力变化不明显. iv NC 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的椎动脉扩张作用强于股动脉时, 平均动脉压变化不大, 心率略有增加. 用较大剂量(5—20 $\mu\text{g}/\text{kg}$), 平均动脉压降低, 心率增加, 股动脉血管阻力变化仍不明显.

正常小鼠 ig NC 175 mg/kg 后, 自发活动明显减少. 小鼠急性 LD_{50} (95% 可信限) 为 iv 25(5), ig 322(50)ip 123(12) mg/kg .

关键词 nicardipine; 椎动脉; 自发活动; 急性半数致死量

Nicardipine(以下简称 NC) 是二氢吡啶衍化物, 与硝苯吡啶(nifedipine)同类, 为钙拮抗剂⁽¹⁾, 对脑部血管有选择性扩张作用⁽²⁾, 现已试用于临床⁽³⁾. 本文报告应用恒速泵灌注方法, 观察 NC 对麻醉犬的椎动脉和股动脉血管阻力影响, 了解对椎动脉选择性扩张作用. 此外还观察 NC 对正常小鼠自发活动的影响及急性毒性.

方法和结果

NC 系江苏省医药工业研究所与南京制药厂合成并提供实验用. 该药为淡黄色粉末, 难溶于水, 遇光易分解. 实验时, 溶于无水乙醇, 再加生理盐水稀释(避光). 配制等量乙醇的生理盐水溶液为对照液.

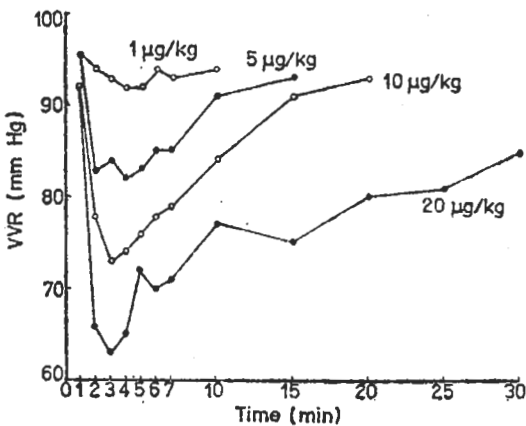


Fig 1. Effect of iv nicardipine 1—20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ on vertebral vascular resistance (VVR) in 7 anesthetized dogs

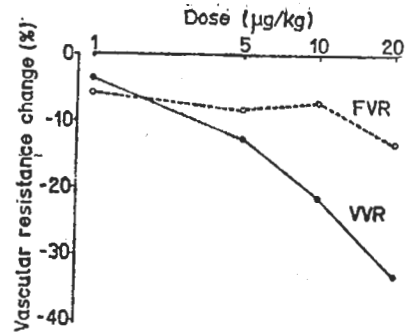


Fig 2. Comparison of vertebral vascular resistance (VVR) and femoral vascular resistance (FVR) after iv nicardipine 1—20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ in 7 anesthetized dogs

Table 1. Effect of iv nicardipine (NC) on vertebral vascular resistance (VVR), femoral vascular resistance (FVR), mean arterial pressure (MAP) and heart rate (HR) in 7 anesthetized dogs ($\bar{x} \pm \text{SD}$)

NC ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	VVR (mmHg)	FVR (mmHg)	MAP (mmHg)	HR (beats/min)
0	96 \pm 1	104 \pm 2	95 \pm 1	156 \pm 2
1	93 \pm 1***	106 \pm 2*	94 \pm 1*	162 \pm 4***
5	85 \pm 3***	103 \pm 1*	89 \pm 2***	167 \pm 3***
10	78 \pm 4***	104 \pm 4*	82 \pm 4***	162 \pm 2***
20	69 \pm 5***	108 \pm 10*	75 \pm 3***	162 \pm 2***

* $P > 0.05$; ** $P < 0.05$; *** $P < 0.01$ (compared with control)

麻醉犬血管阻力测定 犬 7 只, 体重 $18 \pm (\text{SD}) 4 \text{ kg}$, δ , 戊巴比妥钠麻醉, 用恒速泵灌注法测定血管阻力⁽⁴⁾. 肝素 5—10 mg/kg 抗凝. 将右颈总动脉血通过恒速泵(RDB IV 型)灌流入左椎动脉内, 泵前接水银检压计测颈总动脉血压, 泵后接水银检压计测椎动脉血管阻力(VVR). 同法引出左股动脉血, 经恒速泵灌入同测股动脉, 测股动脉血管阻力(FVR), 并记录心率(HR). 实验前调整恒速泵, 使灌注压接近平均动脉压. 平均动脉压(MAP) = (舒张压 \times 2 + 收缩压) / 3. 实验用药物容量为 0.1 ml/kg , 注入右股静脉, 速度为 0.7 ml/min .

Table 2. Nicardipine LD₅₀ and 95% confidence limits in mice

Route	LD ₅₀ (mg/kg)	Slope (b)
iv	25±5	4.6
ig	322±50	7.3
ip	123±12	11.9

当 iv NC 1 μg/kg 时, VVR 降低非常显著 ($P < 0.01$), FVR 和 MAP 下降不明显 (表 1) 随着剂量加大 (5—20 μg/kg), NC 对 VVR 药效增强, 作用时间延长 (图 1), 此时 MAP 下降显著, HR 稍有增加, 但股动脉血管阻力降低仍不明显 ($P > 0.05$). 用药前后血管阻力变化比较, 椎动脉扩张显然较股动脉明显 (图 2).

小鼠自发活动测定 健康小鼠 41 只, 性别与体重不拘, 采用 YSD-4 型药理生理多用仪及其附件自发活动计数器. 上午 8:00—10:00 将小鼠放入计数器内, 适应 3—5 min, 然后记录 10 min 的自发活动数, 以 55—75 beats/5 min 为合格鼠. 下午 ig NC 175 mg/kg (约为 ig NC LD₅₀ 的一半量). 次日上午同一时间再测小鼠自发活动. 对照组用同法同量溶剂 ig. 结果小鼠自发活动显著减少 ($P < 0.01$).

急性毒性 健康小鼠体重 20±2 g, ♀♂ 各半, 自由取食. 给药容量 20 ml/kg. iv 后观察 24 h 内小鼠死亡数; ig 后观察 1 周内小鼠死亡数; ip 后观察 3 天内死亡数, 并记录中毒症状. iv 和 ig 采用 Bliss 法⁽⁵⁾, ip 采用孙氏法⁽⁶⁾ 计算其 LD₅₀ (95% 可信限) 及其斜率 b. 结果见表 2. iv 后小鼠竖毛, 约 1—2 min 内抽搐死亡, 1/2 h 内不死者可以存活. ip 后约 1/2 h 症状明显, 全身微微抖动, 逐渐出现肌松现象, 趴在桌上不动, 死前无抽搐. ig 后小鼠活动明显减少, 竖毛, 全身稍抖动, 约 1 h 左右症状明显, 多数在 24 h 内死亡.

讨 论

犬脑血流供应的 70% 来自椎动脉⁽⁷⁾. 我

们采用恒速灌注动脉的方法, 观察到 NC 对椎动脉有选择性扩张作用. 当 iv NC 1 μg/kg 时, VVR 已显著降低, 剂量加大 (5—20 μg/kg), 该药效更强, 持续时间更长, 而 FVR 下降仍不显著, 这与文献报告⁽²⁾ 相符. 国外已试用该药治疗脑动脉硬化与脑血栓等脑血管障碍者⁽³⁾, 我们认为 NC 可能对椎动脉供血不足者更为有利.

国产 NC iv 毒性与国外报告相似, 但 ig LD₅₀ 却为其一半 (国外报告 iv LD₅₀ 20.7 mg/kg, ig LD₅₀ 634 mg/kg)⁽²⁾. 已证明在不同种类动物体内 NC 的生物可用度是不同的⁽⁸⁾, 所以这可能与我国选用小鼠种属不同有关.

实验证明, NC ig 175 mg/kg, 小鼠自发活动明显减少; ip 30 mg/kg 后, 小鼠出现典型的乌龟状趴在桌上, 有肌松现象; iv 大量 NC 后, 小鼠于 1—2 min 内抽搐死亡. 三种不同给药途径的 LD₅₀ 相差亦很大, 尤其是 ip 的 LD₅₀ 为 iv 的 5 倍左右. 现已证明 NC 在大鼠体内存在首次通过效应 (first pass effect)⁽⁸⁾, 我们的实验表明 NC 在小鼠体内亦可能存在这种效应. 因为 ig 后小鼠出现抑制现象缓慢而持久, iv 与 ip 毒性症状很不相同, 我们推测 NC 在体内主要经肝脏代谢, 其代谢产物可能与该药抑制作用有关.

参 考 文 献

- 1 Endoh M, Yanagisawa T, Taira N. *Eur J Pharmacol* 1980 Oct; 67 (2-3):225
- 2 Takenaka T, Usuda S, Nomura T, Maeno H, Sado T. *Arzneim Forsch* 1976 Dec; 26 (12):2172
- 3 大英友一. 基础と临床 1979 Apr; 13 (4):1207
- 4 陈修, 刘立英, 邓汉武, 方云祥, 叶雨文. 药理学学报 1981 年 4 月; 16 (4):253
- 5 Bliss CL. *Science* 1934 Jan 12; 79 (2037):38
- 6 孙瑞元. 药理学学报 1963 年 2 月; 10 (2):65
- 7 Rittmann WW, Smith LL. *Surg Gynecol Obstet* 1966 Jul; 123 (1):65
- 8 Higuchi S, Shiohara Y. *Xenobiotica* 1980 Dec; 10 (12):889

EFFECTS OF NICARDIPINE ON VERTEBRAL VASCULAR RESISTANCE IN ANESTHETIZED DOGS AND SPONTANEOUS ACTIVITY IN MICE

WEI Ji-ying, SU Mao-lin, DUAN Min-jun, CHEN Yuan-hai, LIU Xiao-mei

(*Department of Pharmacology, Nanjing Railway Medical College, Nanjing 210009*)

ABSTRACT In 7 anesthetized dogs, vascular resistance was measured by a mercury manometer connected distally to a constant rate pump with perfusion pressure as the indication of vascular resistance. Blood taken from right carotid artery was pumped at a constant rate into left vertebral artery.

Intravenous injection of nicardipine (NC) 1, 5, 10 and 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ produced a greater reduction of vascular resistance of

vertebral artery than that of femoral artery. While 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ exhibited a greater vasodilation in the vertebral artery than in the femoral artery, the mean arterial pressure was not markedly affected.

When 175 mg/kg was given po, the spontaneous activity of mice diminished ($p < 0.01$). The acute LD_{50} of NC in mice = iv 25, ig 332, and ip 123 mg/kg.

KEY WORDS nicardipine; vertebral artery; spontaneous activities; acute LD_{50}