

间尼索地平对兔及豚鼠的心血管效应

任雷鸣、李蕴山、傅绍莹、金春景 (河北医学院药理学教研室, 石家庄 050017)

提要 间尼索地平(*m-Nis*)和尼索地平(*Nis*)对麻醉兔的降压效果相似, 但*m-Nis*对 dP/dt_{max} 的抑制作用弱于*Nis*, 麻醉兔十二指肠给予*m-Nis* 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 20 min 开始降压并持续2 h以上。*m-Nis*选择性抑制KCl引起的兔离体主动脉条收缩, 而对NE所致收缩无影响, *m-Nis*溶液曝光24 h活性不变。*m-Nis* 1, 5 μg 显著增加豚鼠Langendorff心脏的冠脉流量, 轻度抑制心肌收缩。

关键词 间尼索地平; 尼索地平; 血液动力学; 十二指肠给药; 主动脉条; 心脏; 光解

前文报道⁽¹⁾, 间尼索地平(*m-nisoldipine*, *m-Nis*)对麻醉犬血液动力学效应与尼索地平(*nisoldipine*, *Nis*)相似, 但降低收缩压及减慢心率较弱。本文进一步比较了iv *m-Nis*与*Nis*对麻醉兔血液动力学及十二指肠给药(id)对血压的影响, 并分析了*m-Nis*对离体血管和离体心脏的作用, 以及*m-Nis*曝光后药理活性的变化。

材 料

*m-Nis*和*Nis*由我院有机化学教研室合成

提供, 药物溶液配制方法及溶剂同前文⁽¹⁾, id给药则用含1.5%西黄蓍胶和含1%羧甲基纤维素钠的混合剂制成不同浓度的药物混悬液。聚乙二醇400(上海化学试剂厂, CP), 重晶石酸去甲肾上腺素注射液(天津和平制药厂)。

方法与结果

对麻醉兔血液动力学的影响 兔17只, 体重 $2.6 \pm \text{SD } 0.3 \text{ kg}$, ♀♂兼用, iv乌拉坦1 g/kg麻醉, 左侧颈总动脉插管测平均动脉压(MBP)。人工呼吸下开胸, 自心尖插入充满0.5%肝素生理盐水的聚乙烯导管至左心室内, 经压力换能器(MPU-0.5)测取左室内压(LVP)及左室内压最大上升速率(dP/dt_{max}), 同步记录于四道生理记录仪(日本光电RM-6200), 并由LVP信号以25 mm/s纸速计数心率(HR), 耳缘静脉插管输液和给药。随机分为3组, 分别给予溶剂及等量(10 $\mu\text{g}/\text{kg}$) *m-Nis*和*Nis*, 给药容量均为1 ml/kg。记录给药前后30 min内各项指标(表1)。结果: 溶剂对照组与给药前相比均无显著变化。

Tab 1. Hemodynamic effects of iv *m*-nisoldipine (*m*-Nis 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$, $n=6$), nisoldipine (Nis 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$, $n=6$) and solvent (S, $n=5$) in anaesthetized rabbits. $\bar{x}\pm\text{SD}$. * $p>0.05$, ** $p<0.05$, * $p<0.01$ vs before, † $p>0.05$, †† $p<0.05$, ††† $p<0.01$ vs S, ‡ $p>0.05$, ‡‡ $p<0.05$ vs Nis**

	Before	After administration (min)				
		1	5	10	20	30
MBP(kPa)						
S	10 \pm 1.7	9.7 \pm 1.7*	9.3 \pm 1.6*	9.9 \pm 1.7*	9.7 \pm 1.3*	9.6 \pm 1.6*
<i>m</i> -Nis	10.4 \pm 1.1†‡	5.3 \pm 1.2†††‡	6.9 \pm 1.8††‡	7.5 \pm 0.9††‡	8.1 \pm 0.7††‡	8.3 \pm 0.9**†‡
Nis	11.3 \pm 1.5†	5.5 \pm 2.0†††	6.7 \pm 1.7††	7.7 \pm 1.7†	8.5 \pm 1.9†	8.8 \pm 2.8**†
LVP(kPa)						
S	17.9 \pm 2.4	16.9 \pm 2.2*	17.6 \pm 2.3*	17.2 \pm 2.3*	17.5 \pm 1.6*	18.0 \pm 1.3*
<i>m</i> -Nis	17.9 \pm 1.3†‡	14.7 \pm 0.5†††‡	15.6 \pm 0.9††‡	16.3 \pm 0.9††‡	16.9 \pm 1.5*†‡	17.1 \pm 1.9*†‡
Nis	18.4 \pm 2.3†	13.5 \pm 1.2††	14.8 \pm 1.1††	15.2 \pm 1.1†	15.7 \pm 1.5**†	16.3 \pm 1.7*†
dP/dt_{max}(kPa/s)						
S	485 \pm 65	445 \pm 57*	469 \pm 59*	465 \pm 50*	474 \pm 52*	489 \pm 57*
<i>m</i> -Nis	452 \pm 27†‡	355 \pm 20†††‡	392 \pm 48††‡	424 \pm 44*†‡	446 \pm 42*†‡	454 \pm 61*†‡
Nis	473 \pm 51†	318 \pm 25††	373 \pm 18††	389 \pm 25†	404 \pm 50**†	427 \pm 40*†
HR(bpm)						
S	265 \pm 21	262 \pm 19*	265 \pm 24*	271 \pm 20*	271 \pm 20*	271 \pm 22*
<i>m</i> -Nis	261 \pm 17†‡	241 \pm 25*†‡	247 \pm 27*†‡	255 \pm 19*†‡	264 \pm 21*†‡	265 \pm 23*†‡
Nis	273 \pm 25†	249 \pm 22*†	261 \pm 28*†	266 \pm 26*†	273 \pm 26*†	275 \pm 23*†

Tab 2. Relationships between the dose of iv *m*-Nis and effects on heart rate (HR, bpm), and diastolic blood pressure (DBP, kPa) in anaesthetized rabbits. $n=6$, $\bar{x}\pm\text{SD}$. * $p>0.05$, ** $p<0.05$, * $p<0.01$ vs solvent (S). All p values for systolic blood pressure were >0.05**

<i>m</i> -Nis ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	Before drug		After drug					
	HR	DBP	5 min		10 min		30 min	
	HR	DBP	HR	DBP	HR	DBP	HR	DBP
S	273 \pm 37	10.9 \pm 0.9	270 \pm 37	10.7 \pm 0.8	268 \pm 36	10.3 \pm 0.8	270 \pm 33	10.5 \pm 1.2
3	284 \pm 52*	11.1 \pm 0.7*	282 \pm 35*	8.8 \pm 0.8***	277 \pm 39*	8.8 \pm 0.9**	278 \pm 40*	9.6 \pm 0.5*
5	265 \pm 38*	11.2 \pm 0.7*	272 \pm 47*	8.3 \pm 0.9***	273 \pm 44*	8.8 \pm 0.4***	267 \pm 44*	8.8 \pm 0.7**
10	287 \pm 29*	10.9 \pm 0.8*	292 \pm 36*	5.9 \pm 0.8***	293 \pm 44*	6.7 \pm 0.9***	295 \pm 54*	7.7 \pm 0.7***
15	293 \pm 60*	11.2 \pm 0.7*	282 \pm 54*	4.9 \pm 1.2***	282 \pm 55*	5.5 \pm 1.1***	280 \pm 52*	6.3 \pm 0.9***

m-Nis 可显著降低 MBP, LVP 及 dP/dt_{max} ($p<0.05$ 及 0.01)。Nis 对 MBP 的作用与 *m*-Nis 相同, 但降低 LVP, dP/dt_{max} 的效应强于等剂量 *m*-Nis ($p<0.05$), 且持续时间较长。

***m*-Nis 降压作用的量-效关系** 兔 30 只, 体重 2.4 ± 0.3 kg, ♀♂兼用, 麻醉及血压、心率测定同上, 随机分成 5 组, 分别 iv 溶剂及

不同剂量 *m*-Nis, 记录给药前、后 5, 10 及 30 min 时收缩压、舒张压及心率 (表 2)。 *m*-Nis 在 iv 3-15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 剂量范围内不影响收缩压和心率, 而舒张压在 5, 10 及 30 min 时均显著降低并呈现剂量依赖性 (r 分别为 0.86, 0.85 和 0.88, p 均 <0.01)。

***m*-Nis 及 Nis id 给药对麻醉兔血压和心**

率的影响 兔 36 只, 体重 2.4 ± 0.2 kg, ♀♂兼用, 分为 5 组. 作十二指肠插管, 对照组由插管灌注西黄蓍胶-羧甲基纤维素钠液 1 ml/kg, 给药组分别灌注 *m*-Nis 或 Nis 30 和 90 μ g/kg 混悬液, 容量均为 1 ml/kg, 观察给药前后 2 h 内兔血压及心率变化. 2 h 内与对照组相比, *m*-Nis 90 μ g/kg, Nis 30 μ g/kg 略降低收缩压; 除 Nis 30 μ g/kg 外, 各组给药后 20 min 舒张压即显著降低, 持续 2 h 以上(图 1). 与对照组相比 *id* Nis 30 及 90 μ g/kg, 给药后 60-120 min 心率明显减慢; *m*-Nis 对心率几无影响. *m*-Nis 各组的血压总降低值(药前值减去给药后 2 h 内收缩压或舒张压 11 次记录值的均值)均明显低于对照组, 且随剂量增加舒张压总降低值进一步下降; 而 Nis 的舒张压不随剂量增加而变化.

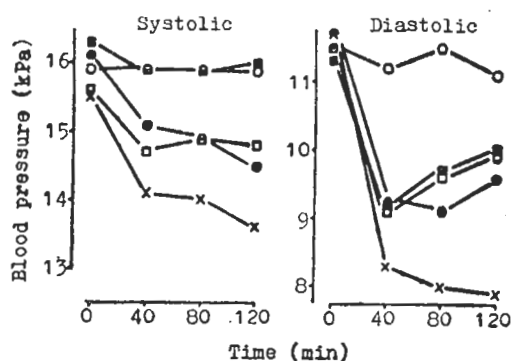


Fig 1. Effects of *m*-Nis and Nis administered by intraduodenum on blood pressure of anaesthetized rabbits. (○) Control, (●) *m*-Nis 30 μ g/kg, (×) *m*-Nis 90 μ g/kg, (□) Nis 30 μ g/kg, (■) Nis 90 μ g/kg. $n=6-8$. *** $p<0.01$ at 40 to 120 min of *m*-Nis and 80 min of Nis 30 μ g/kg in diastolic, 120 min of *m*-Nis 90 μ g/kg in systolic; ** $p<0.05$ at 40 min of Nis 30 μ g/kg and 40 to 120 min of Nis 90 μ g/kg in diastolic; * $p>0.05$ at all others vs control.

对豚鼠 Langendorff 心脏的作用 豚鼠 15 只, 体重 367 ± 75 g, ♀♂兼用, 制备 Langendorff 心脏, 以 95% O_2 + 5% CO_2 饱和的 Krebs-Henseleit 液灌注, $37 \pm 0.5^\circ C$, pH 7.4-7.5, 灌注压 5.9 kPa (60 cmH_2O)。心尖部经 YL-1

Tab 3. Effects of *m*-Nis on coronary flow (CF), HR, and myocardial contractile force (MCF) in Langendorff hearts of guinea pigs. $n=5$, $\bar{x} \pm SD$. * $p>0.05$, ** $p<0.05$, *** $p<0.01$

	Solvent control	<i>m</i> -Nis (μ g)	
		1	5
CF(ml/min)			
before	11.2 \pm 1.3	11.0 \pm 1.7	11.1 \pm 0.7
after	11.0 \pm 1.3*	11.9 \pm 2.1**	11.9 \pm 0.7**
HR(bpm)			
before	153 \pm 23	156 \pm 20	152 \pm 19
after	147 \pm 18*	149 \pm 19*	141 \pm 16*
MCF(g)			
before	15.3 \pm 1.2	14.0 \pm 2.6	15.1 \pm 2.4
after	14.0 \pm 1.0*	11.5 \pm 3.3*	8.2 \pm 2.8***

型拉力换能器 (25 g) 连于 LMS-2 A 型二导生理记录仪记录收缩力(MCF), 心率. 冠脉流量(CBF)按每分钟灌流液流出总量计算. 实验分为溶剂组, *m*-Nis 1 μ g 及 5 μ g 组, 给药容量均为 0.2 ml, 直接注射于主动脉插管内. 记录给药前后心肌收缩力, 心率及冠脉流量变化(表 3). *m*-Nis 1, 5 μ g 显著增加冠脉流量, 而不影响心率; 5 μ g 可明显抑制心肌收缩力, 1 μ g 则无影响.

对兔主动脉条收缩的影响 兔 30 只, 体重 2.5 ± 0.3 kg, ♀♂兼用, 击头致昏取胸主动脉, 制成 30×40 mm 螺旋条, 置于盛 Tyrode's 液 25 ml 浴管中, 通以 95% O_2 + 5% CO_2 混合气体, $37 \pm 0.5^\circ C$, pH 7.35-7.45, 以 DC-001 型离体器官测定仪记录张力变化, 静止张力 2.5 g. 标本稳定 2 h 后求去甲肾上腺素 (NE) 或 KCl 累积浓度效应曲线, 收缩剂累积加药总体积 0.18 ml. 同一标本按前对照, 溶剂或 *m*-Nis 次序求出同一收缩剂 (NE 或 KCl) 的累积浓度效应曲线⁽²⁾. 以溶剂最大收缩反应为 100% 计算给 *m*-Nis 后主动脉条的收缩反应率. *m*-Nis 8, 32, 130 nmol/L 对 NE 诱发的收缩反应无影响(图 2), 但对 KCl 所致收缩具有明显抑制作用, 使 KCl 量效曲线右移, 最大反应降低(图 2), 并呈剂量依赖性 ($r = -0.86$, $p<0.01$), $pD'_5 = 8.14 \pm 0.06$ ⁽³⁾.

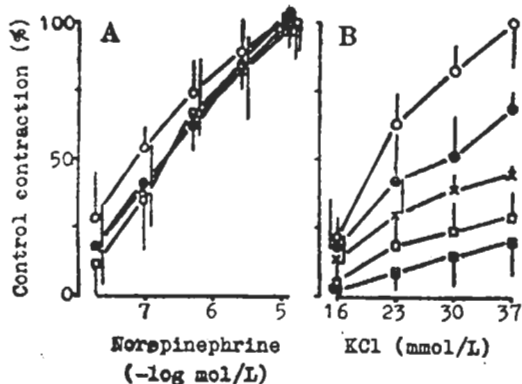


Fig 2. Effects of *m*-Nis on the norepinephrine-induced and KCl-induced contraction of the rabbit aortic strip *in vitro*. (○) control; (●) *m*-Nis 8 nmol/L (A), 2 nmol/L (B); (×) *m*-Nis 32 nmol/L (A), 8 nmol/L (B); (□) *m*-Nis 130 nmol/L (A), 32 nmol/L (B); (■) *m*-Nis 130 nmol/L (B). $n = 5$, $\bar{x} \pm SD$.

***m*-Nis 和 Nis 曝光后药理活性变化** 以溶剂配制等浓度 *m*-Nis 和 Nis 溶液后, 各分成两份, 其中各 1 份在避光条件下 (配药及实验过程中, 凡与药物接触的器具均以双层或多层黑纸及黑布罩严) 进行实验。另外一份在自然光线下放置 24 h 后再进行实验。以 KCl 累积剂

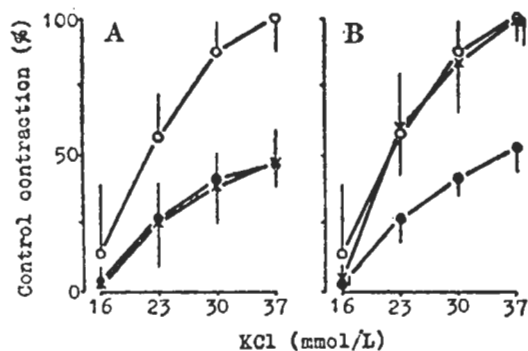


Fig 3. Effect of light on the bioactivities of *m*-Nis (A, 8 nmol/L) and Nis (B, 8 nmol/L) to KCl-induced contraction of the rabbit aortic strip *in vitro*. (○) Control; (●) protected from light; (×) exposure to light. $n = 5$, $\bar{x} \pm SD$.

量诱发的主动脉条收缩测定两药避光与曝光后药理活性变化 (图 3)。避光组 *m*-Nis 与 Nis (8 nmol/L) 具有相同抑制效应, 抑制率分别为 54% 和 47%, 两组间抑制率无明显差别。曝光组 (8 nmol/L) *m*-Nis 抑制率为 53%, 而 Nis 活性全部丧失。

讨 论

本文在麻醉兔观察到 *m*-Nis, Nis 均可降低 LVP 及 dP/dt_{max} , 且不影响心率, 这与前文报道⁽¹⁾不尽相同, 可能与药物剂量较大及动物种属差异有关。*m*-Nis 对离体心脏心率、冠脉流量的影响与 Nis⁽⁴⁾相似, 但对心脏收缩的抑制作用弱于 Nis⁽⁴⁾。*m*-Nis 对离体兔主动脉条作用提示, 其扩血管机理在于阻滞电压依赖性钙通道, 与 Nis^(4,5)相同。由此可见 *m*-Nis 具有对心脏抑制弱, 血管选择性高, 口服有效且维持时间较长, 及对光稳定等特点, 故可能成为有希望的扩血管药。

致谢 药理学系 82 级学生高振强、赵可心参加部分实验。

参 考 文 献

- 傅绍萱、李蕴山、金春景、任雷鸣. 间尼索地平与尼索地平对麻醉犬的心血管效应. 中国药理学报 1988; 9: 43
- 张云扬、胡国钧、张建国. 吡嗪酮对离体猪冠状动脉和麻醉狗冠脉血流量的作用. 同上 1983; 4: 116
- 徐端正. 受体占领理论与参数估计. 生理科学进展 1981; 12: 318
- 李蕴山、傅绍萱、王永利, 等. Nisoldipine 对心血管系统的药理作用及毒性. 河北医学院学报 1987; 8: 4
- Kazda S, Garthoff B, Meyer H, et al. Pharmacology of a new calcium antagonistic compound, isobutyl methyl 1, 4-dihydro-2,6-dimethyl -4-(2-nitrophenyl) -3, 5-pyridinedicarboxylate (Nisoldipine, Bay K 5552). *Arzneimittelforsch* 1980; 30: 2144

Cardiovascular action of *m*-nisoldipine in anaesthetized rabbits and guinea pigs

REN Lei-Ming, LI Yun-Shan, FU Shao-Xuan, JIN Chun-Jing

(Department of Pharmacology, Hebei Medical College, Shijiazhuang 050017)

ABSTRACT In anaesthetized rabbits, the effects of iv *m*-nisoldipine (*m*-Nis) or nisoldipine (Nis) 10 µg/kg with respect to decreasing blood pressure were equally potent, however, the depression of heart contractility induced by *m*-Nis was weaker than that by Nis. Diastolic blood pressure began to fall 20 min after *m*-Nis 90 µg/kg was administered intraduodenally, with the depressing effect being longer than 2 h. *In vitro* *m*-Nis inhibited KCl-induced contraction of the rabbit aortic strips, and the activity

was not affected by exposing the drug to light for 24 h. *m*-Nis failed to affect nor-adrenaline-induced contractions of the same preparation. *m*-Nis 1, 5 µg increased the coronary blood flow significantly in guinea pig Langendorff heart preparations, while heart contractility was slightly depressed.

KEY WORDS *m*-nisoldipine; nisoldipine; hemodynamics; intraduodenum; aorta strip; heart; photolysis