

间尼索地平与尼索地平对麻醉犬的心血管效应

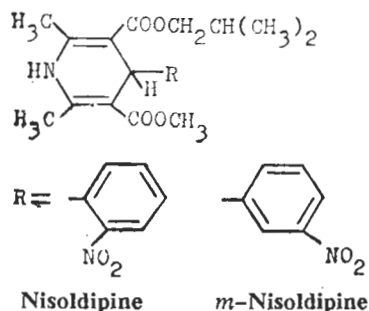
傅绍莹、李蕊山、金春景、任雷鸣 (河北医学院药理教研室, 石家庄 050017)

提要 间尼索地平(*m*-Nis) 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ iv降低麻醉犬SBP及HR弱于等剂量尼索地平(Nis), 两药1及3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 降低DBP相近。 *m*-Nis 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 降低IMVO₂与等剂量Nis相似; *m*-Nis 1及3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 增加ABF, Nis则无明显影响; *m*-Nis 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 降低TPR较等剂量Nis强, 1及3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 提高CI较Nis显著。 *m*-Nis^s以上剂量降低VAR较Nis强, 降低CAR及FAR与Nis相近。

关键词 间尼索地平; 尼索地平; 血液动力学; 血管阻力; 冠状血管; 椎动脉; 股动脉; 肾动脉

尼索地平(nisoldipine, Nis)为近年合成的二氢吡啶类钙拮抗剂, 其特点为主要抑制血管平滑肌; Nis扩张冠脉、增加冠状窦血氧含量比硝苯啶(nifedipine, Nif)强3-10倍⁽¹⁾。Nis减轻心脏后负荷, 又有强大的扩冠作用。可望成为防治缺血性心脏病的有效药物⁽²⁾。但Nis对光极敏感, 可迅速分解灭活; 我院药学系有机化学教研室袁凤燕等首创合成其同类药物间尼索地平(*m*-nisoldipine, *m*-Nis), 在阳光直射下不起变化, 原料价廉易得, 合成工艺较简

单(未发表资料)。本文以麻醉犬血液动力学及血管阻力为指标,比较两药的作用特点。



材料及方法

m-Nis 及 Nis 均系我院药理学系有机室合成并提供。*m*-Nis 为以 4-间位硝基苯取代 Nis 的 4-邻位硝基苯而得。

药物配制 取 15 ml 无水乙醇, 5 ml 聚乙二醇 400, 混匀, 加水至 100 ml, 制成溶剂(S)。取 *m*-Nis 或 Nis 10 mg, 置 10 ml 容量瓶内, 加 3 ml 无水乙醇, 0.5 ml 聚乙二醇 400, 待完全溶解后, 加 S 液至 10 ml, 制成母液, 避光保存, 配制后 24 h 内使用。临用前以 S 液稀释成所需浓度, 稀释液中乙醇最高浓度为 15.5%。

血液动力学实验 犬 5 只, 体重 $15 \pm \text{SD}$ 3 kg, 戊巴比妥钠 iv 麻醉。人工通气, 经左侧 4-5 肋间开胸, 作心包床支持心脏, 从心尖部插管至左心室, 连压力换能器(MPU-0.5)测左室内压(LVP), 通过微分器测左室内压最大上升速率(dP/dt_{\max})。分离主动脉根部, 套以电磁流量计(MF-26)探头测主动脉流量(ABF)。股动脉插管连压力换能器测血压(BP), 同步记录于四道生理记录仪(RM-6200), 并从 BP 计数心率(HR)。以平均动脉压(MAP)与 HR 乘积作为心肌耗氧指数(index of $\text{MVO}_2, \text{IM VO}_2$); 按体表面积(m^2) = $0.11 \times \text{体重}^{2/3}$, 从 ABF 计算心脏指数(CI)及心搏指数(SI); 并从 ABF 及 MAP 计算总外周阻力(TPR)。

血管阻力实验 犬 10 只, 体重 14 ± 3 kg, 麻醉、开胸、测 ABF 及颈动脉 BP 同上, 其中

5 只以恒速泵灌注法同时测冠脉阻力(CAR)及股动脉阻力(FAR)⁽³⁾; 另 5 只按同法同时测定椎动脉阻力(VAR)、肾动脉阻力(RAR)及股动脉阻力。

给同一犬 iv *m*-Nis, Nis, 溶剂 0.3 ml/kg, 1 ml/min, 记录给药前及后 3, 5, 10, 15, 20, 25 及 30 min 各指标的变化, 并计算给药后 30 min 内总增减值(即给药后各时间增减值之和)。待第一次给药后各指标恢复或接近原水平再给第二个药。各犬分别交替给药次序(血液动力学实验交替 iv *m*-Nis 及 Nis 各 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$; 血管阻力实验交替 iv *m*-Nis 及 Nis 各 1 及 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$), 以避免相互影响。

结果与讨论

对麻醉犬血液动力学的影响

1. 收缩压(SBP) iv *m*-Nis 1 及 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 和 Nis 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 后各时间 SBP 与给药前无明显差别, 而 iv Nis 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 后 3 min, SBP 较给药前显著为低($p < 0.05$, 图 1); 持续至 30 min 未恢复; iv *m*-Nis 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 及 Nis 1 及 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 后 30 min 内 SBP 总降低值均显著大于溶剂。*m*-Nis 1 及 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 30 min 内 SBP 总降低值均显著小于等剂量 Nis。以上结果表明两药均可降低 SBP, 但 *m*-Nis 较 Nis 为弱表 1)。

2. 舒张压(DBP) iv 两药 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 后各时间 DBP 均显著低于给药前(图 1, $p < 0.05$ 及 0.01), 而 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 后各时间 DBP 虽降低, 但与给药前水平无明显差别($p > 0.05$); 两药 1 及 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 所致 30 min 内 DBP 总降低值均显著大于溶剂。表明两药均可明显抑制血管平滑肌, 且起效(3 min)及维持时间(30 min 未恢复)相同。iv 两药 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 后 30 min 内 DBP 总降低值无明显差别, 而 iv 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 后, *m*-Nis 所致 DBP 总降低值显著大于等剂量 Nis($p < 0.01$, 表 1)。提示小剂量 *m*-Nis 扩血管作用似强于 Nis 而较大剂量时则与 Nis 相似。iv Nis 1 及 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 后 30 min 内 DBP 与 SBP 总降低

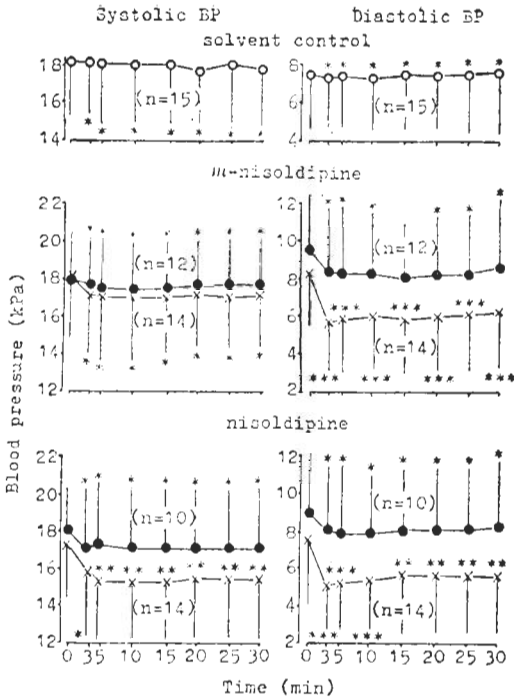


Fig 1. Changes of blood pressure after iv *m*-nisoldipine and nisoldipine in anesthetized dogs. $\bar{x} \pm SD$. \circ , solvent; \bullet , 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$; \times , 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$. * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$ vs 0 min.

值均无明显差别，而 iv 等剂量 *m*-Nis 后则 DBP 总降低值均明显大于 SBP 总降低值 ($p < 0.01$, 表 1)。表明 Nis 降低 SBP 及 DBP 强度相近，而 *m*-Nis 则降低 DBP 似强于 SBP。

3. 心率(HR) iv *m*-Nis 1 及 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 和 Nis 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 后各时间 HR 与溶剂无明显差别，但 iv Nis 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 后 3 min, HR 较溶剂显著为慢 (-9 ± 12 beats/min, $n = 14$, $p < 0.05$)，维持 10 min; iv *m*-Nis 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 及 Nis 1 及 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 后 30 min 内 HR 总降低值均显著大于溶剂 (p 值均 < 0.01 , 表 1)。表明两药均可减慢 HR，但 *m*-Nis 所需剂量较 Nis 为大。*m*-Nis 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 后 30 min 内 HR 总降低值显著小于等剂量 Nis，而 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 则与等剂量 Nis 无明显差别。以上结果提示 *m*-Nis 减慢 HR 较 Nis 为弱。

4. 心肌耗氧指数 (IMVO₂) iv 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 后 3 min, *m*-Nis 降低 2507 ± 1895 ($n = 14$), Nis 降低 2885 ± 821 ($n = 10$), p 值均 < 0.01 , 分别持

续 20 及 30 min; 30 min 内两药所致 IMVO₂ 总降低值亦无明显差别, iv Nis 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 后 30 min 总降低值显著大于溶剂, 而等剂量 *m*-Nis 则无效, 这可能与 *m*-Nis 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 对 HR 及 SBP 无明显影响有关, 而等剂量 Nis 则明显减慢 HR 及降低 SBP (表 1)。

5. 总外周阻力 (TPR) iv *m*-Nis 1 及 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 后 3 min, TPR 分别降低 954 ± 764 ($n = 5$) 及 838 ± 636 ($n = 10$) $\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$, 与溶剂相比, p 值分别 < 0.05 及 0.01 , 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 持续 15 min, 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 持续 25 min; iv Nis 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 无明显影响, 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 3 min, 与溶剂相比, TPR 显著降低 (-1004 ± 904 $\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$, $n = 10$, $p < 0.01$), 持续 10 min. iv *m*-Nis 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 后 30 min 内 TPR 总降低值显著大于溶剂及等剂量 Nis (p 值均 < 0.01 , 表 1)。这可能与两药对 ABF 的影响有所不同有关, iv *m*-Nis 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 后 10 及 15 min, ABF 分别增加 0.28 ± 0.26 及 0.24 ± 0.26 L/min ($n = 10$, $p < 0.05$), 而 Nis 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 对 ABF 无明显影响, 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 后 5 min 增加 0.25 ± 0.28 L/min, 至 10 min 即无明显作用。iv 两药 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 后 30 min 内 TPR 总降低值无明显差别, 其原因在 *m*-Nis 可能与 ABF 增加有关; 而在 Nis 则可能主要由于 SBP 显著降低所致 (表 1)。至于 Nis 1 及 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 未显著增加 ABF 的原因, 则可能与它明显减慢 HR (表 1) 有关。

6. 心脏指数 (CI) 及心搏指数 (SI) iv *m*-Nis 1 及 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 后 3 min, CI 分别提高 0.22 ± 0.20 ($n = 5$) 及 0.20 ± 0.20 ($n = 10$) L/min, 与溶剂相比, 均有显著差别 (p 值均 < 0.01), 均持续至 25 min; 1 及 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 后 3 min, SI 分别提高 1.4 ± 2.0 及 2.7 ± 2.7 (ml/stroke) / m^2 , n 均为 6, p 值均 < 0.01 , 分别持续 10 及 5 min; iv 等剂量 Nis 后, CI 无明显变化, SI 则仅在 iv 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 后 5 min 增加 6.5 ± 6.5 (ml/stroke) / m^2 ($n = 10$, $p < 0.05$)。iv *m*-Nis 1 及 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 后 30 min 内 CI 总提高值均较溶剂及等剂量 Nis 显著为高 (p 值均 < 0.01 , 表 1);

Tab 1. Changes of hemodynamic parameters (sum within 30 min) after iv *m*-nisoldipine and nisoldipine in anesthetized dogs. + : increase, - : decrease, $\bar{x} \pm SD$. * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$ vs solvent control; † $p > 0.05$, †† $p < 0.05$, ††† $p < 0.01$ vs nisoldipine; § $p > 0.05$, §§ $p < 0.05$, §§§ $p < 0.01$ vs SBP. Number of dogs in parentheses.

Parameters	Solvent control	<i>m</i> -nisoldipine		nisoldipine	
		1	3	1	3
SBP(kPa)	-0.7±0.7(15)	-0.5±0.7(12) • ††	-1.3±1.2(14) ••• †††	-1.1±0.9(10) ••	-2.0±1.6(14) •••
DBP(kPa)	-0.3±0.5(15)	-1.4±1.1(12) ••• †††§§§	-2.5±1.3(14) ••• †§§	-0.9±0.5(10) •• §	-2.3±1.2(14) ••• §
HR(beats/min)	-4±5(15)	0±6(12) • †††	-9±11(14) ••• †	-7±7(11) •••	-12±14(14) •••
IMVO ₂	-888±1085(10)	-1085±984(12) • †††	-2429±1708(14) ••• †	-1389±1091(5) •••	-2978±1889(10) •••
TPR (dyn·s·cm ⁻⁵)	-253±405(10)	-794±553(5) ••• †††	-981±720(10) ••• †	-270±188(5) •	-776±812(10) •••
CI (L·mm ⁻¹ ·m ⁻²)	-0.08±0.13(10)	+0.28±0.21(5) ••• †††	+0.27±0.28(10) ••• †††	-0.11±0.16(5) •	+0.06±0.28(10) •
SI ml/(stroke·m ⁻²)	+0.3±1.3(10)	+2.2±2.3(6) ••• †††	+3.0±3.5(6) ••• †	+0.6±2.2(5) •	+5.0±1.1(10) •••
dP/dt _{max} (kPa)	+4.5±5.6(5)		+8±62(5) •		-26±86(5) •

SBP₁: Systolic blood pressure. DBP: Diastolic blood pressure. HR: Heart rate.

IMVO₂: Index of myocardial oxygen consumption. TPR: Total peripheral resistance. CI: Cardiac index.

SI: Stroke index.

m-Nis 1 μg/kg 后 30 min 内 SI 总提高值同此, 3 μg/kg 则与等剂量 Nis 无明显差别。

7. 左室内压 (LVP) 及 dP/dt_{max} iv *m*-Nis 及 Nis 3 μg/kg 对 LVP 及 dP/dt_{max} 均无明显影响。

iv 等容量溶剂后, 除可减慢 HR 外, 对其其他各项指标均不引起显著变化。

对麻醉犬血管阻力的影响

1. 冠脉阻力 iv 1 μg/kg 后 3 min, *m*-Nis 及 Nis 分别使 CAR 降低 1.0±0.7 kPa (n=5, p<0.05) 及 0.9±0.2 kPa (n=5, p<0.05), 分别维持 5 及 3 min; iv 3 μg/kg 后 3 min, *m*-Nis 降低 CAR 3.0±1.0 kPa (n=5, p<0.01); Nis 则在 10 min 时降低 CAR 3.0±2.0 kPa (n=5, p<0.05), 均持续至 30 min 未恢复。iv 1 及 3 μg/kg 后 30 min 内两药所致 CAR 总降低值均无明显差别(图 2)。表明两药扩张冠脉作用强度相近。

2. 椎动脉阻力 iv 1 μg/kg 后 3 min, *m*-Nis 降低 VAR 2.0±1.6 kPa (n=5, p<0.01), Nis 则降低 1.0±0.8 kPa (n=5, p<0.05), 分别持续 30 及 20 min, iv 3 μg/kg 后 3 min, *m*-Nis 降低 VAR 3.0±2.0 kPa (n=5, p<0.05), Nis 降低 2.0±0.6 kPa (n=5, p<0.01), 分别持续 25 及 5 min。iv *m*-Nis 1 及 3 μg/kg 后 30 min 内 VAR 总降低值均显著大于等剂量 Nis(图 2)。提示 *m*-Nis 降低 VAR 作用较 Nis 为强。

3. 股动脉阻力 iv 1 μg/kg 后 3 min, *m*-Nis 降低 FAR 1.0±0.6 kPa, Nis 降低 0.9±0.7 kPa, n 均为 10, p 值均<0.01; iv 3 μg/kg 后, *m*-Nis 降低 FAR 2.0±1.2 kPa, Nis 降低 2.0±1.0 kPa, n 均为 10, p 值分别<0.01 及 0.05, 均持续至 30 min 未恢复。两药所致 30 min 内 FAR 总降低值无明显差别(图 2)。表明两药扩张股动脉作用相同。

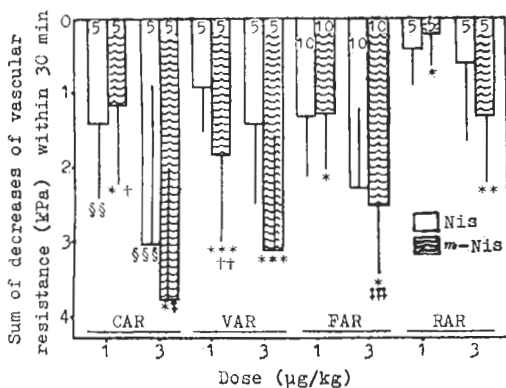


Fig 2. Effects of nisoldipine (Nis) and *m*-nisoldipine (*m*-Nis) on coronary, vertebral, femoral and renal artery resistance (CAR, VAR, FAR and RAR respectively) in anesthetized dogs. The numbers in each column represent the number of dogs. $\bar{x} \pm SD$. * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$ vs the same dose of Nis. † $p > 0.05$, †† $p < 0.05$, ††† $p < 0.01$ vs the same dose of *m*-Nis on CAR and FAR; ††† $p < 0.01$, *m*-Nis 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ on FAR vs the same dose of *m*-Nis on CAR and VAR. §§ $p < 0.05$, Nis 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ on CAR vs the same dose of Nis on VAR; §§§ $p < 0.01$, Nis 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ on CAR vs the same dose of Nis on VAR and FAR.

4. 肾动脉阻力(RAR) iv 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 后, *m*-Nis 对 RAR 无明显影响; Nis 仅在 5 min 使 RAR 降低 0.4 ± 0.3 kPa ($n = 5$, $p < 0.05$), iv 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 5 min, *m*-Nis 降低 RAR 1.0 ± 0.8 kPa ($n = 5$, $p < 0.05$), 持续 25 min; Nis 则在 3 min 时降低 1.0 ± 0.8 kPa ($n = 5$, $p < 0.05$), 持续至 5 min. iv *m*-Nis 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 后 30 min 内 RAR 总降低值与等剂量 Nis 无明显差别, 但 iv 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 后 30 min, *m*-Nis 所致 RAR 总降低值显著大于等剂量 Nis ($p < 0.05$, 图 2)。提示 iv 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ *m*-Nis 扩张肾血管作用强于等剂量 Nis。

iv 等容量溶剂对以上四种血管阻力均无明显影响。

图 2 表明, iv 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ *m*-Nis 后 30 min 内 VAR 总降低值显著大于 CAR 及 FAR ($p < 0.05$), 而 30 min 内 CAR 总降低值与 FAR 无

明显差别; 剂量增至 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 则 CAR 总降低值与 VAR 无显著差别, 但均明显大于 FAR ($p < 0.01$); 而 Nis 1 及 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 所致 CAR 总降低值均显著大于 VAR ($p < 0.05$ 及 0.01), Nis 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 所致 CAR 总降低值也显著大于 FAR ($p < 0.01$)。这表明 Nis 无论在 1 或 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 均选择性扩张冠脉, 与文献报道⁽¹⁾一致; 但 *m*-Nis 则略有区别, 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 扩张椎动脉强于冠脉, 而 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 则扩张二者强度相似, 两药对肾动脉的扩张作用均弱于冠、椎及股动脉。

有关 Nif 构效关系的研究指出⁽⁴⁾, 邻位硝基苯对其药理作用并无重要影响, 本文对 Nis 及 *m*-Nis 心血管效应的比较研究与此相符。

Nis 仅在大剂量 (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 才显著增快 HR⁽²⁾, 并主要因增快 HR 而致心输出量增加⁽¹⁾; 本文仅见到 Nis 减慢 HR, 这一方面可能是我们所用剂量较小; 另一方面似也不能排除麻醉剂的影响。在本文实验条件下, 由于 Nis 明显减慢 HR, 故 ABF 无明显增加, 以致 CI 及 SI 也无显著增加。

致谢 我院药理学系有机化学教研室袁凤燕、颜廷仁、赵敬琴、武引文、聂辉等同志合成, 并提供间尼索地平及尼索地平; 武占军、孟样琴同志参加技术工作。

参 考 文 献

- 1 Kazda S, Garthoff B, Meyer H, et al. Pharmacology of new calcium antagonistic compound, isobutyl methyl 1, 4-dihydro-2, 6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-3, 5-pyridine dicarboxylate (nisoldipine, Bay k 5552). *Arzneimittelforschung* 1980; 30: 2144
- 2 Maxwell GM, Crompton S, Rencis V. Effect of nisoldipine upon the general and coronary hemodynamics of the anesthetized dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1982; 4: 393
- 3 王永利、傅绍莹、李蕴山、武占军、楚立. 硝苯乙吡啶对心血管系统的作用及其毒性观察. *河北医学院学报* 1984; 5: 201
- 4 Rodenkirchen R, Bayer R, Steiner R, Bossert F, Meyer H, Möller E. Structure-activity studies on nifedipine in isolated cardiac muscle. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1979; 310: 69

Effects of *m*-nisoldipine and nisoldipine on hemodynamics in anesthetized dogs

FU Shao-Xuan, LI Yun-Shan, JING Chun-Jin, REN Lei-Ming

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

ABSTRACT *m*-nisoldipine (*m*-Nis), isobutyl methyl 1, 4-dihydro-2, 6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridine dicarboxylate, is a new calcium antagonistic compound, first developed in Department of Organic Chemistry, Hebei Medical College. The hemodynamic effects of iv *m*-Nis have been evaluated in anesthetized dogs in comparison with those of nisoldipine (Nis). The decrease in systolic blood pressure and heart rate by iv *m*-Nis 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ were less prominent than that by the same dose of Nis. While the diastolic pressure and index of MVO_2 were reduced equally by both. *m*-Nis 1 and 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ iv increased the aortic blood flow, however, Nis in the same dose failed to do so. The

fall of total peripheral resistance by iv *m*-Nis 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ and increase of cardiac index by iv *m*-Nis 1 and 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ were more significant than those by Nis in the same dose. The decrease of coronary and femoral arterial resistance by iv *m*-Nis 1 and 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ were equal to that by Nis, and decrease of vertebral and renal arterial resistance by *m*-Nis were more remarkable than that by Nis.

KEY WORDS *m*-nisoldipine; nisoldipine (*o*-nisoldipine); hemodynamics; vascular resistance; coronary vessels; vertebral artery; femoral artery; renal artery