

阿司匹林与硝苯地平单用和合用对麻醉犬血液动力学的影响<sup>1</sup>宋益民<sup>2</sup>, 李增琦, 石 山 (包头医学院心血管研究室, 包头014010, 中国)R972  
R542.22

## Effects of aspirin and nifedipine alone or in combination on hemodynamics in anesthetized dogs

SONG Yi-Min<sup>2</sup>, LI Zeng-Xi, SHI Shan  
(Cardiovascular Research Laboratory, Baotou Medical College, Baotou 014010, China)**KEY WORDS** aspirin; nifedipine; hemodynamics; combination drug therapy

**AIM:** To study the effects of the combination of aspirin (Asp) and nifedipine (Nif) on hemodynamics in 8 anesthetized dogs. **METHODS:** Tension time index (TTI), left ventricular work index (LVWI), mean arterial pressure (MAP), and total peripheral vascular resistance (TPVR), femoral artery blood flow (FBF), ventricular systolic pressure (LVSP), maximum of its first derivative ( $dp/dt_{max}$ ), left ventricular end diastolic pressure (LVEDP) and heart rate (HR) were recorded on polygraph and electromagnetic flowmeter. **RESULTS:** Asp 5, 10 mg·kg<sup>-1</sup>, iv exerted a significant effect on the hemodynamic indices, whereas Nif 15 μg·kg<sup>-1</sup>, iv decreased TTI, LVWI, MAP, and TRVR, increased FBF distinctively, and slightly affected LVSP,  $dp/dt_{max}$ , LVEDP, and HR. The effects of Asp in combination with Nif on hemodynamics were similar to those of Nif alone. **CONCLUSION:** The improvement of cardiovascular function caused by Nif was not affected by the presence of Asp.

**关键词** 阿司匹林; 硝苯地平; 血液动力学; 联合药物治疗

药物相互作用

**目的:** 研究阿司匹林(Asp)与硝苯地平(Nif)并用对麻醉犬血液动力学的影响。 **方法:** TTI, LVWI, MAP, TPVR, FBF, LVSP,  $dp/dt_{max}$ , LVEDP, HR, 均同步记录于多道生理记录仪及电磁流量计上。 **结果:** Asp 5, 10 mg·kg<sup>-1</sup> iv 对

麻醉犬血液动力学各项指标均无明显影响。 Nif 15 μg·kg<sup>-1</sup> iv 可使 TTI, MAP, TPVR 显著下降, FBF 明显提高, 对 LVSP,  $dp/dt_{max}$ , HR, CI 无明显影响。 Asp 5 mg·kg<sup>-1</sup> 与 Nif 15 μg·kg<sup>-1</sup> 并用与 Nif 单用结果相似。 **结论:** Asp 不影响 Nif 改善心血管功能的作用。

阿司匹林(Asp)与硝苯地平(Nif)均具有抗血小板聚集, 抗血栓形成, 改善血液流变性等作用, 两者并用呈明显协同效应<sup>[1,2]</sup>。 但两者并用能否影响 Nif 对心血管功能的改善, 未见文献报道, 本文对 Asp, Nif 及两者并用对麻醉犬血液动力学的影响进行了观察。

**MATERIALS AND METHODS**

Asp 购自天津和平制药厂, Nif 购自上海第十七制药厂, 两药均在临用前以 20% 乙醇配成所需浓度, 肝素钠注射液购自苏州生物化学制药厂。

健康杂种犬 8 只, 体重 18 ± s 1.6 kg, ♀♂ 兼用, 戊巴比妥钠 30 mg·kg<sup>-1</sup> iv 麻醉, 肝素钠 2 mg·kg<sup>-1</sup> iv 肝素化。 正压人工呼吸下 4-5 肋间开胸, 剪开心包缝于胸壁形成心包床, 暴露心脏。 将内径 1.5 mm 的心导管从心尖插入左心室内, 联接 YZ-1 型压力换能器, 经载波放大记录左室内压 (LVSP), LVSP 电讯号经放大器放大 10 倍记录左室舒张末期压 (LVEDP), 此 LVSP 电讯号再经 BMI 型微分器微分记录左室内压变化速率 ( $dp/dt_{max}$ ), 针形电极插入四肢皮下记录 ECG-I 以测量心率 (HR)。 上述指标变化均同步记录于 SJ-41 型多道生理记录仪上。 于主动脉根部套上直径 13-14 mm 的电磁流量计探头, 连接于 MFV-1200 型电磁流量计记录心输出量 (CO)。 分离股动脉装上直径 2-2.5 mm 的电磁流量计探头, 连接于 MFV-1100 型电磁流量计测定股动脉血流量 (FBF)。 从颈总动脉插管, 连接压力换能器记录动脉血压 (AP)。 股静脉插管供输液和给药用, 20% 乙醇 0.1 mL·kg<sup>-1</sup> iv 作为溶剂对照, 合用组 iv Asp 后立即 iv Nif, 按拉丁方顺序给药, 两次给药间隔为 30 min, 记录药前及药后 1, 5, 10, 15,

<sup>1</sup> Project supported by the National Natural Science Foundation of China, No. 38960058.<sup>2</sup> Now in Department of Pharmacology, Weifang Medical College, Weifang 261042, China.

Received 1991-05-07 Accepted 1995-04-11

A

30 min 时以上各项指标的变化, 并根据文献<sup>(5)</sup>计算心脏指数(CI), 张力时间指数(TTI), 左室做功指数(LVWI), 总外周血管阻力(TPVR). 药前值作为对照采用配对比较 *t* 检验进行统计分析.

## RESULTS

### 对心脏功能的影响 Asp 5, 10 mg·kg<sup>-1</sup> iv

后, 5, 15和30 min 的 LVSP,  $dp/dt_{max}$ , LVEDP, HR, CI, TTI, LVWI 均无明显变化 ( $P > 0.05$ ) (Tab 1). Nif 15  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  iv 后, 5, 15和30 min 的 TTI 和 LVWI 均降低, 与药前比较差异显著 ( $P < 0.05$ ), CI 呈增加的趋势, 但无显著性差异 ( $P > 0.05$ ). 对 LVSP,  $dp/dt_{max}$ , LVEDP, HR 无明显影响 ( $P > 0.05$ ). Asp 5 mg·kg<sup>-1</sup> 和 Nif 15

Tab 1. Effects of Asp (5, 10 mg·kg<sup>-1</sup>), Nif (0.015 mg·kg<sup>-1</sup>), and Asp+Nif (5+0.015) mg·kg<sup>-1</sup> iv on hemodynamics in 8 anesthetized dogs.  $\bar{x} \pm s$ . \* $P > 0.05$ , <sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 0 min.

Parameter	Asp	Nif	0 min	5 min	15 min	30 min
HR/bpm	+	-	185±16	186±17 <sup>a</sup>	189±15 <sup>a</sup>	184±18 <sup>a</sup>
	+	-	187±13	184±15 <sup>a</sup>	185±17 <sup>a</sup>	178±15 <sup>a</sup>
	-	+	170±17	171±25 <sup>a</sup>	170±28 <sup>a</sup>	163±28 <sup>a</sup>
	+	+	163±13	166±15 <sup>a</sup>	168±18 <sup>a</sup>	170±20 <sup>a</sup>
MAP/kPa	+	-	15.1±1.7	15.3±2.0 <sup>a</sup>	15.2±2.0 <sup>a</sup>	15.3±2.5 <sup>a</sup>
	+	-	15.7±2.7	15.9±2.5 <sup>a</sup>	15.7±2.8 <sup>a</sup>	14.9±3.2 <sup>a</sup>
	-	+	14.9±2.7	11.9±2.9 <sup>c</sup>	11.9±2.9 <sup>c</sup>	11.5±2.7 <sup>c</sup>
	+	+	14.7±1.7	12.1±1.7 <sup>c</sup>	12.0±2.0 <sup>c</sup>	12.1±2.1 <sup>c</sup>
LVSP/kPa	+	-	14.7±3.5	14.8±2.1 <sup>a</sup>	14.3±2.5 <sup>a</sup>	14.1±2.4 <sup>a</sup>
	+	-	14.3±3.2	14.1±3.3 <sup>a</sup>	14.5±3.2 <sup>a</sup>	14.0±3.7 <sup>a</sup>
	-	+	14.0±3.5	14.3±3.1 <sup>a</sup>	13.9±2.7 <sup>a</sup>	13.7±2.8 <sup>a</sup>
	+	+	14.0±3.3	14.1±2.5 <sup>a</sup>	13.9±2.7 <sup>a</sup>	13.9±3.1 <sup>a</sup>
LVEDP/kPa	+	-	1.1±0.2	1.2±0.2 <sup>a</sup>	1.1±0.3 <sup>a</sup>	1.2±0.2 <sup>a</sup>
	+	-	1.2±0.2	1.1±0.4 <sup>a</sup>	1.2±0.2 <sup>a</sup>	1.2±0.2 <sup>a</sup>
	-	+	1.2±0.2	1.0±0.2 <sup>a</sup>	1.0±0.2 <sup>a</sup>	1.0±0.2 <sup>a</sup>
	+	+	1.1±0.2	1.0±0.2 <sup>a</sup>	1.0±0.2 <sup>a</sup>	1.0±0.2 <sup>a</sup>
$dp/dt_{max}$ , kPa·s <sup>-1</sup>	+	-	391±72	396±58 <sup>a</sup>	381±47 <sup>a</sup>	376±58 <sup>a</sup>
	+	-	373±70	386±75 <sup>a</sup>	375±73 <sup>a</sup>	369±81 <sup>a</sup>
	-	+	370±79	374±88 <sup>a</sup>	359±77 <sup>a</sup>	356±93 <sup>a</sup>
	+	+	348±66	352±75 <sup>a</sup>	343±68 <sup>a</sup>	343±71 <sup>a</sup>
CI/L·min <sup>-1</sup> ·m <sup>-2</sup>	+	-	2.7±0.6	2.7±0.9 <sup>a</sup>	2.8±1.0 <sup>a</sup>	2.6±0.7 <sup>a</sup>
	+	-	2.5±0.8	2.5±0.9 <sup>a</sup>	2.5±0.9 <sup>a</sup>	2.4±0.8 <sup>a</sup>
	-	+	2.2±0.7	2.3±0.8 <sup>a</sup>	2.3±0.8 <sup>a</sup>	2.2±0.7 <sup>a</sup>
	+	+	2.0±0.8	2.2±0.8 <sup>a</sup>	2.3±0.8 <sup>a</sup>	2.0±0.9 <sup>a</sup>
TTI/kPa·s·min <sup>-1</sup>	+	-	368±79	382±92 <sup>a</sup>	383±79 <sup>a</sup>	391±76 <sup>a</sup>
	-	-	441±95	438±92 <sup>a</sup>	435±94 <sup>a</sup>	399±91 <sup>a</sup>
	-	+	381±76	304±65 <sup>b</sup>	302±57 <sup>b</sup>	280±86 <sup>b</sup>
	+	+	359±56	302±33 <sup>b</sup>	302±55 <sup>b</sup>	309±37 <sup>b</sup>
LVWI/kPa·s·min <sup>-1</sup>	+	-	3.8±0.5	4.0±0.5 <sup>a</sup>	4.0±0.4 <sup>a</sup>	3.9±0.4 <sup>a</sup>
	+	-	3.8±0.4	3.7±0.4 <sup>a</sup>	3.7±0.4 <sup>a</sup>	3.4±0.6 <sup>a</sup>
	-	+	3.1±0.4	2.6±0.4 <sup>b</sup>	2.5±0.4 <sup>b</sup>	2.4±0.6 <sup>b</sup>
	+	+	2.8±0.4	2.5±0.3 <sup>b</sup>	2.5±0.2 <sup>b</sup>	2.3±0.2 <sup>b</sup>
FBF/mL·min <sup>-1</sup>	+	-	37.9±5.3	37.5±5.7 <sup>a</sup>	38.1±7.0 <sup>a</sup>	39.1±7.9 <sup>a</sup>
	+	-	38.0±6.2	38.2±6.6 <sup>a</sup>	40.2±9.0 <sup>a</sup>	41.2±11.5 <sup>a</sup>
	-	+	38.1±10.2	47.6±7.6 <sup>c</sup>	47.4±9.6 <sup>c</sup>	47.0±8.1 <sup>c</sup>
	+	+	39.9±9.1	49.0±8.7 <sup>c</sup>	50.1±9.1 <sup>c</sup>	50.0±6.8 <sup>c</sup>
TPVR·10 <sup>-2</sup> /dyn·s·cm <sup>-5</sup>	+	-	41.3±9.1	41.3±9.3 <sup>a</sup>	40.5±9.2 <sup>a</sup>	42.8±8.9 <sup>a</sup>
	+	-	45.9±10.5	47.2±9.8 <sup>a</sup>	46.6±10.5 <sup>a</sup>	45.1±10.1 <sup>a</sup>
	-	+	50.3±9.8	37.6±9.9 <sup>c</sup>	38.2±8.9 <sup>c</sup>	39.3±9.7 <sup>c</sup>
	+	+	53.3±7.9	40.7±7.7 <sup>c</sup>	39.0±9.7 <sup>c</sup>	39.6±8.9 <sup>c</sup>

$\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 并用与 Nif 单用的作用相似, 亦可使药后 5, 15, 30 min 的 TTI 和 LVWI 明显降低 ( $P < 0.05$ ), CI 稍增加, 但无显著性差异 ( $P > 0.05$ ). LVSP,  $dp/dt_{\text{max}}$ , LVEDP, HR 均无明显变化 ( $P > 0.05$ ). 20%乙醇对上述指标均无明显影响 ( $P > 0.05$ ).

**对平均动脉压(MAP), 股动脉血流量(FBF)和总外周血管阻力(TPVR)的影响** Asp 5, 10  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  iv 后, 5, 15, 30 min 的 MAP, FBF 和 TPVR 均无明显变化 ( $P > 0.05$ ). Nif 15  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  iv 后 5, 15, 30 min 的 MAP, TPVR 显著下降 ( $P < 0.01$ ), FBF 明显增加 ( $P < 0.01$ ). Asp 与 Nif 并用对 MAP, FBF, TPVR 的影响与 Nif 单用相似, 5, 15, 30 min 的 MAP, TPVR 亦显著下降 ( $P < 0.01$ ), FBF 明显增加, 与药前比较均有非常显著性差异 ( $P < 0.01$ ) (Tab 1). 20%乙醇对 MAP, FBF 和 TPVR 均无明显影响 ( $P > 0.05$ ).

**DISCUSSION**

本文结果证实 Asp 5, 10  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  iv 对麻醉犬血液动力学各项指标均无明显影响, 提示相当于人预防 AMI 最佳剂量的 Asp<sup>(4)</sup>无血液动力学作用, 这可能是 Asp 预防 AMI 疗效不够理想的原因之一. Nif 15  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  iv 对 HR 和反映心肌收缩功能的 LVSP,  $dp/dt_{\text{max}}$ , LVEDP 等均无明显影响, 但可明显降低 MAP, TPVR 和增加 FBF, 与文献报道 Nif 对心血管作用的结果<sup>(5,6)</sup>相一致. Nif 可明显降低反映心脏作功和耗氧的 LVWI 和

TTI, 表明 Nif 通过其扩张外周血管降低后负荷作用, 使心肌在减少氧和能量消耗的情况下, 提高心脏效率, 增加心输出量是极为有利的. Asp 与 Nif 并用对麻醉犬血液动力学的作用与 Nif 单用结果相似, 表明两药并用时, Asp 不仅不影响 Nif 改善心血管功能的作用, 同时又可增强在抗血小板聚集和抗血栓形成, 改善血液流变性等方面的效应<sup>(1,2)</sup>, 从而为两药合用提高防治 AMI 和其它血栓栓塞性疾病的疗效, 进一步提供了实验依据.

**REFERENCES**

- 1 Dong ED, Shi S. Effects of combination of aspirin and nifedipine on platelet aggregation and thrombogenesis. *Chin J Cardiol* 1990; **18**: 301-3.
- 2 宋益民, 李增博, 石山. 阿司匹林, 硝苯吡啶及两者并用对兔血液流变性的影响. *心肺血管学报* 1991; **10**: 303-7.
- 3 Chen X, Huang QX, Zou TJ, Dai HY. Studies of *citrus aurantium* and its hypertensive ingredients on the cardiac functions and hemodynamics in comparison with dopamine and dobutamine. *Acta Pharm Sin* 1980; **15**: 71-7.
- 4 Fuster V, Cohen M, Chesebro JH. Usefulness of aspirin for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1988; **61**: 637-40.
- 5 Hamm CW, Opie LH. Protection of infarcting myocardium by slow channel inhibitors. Comparative effects of verapamil, nifedipine, and diltiazem in the coronary-ligated, isolated working rat heart. *Circ Res* 1983; **52** Suppl 1: 1-129-1-138.
- 6 Gross GJ, Warltier DC, Hardman HF. Comparative effects of FR 34235, a new slow channel calcium blocker, and nifedipine on hemodynamics and myocardial oxygen consumption in the anesthetized dog. *Gen Pharmacol* 1983; **14**: 677-80.

**Corrigendum**

This Acta 1995 Sep; **16** (5): 441. In the chemical structure of artesunate, the  $-\text{CH}_2-$  should be  $-\text{C}_2\text{H}_4-$ .