

到 Ani 和 Ver 对 CaCl_2 、KCl 引起主动脉条收缩均有拮抗, 说明它们对 PDC 的抑制, 但 Ani 作用较弱且对 ROC 影响也小. 在 ASMC 培养中, Ca^{2+} 能刺激 ASMC 增殖. Ani 对有 Ca^{2+} 时 ASMC 增殖表现抑制作用. 对无 Ca^{2+} 时 ASMC 增殖, Ani 的抑制程度轻, 说明 Ani 对 ASMC 的作用与细胞外 Ca^{2+} 浓度有密切关系.

因此 Ani 拮抗 Ca^{2+} 可降低血管平滑肌的收缩力或张力和抑制血管平滑肌细胞增殖. 由于血管平滑肌细胞增殖是动脉粥样硬化和引起动脉管腔狭窄的关键因素⁽⁸⁾. Ani 的上述作用, 对于疏通与改善血液循环治疗心血管出现的病理变化是有利的. 虽然 Ani 拮抗 Ca^{2+} 所用的剂量较大, 但临床应用有时可达到这样剂量 ($1-3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)⁽¹⁾, 这可能也是 Ani 抗休克、解除血管痉挛、改善微循环和抗心律失常作用⁽⁹⁾的机制之一.

REFERENCES

1 Yang GD, Yao XM. New concept of henbane drugs in

the treatment of septic shock. *Chin J Critical Care Med* 1984; 4 : 32-7.

2 Chen JM, Zhang JF, Mu LQ, Qin W. Effect of anisodamine on left ventricular function and blood vessel. *Acta Acad Med Xuzhou* 1984; 4 : 29-31.
 3 Tang CS, Yang XH, Wang X, Zhao Q, Su JY. Calcium antagonist effect of anisodamine (654-2). *J Beijing Med Coll* 1985; 17 : 165-8.
 4 Campbell JC, Campbell GR, Ross R. The smooth muscle cell in culture. *Physiol Rev* 1979; 59 : 1-51.
 5 Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival. *J Immunol Methods* 1983; 65 : 55-63.
 6 Brockaert A, Godfraind T. A comparison of the inhibitory effect of cinnarizine and paraverine on the noradrenaline and calcium evoked contraction of isolated rabbit aorta and mesenteric arteries. *Eur J Pharmacol* 1979; 53 : 281-8.
 7 Hof RP, Vuorela HJ. Assessing calcium antagonism on vascular smooth muscle: a comparison of three methods. *J Pharmacol Methods* 1983; 9 : 41-52.
 8 Schwartz SM, Ross R. Cellular proliferation in atherosclerosis and hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 1984; 26 : 355-72.
 9 Chen JM, Gu SL. Antiarrhythmic effect of anisodamine. *Acta Pharm Sin* 1988; 23 : 857-9.

BIBLID: ISSN 0253-9756 中国药理学报 Acta Pharmacologica Sinica 1992 Sep; 13 (5) : 448-451

448-451

阿替洛尔和尼群地平单用或合用对三种高血压模型大鼠的降压作用

缪朝玉、朱铨英、杨友才、苏定冯 (第二军医大学药理学教研室, 上海 200433, 中国)

R 969.4

Antihypertensive effects of atenolol and nitrendipine alone or in combination on three hypertensive models of rats

MIAO Chao-Yu, ZHU Quan-Ying, YANG You-Cai, SU Ding-Feng
 (Department of Pharmacology, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

ABSTRACT The antihypertensive effects of

atenolol (Ate) or nitrendipine (Nit) alone or in combination (Ate+Nit) were studied in conscious experimental hypertensive rats. The hypotensive effects of single ig of Ate 20+Nit 10 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ were rapid and persistent in spontaneously hypertensive rats (SHR). In renovascular hypertensive rats (RVHR) and DOCA-salt hypertensive rats (DHR), Ate+Nit (6+3, 20+10, 60+30 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) given ig once a day for 10 d reduced the blood pressure in a dose-dependent manner. But Ate 20 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ or Nit 10 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ alone given ig once a day for 10 d caused no obvious reduction in blood pressure in RVHR.

Received 1991-07-09

Accepted 1992-04-21

DHR, and SHR. $q=1.32$. These results revealed that the synergy is present in the antihypertensive action of Ate+Nit.

KEY WORDS atenolol; nitrendipine; drug combinations; hypertension; blood pressure; heart rate

摘要 Ate+Nit 20+10 mg·kg⁻¹ 单次 ig 的降压发生快且持久。Ate+Nit 6+3, 20+10 和 60+30 mg·kg⁻¹ ig, qd×10 d 对 RVHR 和 DHR 的降压作用呈量—效关系, d 10 的平均降压分别为 2.6, 2.7, 3.8 kPa (RVHR) 和 -0.4, 2.6, 4.2 kPa (DHR)。但单用 Ate 20, Nit 10 mg·kg⁻¹ ig, qd×10 d 对 RVHR, DHR, SHR 无降压作用。Ate 20, Nit 10 和 Ate 20+Nit 10 mg·kg⁻¹ 的 q 值试验得 $q=1.32$, 说明 Ate 与 Nit 合用后降压作用协同。

关键词 阿替洛尔; 尼群地平; 合并用药; 高血压; 血压; 心率

钙拮抗剂和 β 受体阻滞剂合用治疗人高血压病已有很多报道, 认为具有选择性松弛血管作用的尼非地平类钙拮抗剂与 β 受体阻滞剂合用比较合理, 可以增强疗效和减少不良反应^(1,2), 但这方面的动物实验未见文献报道。我们选用了尼群地平(nitrendipine, Nit), 它对血管的松弛作用较心肌大 10 倍, 并选用了选择性 β_1 受体阻滞剂阿替洛尔(atenolol, Ate), 研究了两药单用和合用对三种高血压大鼠模型的降压作用。

MATERIALS AND METHODS

药品及配制 Ate 由上海第二制药厂生产; Nit 由南京制药厂生产; 药品用 0.8% 羧甲基纤维素钠(CMC)配成混悬液多次 ig, 或用 80% 的聚乙二醇 400(PEG)溶解配成溶液单次 ig。

高血压大鼠模型的制备

1 肾血管性高血压大鼠(RVHR)⁽³⁾ Sprague-Dawley 大鼠, 170±s 10 g, ♀♂ 不拘, 在安定 5 mg·kg⁻¹ 和氯胺酮 50 mg·kg⁻¹ ip 麻醉下, 腹部正中切口, 将银夹子(0.2 mm slit)置于左肾动脉上。术后 3 d 大部分大鼠血压升高, 收缩压 20.0—21.3 kPa。

4—5 wk 后 70% 大鼠高血压稳定, 收缩压 >21.3 kPa, 可作药物试验。

2 去氧醋酸皮质酮盐性(DOCA-salt)高血压大鼠(DHR)⁽⁴⁾ Sprague-Dawley 大鼠, 120±10 g, ♀♂ 不拘, 在安定 5 mg·kg⁻¹ 和氯胺酮 50 mg·kg⁻¹ ip 麻醉下, 腹部正中切口行左肾切除。术后大鼠 sc DOCA 50 mg·kg⁻¹, qd, 每周给药 5 d, 共 5 wk, 同时饮 1% NaCl 溶液, 停止给药后改饮普通水。给药 1 wk 后约 50% 大鼠血压升高, 给药 5 wk 停药后 70% 大鼠形成持久性高血压, 收缩压 >21.3 kPa 者用作实验。

3 自发性高血压大鼠(SHR) 我室动物房提供, 14—18 wk 龄, 220±40 g, 多次给药降压试验时♀♂各半, 单次给药试验时用♀SHR。

降压试验

1 Ate+Nit 单次 ig 对清醒自由活动的 SHR 的降压作用 SHR, ♀, 在安定 5 mg·kg⁻¹ 和氯胺酮 50 mg·kg⁻¹ ip 麻醉下, 用 PE₁₀ 导管作股动脉插管, 导管的一端经皮下由颈项部引出, 固定。24 h 后将大鼠置于有机玻璃圆笼内, 导管经转动装置和灌注三通管连于压力换能器, 转动装置保证大鼠在笼内自由活动不影响血压记录, 灌注三通管连接一恒速推注泵(WZ-50, 浙江医科大学实验仪器厂)以 0.2 ml·h⁻¹ 的速度向动脉导管内推注肝素化等渗葡萄糖溶液防止凝血。适应 4 h 后开始实验, 先将压力换能器接上二道生理记录仪(LMS-2B, 成都仪器厂), 记录给药前的血压和心率, 再用 Ate 20+Nit 10 mg·kg⁻¹ 或 PEG 溶剂 ig, 记录 ig 后 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 20, 22, 24 h 的血压和心率。

2 高血压大鼠多次 ig 给药的降压作用 在大鼠血压心率仪上(MRS-III, 上海市高血压病研究所)用尾套法间接测定血压和心率, 室温 20—22℃, 大鼠在 37℃ 孵箱中加温 15 min 后测定大鼠尾中动脉的收缩压和脉搏(作为心率), 测定 3 次, 取 \bar{x} 作为大鼠的收缩压和心率。上述三种高血压大鼠用 Ate, Nit 和 Ate+Nit 或 0.8% CMC 溶剂 ig, 每隔 24 h 一次, 共 10 d, 分别测定给药前、后 d 1, 3, 5, 7, 9, 10 的收缩压和心率(为每次给药后 24 h 的值), 停药后继续测压直至血压恢复到给药前水平。

3 *q* 值试验 与文献(5)作者金正均教授商讨, 用以下改进后的 *q* 值试验方法: 选 SHR^o, 收缩压在 22.6-30.6 kPa 之间者, 分 Ate 20, Nit 10 和 Ate 20+Nit 10 mg · kg⁻¹ 三组. 给药后 6 h 降压 > 3.2 kPa 者为有效降压, < 2.5 kPa 者为无效降压, 降压在 2.6-3.1 kPa 之间的大鼠予以剔除. *q* 值由下式求得

$$q = p_{Ate+Nit} / (p_{Ate} + p_{Nit} - p_{Ate} \cdot p_{Nit}) \quad (1)$$

式中 *p*_{Ate}, *p*_{Nit}, *p*_{Ate+Nit} 分别为 Ate 组, Nit 组和 Ate+Nit 组有效降压大鼠数占总大鼠数的%. 如 *q* < 0.85, 说明两药合用后产生拮抗作用, 如 *q* > 1.15, 则两药合用后产生协同作用.

数据处理 测定数据为 $\bar{x} \pm s$, 用配对 *t* 检验进行自身的显著性检验.

RESULTS AND DISCUSSION

Ate+Nit 单次 ig 降压的时-效关系

Ate+Nit 20+10 mg · kg⁻¹ 单次 ig 产生非常显著的降压作用(Tab 1). 降压作用发生快, ig 后 15 min (0.25 h) 收缩压下降 8.7 kPa, 舒张压下降 8.0 kPa. 降压作用持久, 舒张压在给药后 22 h 仍维持在显著减低水平. Ate 20+Nit 10 mg · kg⁻¹ 有轻微的减慢心率的作

用, 给药后 1, 6, 10 h 有显著减慢, 分别从给药前的 330 ± 33 减到 274 ± 28, 292 ± 26, 291 ± 24 bpm. 溶剂对照无降压和减慢心率的作用.

Ate+Nit 多次 ig 降压的量-效关系 在 RVHR 和 DHR 上分别比较 Ate+Nit 小剂量 (6+3 mg · kg⁻¹), 中剂量 (20+10 mg · kg⁻¹) 和大剂量 (60+30 mg · kg⁻¹) 连续 ig 10 d 的降压效应 (Tab 2). 发现溶剂对照对血压无明显作用, 小剂量组几乎无降压作用, 只在 RVHR 上 d 10 有显著意义, 平均降压为 2.6 kPa. 中剂量组和大剂量组都有非常显著的降压作用, 且有明显的剂量-效应关系, 平均降压分别为 2.7, 3.8 kPa (RVHR) 和 2.6, 4.2 kPa (DHR). 小剂量组停药后 d 1 血压恢复到给药前水平, 中剂量组和大剂量组分别在停药后 d 3 和 d 7 血压恢复到给药前水平. Ate+Nit 小剂量和中剂量对心率无明显影响, 大剂量给药后 d 7, 9, 10 可减慢心率 (*P* < 0.05), 停药后心率即恢复.

Ate+Nit 与单药 Ate, Nit 降压效应的比较 单用 Ate, Nit 和合用 Ate+Nit 多次 ig

Tab 1. Effects of single ig of atenolol 20 mg · kg⁻¹ and nitrendipine 10 mg · kg⁻¹ on systolic blood pressure and diastolic blood pressure in conscious unstrained spontaneously hypertensive rats. PEG: polyethyleneglycol 400. $\bar{x} \pm s$. * *P* > 0.05, ** *P* < 0.05, *** *P* < 0.01 vs 0 h.

Time / h	Systolic blood pressure / kPa		Diastolic blood pressure / kPa	
	PEG (n = 5)	Ate + Nit (n = 8)	PEG (n = 5)	Ate + Nit (n = 8)
0	29.4 ± 2.7	27.9 ± 2.1	21.1 ± 2.2	19.8 ± 2.2
0.25	30.0 ± 3.9*	19.2 ± 1.8***	21.1 ± 1.9*	11.8 ± 1.5***
0.5	30.0 ± 2.0*	19.6 ± 2.1***	22.4 ± 1.1*	12.2 ± 2.1***
1	30.6 ± 2.9*	20.4 ± 1.8**	22.8 ± 1.6*	12.9 ± 1.8***
2	32.4 ± 3.2**	21.1 ± 2.0**	22.6 ± 2.4*	13.2 ± 2.3***
4	31.1 ± 4.4*	22.5 ± 1.6**	21.2 ± 3.0*	14.5 ± 1.6***
6	31.7 ± 4.7*	22.6 ± 2.4**	21.4 ± 2.8*	14.3 ± 1.9***
8	31.3 ± 4.9*	23.5 ± 2.9*	21.0 ± 3.8*	14.5 ± 2.4***
10	31.0 ± 4.3*	22.8 ± 2.8**	21.4 ± 4.2*	14.2 ± 2.4***
20	31.1 ± 4.1*	25.2 ± 2.6*	20.0 ± 4.2*	16.8 ± 2.8***
22	29.8 ± 4.4*	27.7 ± 1.8*	19.5 ± 4.5*	17.7 ± 2.1**
24	31.1 ± 4.5*	28.0 ± 2.6*	19.7 ± 4.4*	17.8 ± 3.2*

Tab 2. Systolic blood pressure (kPa) after Ate + Nit given ig qd × 10 d to conscious renovascular hypertensive rats and DOCA-salt hypertensive rats. CMC: carboxymethyl cellulose. $\bar{x} \pm s$. * $P > 0.05$, ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$ vs pretreatment.

n	Pretreatment	d 1	d 3	d 5	d 7	d 9	d 10
Renovascular hypertensive rats							
CMC							
6	25.0 ± 3.3	25.1 ± 3.5*	25.9 ± 3.7*	25.7 ± 3.9*	24.3 ± 3.5*	24.8 ± 3.6*	25.9 ± 4.8*
Ate + Nit 6 + 3 mg · kg ⁻¹							
7	26.1 ± 2.9	25.9 ± 4.0*	25.3 ± 4.0*	25.1 ± 3.7*	24.9 ± 6.1*	25.3 ± 3.5*	23.5 ± 4.5*
20 + 10 mg · kg ⁻¹							
6	25.1 ± 2.7	24.1 ± 3.7*	23.2 ± 1.7*	22.1 ± 2.7***	23.2 ± 2.8**	22.1 ± 3.3**	22.4 ± 2.9**
60 + 30 mg · kg ⁻¹							
8	25.9 ± 3.6	21.9 ± 2.9***	21.1 ± 2.0***	21.6 ± 1.7***	21.4 ± 1.9***	22.7 ± 3.3**	22.1 ± 1.7***
DOCA-salt hypertensive rats							
CMC							
9	24.8 ± 2.0	24.6 ± 3.1*	24.8 ± 2.7*	25.1 ± 2.9*	24.8 ± 2.9*	25.6 ± 2.9*	25.1 ± 3.7*
Ate + Nit 6 + 3 mg · kg ⁻¹							
6	22.7 ± 1.3	23.5 ± 1.7*	21.6 ± 2.4*	23.3 ± 2.7*	21.3 ± 1.1*	22.4 ± 2.1*	23.0 ± 2.8*
20 + 10 mg · kg ⁻¹							
8	24.3 ± 1.6	23.2 ± 1.5*	21.3 ± 2.4***	21.1 ± 1.3***	22.1 ± 1.2***	21.1 ± 1.9**	21.7 ± 1.9**
60 + 30 mg · kg ⁻¹							
10	25.1 ± 2.3	22.5 ± 2.2***	20.3 ± 1.7**	20.5 ± 0.8***	20.3 ± 2.1***	21.1 ± 2.1***	20.9 ± 2.5***

对三种高血压大鼠收缩压和心率的影响的结果显示, 单药 Ate 20 mg · kg⁻¹, Nit 10 mg · kg⁻¹ ig, qd × 10 d 无降压作用; 而合用 Ate+Nit 却有明显的降压作用. Tab 2 中列出了 Ate 20+Nit 10 mg · kg⁻¹ ig, qd × 10 d 对 RVHR 和 DHR 的降压作用. Ate 20+Nit 10 mg · kg⁻¹ ig, qd × 10 d 对 SHR 的降压作用分别从给药前的 27.3 ± 2.4 kPa (n=8) 降至给药后 d 1 的 25.9 ± 1.9 (P>0.05), d 3 的 24.0 ± 2.3 (P<0.01), d 5 的 26.5 ± 2.5 (P>0.05), d 7 的 24.8 ± 1.6 (P<0.01), d 9 的 23.8 ± 2.2 (P<0.05), 和 d 10 的 24.9 ± 1.5 (P<0.05). d 5 的降压作用不显著是因为其中的一只 SHR 血压比给药前高出 3.7 kPa. Ate 20 mg · kg⁻¹, Nit 10 mg · kg⁻¹ 和 Ate 20+Nit 10 mg · kg⁻¹ ig, qd × 10 d 对心率影响不显著. 偶尔(Ate 20 mg · kg⁻¹ 对 SHR 的 d 1, 3) 有显著减低, 分别从给药前的 450 ± 38 减至 428 ± 28 (P<0.05), 418 ± 22 (P<0.05) bpm. Ate 20 mg · kg⁻¹, Nit 10 mg · kg⁻¹ 和 Ate 20+Nit 10 mg · kg⁻¹ 单次 ig 的 q 值试验表明, Ate 组中 10 只 SHR 有 2 只是有效降压, 故

P_{Ate} = 2 / 10, Nit 组中 10 只 SHR 有 6 只是有效降压, 故 P_{Nit} = 6 / 10, Ate+Nit 组中 10 只 SHR 有 9 只是有效降压, 故 P_{Ate+Nit} = 9 / 10, 代入(1)式计算得 q = 1.32. 此值大于 1.15, 说明 Ate 与 Nit 合用后有协同降压作用.

REFERENCES

- Dahlof B, Eggertsen R, Hansson L. Calcium antagonists combined with β-blockers or ACE inhibitors in the treatment of hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 12 Suppl 6 : S104-8.
- De Divittis O, Petitto M, Di Somma S, Galderisi M, Villari B, Santomauro M, et al. Nitrendipine and atenolol: comparison and combination in the treatment of arterial hypertension. *Arzneimittelforschung* 1985; 35 : 727-9.
- Nabata H, Aono J, Ishizuka N, Sakai K. Antihypertensive effects of a novel phenylpiperazine derivative, SGB-1534, on several hypertensive models of rats. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1985; 277 : 104-18.
- Oupka NA, Tonolo G, Brown WB, Robertson JIS. Effect of nitrendipine on blood pressure, plasma renin, and exchangeable sodium in DOCA-salt hypertension in the rat. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10 Suppl 10 : S140-2.
- Jin ZJ. Addition in drug combination. *Acta Pharmacol Sin* 1980; 1 : 70-6.