

HL. *et al.* Effects of mebendazole on glucose uptake of *Echinococcus granulosus* cysts. *Acta Pharmacol Sin* 1992; 13 : 473-7.

3 Xiao SH, Feug JJ, Guo HF, Jiao PY, Yao MY, Chai JJ. Effects of mebendazole on glucose, glycogen, lactic acid and lactate dehydrogenase in *Echinococcus granulosus* cyst wall. *Acta Pharmacol Sin* 1993; 14 . In press.

4 Baue JD, Ackermann PG, Toro CA. *Clinical laboratory methods*. 1st ed. St Louis: Mosby Company, 1974 : 490-3.

5 Muszbek L, Szabo T, Fesus L. A highly sensitive method for the measurement of ATPase activity. *Anal Biochem* 1977; 77 : 286-8.

6 Ye YX, Bi XF, Zheng YJ, Yang HF. Mode of inhibitoroy action of gossypol on Na⁺, K⁺-ATPase *in vitro*. *Acta Pharmacol Sin* 1986; 7 : 265-8.

7 Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem* 1976; 72 : 248-51.

8 Nimmo-Smith RH, Standen OD. Phosphomonoesterases of *Schistosoma mansoni*. *Exp Parasitol* 1963; 13 : 305-22.

9 Schwartzm A, Lindenmayer GE, Allen JC. The sodium-potassium adenosine triphosphatase: pharmacological, physiological and biochemical aspects. *Pharmacol Rev* 1975; 27 : 3-134.

10 You JQ, Xiao SH, Jiao PY, Guo HF, Chai JJ, Zhang WL. Effects of mebendazole, albendazole and praziquantel on mice infected with secondary cysts of *Echinococcus granulosus*. *Endemic Dis Bull* 1989; 4 (4) 16-9.

甲苯达唑、阿苯达唑和吡喹酮对小鼠细粒棘球蚴碱性磷酸酶、酸性磷酸酶和 ATP 酶的影响

冯建军、肖树华、郭惠芳、任 岚、焦佩英、姚民一 (中国预防医学科学院寄生虫病研究所, 世界卫生组织疟疾血吸虫病和丝虫病合作中心, 上海 200025, 中国) 柴君杰 (新疆地方病防治研究所, 乌鲁木齐 830002, 中国)

提要 感染细粒棘球蚴原头节 12-14 个月的小鼠 1g 甲苯达唑(Meb), 阿苯达唑(Alb)或吡喹酮(Pra)各 25-50, 300 或 500 mg · kg⁻¹ × 7-14 d 时, 各组囊壁 ACP 活性均明显降低; Pra 组囊壁 AKP 活性明显升高, Meb 和 Alb 组的则否; Meb 和 Alb 明显抑制囊壁 3 种 ATPase 活性, 但后者逊于前者, Pra 对 ATPase 则无作用。

关键词 棘球属; 甲苯达唑; 阿苯达唑; 吡喹酮; 酸性磷酸酶类; 碱性磷酸酶类; 腺苷三磷酸酶类

92, 13(6)
 501-504 药物剂量效应 TDRR 回归分析 (1)

BIBLID: ISSN 0253-9756 中国药理学报 Acta Pharmacologica Sinica 1992 Nov; 13 (6) . 501-504

药物升降压作用的时反应量-效关系分析¹

R 972.48

汪萌芽、郑建全、王邦安 (皖南医学院, 细胞电生理研究室, 芜湖 241001, 中国)

Timed dose-response relationship analysis of pressor and hypotensive action of drugs¹

ABSTRACT The graded and timed dose-response relationship (TDRR) of pressor and hypotensive action by iv norepinephrine (NE) and sodium nitroprusside (SNP) respectively were studied in 13 ♀ rabbits. The arterial blood pressure was dose-dependently raised by NE 0.98 - 125 μg · kg⁻¹ and lowered by SNP 7.81 - 500 μg · kg⁻¹ (*F* test, *P* < 0.01). The comparisons between dose groups showed that the latency and duration of both NE and SNP action were dose-dependent (*P* < 0.01).

WANG Meng-Ya, ZHENG Jian-Quan, WANG Bang-An (Cell Electrophysiology Lab, Wannan Medical College, Wuhu 241001, China)

Received 1991-10-11 Accepted 1992-04-25
¹ Project supported by the Health Department of Anhui Province, № 75-8731.

and the data were nonlinear least-square fit to the hyperbolic 4-parameter model II (HFPM): $\hat{Y} = c^{+1} / (|\ln X - a|)^b + b$, weighting the square error inversely with the square of S_{y_i} . In duration data, the regression equation was $\hat{Y} = 462.9906 / (6.6924 - \ln X)^{0.9701} - 24.3335$ for NE and $\hat{Y} = 374935.1632 / (12.8573 - \ln X)^{1.9075} - 3.139$ for SNP action, while in latency, $\hat{Y} = 345.5548 / (\ln X + 7.8428)^{2.4056} + 3.9809$ and $\hat{Y} = 17.9595 / (\ln X - 0.4898)^{0.5763} + 1.4768$ for NE and SNP, respectively. Moreover, the positive correlation was found between the peak-reaching time or average rising rate of the drug actions and the dose groups ($P < 0.01$). The results proved that the hyperbolic type of TDRR existed in the pressor and hypotensive action by iv drugs, and the HFPM was the common mathematical model to fit different TDRR data.

KEY WORDS drug dose-response relationship; blood pressure; norepinephrine; nitroprusside; ferricyanides; regression analysis; mathematical computing

提要 本文观察了 iv 去甲肾上腺素 (0.98-125 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 或硝普钠 7.81-500 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$) 对兔血压的影响, 发现升降压作用的潜伏期、时程、达峰时间及平均上升速率呈剂量依赖性 ($P < 0.01$), 且潜伏期和时程与对数剂量符合双曲线型量-效曲线特征, 经四参数模型拟合成功, 表明 iv 药物的升降压作用存在双曲线型时反应量-效关系, 并可进行定量分析。

关键词 药物剂量效应关系; 血压; 去甲肾上腺素; 硝普钠; 高铁氰化物; 回归分析; 数学计算

药物作用时反应量-效关系 (timed dose-response relationship, TDRR) 的常见类型是双曲线型^[1], 这在多种药物的药理和毒理学研究中得到了证实^[2-4]。作者还证明 iv 去甲肾上腺素的升压作用也存在 TDRR^[5]。为了进一步证实 iv 给药的全身性作用存在 TDRR, 并分析其定量规律, 本文以去甲肾上腺素及硝普钠的升降压作用为例进行分析。

METHODS

重酒石酸去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE, 上海天卡药厂), 注射用硝普钠 (sodium nitroprusside, SNP, 北京制药工业研究所)。兔 13 只, $\bar{x} \pm s$ 、体重 $1.9 \pm 0.1 \text{ kg}$, 本院实验动物科提供。

血压测定 按前文方法^[5]进行兔颈总动脉血压描记和药物 iv。临用前将 NE 和 SNP 按 1 : 0.5 剂距分别用生理盐水和 5% 葡萄糖溶液配制成 8 和 7 种浓度, 使其 iv 0.5 ml 容量的最高剂量分别为 125 和 500 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$, SNP 避光保存。iv 0.5 ml 稀释液对照, 用药次序由低到高剂量, 每次用药后待血压恢复至用药前水平再次用药, iv 时间 1 s。血压变化以舒张压改变值为指标。

分析方法 观察结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示。药物作用各指标的剂量组间方差齐性检验用 χ^2 法, 剂量组间均数差异用 F 或 F' 检验。TDRR 数据用双曲线型四参数模型 II, 即 $\hat{Y} = c^{+1} / (|\ln X - a|)^b + b$ 进行加权非线性最小二乘法 (凯尼法) 拟合^[6], 权重系数用实验数据 SE 平方的倒数, 拟合结果用 F 或 F' 检验分析。

RESULTS

13 只兔的基础血压为 $13.2 \pm 2.0 / 9.0 \pm 1.5 \text{ kPa}$, iv 0.5 ml 生理盐水或 5% 葡萄糖液对血压无影响。

药物升降压作用及其量反应量-效关系

9 只兔 iv 不同剂量的 NE 均引起血压升高 (Fig 1), 大剂量 ($> 3.91 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$) 时出现双峰样反应^[5]。本文以 NE 的初始升压作用 (即第一峰) 幅度进行观察, 结果见 Tab 1。随机区组 F 检验结果剂量组间及兔间升压幅度差异均有显著性意义 ($P < 0.01$), 自然对数剂量与升压幅度直线回归分析结果截距 1.9587, 斜率 0.8996 ($P < 0.01$), 相关系数为 0.9965 ($P < 0.01$)。

在 4 只兔 iv 不同剂量 SNP 均引起血压降低, 但收缩压波动小, 以舒张压降低为主, 脉压差增大 (Fig 1)。对 SNP 剂量组的降压幅度数据 (Tab 1) 进行随机区组 F 检验, 结果



Fig 1. Effects of iv norepinephrine (NE) and sodium nitroprusside (SNP) $62.5 \mu\text{g kg}^{-1}$ on arterial blood pressure of rabbits. The control level of blood pressure was $13.2/8.4 \text{ kPa}$. Calibration: 9 s timebase for the first half of NE tracing, 36 s for the remaining tracings, 12 kPa for all the recordings.

$P < 0.01$. 且自然对数剂量与降压幅度直线回归分析: 截距 -0.4521 , 斜率 0.8027 ($P < 0.01$), 相关系数 0.9593 ($P < 0.01$).

时反应量-效关系分析 iv NE 和 SNP 升降压作用的潜伏期及时程是反映其作用发生快慢及持续久暂的 TDRR 指标^[1], 观察 NE 和 SNP iv 剂量与作用时程的关系资料见 Fig 2. 因 NE 升压作用时程剂量组间方差不齐 ($P < 0.05$), 对 NE 和 SNP 的作用时程数据均用 F 检验, 结果剂量组间差异均有非常显著性意义 ($P < 0.01$). NE 和 SNP 剂量与作用潜伏期关系数据见 Tab 1, 随机区组 F 检验表明

剂量组及兔间差异均有非常显著性意义 ($P < 0.01$). 结果证明 NE 和 SNP 升降作用的时程和潜伏期均存在剂量依赖性的 TDRR.

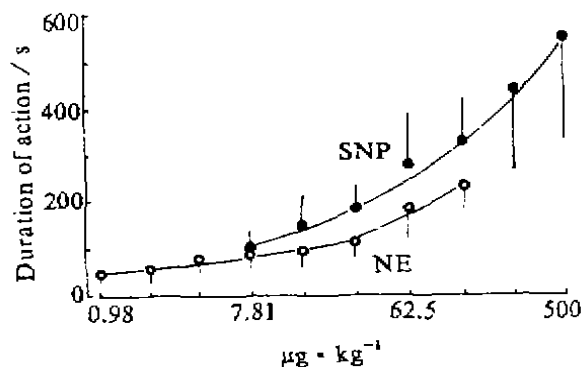


Fig 2. Durations of pressor and hypotensive actions by iv norepinephrine (NE, $n=9$) and sodium nitroprusside (SNP, $n=4$), respectively, in rabbits. $\bar{x} \pm s$. The regression equations: $\hat{Y} = 462.9906 / (6.6924 - \ln X)^{0.2701} - 24.3335$ for NE and $\hat{Y} = 374935.1632 / (12.8573 - \ln X)^{3.3975} - 3.1390$ for SNP. Significant differences between doses ($P < 0.01$).

用双曲线型四参数模型 II 对上述 TDRR 资料进行加权非线性最小二乘法拟合^[4], NE 和 SNP 升降压作用时程数据用 $\hat{Y} = c^{(1)} \cdot (a - \ln X)^b + b$ 进行拟合, 结果见 Fig 2. 拟合方程中 a 为剂量参数 (6.6924 和 12.8573), 是

Tab 1. Dose-response relation of iv norepinephrine (NE, $n=9$) and sodium nitroprusside (SNP, $n=4$) in rabbits. $\bar{x} \pm s$, F test, *** $P < 0.01$

Dose / $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	Amplitude / kPa		Latency / s		Peak-reaching time / s		Average rising rate / $\text{Pa} \cdot \text{s}^{-1}$	
	NE***	SNP***	NE***	SNP***	NE***	SNP***	NE***	SNP***
0.98	1.8 ± 0.8		6.4 ± 1.5		4.8 ± 2.0		489 ± 365	
1.95	2.5 ± 1.1		6.0 ± 1.4		5.5 ± 2.2		597 ± 463	
3.91	3.3 ± 1.4		5.7 ± 1.4		5.6 ± 2.7		746 ± 514	
7.81	3.9 ± 1.2	1.0 ± 0.3	5.4 ± 1.1	15.6 ± 8.4	6.1 ± 2.8	26.7 ± 9.1	770 ± 445	43 ± 21
15.62	4.5 ± 1.2	1.6 ± 0.9	5.1 ± 1.1	12.4 ± 4.8	7.1 ± 3.3	30.3 ± 10.4	749 ± 354	61 ± 36
31.25	5.3 ± 1.6	2.2 ± 0.8	5.0 ± 1.1	11.1 ± 3.7	6.6 ± 1.6	32.1 ± 9.2	864 ± 385	77 ± 34
62.50	5.5 ± 1.8	3.0 ± 0.7	4.8 ± 1.0	10.3 ± 3.6	7.7 ± 2.6	36.2 ± 9.1	762 ± 307	89 ± 37
125.00	6.2 ± 1.8	4.0 ± 1.4	4.8 ± 0.9	9.2 ± 3.0	8.2 ± 3.5	39.9 ± 7.0	844 ± 355	105 ± 71
250.00		4.2 ± 1.3		8.2 ± 2.7		43.5 ± 6.4		99 ± 35
500.00		4.0 ± 2.0		8.1 ± 1.8		46.5 ± 12.0		94 ± 53

升降压作用不再消失的理论临界剂量的自然对数值; b 为反应参数(-24.3335 和 -3.1390), 是理论最短作用时程; c 为曲度参数(22.5431 和 18.5152), 反映作用时程的可测范围, 即最短时程与 ∞ 间的范围, c 越大范围越大; s 为偏度参数(0.9701 和 3.3975), 反映曲线向横或纵轴偏离程度, 实际意义是剂量变化时作用时程变化的灵敏度, s 越大则越灵敏。

对 NE 和 SNP 作用潜伏期资料的拟合方程分别为:

$$\text{NE: } \hat{Y} = 345.5548 / (\ln X + 7.8428)^{2.4056} + 3.9808$$

$$\text{SNP: } \hat{Y} = 17.9595 / (\ln X - 0.4898)^{0.5783} + 1.4768$$

其中参数的意义与作用时程资料相似, 但反应是潜伏期, 如 a 参数(-7.8428 和 0.4898) 是升降压作用不出现的理论剂量之自然对数值。

药物作用时程数据的非线性拟合结果经 F 检验表明, 回归项和拟合适度均具有非常显著性意义($P < 0.01$), 加权估计误差的偏离性无显著性意义($P > 0.05$)。同样, 对潜伏期资料拟合结果进行 F 检验得到相同的结果, 且相关指数 R^2 分别为 0.9987 (NE) 和 0.9976 (SNP)。结果表明模型对数据的拟合合格。

药物作用平均上升速率的量-效关系 观察了 NE 初始升压作用及 SNP 降压作用的达峰时间及平均上升速率(作用幅度/达峰时间), 结果列于 Tab 1。随机区组 F 检验, 显示各样本间及剂量组间差异均具有非常显著性意义($P < 0.01$), 表明达峰时间及平均上升速率均有剂量依赖性正相关关系, 但平均上升速率在高剂量有下降趋势。

DISCUSSION

本研究发现 iv NE 和 SNP 的升降压作用之时程和潜伏期两项时间强度指标^[1]均符合双曲线型 TDRR 的曲线特征。时间强度的第三项指标即作用的平均上升速率(反映药效发展的快慢)也具剂量依赖性。结果在证实 iv 药物的全身性作用存在 TDRR 的同时, 也支持了广义量-效关系和 TDRR 概念^[1]的普遍性意义。

应用双曲线型四参数模型 II^[4]对 NE 和 SNP 作用时程及潜伏期 TDRR 资料的拟合成功, 不仅进一步证明了该模型的通用意义^[4], 也定量地用 TDRR 参数反映了药物作用的特征, 如作用时程中 SNP 的 a 值较 NE 大, 表明 SNP 可达到最长作用时程所需剂量较 NE 高, SNP 的 b 值也较 NE 高, 表明 SNP 作用时程较 NE 长, 而 SNP 的 s 值亦大于 NE, 表明剂量变化时 SNP 作用时程的改变较 NE 更明显。这些对药物评价及临床的最佳使用有一定指导意义。

由于 NE 和 SNP 作用平均上升速率随剂量提高而增快, 提示达峰时间的延长系作用幅度的升高程度大于平均上升速率的加快所致, 其达峰时间和剂量的关系与受体动力学药-靶关系中的历时性动态变化规律^[6]相悖, 不能归入双曲线型 TDRR 的 T 型^[1], 同时平均上升速率在大剂量有下降趋势, 表明平均上升速率可能在整体情况下受到血压调节系统(如减压反射)的负反馈性调制, 即负反馈作用使血压的波动速率限制在一定范围内, 这与颈动脉窦和主动脉弓压力感受器对搏动性和加速性压力变化更敏感的特性相吻合。当然, 寻找更确切灵敏的指标来反映该类药物作用发展速率并进行定量描述是值得研究的。

REFERENCES

- 1 Wang MY, Sun RY. Review on timed dose-response relationship. *Chin Pharmacol Bull* 1987; 3: 111-4.
- 2 Wang MY, Sun RY. An investigation on mathematical models for timed dose-response relationship of drugs. *Bull Sci Technol* 1986; 2(4): 33-4.
- 3 Sun RY, Wang MY. Review and prospect on mathematical toxicology. In: Chinese Pharmacological Society ed. *Advances in Pharmacology (1986)*. Beijing: The People's Medical Publishing House, 1987: 313-26.
- 4 Wang MY, Sun RY. Mathematical models for hyperbolic type of timed dose-response relationship of drugs. *Acta Pharmacol Sin* 1987; 8: 481-6.
- 5 Zheng JQ, Wang BA, Wang MY. Timed dose-response relationship of pressor action of norepinephrine in rabbits. *J Wunan Med Coll* 1992; 11(2): 83-6.
- 6 Sun RY. *Quantitative pharmacology*. 1st ed. Beijing: The People's Medical Publishing House, 1987: 419-23.