

硝苯地平贴片对自发性高血压大鼠血压的作用

胡梅 王香琴 (中国药科大学, 南京 210009)

摘要 以硝苯地平片(Ⅱ)为对照,研究了硝苯地平贴片(Ⅰ)对自发性高血压大鼠(SHR)的降压作用。结果表明:Ⅰ(40 mg/kg、20 mg/kg、10 mg/kg,皮肤给药)能显著降低SHR的收缩压(SBP)、舒张压(DBP)和平均动脉压(MAP),作用强度与剂量呈正相关。高剂量(40 mg/kg)皮肤给药60 min后,SBP、DBP、MAP分别降低14.80%、16.64%和15.99%,至240 min时,SBP、DBP、MAP分别降低了32.47%、41.29%和35.02%。中剂量(20 mg/kg)、低剂量(10 mg/kg)皮肤给药后亦有显著的降压作用,但降压幅度低于高剂量组。贴片对心率(HR)的影响比片剂组小,与给药前相比,贴片组动物HR在给药120 min后有显著降低($P < 0.05$, $P < 0.01$)。Ⅰ作用强度比Ⅱ(10 mg/kg,十二指肠给药)弱,但作用较为平稳。Ⅰ和Ⅱ用药后动物心电图P-P间期有不同程度延长外,无其它明显变化。

关键词 硝苯地平贴片 硝苯地平片 自发性高血压大鼠 降压作用

硝苯地平(Nifedipine,以下简称NFP)是典型的钙离子拮抗剂,在临床上主要用于各种类型高血压病的治疗,也用于预防和治疗冠心病、心绞痛、心肌梗塞后综合征等^[1,2]。由于本品口服给药后常有心悸、头痛、低血压、面部潮红、足踝水肿等副作用^[3~6],故国内外正积极开发其经皮给药制剂^[7]。作者曾报道了NFP贴片对麻醉大鼠血流动力学的影响^[8],本文则以NFP市售片剂(Ⅰ)为对照,研究了NFP贴片(Ⅰ)对自发性高血压大鼠(SHR)血压的作用,以期为临床合理使用该药提供理论依据。

1 实验材料

RM-6000型多导生理记录仪(日本);XDH-3型心电图机(上海医用电子仪器厂);硝苯地平片剂(西北第二合成药厂),批号94081218,10 mg/片,以1% CMC-Na配成混悬液供用;硝苯地平贴片(30 mg/贴, $3 \times 5 \text{ cm}^2$)及空白贴片(本校药剂学教研室提供);戊巴比妥钠(上海化学试剂厂进口分装);自发性高血压大鼠(SHR,上海市高血压研究所动物室提供)。

2 方法与结果

SHR 40只,雌雄兼用,体重 $200 \pm 18 \text{ g}$,随机分为5组,分别为硝苯地平贴片高剂量组(40 mg/

kg)、硝苯地平贴片中剂量组(20 mg/kg)、硝苯地平贴片低剂量组(10 mg/kg)、硝苯地平片剂组(10 mg/kg)和空白贴片组。除NFP片剂组外,其余各组均于给药前一天用剪刀剪去背部皮肤毛发,再涂以8%硫化钠淀粉浆脱毛。ip乌拉坦(1.0~1.2g/kg)麻醉,行气管插管术,常规手术分离出一侧颈总动脉并插入动脉导管(导管内充满0.1%的肝素—生理盐水),经TP-200T压力换能器,联RM-6000型多导生理记录仪,从仪器直接读取血压值,包括收缩压(SBP)、舒张压(DBP)和平均动脉压(MAP),由血压搏动信号触发AT-601G并直接读出心率(HR)。另由心电图机经皮下电极测取Ⅰ导联心电图。片剂组腹部手术,分离十二指肠备用。待各项指标稳定后,片剂组经十二指肠给药,贴片组经皮肤给药(根据大鼠体重按高、中、低剂量算出具体给药量,折算成相应贴片的面积贴敷于脱毛区,避光包扎)。各组数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,均数间采用t-检验,实验结果见表1。

3 讨论

从表1可见,硝苯地平片剂十二指肠给药后10 min,血压三项指标即立即下降,降压幅度分别为SBP 39.45%、DBP 36.17%和MAP 36.96%,在

1 胡梅,27岁。1996年毕业于中国药科大学药理专业,理学硕士,现为中国药科大学药理教研室助教。

表1 硝苯地平贴片对自发性高血压大鼠血压及心率的影响($\bar{X} \pm S$, $n=8$)

Indices	Dose (mg/kg)	Time(min)					
		0	10	30	60	120	240
SBP	II, 10	23.27 $\pm$ 1.15	14.09 $\pm$ 1.31***	13.41 $\pm$ 1.04***	12.71 $\pm$ 1.19***	12.09 $\pm$ 1.27***	10.92 $\pm$ 1.29***
	I, 40	23.44 $\pm$ 1.12	22.35 $\pm$ 1.51*	21.81 $\pm$ 1.27*	19.97 $\pm$ 1.76***	17.40 $\pm$ 2.05***	15.83 $\pm$ 1.63***
	I, 20	22.84 $\pm$ 1.16	22.17 $\pm$ 1.31*	21.57 $\pm$ 1.76*	20.48 $\pm$ 1.75**	17.68 $\pm$ 1.63***	16.20 $\pm$ 1.85***
	I, 10	23.32 $\pm$ 1.12	22.27 $\pm$ 1.09*	22.47 $\pm$ 0.96*	21.69 $\pm$ 1.29*	20.71 $\pm$ 1.48***	18.01 $\pm$ 1.25***
	Control	23.37 $\pm$ 1.13	23.21 $\pm$ 1.13	23.17 $\pm$ 1.40	22.89 $\pm$ 1.71	23.15 $\pm$ 1.52	22.16 $\pm$ 1.76
DBP	II, 10	17.25 $\pm$ 1.48	11.01 $\pm$ 1.24***	10.64 $\pm$ 1.29***	10.33 $\pm$ 1.21***	9.31 $\pm$ 1.85***	8.24 $\pm$ 1.51***
	I, 40	16.71 $\pm$ 1.45	15.67 $\pm$ 1.55*	15.31 $\pm$ 1.21*	13.93 $\pm$ 1.23**	11.28 $\pm$ 1.97***	9.81 $\pm$ 1.49***
	I, 20	16.47 $\pm$ 1.00	15.72 $\pm$ 0.77*	15.53 $\pm$ 0.84*	14.04 $\pm$ 1.25**	11.89 $\pm$ 1.41***	10.60 $\pm$ 1.27***
	I, 10	17.51 $\pm$ 1.33	15.76 $\pm$ 1.25*	15.95 $\pm$ 1.12*	15.12 $\pm$ 1.29*	14.23 $\pm$ 1.68*	12.19 $\pm$ 1.21***
	Control	16.32 $\pm$ 1.56	16.23 $\pm$ 1.52	16.16 $\pm$ 1.67	15.71 $\pm$ 1.71	15.75 $\pm$ 1.89	15.17 $\pm$ 20.00
MAP	II, 10	20.05 $\pm$ 0.84	12.64 $\pm$ 1.13***	12.07 $\pm$ 1.16***	11.55 $\pm$ 1.24***	10.51 $\pm$ 1.51***	9.44 $\pm$ 1.41***
	I, 40	19.76 $\pm$ 1.27	19.09 $\pm$ 1.76*	18.23 $\pm$ 1.57*	16.60 $\pm$ 1.19**	13.97 $\pm$ 2.05***	12.84 $\pm$ 1.51***
	I, 20	19.29 $\pm$ 0.85	18.57 $\pm$ 0.87*	18.05 $\pm$ 1.12*	17.09 $\pm$ 0.79**	14.37 $\pm$ 1.35***	13.17 $\pm$ 1.32***
	I, 10	19.71 $\pm$ 1.05	18.89 $\pm$ 0.59*	19.01 $\pm$ 0.72*	17.96 $\pm$ 1.00*	17.09 $\pm$ 1.61**	15.09 $\pm$ 1.01***
	Control	19.44 $\pm$ 1.40	19.37 $\pm$ 1.55	19.27 $\pm$ 1.76	19.00 $\pm$ 1.96	19.11 $\pm$ 2.01	18.33 $\pm$ 2.16
HR	II, 10	328 $\pm$ 35	302 $\pm$ 37**	283 $\pm$ 38**	265 $\pm$ 43**	253 $\pm$ 53**	217 $\pm$ 33***
	I, 40	339 $\pm$ 40	336 $\pm$ 32*	332 $\pm$ 30*	328 $\pm$ 32*	302 $\pm$ 35**	267 $\pm$ 46**
	I, 20	344 $\pm$ 25	348 $\pm$ 24*	335 $\pm$ 30*	337 $\pm$ 16*	314 $\pm$ 12**	296 $\pm$ 27**
	I, 10	337 $\pm$ 34	325 $\pm$ 39*	327 $\pm$ 32*	329 $\pm$ 29*	318 $\pm$ 36*	308 $\pm$ 41**
	Control	335 $\pm$ 31	332 $\pm$ 34	327 $\pm$ 34	325 $\pm$ 41	321 $\pm$ 41	311 $\pm$ 45

I: 硝苯地平贴片; II: 硝苯地平片; SBP: 收缩压(kPa); DBP: 舒张压(kPa); MAP: 平均动脉压(kPa); HR: 心率(次/分); * $P>0.05$, ** $P<0.05$, *** $P<0.01$, 与对照组比较;

+ $P>0.05$, ++ $P<0.05$, +++ $P<0.01$, 与给药前自身比较

降压的同时HR亦有明显降低, 10 min时约降低7.93% ($P<0.01$, 与给药前比较)。硝苯地平贴片则起效较慢, 但降压作用平稳。高剂量(40 mg/kg)皮肤给药60 min后, SBP、DBP、MAP分别降低14.80%、16.64%和15.99%, 至240 min时, SBP、DBP、MAP分别降低32.47%、41.29%和35.02%。中剂量(20 mg/kg)、低剂量(10 mg/kg)皮肤给药后亦有显著的降压作用, 但降压幅度低于高剂量组。给药60 min后, 中剂量组SBP、DBP、MAP分别降低10.33%、14.75%和11.31%, 低剂量组SBP、DBP、MAP分别降低6.99%、11.84%和8.88%。硝苯地平贴片对HR的影响比片剂组小, 与给药前相比, 贴片组动物HR在用药120 min后有显降低

($P<0.05$, $P<0.01$)。片剂或贴片用药后动物心电图P-P间期有不同程度延长外无其它明显变化。

参考文献

- 1 陈新谦, 金有豫. 新编药理学. 第13版. 北京: 人民卫生出版社, 1992, 232
- 2 王敬东. 硝苯吡啶的临床应用概况. 临床医学, 1990, 10(4): 176
- 3 欧阳伟, 吴钟山. 硝苯吡啶的不良反应. 中国医院药学杂志, 1992, 12(6): 275
- 4 Foster TS. Nifedipine: Kinetics and bio-availability after single intravenous and oral doses in normal subjects. J Clin Pharmacol. 1983, 23(4): 161

- 5 Reynolds J EF. Martindale. The Extra Pharmacopoeia. 30th. London: The pharmaceutical press, 1993. 374
- 6 Kleinbloescm CH, Brummelen PV, Linde JA, et al. Nifedipine: Kinetics and dynamics in healthy subjects. Clin Pharmacol Ther, 1984, 35(6): 742
- 7 阮丽萍, 郑俊民. 硝苯吡啶贴片的研究. 药 学学报, 1991(26): 286
- 8 徐坚, 胡梅, 胡一桥. 硝苯吡啶贴片对麻醉大鼠血流动力学的影响. 中国药科大学学报, 1996, 27(8): 492

收稿日期: 1997—03—04

Effects of Nifedipine Adhesive Patch on Blood Pressure and Heart Rate in Spontaneously Hypertensive Rats

Hu Mei, Wang Xiang-qin*

(Dept. of Pharmacology, *Dept. of Biochemistry, China Pharmaceutical
University, Nanjing 210009)

Abstract Effects of nifedipine adhesive patch (I) and nifedipine tablet (II) on blood pressure and heart rate were studied in spontaneously hypertensive rats (SHR). The results showed that administration of I (40, 21, 10 mg/kg, by derma) caused a significant decrease in systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP) and mean arterial pressure (MAP) with good dose-dependent relationship. At 60 min and 240 min after administration of I (40 mg/kg), SBP, DBP and MAP decreased about 14.80%, 16.64%, 15.99% and 32.47%, 41.29%, 35.02% respectively. The antihypertensive effects of I (20, 10 mg/kg) were weaker than that of I (40 mg/kg), but were also obvious. The hypotensive effects of I were weaker and steadier than that of II (10 mg/kg, by duodenum). In addition, I exerted smaller influence upon HR than II did. No markedly changes except for longer P-P interval in electrocardiograph were found after either I or II was given.

Key words nifedipine adhesive patch, nifedipine tablet, spontaneously hypertensive rats,
antihypertension

(on page 12)