

硝苯吡啶与格列本脲相互作用对正常大鼠和高血糖大鼠血糖水平的影响

杜战江 王旻艳¹(石家庄 050051 石家庄市药品检验所;石家庄 050011 河北省药品检验所)

摘要 目的:研究硝苯吡啶以及硝苯吡啶与格列本脲合用对空腹大鼠和肾上腺素诱发高血糖大鼠血糖水平的影响。方法:本实验采用葡萄糖氧化酶法测定血糖含量。结果:硝苯吡啶 2.5 mg/kg ig 使空腹大鼠血糖水平显著升高 ($P < 0.01$), 并加重肾上腺素诱发的高血糖反应。而硝苯吡啶与降糖药格列本脲 0.9 mg/kg 合用时不影响空腹大鼠的血糖水平,硝苯吡啶对肾上腺素诱发高血糖大鼠灌胃格列本脲后的降血糖作用亦无明显影响。结论:尽管硝苯吡啶对空腹大鼠以及肾上腺素诱发高血糖大鼠有显著升高血糖的作用,但对格列本脲的降血糖作用无明显不良影响。

关键词 硝苯吡啶;格列本脲;血糖;大鼠

The influence of nifedipine and glibenclamide to plasma glucose level in the fasted and adrenaline hydrochloride-induced hyperglycemic rat

ABSTRACT OBJECTIVE:To study the effects of nifedipine and the interaction of nifedipine and glibenclamide on the plasma glucose levels in the fasted and adrenaline hydrochloride-induced hyperglycemic rat . **METHODS:** Plasma glucose was measured with glucose oxidase method . **RESULTS:** Nifedipine(2.5 mg/kg i.g.) significantly increased plasma glucose level in the fasted rat ,and further aggravated the hyperglycemia induced by adrenaline hydrochloride($P < 0.01$) . Plasma glucose did not altered after administration of nifedipine and glibenclamide 0.9 mg/kg simultaneously in the fasted rat ,and nifedipine neither affected the hypoglycemic action of glibenclamide in the adrenaline hydrochloride-induced rat . **CONCLUSION:** Although nifedipine significantly increased plasma glucose level in the fasted and adrenaline hydrochloride-induced rat ,it had no adverse influence on the hypoglycemic action of glibenclamide .

KEY WORDS nifedipine ,glibenclamide ,plasma glucose ,rat

硝苯吡啶(Nifedipine ,NIF)是临床上用于治疗高血压,心绞痛和心律失常等心血管疾病常用的电压依赖性钙通道阻滞剂.据临床报道,NIF可升高正常人、糖尿病及高血压患者的血糖水平,降低糖尿病患者的糖耐量,使高血压患者的胰岛素水平下降^[1].动物试验表明,硝苯吡啶 ip 注射 5.4 mg/kg 抑制大鼠服糖后的胰岛素释放^[2].硝苯吡啶 ig 35 mg/kg 6 周及 20 mg/kg 13 周均使糖尿病大鼠血糖水平进一步升高^[3,4].尽管有 NIF 不影响高血压和糖尿病患者血糖和尿糖浓度的报道^[5],由于糖尿病是心血管疾病常见的并发症,NIF 与降糖药同时服用的机会增加,NIF 对血糖的影响不容忽视.已有报道,另一种钙通道阻滞剂维拉帕米抑制正常家兔 ig 格列本脲(Glibenclamide ,GLI)后的降血糖作用^[6].因此,本文研究了硝苯吡啶以及硝苯吡啶与格列本脲合用对空腹大鼠和盐酸肾上腺素(Adrenaline hydrochloride ,ADR)诱发的高血糖大鼠血糖水平的影响.

1 材料和方法

1.1 药物与试剂 NIF(河北省药品检验所化学室),临用前用二甲基亚砜配成 5 mg/ml 的溶液;GLI(天津药物研究院药业有限公司)临用前用 0.5%羧甲基纤维素钠配成 0.18 mg/ml 的混悬液;ADR(武汉制药股份有限公司)临用前用生理盐水配成 0.05 mg/ml 的溶液;血糖测定试剂盒(石家庄临床试剂厂).

1.2 动物 SD 大鼠,♂,体重(210±30)g(河北医科大学动物中心,合格证号 04036).全部大鼠在实验室饲养观察 1 周后用于实验.采血前禁食 24h,自由饮水.

1.3 采血方法及血糖测定 用毛细管刺入大鼠眼眶静脉丛,使血液滴于离心管中,管中预先加入 10% EDTA 抗凝剂 2 滴,取血 0.5 ml.混匀后离心,分离血浆备用.取血浆 20 μ l,用葡萄糖氧化酶法^[7]于 WFZ-

800D₂型紫外可见分光光度计测吸光度,计算血糖含量.

1.4 NIF 与 GLI 合用对空腹大鼠血糖水平的影响 大鼠 24 只,随机均分为 3 组,各组分别 ig NIF 2.5 mg/kg (以下试验中给药方法和剂量相同),NIF + GLI 0.9 mg/kg 以及二甲基亚砜作为对照组.各组动物分别于给药前及给药后 0.5,1,2 和 3h 采血,测定血糖含量.

1.5 NIF 对 ADR 诱发大鼠高血糖的影响 大鼠 16 只,随机均分为 2 组,分别 ig NIF 2.5 mg/kg 以及二甲基亚砜.ig 后 10 min sc 注射 ADR 0.2 mg/kg,各组动物分别于 ig 前及 ig 后 0.5,1,2 和 3h 采血,测定血糖含量.

1.6 NIF 对 ADR 的诱发高血糖大鼠服用 GLI 后降血糖作用的影响 大鼠 16 只,随机均分为 2 组,分别 ig NIF + GLI 以及二甲基亚砜.ig 后 10 min sc 注射 ADR 0.2 mg/kg,各组动物分别于 ig 前及 ig 后 0.5,1,2 和 3h 采血,测定血糖含量.

1.7 统计学分析 实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示.实验组和对照组两条曲线进行双因素方差分析(ANOVA),方差分析提示有显著差异($P < 0.05$)时,进一步将各时间对应点的两个数据进行组间 t -检验, $P < 0.05$ 时认为两组间有显著性差异.

2 结果

2.1 NIF 与 GLI 合用对空腹大鼠血糖水平的影响 对照组大鼠在整个实验过程中血糖水平无显著性变化,NIF 2.5 mg/kg 在给药后 0.5h 使血糖水平显著升高并达峰值($P < 0.01$,图 1).NIF + GLI 组大鼠 ig 后各时间血糖值分别与对照组比较无显著差别($P < 0.05$).

2.2 NIF 对 ADR 诱发的大鼠高血糖的影响 模型对照组 sc 注射 ADR 后 20 min 血糖水平均显著高于注射前的血糖值($P < 0.01$),2h 达高峰.大鼠 ig NIF 2.5 mg/kg 后 0.5h 血糖水平显著高于模型对照组,于 1h 达

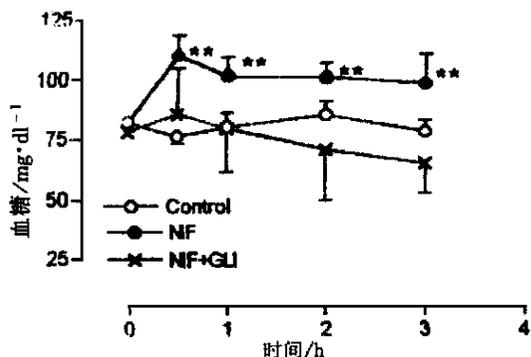


图1 NIF与GLI合用对空腹大鼠血糖水平的影响/ $\bar{x} \pm s, n=8, *P<0.01$ vs control 峰值(图2)。

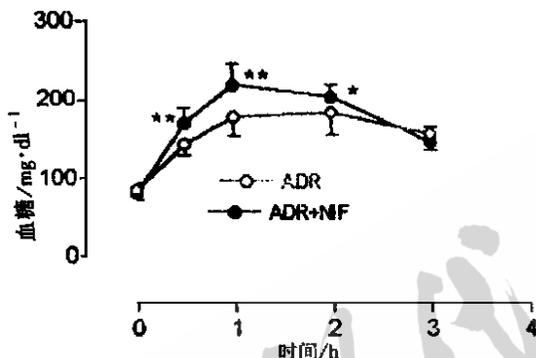


图2 NIF对ADR诱发的大鼠高血糖水平的影响/ $\bar{x} \pm s, n=8, *^1P<0.05, *^2P<0.01$ vs control

2.3 NIF对ADR诱发高血糖大鼠服用GLI后降血糖作用的影响 大鼠ig GLI 1h后血糖值显著低于ADR模型对照组。NIF与GLI合用后各时间大鼠血糖值与GLI组比较均无显著性差异($P>0.05$,图3)。

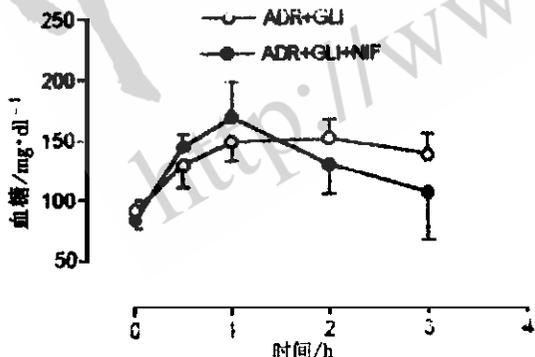


图3 NIF对高血糖大鼠服用GLI后降血糖作用的影响/ $\bar{x} \pm s, n=8, P>0.05, 0.01$ vs ADR+GLI

3 讨论

离体试验表明,NIF可减少细胞外钙内流,抑制胰

岛素释放^[2],升高血糖。正常个体短期口服NIF可使血清基础葡萄糖浓度明显升高10%,基础胰岛素水平明显降低26%,同时基础胰高血糖素浓度亦显著升高,基础胰高血糖素浓度的升高可能与血清中去甲肾上腺素的短暂升高有关^[8]。本试验结果表明,NIF能显著升高空腹大鼠血糖水平,可能与其抑制胰岛素分泌有关。在ADR诱发的高血糖大鼠,ADR增强磷酸化酶活性,加速糖原分解,使肝脏和肌肉的糖原分解为葡萄糖,血糖水平升高,ADR又通过胰岛 β 细胞的 α 受体抑制胰岛素分泌,胰岛细胞未受到破坏,故NIF加重了ADR诱发的大鼠高血糖反应。

GLI与 β 细胞膜上的特异受体结合,抑制ATP-敏感性 K^+ 通道,使外流减少,细胞膜电位降低,开启电压依赖性 Ca^{2+} 内流增加,促进胰岛素释放。NIF不影响空腹及ADR诱发的高血糖大鼠应用GLI后的降血糖作用,表明NIF与GLI短期联合应用对血糖水平无不良影响,但其作用机制目前尚需进一步研究。

参考文献

- 1 杨乃龙,赵青,李燕,等.钙离子拮抗剂对胰岛素,C肽释放的影响.山东医药,1994,34(12):5.
- 2 Ismail NA, Shaheen AA, El-Sawalhi MM, et al. Effect of calcium channel antagonists in modifying the inhibitory influence of adenosine on insulin secretion. *Arzneimittelforschung*, 1995, 45(8): 865.
- 3 Shah TS, Satia MC, Gandhi TP, et al. Effects of chronic nifedipine treatment on streptozotocin-induced diabetic rats. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1995, 26(1): 6.
- 4 Kayma AA, Tan H, Altug T, et al. The effects of calcium channel blockers, verapamil, nifedipine and diltiazem on metabolic control in diabetic rats. *Diabetes Res Clin Pract*, 1995, 28(3): 201.
- 5 Janka HU, Mehner H. Antihypertensive therapy with cordergocrine mesilate/nifedipine in comparison with nifedipine in type 2 diabetes. *Arzneimittelforschung*, 1990, 40(9): 980.
- 6 Saxena KK, Lata S, Saxena RS, et al. Modification of glibenclamide hypoglycaemia by verapamil in rabbits. *Indian J Physiol Pharmacol*, 1990, 34(4): 277.
- 7 周序开.血浆(及全血)葡萄糖测定-葡萄糖氧化酶法的探讨.中华医学检验杂志,1984,5:56.
- 8 Koch G. Plasma renin activity, epinephrine and norepinephrine at rest and during exercise in young adults and boys. *Scand Clin Lab Invest*, 1977, 37(suppl 147): 107.

收稿日期:1999-03-26