

• 论著 •

奈比洛尔联用卡托普利对原发性高血压大鼠
动脉舒血管效应的影响张书荷¹, 李志军², 熊 瑞³

(1. 天津医科大学—中心临床学院, 天津公安消防总队医院, 天津 300074;

2. 天津市第一中心医院, 天津 300192; 3. 天津大港油田总医院, 天津 300280)

【摘要】 目的 观察奈比洛尔对原发性高血压大鼠(SHR)血压以及不同动脉对血管紧张素转换酶抑制剂卡托普利舒血管效应的影响。**方法** 将 16 只 SHR 随机分成奈比洛尔治疗组(奈比洛尔 $8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 灌胃, $n=8$)和 SHR 组(灌胃等量蒸馏水, $n=8$)。以同周龄的雄性正常血压 Wistar-Kyoto(WKY)大鼠作为对照($n=8$)。给药 8 周后, 无创法测定尾动脉收缩压; 处死动物后取胸主动脉、颈动脉、肾动脉、股动脉, 观察卡托普利($1 \times 10^{-8} \sim 3 \times 10^{-4} \text{ mol/L}$)舒血管效应的变化。**结果** 与 SHR 组相比, 奈比洛尔可明显抑制 SHR 血压升高[(152 ± 27) mm Hg 比 (203 ± 36) mm Hg, $1 \text{ mm Hg} = 0.133 \text{ kPa}$, $P < 0.05$]。SHR 组颈动脉对卡托普利的最大舒张效应(E_{max})小于 WKY 对照组, 使预收缩张力舒张 50% 所需浓度(EC_{50})大于 WKY 对照组(均 $P < 0.05$); 主动脉、肾动脉、股动脉的 E_{max} 和 EC_{50} 在 SHR 组与 WKY 对照组间比较差异无统计学意义。奈比洛尔可增加 SHR 组主动脉、颈动脉、肾动脉、股动脉对卡托普利的 E_{max} , 并降低主动脉、股动脉 EC_{50} (均 $P < 0.05$), 而对颈动脉和肾动脉 EC_{50} 则无影响。**结论** 奈比洛尔可增加 SHR 血管对卡托普利的舒张效应。

【关键词】 奈比洛尔; 原发性高血压; 大鼠; 动脉; 卡托普利

中图分类号: R259; R965 文献标识码: A DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2010.05.020

Effect of combination of nebivolol and captopril on arterial relaxation in rats with primary hypertension

ZHANG Shu-he*, LI Zhi-jun, XIONG Rui.* The First Clinical College, Tianjin Medicine University, Tianjin Public Security Fire Department Hospital, Tianjin 300074, China

Corresponding author: LI Zhi-jun, Email: doctorzhijun@yahoo.cn

【Abstract】 Objective To investigate the effects of nebivolol treatment on blood pressure and action of angiotensin transferase inhibitor, captopril, on different arteries in rats with primary hypertension. **Methods** Sixteen rats with primary hypertension were randomly divided into two groups; nebivolol and primary hypertensive groups (each, $n=8$). In the nebivolol group, nebivolol was given by intragastric lavage for 8 weeks, the dosage being $8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$. In the primary hypertensive group, the same amount and method of administration of distilled water was applied. Eight male normotensive Wistar Kyoto (WKY) rats with same age were used as controls. After 8 weeks of treatment, systolic blood pressure was measured by tail-cuff method (without trauma). The rats were sacrificed, and the vascular relax responses to captopril ($1 \times 10^{-8} \sim 3 \times 10^{-4} \text{ mol/L}$) were tested on chest aorta, carotid artery, renal artery and femoral artery rings. **Results** Compared with primary hypertensive group, the systolic blood pressure was gradually decreased after treatment in nebivolol group [(152 ± 27) mm Hg vs. (203 ± 36) mm Hg, $1 \text{ mm Hg} = 0.133 \text{ kPa}$, $P < 0.05$]. The maximum relax response to captopril (E_{max}) of carotid artery in primary hypertensive group was smaller than that in WKY control group, while the concentration of nebivolol which could counter 50% threshold strain (constriction, EC_{50}) was greater than that in WKY control group (both $P < 0.05$). The E_{max} and EC_{50} of aorta, renal and femoral arteries were not found statistical significance between primary hypertensive and WKY control groups. Treatment with nebivolol in primary hypertensive rats could significantly enhance the E_{max} of captopril of different arteries, decrease the EC_{50} of aorta and femoral artery (all $P < 0.05$), but it had no such EC_{50} influence on carotid and renal arteries. **Conclusion** Nebivolol can improve the vascular relaxation of captopril in rats with primary hypertension.

【Key words】 Nebivolol; Primary hypertensive; Rat; Artery; Captopril

奈比洛尔是一种新型抗高血压、选择性 β_1 受体阻断剂。荟萃分析(Meta 分析)表明, 与其他降压药如 Ca^{2+} 通道阻断剂、血管紧张素受体阻滞剂(ARB)相比, 5 mg 奈比洛尔有相似或更好的降压效果, 且长期服用耐受性低^[1-2]。肾素-血管紧张素系统(RAS)在高血压的发病过程中发挥了重要作用^[3]。

通信作者: 李志军, Email: doctorzhijun@yahoo.cn

作者简介: 张书荷(1975-), 女(汉族), 天津市人, 主治医师, Email: zsh.h@163.com.

RAS 由肾素、血管紧张素 I (AT I)、醛固酮组成, 循环的 RAS 起到收缩血管、释放醛固酮、潴留水钠、升高血压等作用, 而局部 RAS 除了能收缩血管和心肌外, 还能诱发生长和增殖^[4-6]。卡托普利为血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI), 可抑制血管紧张素转换酶(ACE)活性, 降低 AT I 水平, 舒张小动脉, 降低外周血管阻力, 对多种类型的高血压有降压作用^[7-9]。同时使用奈比洛尔和卡托普利对高血压舒血

管作用有何影响尚未见报道。本研究中通过离体血管张力法,观察奈比洛尔对原发性高血压大鼠(SHR)不同部位动脉对卡托普利舒血管作用的影响。

1 材料与方法

1.1 动物分组及给药:16 只 12 周龄雄性 SHR 由上海斯莱克实验动物有限责任公司提供,动物合格证号:SCXK(沪)2007-0005;按随机数字表法分成 SHR 组和奈比洛尔组,每组 8 只;8 只雄性 Wistar-Kyoto(WKY)大鼠作为正常对照,由山西医科大学动物中心提供,动物合格证号:0701020。奈比洛尔组给予奈比洛尔 $8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 灌胃(溶于蒸馏水中);SHR 组给予等量蒸馏水灌胃。

1.2 实验方法:给药 8 周后,各组大鼠称重、测血压后处死,取不同动脉进行离体张力实验。

1.2.1 收缩压测量:用大鼠血压测定仪在大鼠清醒状态下无创性测定尾动脉收缩压。

1.2.2 血管环张力测定

1.2.2.1 血管营养液配置:正常生理盐水营养液(PSS)含 NaCl 144.0 mmol/L、KCl 5.8 mmol/L、MgCl₂ 1.2 mmol/L、CaCl₂ 2.5 mmol/L、葡萄糖 11.1 mmol/L、4-羟乙基哌嗪乙磺酸(HEPES) 5.0 mmol/L;高钾生理盐水营养液(KPSS)含 NaCl 29.8 mmol/L、KCl 120.0 mmol/L、MgCl₂ 1.2 mmol/L、CaCl₂ 2.5 mmol/L、葡萄糖 11.1 mmol/L、HEPES 5.0 mmol/L。

1.2.2.2 不同动脉标本的分离和制备:分离胸主动脉、颈动脉置于氧饱和的 4 ℃ PSS 中,剔除脂肪及周围结缔组织后,剪成 3~4 mm 的血管环。血管环用两根不锈钢微型挂钩贯穿血管管腔,水平横向悬挂在浴管内,下方固定,上方以细钢丝连于张力换能器,经生物信号采集分析系统记录血管的舒缩变化。分离肾动脉三级分支血管、股动脉,避免损伤内皮,剪取 2 mm 左右的动脉环,将两根直径为 40 μm 的钨丝穿入环腔,固定于 5 ml PSS 液的微血管张力测定仪浴槽内传感器的两端触角上,为了使血管环处

于最佳反应状态,对血管环进行标准化,调整股动脉、肾动脉跨壁压,使其保持在相当于 100 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa)的基础张力状态。

1.2.2.3 血管舒张功能检测:胸主动脉和颈动脉用 10^{-6} mol/L 苯肾上腺素(PE)、股动脉和肾动脉用 10^{-5} mol/L PE 收缩血管环达稳定平台后,以累计浓度给药法加卡托普利 $1 \times 10^{-8} \sim 3 \times 10^{-4} \text{ mol/L}$,观察动脉的张力变化,计算卡托普利的最大舒张效应(E_{max})。以 PE 诱发血管环的最大收缩幅度为 100%,计算卡托普利的舒张百分比。

1.3 统计学方法:使用 SPSS 统计软件。数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用方差分析和 ANOVA 检验;用 Logistic 法将量效关系曲线直线化,求出使预收缩张力舒张 50%所需浓度(EC_{50}),以对数表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

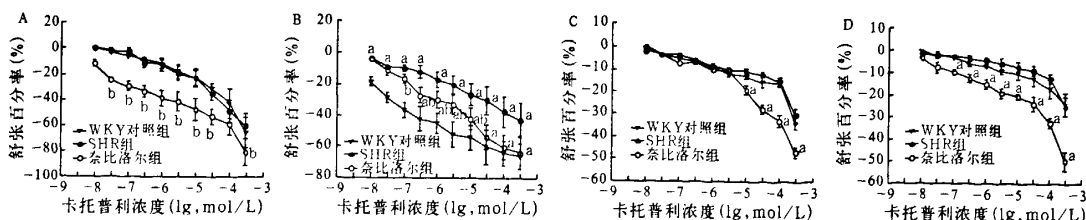
2.1 奈比洛尔对 SHR 收缩压的影响(表 1):用药前,SHR 组收缩压高于 WKY 对照组($P < 0.05$);奈比洛尔治疗 8 周后收缩压明显下降,但仍然高于 WKY 对照组(均 $P < 0.05$)。

表 1 奈比洛尔灌胃 8 周对 SHR 收缩压的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数	收缩压(mm Hg)	
		用药前	用药后
WKY 对照组	8	121±16	132±25
SHR 组	8	186±12 ^a	203±36 ^a
奈比洛尔组	8	179±23	152±27 ^{ab}

注:与 WKY 对照组比较,^a $P < 0.05$;与 SHR 组比较,^b $P < 0.05$

2.2 奈比洛尔对卡托普利舒血管效应的影响(图 1;表 2):SHR 组颈动脉对卡托普利的 E_{max} 小于 WKY 对照组, EC_{50} 大于 WKY 对照组(均 $P < 0.05$)。而 SHR 组主动脉、肾动脉、股动脉的 E_{max} 和 EC_{50} 与 WKY 对照组比较差异无统计学意义。奈比洛尔可增加 SHR 组主动脉、颈动脉、肾动脉、股动脉对卡托普利的 E_{max} ,降低主动脉、股动脉的 EC_{50} (均 $P < 0.05$),对颈动脉和肾动脉的 EC_{50} 无影响。



注:A:主动脉,B:颈动脉,C:肾动脉,D:股动脉;与 WKY 对照组比较,^a $P < 0.05$;与 SHR 组比较,^b $P < 0.05$

图 1 奈比洛尔对 SHR 不同动脉卡托普利量效曲线的影响

表 2 奈比洛尔对 SHR 不同动脉卡托普利量效曲线 EC₅₀的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数	不同动脉的 EC ₅₀ (lg, mol/L)			
		主动脉	颈动脉	肾动脉	股动脉
WKY 对照组	8	-4.52±0.32	-7.11±0.35	-4.52±0.12	-4.52±0.25
SHR 组	8	-4.62±0.24	-5.52±0.31 ^a	-4.12±0.14	-4.07±0.42
奈比洛尔组	8	-5.52±0.13 ^b	-5.52±0.27	-4.52±0.11	-5.12±0.23 ^b

注:与 WKY 对照组比较,^a $P < 0.05$;与 SHR 组比较,^b $P < 0.05$

3 讨论

本实验结果显示,SHR 组收缩压高于 WKY 对照组,而 SHR 组颈动脉对卡托普利的 E_{max} 小于 WKY 对照组,EC₅₀ 大于 WKY 对照组。奈比洛尔在有效降低 SHR 收缩压的同时,可增强 SHR 不同动脉对卡托普利的舒血管效应,降低主动脉、股动脉的 EC₅₀,增加动脉对卡托普利的敏感性。

高血压是临床常见疾病,研究发现高血压患者和动物的动脉对舒血管药物反应性降低,对缩血管药物反应性增加,导致血管舒缩不平衡,外周阻力增高,血压上升^[10-11]。卡托普利为 ACEI,对多种类型高血压均有明显降压作用。在抑制 ACE 活性的同时,卡托普利可舒张小动脉,降低外周血管阻力,有轻度储钾作用,不引起水钠潴留,有逆转左室增厚损害,保护肾功能作用^[12]。本实验发现 SHR 颈动脉对卡托普利的敏感性低于 WKY,而其他动脉之间比较差异无统计学意义。

奈比洛尔是选择性 β₁ 受体阻滞剂,具有独特的药理作用:①选择性阻断 β₁ 肾上腺素能受体;②调节血管张力,引起血管生理性舒张;③保护心肌细胞免受单电子氧损伤作用,且所需浓度比其他 β 受体抑制剂更低。研究发现,奈比洛尔阻断 β₁ 受体的强度为阻断 β₂ 受体的 290 倍,为比索洛尔的 26 倍,为阿替洛尔的 15 倍^[2],因此,奈比洛尔具有更高的选择性,不会引起支气管平滑肌收缩,无内源性拟交感活性,无膜稳定作用。奈比洛尔增加运动心排量

时,可通过舒张血管显著降低总外周血管阻力^[13]。本实验结果显示,奈比洛尔治疗后 SHR 收缩压明显降低,同时可以增加 SHR 主动脉、颈动脉、肾动脉、股动脉对卡托普利的 E_{max},降低主动脉、股动脉的 EC₅₀。说明奈比洛尔在有效降压的同时,加强了 SHR 不同动脉对卡托普利的反应性,有利于高血压动物外周阻力的降低,此作用可能参与其对血压的降低。

参考文献

- [1] Van Bortel LM, Fici F, Mascagni F. Efficacy and tolerability of nebivolol compared with other antihypertensive drugs: a Meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2008, 8(1): 35-44.
- [2] Cockcroft J. A review of the safety and efficacy of nebivolol in the mildly hypertensive patient. *Vasc Health Risk Manag*, 2007, 3(6): 909-917.
- [3] 程俊彦,熊瑞,郑智,等.丹参逆转自发性高血压大鼠左室肥厚及其对血管紧张素Ⅰ受体 1 表达的影响. *中国中西医结合急救杂志*, 2004, 11(2): 99-103.
- [4] 谭峰,顾卫,吴海科,等.环维黄杨星 D 对高血压大鼠脑缺血损伤的保护作用. *中国中西医结合急救杂志*, 2005, 12(2): 97-100.
- [5] 杨浩,邵翔,俞国华.茶皂素对原发性高血压大鼠肾素-血管紧张素-醛固酮系统的影响. *中国中西医结合急救杂志*, 2007, 14(3): 159-161.
- [6] 葛剑青,张颖冬,石静萍,等.血浆血管紧张素原在动脉粥样硬化性血栓性脑梗死发病中的变化及意义. *中国危重病急救医学*, 2002, 14(1): 26-28.
- [7] 陈新谦,金有豫. *新编药物学*. 14 版. 北京:人民卫生出版社, 1998: 284, 287.
- [8] 陈建斌,饶邦复,常静,等.卡托普利对病毒性心肌炎小鼠心肌能量代谢的保护作用. *中国危重病急救医学*, 2003, 15(8): 485-488.
- [9] 王一鸣,李兆志,秦志端.卡托普利对心肌缺血/再灌注损伤保护作用观察. *中国危重病急救医学*, 1999, 11(1): 52-53.
- [10] 马金萍,王林,李喜元,等.β-受体阻滞剂在慢性心力衰竭住院患者中的应用分析. *中国危重病急救医学*, 2008, 20(4): 247-248.
- [11] 李彬,胡亚民,苏晓燕,等.β-受体阻滞剂治疗慢性心力衰竭临床分析. *中国危重病急救医学*, 2007, 19(4): 251-252.
- [12] 薛文清,乔玉奇,齐献忠.静脉用卡托普利治疗高血压急症患者 26 例疗效观察. *中国危重病急救医学*, 2002, 14(1): 28.
- [13] Marceau M, Lacourcière Y, Clérout J. Effects of nebivolol and atenolol on regional and systemic hemodynamics at rest and during exercise in hypertensive subjects. *Am J Hypertens*, 1998, 11(Pt 2): 125.

(收稿日期:2010-01-18)

(本文编辑:李银平)

• 读者 • 作者 • 编者 •

《中国中西医结合急救杂志》对医学名词及术语的一般要求

医学名词应使用全国科学技术名词审定委员会公布的名词。尚未通过审定的学科名词,可选用最新版《医学主题词表(MeSH)》、《医学主题词注释字顺表》、《中医药主题词表》中的主题词。对于没有通用译名的名词术语,在文内第一次出现时应注明原词。中西药名以最新版《中华人民共和国药典》和《中国药品通用名称》(均由中国药典委员会编写)为准。英文药物名称则采用国际非专利药名。在题名及正文中,药名一般不得使用商品名,确需使用商品名时应先注明其通用名称。中医名词术语按 GB/T 16751.1-1997《中医临床诊疗术语疾病部分、证候部分、治法部分》执行,经络针灸学名词术语按 GB/T 16751.2-1997《经穴部位》和 GB/T 16751.3-1997《耳穴名称与部位》执行。中药应采用正名,药典未收录者应附注拉丁文。冠以外国人名人的体征、病名、试验、综合征等,人名可以用中译文,但人名后不加“氏”(单字名除外,例如福氏杆菌);也可以用外文,但人名后不加“s”。文中应尽量少用缩略语。已被公知公认的缩略语可以不加注释直接使用,例如:DNA、RNA、HBsAg、CT、MRI 等。不常用的、尚未被公知公认的缩略语以及原词过长在文中多次出现者,若为中文可于文中第一次出现时写出全称,在圆括号内写出缩略语;若为外文可于文中第一次出现时写出中文全称,在圆括号内写出外文全称及其缩略语。不超过 4 个汉字的名词不宜使用缩略语,以免影响论文的可读性。