

桂利嗪与尼莫地平对离体血管的舒张作用

徐善超, 高跃进, 顾艳铃(嘉兴市第二人民医院药剂科, 浙江 嘉兴 314000)

摘要 **目的:**比较桂利嗪与尼莫地平对于离体血管的舒张作用。**方法:**分离 SD 大鼠胸主动脉, 在内皮完整及去内皮的血管环上分别加入桂利嗪及尼莫地平, 以累积剂量法给药至最大舒张剂量, 观察药物对两种离体血管的舒张作用。**结果:**尼莫地平与桂利嗪均能剂量依赖性舒张内皮完整及去内皮血管。尼莫地平对内皮完整血管的舒张作用强于去内皮血管的舒张作用。桂利嗪对去内皮血管的舒张作用与内皮完整血管的作用相似。**结论:**尼莫地平的扩血管作用部分为内皮依赖性的, 部分为对平滑肌的直接扩张作用; 桂利嗪的扩血管作用主要是通过通过对平滑肌的直接扩张作用实现的。

关键词 尼莫地平; 桂利嗪; 血管内皮; 舒张作用

中图分类号: R972 文献标识码: A 文章编号: 1006-0111(2008)05-0343-04

Different relaxation effect of cinnarizine and nimodipine on isolated arteries

XU Shan-cao, GAO Yue-jin, GU Yan-ling (Department of Pharmacy, Second People's Hospital of Jiaxing, Jiaxing 314000, China)

ABSTRACT **Objective:** This study was designed to investigate the different relaxation effect of cinnarizine and nimodipine on isolated arteries. **Methods:** Arteries were isolated from sixteen male Sprague-Dawley rats weighing 220 ~ 250 g, carefully dissected from surrounding fat and connective tissues, and cut into 2 ~ 3 mm-long circular segments. These segments were initially contracted with phenylephrine (1 μ M). When the contraction reached a steady state, cumulative concentration-response (CR) curves to cinnarizine or nimodipine were obtained by adding increasing concentrations to the segments that functional endothelium was present or absent. **Results:** Both cinnarizine and nimodipine produced concentration-dependent relaxation on the segments that functional endothelium was present or absent. Nimodipine produced stronger relaxation on endothelium complete segments than on the endothelium removal ones. Cinnarizine produced a same relaxation on endothelium-complete segments and endothelium-removed ones. **Conclusion:** Cinnarizine and nimodipine produced different relaxation effects on endothelium-complete segments and endothelium-removed ones. The difference between cinnarizine and nimodipine was depended on the integrity of the vascular endothelium.

KEY WORDS nimodipine; cinnarizine; vascular endothelium; relaxation

尼莫地平与桂利嗪均为 Ca^{2+} 通道阻断剂, 通过作用于 Ca^{2+} 通道受体, 阻滞细胞膜的 Ca^{2+} 内流, 舒张血管, 同时可以减轻或防止细胞钙超载引起的一系列病理改变^[1]。因两药均对脑血管具有选择性, 因此临床上主要作为脑保护药用于脑动脉硬化、脑梗死及脑血管病变引起的后遗症等。但是尼莫地平与桂利嗪分别属于不同类型的 Ca^{2+} 通道阻断剂, 桂利嗪属于双苯哌嗪类, 是最早用于临床的 Ca^{2+} 通道阻断剂之一。尼莫地平是二氢吡啶类 Ca^{2+} 通道阻断剂的代表药物, 是目前临床上最主要的钙通道阻断剂之一, 研究也最为深入。虽然对于桂利嗪及尼莫地平对离体血管的舒张作用研究国内外曾有报道^[2], 但桂利嗪及尼莫地平对血管舒张作用的比较, 特别是对于内皮的

依赖性比较并没有明确的结果。本研究的主要目的是比较桂利嗪及尼莫地平对于离体血管的舒张作用及其舒张作用对血管内皮的依赖性差异。

1 材料

1.1 动物 雄性 Sprague-Dawley 大鼠, 体重 200 ~ 250 g (上海交通大学医学院动物中心提供)。

1.2 药物及试剂 桂利嗪原液 20 mg/2 mL; 尼莫地平 0.2 mg/mL; 3% 戊巴比妥钠; Krebs-Henseleit 缓冲液 (in mmol/L: NaCl 118.0, KCl 4.7, $CaCl_2$ 2.5, $MgSO_4$ 1.2, KH_2PO_4 1.2, $NaHCO_3$ 25.0, glucose 11.0, Na_2 -EDTA 0.5); 1 μ mol/L 苯肾上腺素; 1 μ mol/L 乙酰胆碱; 10 nmol/L 硝普钠。

1.3 仪器 Powerlab/8 sp 生命科学记录分析系统购自澳大利亚 AD Instrument 公司; 恒温水浴装置购自西班牙 DebioMed 公司; 压力换能器 (JH-2) 购自

上海嘉龙教学仪器厂。

2 方法

2.1 内皮完整血管环制备 动物麻醉后迅速游离大鼠胸主动脉,置于 Krebs-Henseleit 缓冲液中剔除周围结缔组织,剪成 2~3 mm 的血管环。将血管环悬挂于预置的 10 mL Krebs-Henseleit 液的浴槽内 (37°C, pH 7.4, 95% O₂, 5% CO₂)。一端固定,一端通过张力换能器连接到生物信号采集系统,记录张力变化。

2.2 去内皮血管环制备 动物麻醉后迅速游离大鼠胸主动脉,置于 Krebs-Henseleit 缓冲液中,剔除周围结缔组织,剪成 2~3 mm 的血管环。以棉签在血管环内反复摩擦数次,去除血管内膜。

2.3 血管环平滑肌功能检测 在 Krebs-Henseleit 缓冲液持续通 95% O₂ 和 5% CO₂ 的混合气体的状态下,调节其基础张力至 2.0 g,并在 37 °C 下稳定 60 min,期间每 10~15 min 换液一次,平衡 60 min 左右,血管基础张力稳定后用 KCl 60 mmol/L 刺激血管收缩,诱发血管最大收缩幅度,洗脱后重复 KCl 收缩与洗脱一次。待血管环重新平衡稳定后,用 1 μmol/L 苯肾上腺素收缩血管环达平台时,加入 1 μmol/L 乙酰胆碱检验血管内膜完整程度,舒张达 80% 以上为血管内膜完整;用 1 μmol/L 苯肾上腺素收缩血管环达平台时,加入 10 nmol/L 硝普钠检验血管平滑肌舒张功能,如血管舒张达 95% 以上,为血管平滑肌功能正常。

2.4 血管内皮完整性检测 以上述相同的前负荷平衡后,以 KCl 两次刺激血管收缩,洗脱并重新平衡后用 1 μmol/L 苯肾上腺素收缩血管达平台时,加入 1 μmol/L 乙酰胆碱检验血管内膜去除程度,舒张在 5% 以下为血管内膜去除完全。

2.5 受试药物对血管环舒张作用监测 以 1 μmol/L 苯肾上腺素使血管收缩达平台后加入受试药物。桂利嗪及尼莫地平分别以累积剂量法给药至最大舒张剂量,以水做溶剂对照,在内皮完整及去内皮的血管环上观察药物的作用。实验结果中“药物浓度”均为血管所在浴槽中营养液中药物的终浓度。

2.6 统计分析 血管舒张作用记录为最大舒张力与加入药物前的张力相比所得的百分比,实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,以非配对 *t* 检验检验其显著性。

3 结果

3.1 内皮完整的血管及去除内皮的血管对尼莫地平呈剂量依赖性舒张 (见图 1)。由图 1 可以看出,尼莫地平对于内皮完整及去除内皮的离体血管均具有良好的舒张作用,这种作用在受试剂量范围

内随着给药的剂量增加而加强,成线性关系,表明尼莫地平对内皮完整及去除内皮的离体血管的舒张作用呈显著的剂量依赖性。

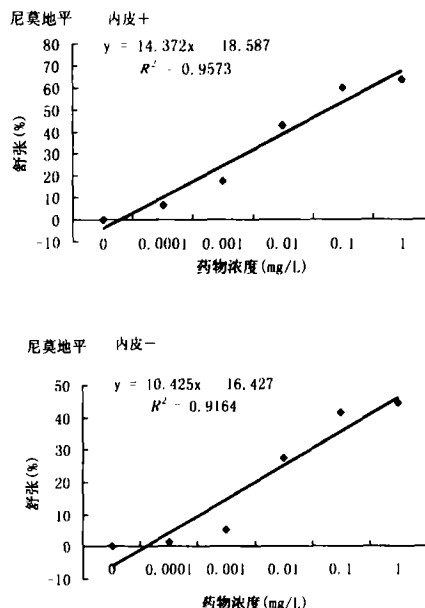


图 1 内皮完整的血管及去除内皮的血管对尼莫地平呈剂量依赖性舒张

3.2 内皮完整的血管及去除内皮的血管对桂利嗪呈剂量依赖性舒张 (见图 2)。由图 2 可以看出,桂利嗪对于内皮完整及去除内皮的离体血管均具有良好的舒张作用,这种作用在受试剂量范围内随着给药的剂量增加而加强,成线性关系,表明桂利嗪对内皮完整及去除内皮的离体血管的舒张作用呈显著的剂量依赖性。

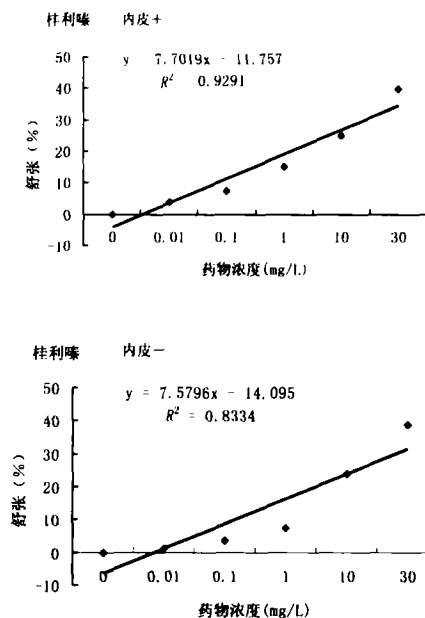


图 2 内皮完整的血管及去除内皮的血管对桂利嗪呈剂量依赖性舒张

3.3 尼莫地平对内皮完整及去内皮离体血管的舒张作用比较 尼莫地平对内皮完整及去内皮血管的扩张作用 EC₅₀分别为 4.77 mg/L 及 6.37 阶级 mg/L。尼莫地平使内皮完整的血管扩张达 50% 的浓度为 0.61 mg/L,使去内皮血管的扩张达 50% 的浓度为 1.09 mg/L。如表 1 及图 3 所示,尼莫地平对内皮完整血管的舒张作用强于去内皮血管的舒张作用,表明尼莫地平的扩血管作用部分为内皮依赖性的,部分为对平滑肌的直接扩张作用。

表 1 尼莫地平对内皮血管及去内皮血管的舒张作用($\bar{x} \pm s$)

尼莫地平 (mg/L)	血管舒张(%)	
	内皮完整(n=6)	去内皮(n=7)
0	0	0
0.0001	6.4 ± 1.7 ²⁾	1.4 ± 2.5 ¹⁾³⁾
0.001	17.6 ± 3.0 ²⁾	5.5 ± 6.2 ²⁾⁴⁾
0.01	42.9 ± 6.6 ²⁾	27.6 ± 7.3 ²⁾⁴⁾
0.1	60.1 ± 8.7 ²⁾	41.4 ± 5.5 ²⁾⁴⁾
1	63.3 ± 7.8 ²⁾	44.6 ± 5.8 ²⁾⁴⁾

与给药浓度为 0 相比¹⁾ P < 0.05, ²⁾ P < 0.01; 与内皮完整相比³⁾ P < 0.05, ⁴⁾ P < 0.01。

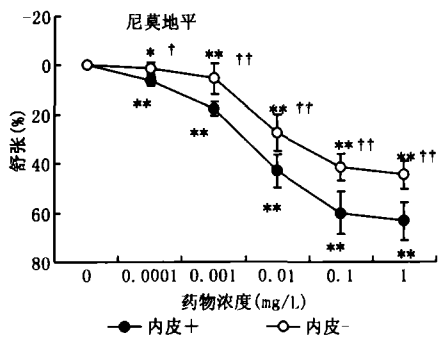


图 3 尼莫地平对内皮血管及去内皮血管的舒张作用

3.4 桂利嗪对内皮完整及去内皮离体血管的舒张作用比较 桂利嗪使内皮完整的血管扩张达 50% 的浓度为 36.86 mg/L,使去内皮血管的扩张达 50% 的浓度为 37.01 mg/L。桂利嗪对内皮完整及去内皮血管的扩张作用 EC₅₀分别为 8.02 mg/L 及 8.46 mg/L。如表 2 及图 4 所示桂利嗪对内皮完整血管的舒张作用与去内皮血管的舒张作用相似,对去内皮血管的舒张作用仅在低剂量时略低于对内皮完整的血管的作用,表明桂利嗪的扩血管作用主要是通过对平滑肌的直接扩张作用实现的。

4 讨论

由本次研究的实验结果可以看出尼莫地平与桂利嗪对于内皮完整及去内皮离体血管的舒张作用均随着剂量的增加而加强,表现出良好的线性关系。

因此,两药对于离体血管存在着明显的剂量依赖性舒张作用。但是两药对于内皮完整及去内皮离体血管的舒张作用存在着明显的差别。

表 2 桂利嗪对血管的舒张作用($\bar{x} \pm s$)

桂利嗪 (mg/L)	血管舒张(%)	
	内皮完整(n=6)	去内皮(n=7)
0	0	0
0.01	3.9 ± 2.9 ¹⁾	1.2 ± 2.3 ¹⁾³⁾
0.1	7.5 ± 4.0 ²⁾	3.5 ± 3.5 ²⁾⁴⁾
1	15.0 ± 3.7 ²⁾	7.3 ± 4.3 ²⁾⁴⁾
10	24.9 ± 8.7 ²⁾	23.8 ± 5.6 ²⁾
30	39.8 ± 11.9 ²⁾	38.7 ± 11.3 ²⁾

数据为均($\bar{x} \pm s$)。与给药浓度为 0 相比¹⁾ P < 0.05, ²⁾ P < 0.01; 与内皮完整相比³⁾ P < 0.05, ⁴⁾ P < 0.01。

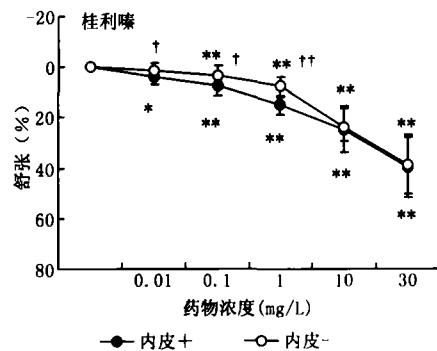


图 4 桂利嗪对内皮血管及去内皮血管的舒张作用

桂利嗪对内皮完整血管的舒张作用与去内皮血管的舒张作用相似,对去内皮血管的舒张作用仅在低剂量时略低于对内皮完整的血管的作用,表明桂利嗪的扩血管作用主要是通过对平滑肌的直接扩张作用实现的。有基础研究结果显示桂利嗪对钙通道阻滞作用较弱,特异性较差,虽广泛用于临床,但尚无严格的临床试验结果报道。

动物实验证明,尼莫地平对脑动脉的作用远较全身其他部位动脉的作用强,并且由于它具有很高的亲脂性特点,易透过血脑屏障^[3,4]。尼莫地平的扩血管作用部分为内皮依赖性的,部分为对平滑肌的直接扩张作用。对于多种血管收缩剂如 K⁺、Ca²⁺ 及钙激动剂、内皮素等引起的血管收缩均有拮抗作用^[6]。因此,尼莫地平对于血管的舒张作用可能存在着多种机制,在人体应用该药的作用机制仍不清楚^[7]。由于尼莫地平对于血管的舒张作用可以通过内皮发挥作用,因此对于不具有平滑肌细胞的毛细血管仍然可以发挥良好的扩张作用,改善微循环血流。临床上,用于蛛网膜下隙出血的治疗时,尼莫地平在脑脊液中的浓度可达 12.5 ng/mL。因此,可用于预防蛛网膜下隙出血后的血管痉挛。

(下转第 349 页)

其自身所起到的促透作用亦不可小视。

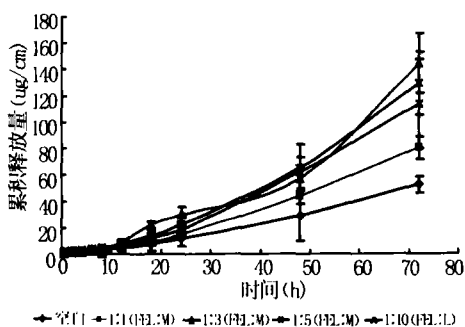


图 4 FEL 固体脂质纳米粒的透皮释药曲线

3 讨论

3.1 固体脂质纳米粒是近年正在发展的一种新型纳米粒给药系统。它由可生物降解的类脂性化合物组成,具有聚合物纳米粒与 O/W 型静脉注射脂肪乳的共同优点可与亲脂性药物相结合,作为它们的给药载体。硬脂酸系一种内源性的生理物质,体内可降解,生物相容性好,对人体无毒性;作为一种长链饱和脂肪酸,它在室温下呈固态,理化性质稳定,是一种理想的载体材料。本研究选用硬脂酸为载体材料,以难溶性药物 FEL 为模型药物,制备了其固体脂质纳米粒,获得了理想的粒径分布和较高的药物包封率,并探讨了实现透皮给药的可能性,为进一步的固体脂质纳米粒透皮给药研究奠定了基础^[6,7]。

3.2 脂质纳米粒中药物的释放模式与制备方法密切相关。高压乳匀法由于制备过程不使用有机溶剂,适合工业化生产而引人关注。但文献报道采用高压乳匀法制备的系列纳米粒,其体外释药过程多数存在突释现象,而只有个别药物在低温和无表面活性剂存在

时,才能避免此现象,对实验条件的控制和药物理化性质的要求比较高。本研究尝试采用溶剂挥发-超声波法制备固体脂质纳米粒,得到的纳米粒体外释放未见明显的突释现象,达到了预期的水难溶性药物纳米粒缓释的目的;以固体脂质纳米粒作为经皮给药的载体是可行的,而且具有较好的应用前景。

参考文献:

- [1] Jain SK, Chourasia MK, Masuriha R, et al. Solid lipid nanoparticles bearing flurbiprofen for transdermal delivery[J]. Drug Deliv, 2005, 12(4):207.
- [2] Olvera-Marlinez BI, Cazares-Delgadillo J, Calderilla-Fajardo SB, et al. Preparation of polymeric nanocapsules containing octyl methoxycinnamate by the emulsification-diffusion technique: penetration across the stratum corneum[J]. J Pharm Sci, 2005, 94(7):1552.
- [3] Yilmaz E, Borchert HH. Design of a phytosphingosine - containing, positively charged nanoemulsion as a colloidal carrier system for dermal application of ceramides[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2005, 60(1):91.
- [4] Pinon SE, Ganem QA, Alonso PV, et al. Preparation and characterization of triclosan nanoparticles for periodontal treatment[J]. Int J Pharm, 2005, 294(1-2):217.
- [5] Souto EB, Wissing SA, Barbosa CM, et al. Evaluation of the physical stability of SLN and NLC before and after incorporation into hydrogel formulations[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2004, 58(1):83.
- [6] Kalariya M, Padhi BK, et al. Chougule M, Clobetasol propionate solid lipid nanoparticles cream for effective treatment of eczema: formulation and clinical implications[J]. Indian J Exp Biol, 2005, 43(3):233.
- [7] Mei Z, Wu Q, Hu S, et al. Triptolide loaded solid lipid nanoparticle hydrogel for topical application[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2005, 31(2):161.

收稿日期:2006-11-29

(上接第 345 页)

莫地平还可以直接作用于脑神经细胞,通过减少 Ca^{2+} 内流,减轻 Ca^{2+} 负荷对脑组织的损伤作用。此外尚具有保护和促进记忆、促进智力恢复的作用。

参考文献:

- [1] Setoguchi S, Hirooka Y, Eshima K, et al. Tetrahydrobiopterin improves impaired endothelium-dependent forearm vasodilation in patients with heart failure[J]. Cardiovasc Pharmacol. 2002; 39: 363.
- [2] Davis SM, Lees KR, Albers GW, et al. Selfotel in acute ischemic stroke: possible neurotoxic effects of an NMDA antagonist[J]. Stroke. 2000;31:347.

- [3] Gelmers HJ, Gorter K, De Weerd CJ, et al. A controlled trial of nimodipine in acute ischemic stroke[J]. N Engl J Med. 1988; 318:203.
- [4] Infeld B, Davis SM, Donnan GA, et al. Nimodipine and perfusion changes after stroke[J]. Stroke. 1999;30:1417.
- [5] 芮耀诚. 现代药物学[M]. 北京:人民军医出版社,1999: 537.
- [6] Onoue H, Nakamura N, Toda N. Endothelium-dependent and independent responses to vasodilators of isolated cerebral arteries[J]. Stroke. 1988;19:1388.
- [7] Horn J, Limburg M. Calcium antagonists for acute ischemic stroke[J]. Cochrane Database Syst Rev. 2000;CD001928.

收稿日期:2008-05-26