

• 基础研究 •

盐酸埃他卡林对脑卒中易感型自发性高血压大鼠心功能的影响

朱庆磊 汪海 肖文彬

【摘要】 目的 研究盐酸埃他卡林(Ipt)对大鼠无创心功能参数的影响。方法 利用清醒无创心功能血流动力学计算机监测系统,对比研究 Ipt 对正常血压大鼠和脑卒中易感型自发性高血压大鼠(SHRsp)心率、心脏收缩、舒张和泵血功能的影响。结果 Ipt 0.5 mg/kg 静注可降低 SHRsp 心率、室缩波、抑制心肌收缩力指数,延长左室射血期和心肌电机械收缩时间,降低心输出量,延长左室舒张期。Ipt 相同剂量对正常血压大鼠心功能参数却无明显影响。结论 Ipt 可抑制 SHRsp 大鼠心脏收缩和泵血功能,延长左室舒张期时间,但不影响正常血压大鼠心脏功能,提示 Ipt 对心功能的影响与血压状态密切相关。

【关键词】 盐酸埃他卡林;大鼠;心脏功能试验

Iptakalim hydrochloride on cardiac function in stroke-prone spontaneously hypertensive rats

ZHU Qinglei*, WANG Hai, XIAO Wenbin

* Institute of Geriatric Cardiology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

【Abstract】 Objective To study the effect of iptakalim hydrochloride (Ipt) on cardiac function in normotensive and hypertensive rats. Methods The conscious, noninvasive cardiac function and hemodynamics method was used to comparatively determine the effect of Ipt on heart rate (HR), cardiac systolic, diastolic and pumping functions in normotensive rats (NTR) and stroke-prone spontaneously hypertensive rats (SHRsp), respectively. Results HR, ventricular contractile wave, heart index and cardiac output were decreased, while total electromechanical systole time, left ventricular ejection time and left ventricular diastolic time were prolonged by Ipt 0.5 mg/kg iv in SHRsp, however, these parameters remained unchanged in NTR by the same dose of Ipt. Conclusion Ipt could suppress cardiac systolic and pumping functions, and prolong left ventricular diastolic time in SHRsp, but could not do so in NTR, which suggested that the effect of Ipt on cardiac function be related to blood pressure.

【Key words】 iptakalim hydrochloride; rats; cardiac function test

盐酸埃他卡林(iptakalim hydrochloride, Ipt)为一脂肪仲胺类化合物,以往研究表明,Ipt 具有选择性降压作用,即对清醒正常血压大鼠几无降压作用,但能降低清醒自发性高血压大鼠、脑卒中易感型自发性高血压大鼠(stroke prone spontaneously hypertensive rat, SHRsp)、戊巴比妥钠麻醉正常血压大鼠和清醒肾性高血压犬血压^[1,2]。Ipt 在产生选择性降低血压的同时,对心功能产生什么影响,它对心功能参数的影响是否也具有选择性?基于上述问题,本研究在清醒无创状态下,对比研究了 Ipt 对正

常血压大鼠(normotensive rat, NTR)和 SHRsp 心功能参数的影响。

1 材料与方法

1.1 材料 正常 Wistar 大鼠,雌雄兼用,体重(250±50)g,由军事医学科学院实验动物中心提供;SHRsp,雌雄兼用,体重(250±53)g,由中国医学科学院心血管病研究所实验动物科提供。Ipt,军事医学科学院毒物药物研究所合成,批号:970819,纯度为 99.25%。

收稿日期:2006-08-29

作者单位:100853 北京市,解放军总医院老年心血管病研究所(朱庆磊);100850 北京市,军事医学科学院毒物药物研究所(汪海、肖文彬)

作者简介:朱庆磊,男,1972年4月生,山东省泗水县人,医学博士,副研究员。Tel:010-66936762, E-mail:zhuql1@hotmail.com

1.2 方法 大鼠仰缚于台上,将四个针型电极刺入四肢皮下,接好心电图机,记录肢体导联心电图。阻抗血流图采用四个心阻抗电极,两个电极分别置于颈根部和剑突上(相当于心尖搏动最明显水平处),另两个电极分别置于颈根部上 1~2 cm 和剑突下 1~2 cm 处,按 Kubicek 模型公式计算心输出量。在清醒和自然呼吸状态下描记心阻抗微分图和心电图,全部结果由计算机监测系统自动处理^[3]。

1.3 统计学处理 结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,给药前后比较采用 SPSS11.0 中自身对照 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对清醒正常血压和高血压大鼠心率的影响

NTR 静注 Ipt 0.5 mg/kg,观察 45 min,心率(HR)与给药前无明显变化(表 1)。SHRsp 静注 Ipt 0.125 mg/kg,观察 45 min,HR 也无明显改变;而静注 Ipt 0.5 mg/kg,HR 于 5 min 时开始减慢,10 min 达最大效应,由给药前(440±24)次/min 降至(381±56)次/min(表 2,3)。

2.2 对清醒正常血压和高血压大鼠心脏收缩功能的影响

本实验采用室缩波(C波)、心肌电机械收缩时间(total electromechanical systole time, QS₂)、射血前期(pre-ejection period, PEP)、左室射血期(left ventricular ejection time, LVET)和心脏收缩力指数(heart index, HI)等指标综合反映 Ipt 对心脏收缩功能的影响。NTR 静注 Ipt 0.5mg/kg,观察 45 min,上述指标与给药前无明显变化(表 1)。

SHRsp 静注 Ipt 0.125 mg/kg,观察 45 min,上述指标也无明显改变;而静注 Ipt 0.5 mg/kg, QS₂ 和 LVET 于 5 min 时开始延长,10~20 min 达峰,二者分别由给药前(76±7)ms 和(56±11)ms 增加至(83±12)ms 和(64±14)ms;HI 和 C 波则于 5 min 时下降,20 min 左右降至最低点,分别由给药前(326±32)Ω/s² 和(15±5)Ω/s 降至(243±34)Ω/s² 和(12±5)Ω/s;但 PEP 在观察 45 min 内无明显变化(表 2,3)。提示 Ipt 0.5 mg/kg 静注对 NTR 心脏收缩功能无明显影响,但却明显抑制 SHRsp 心脏收缩功能。

2.3 对清醒正常血压和高血压大鼠心脏舒张功能的影响

正常血压 Wistar 大鼠静注 Ipt 0.5mg/kg,观察 45 min,室舒波(O波)和左室舒张时间(left ventricular diastolic time,ZO)与给药前比较无明显变化(表 1)。SHRsp 静注 Ipt 0.125 mg/kg,观察 45 min,两者也无明显改变。而静注 Ipt 0.5mg/kg, ZO 于 5 min 时开始延长,10 min 达最大效应,由给药前(66±14)ms 增加至(81±13)ms,但 O 波无明显改变(表 2,3)。表明 Ipt 0.5 mg/kg 静注不影响正常血压 Wistar 大鼠心脏舒张功能,但可增加 SHRsp 左室舒张期,而对心室舒张容积无明显影响。

2.4 对清醒正常血压和高血压大鼠心脏泵血功能的影响

正常血压 Wistar 大鼠静注 Ipt 0.5 mg/kg 观察 45 min,心输出量(cardiac output, CO)与给药前无明显变化(表 1)。SHRsp 静注 Ipt 0.125mg/kg,观察 45 min,CO 也无明显改变,而静注 Ipt 0.5mg/kg, CO 于 5 min 时开始下降,20 min 达最大效应,由给药前(35±7)ml/min 降至

表 1 盐酸埃他卡林 0.5 mg/kg 静注对正常血压大鼠无创心功能血流动力学的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10 \sim 12$)

心功能参数	给药时间(min)							
	0	5	10	15	20	25	30	45
HR(次/min)	482±43	475±48	462±59	470±66	470±55	463±54	471±51	473±46
QS ₂ (ms)	75±7	76±8	79±10	75±7	76±9	76±6	75±5	74±6
PEP(ms)	22±6	22±6	23±6	20±6	23±5	21±5	21±6	21±7
LVET(ms)	61±10	60±5	63±4	63±9	63±9	64±9	62±6	60±8
HI(Ω/s ²)	411±35	432±31	441±31	486±37	426±26	466±36	456±32	492±32
CO(ml/min)	41±6	48±8	48±8	49±8	49±8	46±6	44±6	48±7
C(Ω/s)	19±6	21±6	21±5	22±6	22±6	22±5	21±5	23±6
O(Ω/s ²)	7±2	8±2	8±3	83±2	7±2	8±2	7±2	8±2
ZO(ms)	59±6	60±7	65±9	59±11	60±8	61±7	59±8	58±6

注:HR,心率;QS₂,心肌电机械收缩时间;PEP,射血前期;LVET,左室射血期;HI,心脏收缩力指数;CO,心输出量;C,室缩波;O,室舒波;ZO,左室舒张时间

表2 盐酸埃他卡林 0.125mg/kg 静注对脑卒中易感型自发性高血压大鼠无创心功能血流动力学的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10 \sim 12$)

心功能参数	给药时间(min)							
	0	5	10	15	20	25	30	45
HR(次/min)	438±26	434±28	415±28	417±48	426±30	418±26	420±30	415±30
QS ₂ (ms)	76±8	74±7	75±9	77±10	78±9	77±10	76±9	76±7
PEP(ms)	18±6	18±6	17±6	19±7	17±6	18±6	18±6	20±8
LVET(ms)	56±11	62±10	61±13	62±16	64±14	64±15	64±5	62±13
HI(Ω/s^2)	397±41	407±41	372±48	409±48	435±43	412±43	394±54	397±44
CO(ml/min)	37±3	36±3	37±4	39±5	38±4	35±3	31±3	33±4
C(Ω/s)	18±6	18±7	17±7	20±7	19±8	18±7	17±8	17±8
O(Ω/s^2)	6±2	7±2	7±2	7±2	7±2	6±2	7±2	8±2
ZO(ms)	68±8	66±8	71±9	70±12	67±10	69±10	71±11	71±10

表3 盐酸埃他卡林 0.5mg/kg 静注对脑卒中易感型自发性高血压大鼠无创心功能血流动力学的影响($\bar{x} \pm s$, $n=10 \sim 12$)

心功能参数	给药时间(min)							
	0	5	10	15	20	25	30	45
HR(次/min)	440±24	405±46*	381±56 [△]	392±35 [△]	382±39 [△]	387±49*	389±32 [△]	386±30 [△]
QS ₂ (ms)	76±7	81±10*	83±12*	81±10*	82±7*	84±14*	84±11 [△]	82±11*
PEP(ms)	21±6	25±7	24±6	24±6	25±7	25±8	24±6	24±7
LVET(ms)	56±11	62±10*	61±13*	62±16*	64±14*	64±15*	64±5*	62±13*
HI(Ω/s^2)	326±32	265±34*	274±34*	273±37*	243±34 [△]	253±32*	256±30*	243±32 [△]
CO(ml/min)	35±7	27±6*	27±6*	28±7*	23±5*	26±7*	27±5*	26±6*
C(Ω/s)	15±5	13±5	13±5*	13±6	12±5	12±5	12±5	12±6
O(Ω/s^2)	7±2	8±2	9±3	8±2	8±3	8±3	8±3	8±2
ZO(ms)	66±14	81±13*	97±19*	81±11*	85±8*	83±12*	83±13*	81±7*

注:与给药前(0时间点)相比,* $P<0.05$,* $P<0.01$,[△] $P<0.001$

(23±5)ml/min(表2,3)。提示 Ipt 0.5 mg/kg 静注对正常血压大鼠心脏泵血功能无明显影响,但对 SHRsp 心脏泵血功能有一定抑制作用。

3 讨论

血流动力学实验分为创伤性和无创伤性两大类,两者在评价药物的作用特点中相辅相成,各有优缺点。创伤性血流动力学研究由于可直接测定各项生理学参数,因而所得数据准确,可靠;缺点是麻醉和创伤可使动物的心血管功能和生化指标发生改变^[4-6],另外,药物和麻醉药之间也可能出现药物交互作用。无创伤性血流动力学研究由于采用无创测定,又无需麻醉,因而可以排除麻醉对心血管功能以及受试药物的影响;缺点是间接测定各项生理学参数,所得数据与真实值存在一定差异。本研究采用无创心功能血流动力学计算机监测系统,正常血压和高血压两种动物模型,在清醒状态下评价了 Ipt 对心功能参数的影响。结果发现:Ipt 0.5 mg/kg 静注对清醒 SHRsp 心功能产生明确的抑制作用,但不影响清醒正常血压大鼠的心功能参数,提示 Ipt

对心功能的影响与血压高低有关。

前期研究表明,在麻醉状态下,Ipt 0.5~2.0 mg/kg静注可降低麻醉正常血压大鼠心率,抑制其心脏收缩和舒张功能^[7];在麻醉正常血压犬上,Ipt 1.0~2.0 mg/kg 静注也可产生上述类似的心脏功能抑制作用^[8]。但本研究却发现 Ipt 0.5mg/k 静注不影响清醒正常血压大鼠的心功能。由于麻醉不但对心血管功能有直接的影响,还可影响心血管系统的整体调节,改变心血管系统功能的基态^[6],尤其是在排除神经、体液因素及外周阻力干扰的离体工作心脏模型上,研究发现 Ipt 对正常血压大鼠离体工作心脏的心率,心脏收缩和舒张功能均无明显影响^[9]。因此笔者认为 Ipt 对心功能的影响与动物麻醉状态有关。

综上所述,Ipt 可抑制 SHRsp 大鼠心脏收缩和泵血功能,延长左室舒张期时间,但不影响正常血压大鼠心脏功能,它对心功能参数的影响不仅与动物所处的状态(麻醉和清醒)有关,还与动物的血压高低密切相关。

(下转第 214 页)

本实验结果提示, RSG 对于治疗合并心血管疾病, 尤其是高血压的代谢综合征患者可能具有进一步的临床应用前景。

参考文献

- [1] Edwards JG, Tipton CM. Influences of exogenous insulin on arterial blood pressure measurements of the rat. *J Appl Physiol*, 1989, 67:2335-2342.
- [2] Vecchione C, Colella S, Fratta L, et al. Impaired insulin-like growth factor I vasorelaxant effects in hypertension. *Hypertension*, 2001, 37:1480-1485.
- [3] 李榕, 姬秋和, 高峰, 等. 胰岛素对正常和自发性高血压大鼠离体主动脉的舒张作用及机制. *心脏杂志*, 2003, 6: 501-503.
- [4] Seda O, Kazdova L, Krenova D, et al. Rosiglitazone improves insulin resistance, lipid profile and promotes adiposity in a genetic model of metabolic syndrome X. *Folia Biol*, 2002, 48: 237-241.
- [5] Young PW, Cawthorne MA, Coyle PJ, et al. Repeat treatment of obese mice with BRL 49653, a new potent insulin sensitizer, enhances insulin action in white adi-

pocytes. Association with increased insulin binding and cell-surface GLUT4 as measured by photoaffinity labeling. *Diabetes*, 1995, 44: 1087-1092.

- [6] Wen ZY, Wu Y, Li Y, et al. Change of glucose transporter 4 and its influence on glucose and fatty-acid metabolism in type 2 diabetic myocardium. *Chin Med J*, 2005, 85:1460-1463.
- [7] Kuo WW, Chu CY, Wu CH, et al. Impaired IGF-I signalling of hypertrophic hearts in the developmental phase of hypertension in genetically hypertensive rats. *Cell Biochem Funct*, 2005, 23: 325-331.
- [8] Zecchin HG, Bezerra RM, Carvalheira JB, et al. Insulin signalling pathways in aorta and muscle from two animal models of insulin resistance—the obese middle-aged and the spontaneously hypertensive rats. *Diabetologia*, 2003, 46: 479-491.
- [9] Ding G, Qin Q, He N, et al. Adiponectin and its receptors are expressed in adult ventricular cardiomyocytes and upregulated by activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *J Mol Cell Cardiol*, 2007, 43: 73-84.

(上接第 210 页)

参考文献

- [1] Wang H, Long CL, Zhang YL. A new ATP-sensitive potassium channel opener reduces blood pressure and reverses cardiovascular remodeling in experimental hypertension. *J Pharmacol Exp Ther*, 2005, 312: 1326-1333.
- [2] 路新强, 汪海. 盐酸埃他卡林对清醒脑卒中易感型自发性高血压大鼠的降压作用. *解放军药理学学报*, 2006, 20:401-403.
- [3] 姜建石, 张海波, 刘艳霞, 等. 无创伤心功能血流动力学计算机实时检测系统. *中国药理学通报*, 1996, 12: 91-95.
- [4] Frankl WS, Poole-Wilson PA. Effect of thiopental on tension development, action potential, and exchange of calcium and potassium in rabbit ventricular myocardi-

um. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1981, 3:554-565.

- [5] Blanck TJ, Stevenson RL. Thiopental does not alter Ca^{2+} uptake by cardiac sarcoplasmic reticulum. *Anesth Analg*, 1988, 67:346-348.
- [6] Prys-Roberts C. Cardiovascular and ventilatory effects of intravenous anesthetics. *Clin Anesth*, 1984, 2: 203-215.
- [7] 刘蔚, 肖文彬, 路新强, 等. 盐酸埃他卡林对大鼠血压及心脏功能的影响. *中国药理学通报*, 2003, 19: 227-229.
- [8] 朱庆磊, 刘蔚, 龙超良, 等. 盐酸埃他卡林对麻醉正常血压犬血流动力学的影响. *中国新药杂志*, 2003, 11: 693-698.
- [9] 刘蔚, 龙超良, 路新强, 等. 盐酸埃他卡林对大鼠离体工作心脏功能的影响. *中国药理学通报*, 2002, 18: 349-351.