

HR0905 安全药理学研究

车爱萍, 姜 华, 夏振娜, 王 洁, 陆国才, 袁伯俊 (第二军医大学基础部新药评价中心, 上海 200433)

[摘要] 目的 观察 HR0905 对小鼠神经系统、犬心血管系统及呼吸系统的影响。方法 实验均分 HR0905 高、中、低剂量组及溶媒对照共 4 个组, 小鼠实验给药组分别单次灌胃 (ig) HR0905 30、100 和 300 mg/kg 观察药物对小鼠自发活动和爬杆能力的影响; 犬实验给药组分别单次 ig HR0905 2、6、20 mg/kg 观察药物对犬血压、ECG、呼吸频率及节律的影响。结果 与溶媒对照组相比, HR0905 单次 ig 后高剂量组爬杆能力显著下降; 给药后 1.5 h 开始动物自发活动有下降趋势, 且 3.5 h 下降最多; HR0905 单次 ig 后犬心率明显减慢。给药后 2.0 h 中剂量组及高剂量组 Beagle 犬收缩压、舒张压及平均动脉压有下降趋势, 且 4.0 h 下降幅度最大。HR0905 对 Beagle 犬 ECG 之 P 波电压、T 波电压、QRS 时间、PR 间期、QT 间期、ST 段无明显影响; HR0905 对呼吸频率、幅度和节律无明显影响。结论 HR0905 对心血管和神经系统有一定的影响, 可使犬心率减慢, 犬收缩压、舒张压及平均动脉压有下降趋势, 小鼠爬杆能力显著下降, 自发活动有下降趋势。

[关键词] HR0905; 安全药理学; 心血管系统; 呼吸系统; 神经系统

[中图分类号] R965 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2010)06-0437-04

Study on safety pharmacology of HR0905

CHE Aiping, JIANG Hua, XIA Zhen'na, WANG Jie, LU Guocai, YUAN Bojun (Center for New Drug Evaluation, College of Basic Medical Sciences, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] **Objective** To study the effects of HR0905 on nervous system of mice and cardiovascular and respiratory systems of beagle dogs. **Methods** The mice were randomly divided into high, medium and low dose group and control group which received a single dose of 30, 100, 300 and 0 mg/kg of HR0905 by intragastric (ig) administration respectively and the spontaneous activities and pull down ability of animals were observed. The beagle dogs were also randomly divided into high, medium and low dose group and control groups which received a single dose of 2, 6, 20 and 0 mg/kg HR0905 by ig administration respectively and the blood pressure, ECG, respiratory rate and width of dogs were measured. **Results** Compared with the vehicle control group, the pole climbing ability of the high dose group decreased significantly after a single ig administration of HR0905. Then a downward trend of spontaneous activity was observed in the animals 1.5 h after the administration, and the peak value was detected at 3.5 h. After a single ig administration of HR0905, the heart rate of beagle dogs decreased significantly. The systolic blood pressure, diastolic blood pressure, mean arterial pressure, heart rate and respiratory rate of beagle dogs were decreased 2.0 h after administration in the medium and high dose groups, and the peak value was detected at 4.0 h after administration. HR0905 had no significant effects on P-wave voltage, T wave voltage, QRS interval, PR interval, QT interval, ST segment of ECG of Beagle dogs. HR0905 had no significant effects on respiratory frequency, amplitude and rhythm in Beagle dogs. **Conclusion** HR0905 had certain effects on cardiovascular and nervous system. The compound could decrease the heart rate of the dogs. There was a downward trend in systolic blood pressure, diastolic blood pressure, mean arterial pressure of beagle dogs. The pole climbing ability of mice decreases significantly and spontaneous activity experiences a downward trend.

[Key words] HR0905; safety pharmacology; cardiovascular system; respiratory system; nervous system

HR0905 是我国自主研发的抗高血压药物, 结构与已上市药物磷酸卡维地洛结构相似, 分子式 $C_{24}H_{26}N_2O_4 \cdot H_2SO_4$, 结构式见图 1。本实验主要观察 HR0905 对神经系统、心血管系统及呼吸系统的影响, 为该药进行临床试验以及在此基础上进一步开

发出缓释制剂提供实验依据^[1,2]。

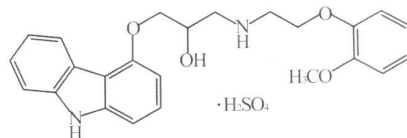


图 1 HR0905 结构

[基金项目] “重大新药创制”科技重大专项 (2008ZXJ09014-0095, 2009ZX09301)。

[作者简介] 车爱萍 (1979-), 女, 硕士研究生, Tel: (021) 81871037, E-mail: cheapingcd@163.com。

[通讯作者] 陆国才, Tel: (021) 81871032, E-mail: newdrug@smmu.edu.cn

1 材料与方法

1.1 药物 HR0905 含量 99.4%, 白色粉末, 批号

S0802090120 由江苏恒瑞医药股份有限公司提供。室温保存, 临用时用 0.5% CMC-Na 配制成所需浓度。

1.2 动物 CR 小鼠 80 只, SPF 级, 6 ~ 8 周龄, 体重 18 ~ 22 g 雌雄各半, 由上海西普尔必凯实验动物有限公司提供, 合格证号: SCXK(沪) 2008-0016。Beagle 犬 24 条, 普通级, 6 ~ 12 月龄, 体重 8 ~ 10 kg 雌雄各半, 由高要市康达实验动物科技有限公司提供, 合格证号: SCXK(粤) 2009-0009。动物自由饮食、饮水, 在室温 20 ~ 26 °C, 相对湿度 40% ~ 70% 的条件下饲养。

1.3 实验方法

1.3.1 动物分组与给药 小鼠自发活动和爬杆能力试验时雌雄分别按体重随机分为 4 组, 每组 10 只, 雌雄各半, 组别为 HR0905 低剂量组、中剂量组、高剂量组和溶媒对照组。犬试验时雌雄分别按体重随机分为 4 组, 每组 6 只, 雌雄各半, 组别同小鼠试验。

根据 HR0905 大鼠最低药效学有效剂量为 3 mg/kg 参考国外已上市药物磷酸卡维地洛小鼠和犬安全药理剂量^[3]、国家食品药品监督管理局颁布的“化学药一般药理学研究技术指导原则”以及本中心的预试验结果, 小鼠给药剂量分别设为 30、100 和 300 mg/kg 给药体积均为 10 ml/kg 相应的给药浓度分别为 3、10 和 30 mg/ml 溶媒对照组给予 10 ml/kg 的 0.5% CMC-Na。犬给药剂量分别设为 2、6 和 20 mg/kg 给药体积均为 2 ml/kg 相应的给药浓度分别为 1、3 和 10 mg/ml 溶媒对照组给予 2 ml/kg 的 0.5% CMC-Na。

1.3.2 小鼠自发活动试验 用上海吉量软件科技有限公司研制的 DigBehv-LA 小鼠自发活动计算机视频图像分析系统计数(计算 5 min 内动物的移动距离)。

1.3.3 小鼠爬杆试验 取基部固定长 76.2 cm, 直

径为 1.27 cm 的光滑金属杆, 将小鼠放于杆顶, 让其自行爬下, 预选能自行爬下的动物作试验, 按下列标准分级计分: 0 级: 一步一步向下爬; 1 级: 向下滑行; 2 级: 不能抓住棒; 3 级: 翻正反射消失。在 0 ~ 3 级间又设 0.5 级、1.5 级和 2.5 级。

1.3.4 对犬心血管系统和呼吸系统的影响试验 Beagle 犬用 3% 戊巴比妥钠 30 mg/kg iv 注射麻醉, 仰卧位固定, 股动脉插管, 通过压力换能器观察收缩压、舒张压及平均动脉压的变化; 通过张力换能器, 记录动物呼吸频率、幅度及节律; 通过心电导联记录 Beagle 犬肢体标准 II 导联 ECG。上述指标由成都泰盟科技有限公司生产的 BL-420E+ 生物机能实验系统自动采样并处理。

1.3.5 观察指标及时间 根据厂家提供大鼠 ig 给药后 t_{max} 为 2.5 h 左右, 小鼠试验观察记录给药前、给药后 0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5 和 5.0 h 的小鼠自发活动和爬杆能力变化。犬试验观察记录给药前、给药后 0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5 和 5.0 h 的收缩压、舒张压、平均动脉压、心率、ECG 之 QRS 时间、PR 间期、QT 间期、P 波电压、T 波电压、ST 段变化和呼吸频率、节律和幅度的变化。

1.3.6 统计学处理 数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 SPSS11.5 统计软件处理分析数据, 自身对照采用配对 t 检验, 各试验组与对照组间采用 ANOVA 的 Dunnett t 检验。

2 结果

2.1 小鼠自发活动试验 与溶媒对照组相比, HR0905 单次 ig 后小鼠自发活动虽无统计学差异, 但 HR0905 单次 ig 小鼠 1.5 h 后, 动物的自发活动有下降趋势, 其中以 3.5 h 下降最多, 以后自发活动下降幅度与溶媒对照组的差距逐渐减少(表 1)。

表 1 HR0905 单次 ig 对小鼠神经系统的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

	自发活动 (mm/5min)				爬杆能力 (级)			
	溶媒对照	低剂量组	中剂量组	高剂量组	溶媒对照	低剂量组	中剂量组	高剂量组
给药前	4 805 ± 1 064	4 464 ± 534	4 961 ± 1 008	4 887 ± 951	0.05 ± 0.16	0.05 ± 0.16	0.10 ± 0.21	0.05 ± 0.16
给药后 (h)								
0.5	2 641 ± 1 293	1 331 ± 460	1 172 ± 1 054	1 915 ± 1 424	0.05 ± 0.16	0.10 ± 0.21	0.15 ± 0.24	0.25 ± 0.26
1.0	1 705 ± 1 325	866 ± 582	755 ± 977	1 198 ± 814	0.05 ± 0.16	0.20 ± 0.26	0.20 ± 0.26	0.35 ± 0.24
1.5	1 078 ± 986	704 ± 700	414 ± 434	726 ± 730	0.15 ± 0.24	0.10 ± 0.21	0.10 ± 0.21	0.30 ± 0.26
2.0	904 ± 810	1 108 ± 1 730	642 ± 1 304	264 ± 312	0.15 ± 0.21	0.25 ± 0.26	0.20 ± 0.26	0.45 ± 0.16
2.5	968 ± 1 287	929 ± 1 062	468 ± 761	280 ± 298	0.15 ± 0.24	0.25 ± 0.26	0.20 ± 0.26	0.45 ± 0.16
3.0	924 ± 1 180	949 ± 822	407 ± 719	224 ± 375	0.15 ± 0.24	0.25 ± 0.26	0.40 ± 0.21	0.50 ± 0.01 ²⁾
3.5	1 070 ± 1 067	577 ± 361	503 ± 687	194 ± 188	0.15 ± 0.24	0.25 ± 0.26	0.30 ± 0.26	0.50 ± 0.01 ²⁾
4.0	901 ± 1 082	707 ± 1 002	381 ± 348	489 ± 631	0.05 ± 0.16	0.15 ± 0.24	0.15 ± 0.24	0.50 ± 0.01 ²⁾
4.5	344 ± 522	916 ± 452	903 ± 809	213 ± 431	0.10 ± 0.21	0.25 ± 0.26	0.25 ± 0.26	0.50 ± 0.01 ²⁾
5.0	490 ± 673	753 ± 505	357 ± 499	291 ± 294	0.20 ± 0.26	0.20 ± 0.26	0.15 ± 0.24	0.15 ± 0.24

¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ 与溶媒对照组比较

2.2 小鼠爬杆试验 与溶媒对照组相比, HR0905高剂量组给药后 3~4.5 h小鼠爬杆能力明显下降 ($P < 0.05$), 4.5 h后动物爬杆能力逐渐恢复。其他各给药组各时间点与溶媒对照组之间相比, 小鼠爬杆能力无显著差异 (表 1)。

2.3 对犬心血管系统影响试验 与溶媒对照组相比, HR0905单次 ig 2 mg/kg后 1~4 h Beagle犬心率明显减慢, 4 h后逐渐回升。单次 ig 6.20 mg/kg后 0.5~5 h Beagle犬心率明显减慢 (表 2)。

与溶媒对照组相比和与给药前后比, HR0905单次 ig 2 mg/kg后 Beagle犬收缩压、舒张压及平均动脉压无统计学差异, 但 HR0905 6.20 mg/kg单次 ig Beagle犬 2 h后, 动物的收缩压、舒张压及平均动脉压有下降趋势, 其中以 4.0 h下降最多, 如高剂量组犬给药 4.0 h后收缩压、舒张压、平均动脉压分别较给药前下降 3.89 kPa, 1.56 kPa, 2.34 kPa, 以后收缩压、舒张压及平均动脉压逐渐回升 (表 2)。

表 2 HR0905单次 ig对 Beagle犬血压、心率和 QTc的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

指标	组别	给药前	给药后									
			0.5 h	1.0 h	1.5 h	2.0 h	2.5 h	3.0 h	3.5 h	4.0 h	4.5 h	5.0 h
收缩压 (kPa)	溶媒对照	21.89±4.31	21.91±3.89	21.12±2.53	21.15±2.76	21.21±3.37	21.82±4.02	21.01±4.05	21.51±3.34	21.66±3.43	21.48±2.57	20.98±2.21
	低剂量组	21.36±8.20	21.54±6.29	21.97±6.66	21.62±7.10	21.50±6.74	21.26±7.05	21.75±6.78	21.56±6.74	20.41±7.56	21.09±8.24	21.09±7.89
	中剂量组	20.96±2.12	21.55±1.77	20.91±1.47	21.05±2.12	21.29±1.41	20.12±1.89	19.31±1.23	18.81±1.43	18.40±1.87	18.59±1.79	18.84±1.71
	高剂量组	20.50±5.45	19.92±4.84	19.51±3.88	17.68±5.34	17.87±3.00	17.14±4.24	16.81±4.66	16.70±5.54	16.61±5.86	17.11±4.65	17.44±4.67
舒张压 (kPa)	溶媒对照	15.82±1.41	16.26±1.56	16.17±1.60	15.74±2.07	15.64±1.91	15.76±1.83	15.92±2.22	15.61±1.58	15.72±2.05	15.79±1.73	15.88±2.00
	低剂量组	16.07±4.63	17.91±4.22	17.78±4.46	17.20±4.72	16.55±4.27	16.97±4.65	16.99±4.13	17.29±4.39	16.65±5.11	16.56±5.33	17.00±5.44
	中剂量组	14.49±1.01	15.50±1.01	15.54±1.50	15.50±1.75	15.23±1.50	14.80±1.56	14.32±1.36	13.80±1.27	13.39±1.72	13.62±1.36	13.91±1.43
	高剂量组	13.35±4.06	14.31±4.43	14.09±3.90	13.33±3.97	12.99±3.34	12.35±4.61	12.22±4.96	11.79±5.45	11.79±5.41	11.49±4.96	12.01±4.75
平均动脉压 (kPa)	溶媒对照	17.84±2.38	18.14±2.34	17.82±1.91	17.54±2.30	17.50±2.40	17.78±2.56	17.62±2.83	17.58±2.16	17.70±2.51	17.69±2.01	17.58±2.07
	低剂量组	17.83±5.80	19.12±4.90	19.18±5.19	18.67±5.51	18.20±5.08	18.40±5.44	18.58±5.00	18.71±5.15	17.90±5.91	17.74±6.30	18.36±6.25
	中剂量组	16.64±1.34	17.52±1.18	17.33±1.39	17.35±1.80	16.92±1.39	16.57±1.63	15.99±1.29	15.47±1.28	15.06±1.72	15.28±1.47	15.55±1.50
	高剂量组	15.74±4.44	16.18±4.54	15.90±3.86	14.78±4.39	14.61±3.19	13.94±4.46	13.75±4.84	13.43±5.45	13.40±5.53	13.36±4.80	13.82±4.68
心率 (次/min)	溶媒对照	194.3±30.4	209.0±23.2	201.5±15.7	196.3±15.3	187.8±22.2	196.0±15.9	191.5±21.5	193.8±22.3	197.5±18.9	195.0±27.8	200.3±24.0
	低剂量组	201.5±34.8	195.0±19.4	172.3±18.7 ²⁾	166.5±19.0 ²⁾	157.2±21.9 ²⁾	156.5±26.3 ²⁾	156.8±23.8 ¹⁾	156.7±29.7 ¹⁾	161.5±31.7 ¹⁾	176.0±38.0	176.3±39.7
	中剂量组	184.7±22.7	176.8±8.9 ²⁾	161.0±8.6 ²⁾	154.2±13.0 ²⁾	153.3±13.2 ²⁾	145.7±20.4 ²⁾	134.3±26.7 ²⁾	126.7±31.3 ²⁾	126.7±37.5 ²⁾	139.8±39.1 ¹⁾	166.0±48.0 ¹⁾
	高剂量组	204.8±30.2	180.2±12.1 ²⁾	164.0±7.6 ²⁾	160.2±9.6 ²⁾	159.0±12.8 ¹⁾	156.7±11.7 ²⁾	155.3±12.5 ²⁾	147.3±13.0 ²⁾	147.8±17.9 ²⁾	152.2±17.5 ¹⁾	164.2±28.0 ¹⁾
QTc (ms)	溶媒对照	365.5±16.0	355.6±30.2	368.8±26.9	363.5±38.9	372.6±25.7	387.1±22.0	385.3±15.9	379.7±13.3	373.3±21.9	375.4±19.0	384.7±30.9
	低剂量组	342.2±29.0	353.9±36.9	362.5±31.1	338.2±30.8	351.8±32.4	354.6±40.0	356.1±28.4	350.4±29.5	361.9±32.3	359.3±37.5	352.4±40.7
	中剂量组	348.4±30.2	380.6±21.3	386.5±31.6	389.1±28.7	391.0±25.9	394.9±23.7	391.3±32.4	375.9±29.9	381.6±47.9	390.2±34.5	381.4±26.3
	高剂量组	345.7±47.8	363.8±53.4	366.6±54.8	364.6±66.5	369.3±69.5	390.3±76.8	375.1±62.2	375.5±73.5	385.7±66.5	367.0±77.0	373.5±63.2

¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ 与溶媒对照组比较

与溶媒对照组相比, HR0905单次 ig对各剂量组 Beagle犬 ECG之 P波电压、T波电压、QRS时间、PR间期无明显影响, 各组 ST段未见明显异常抬高或降低。因给药组心率减慢, 而心率减慢会使 QT间期延长, 故计算校正后的 QT间期 ($QT_c = QT / RR^{1/2}$), 结果显示 HR0905单次 ig对 Beagle犬 ECG之 QTc无明显影响 (表 2)。

2.4 对犬呼吸系统影响试验 与溶媒对照组相比, 犬单次 ig HR0905后个别时间点的呼吸幅度虽有统计学差异 ($P < 0.05$), 但均在生理值范围内波动, 且无明显量效关系, 故动物呼吸幅度的差异非药物所致。因此 HR0905单次 ig 2~20 mg/kg对 Beagle犬呼吸频率、节律无明显变化 (表 3)。

3 讨论

安全药理学研究表明, HR0905 30~300

mg/kg单次 ig对小鼠自发影响虽无统计学差异, 但可使小鼠自发活动有减少趋势, 且给药后 3.5 h减少幅度最大。HR0905 300 mg/kg单次 ig给药后可使小鼠爬杆能力下降, 并呈现一定的剂量依赖关系。提示药物可能存在中枢抑制作用, 因此从事车辆驾驶、高空作业等需注意力高度集中的工作时应慎用此药。

HR0905 2~20 mg/kg单次 ig后犬心率明显减慢, 中剂量组及高剂量组 Beagle犬收缩压、舒张压及平均动脉压有下降趋势, 且呈现一定的剂量依赖关系。HR0905对心血管系统的影响与 HR0905的药理作用有关, HR0905结构与卡维地洛类似, 卡维地洛是一种新的第 3代 β 受体阻滞剂, 是一种新型有多种药理活性的抗高血压药物, 具有 β 和 α_1 受体阻滞作用, 无内源性拟交感神经活性, 高浓度时尚

(下转第 444页)

增加麻醉犬冠脉流量,增加心输出量,可明显降低心肌氧摄取率,降低冠脉阻力和外周阻力。说明丹参素钠对心肌缺血损伤的预防治疗作用主要是通过增加心输出量、冠脉流量,降低冠脉阻力及体循环总外周阻力,改善缺血区血供,改善缺血心肌的血流变而产生作用的;并非通过降低心肌耗氧量途径。

综上所述,丹参素钠虽不能显著降低心肌耗氧量,但能通过增加冠脉流量、降低心肌氧摄取率,增加心肌供血,改善心肌氧供而起到保护心肌作用。

【参考文献】

[1] 卫生部药政管理局[M]. 中药新药研究指南(药学 药理学 毒理学), 中华人民共和国.

[2] 徐叔云, 卞如瀛, 陈修. 药理实验方法学[M]. 第二版, 人民卫生出版社, 1982: 179, 804, 830, 1113

[3] 刘建勋, 马晓斌, 尚晓泓, 等. 地奥心血康对麻醉犬及清醒兔急性心肌梗死的影响[J]. 新药与临床, 1994, 13(3): 140.

[4] 刘建勋, 徐立, 尚晓泓, 等. 地奥心血康对犬心肌缺血及血流动力学的影响[J]. 新药与临床, 1994, 13(3): 136.

[5] 郑若云, 方三曼, 韩宝铭, 等. 丹参水提取物对化学引起大白鼠心肌缺血的保护作用[J]. 中西医结合杂志, 1990, 10(10): 609.

[6] 江文德, 陈玉华, 王迎平, 等. 丹参素及另两种水溶性丹参成分抗心肌缺血和对冠状动脉作用的研究[J]. 上海第一医学院学报, 1982, 9(1): 13

[7] 唐立辉, 王孝铭, 梁殿权, 等. 丹参素对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中国病理生理杂志, 1989, 5(2): 65

[8] 乐小勇, 陈春林, 马梁, 等. 丹参素对大鼠肥厚离体心脏缺血再灌注损伤诱发的心律失常的影响[J]. 中国天然药物, 2008, 6(6): 461

[收稿日期] 2010-08-30
[修回日期] 2010-10-19

(上接第 439 页)

有钙拮抗作用,且具有明显的抗自由基、抗氧化作用,有调节代谢紊乱、阻止平滑肌细胞增殖及抑制心肌细胞凋亡等作用。因此,卡维地洛不仅具有较好的降压作用,而且能够逆转心血管重构,有利于心力衰竭、心肌梗死、动脉粥样硬化、血管再狭窄等疾病的治疗^[4-6]。本研究中 Beagle 犬给药 HR0905 后血

压未出现统计学上的明显下降,可能与本试验系统所用动物为正常犬而非模型犬有关,还可能与给药剂量较低有关。

HR0905 安全性药理实验结果提示,虽然药物对心血管系统和神经系统有一定的影响,但这些作用在实验剂量下均是可逆的。临床使用时应加强对患者的心血管系统和神经系统的监测。

表 3 HR0905 单次 ig 对 Beagle 犬呼吸系统的影响 ($\bar{x} \pm s$, n = 6)

	呼吸频率 (次/min)				呼吸幅度 (g 张力)			
	溶媒对照	低剂量组	中剂量组	高剂量组	溶媒对照	低剂量组	中剂量组	高剂量组
给药前	10.8 ± 2.2	14.0 ± 3.7	12.3 ± 4.5	17.7 ± 5.9	10.4 ± 1.8	11.1 ± 1.2	11.3 ± 1.5	11.4 ± 0.7
给药后 (h)								
0.5	13.7 ± 3.5	13.7 ± 2.7	13.2 ± 2.6	17.5 ± 2.9	10.4 ± 1.9	11.2 ± 1.5	10.6 ± 1.6	11.4 ± 1.4
1.0	14.8 ± 4.2	15.3 ± 3.9	14.0 ± 5.1	16.3 ± 4.8	10.3 ± 2.3	11.4 ± 1.1	11.0 ± 1.3	11.4 ± 1.6
1.5	15.0 ± 2.4	12.5 ± 3.3	15.2 ± 5.0	17.0 ± 3.2	10.9 ± 2.3	11.4 ± 0.8	12.5 ± 0.8	11.0 ± 2.2
2.0	16.0 ± 3.2	11.5 ± 2.7	12.8 ± 4.4	21.5 ± 7.9	10.4 ± 2.1	12.2 ± 0.6	10.8 ± 1.5	11.8 ± 2.0
2.5	16.2 ± 5.3	12.3 ± 4.2	13.0 ± 5.5	17.3 ± 6.9	9.4 ± 1.6	11.4 ± 0.7 ¹⁾	10.9 ± 1.3	11.7 ± 1.4 ²⁾
3.0	13.7 ± 4.1	11.3 ± 2.4	14.2 ± 6.5	16.3 ± 6.4	10.3 ± 2.4	11.0 ± 0.9	11.8 ± 1.9	12.6 ± 0.6 ¹⁾
3.5	13.5 ± 4.3	13.0 ± 3.9	11.8 ± 4.8	13.5 ± 4.2	10.4 ± 2.4	11.1 ± 1.2	10.5 ± 1.4	11.4 ± 1.3
4.0	15.8 ± 3.3	12.2 ± 2.5	13.2 ± 7.3	15.0 ± 4.0	9.8 ± 1.5	11.2 ± 1.0	11.4 ± 2.2	12.7 ± 0.3 ²⁾
4.5	13.7 ± 3.9	13.0 ± 2.8	11.3 ± 4.5	12.7 ± 4.4	10.7 ± 1.7	11.1 ± 1.1	11.8 ± 0.8	12.2 ± 1.3
5.0	13.7 ± 4.8	13.3 ± 4.5	12.5 ± 6.0	13.3 ± 5.2	10.4 ± 1.9	11.7 ± 1.3	11.6 ± 0.9	12.2 ± 1.1 ¹⁾

¹⁾ P < 0.05, ²⁾ P < 0.01 与溶媒对照组比较

【参考文献】

[1] 车爱萍, 王洁, 夏振娜, 等. 药物安全药理学研究新进展[J]. 中国新药杂志, 2010, 19(15): 1309.

[2] 姜华, 陆国才, 袁伯俊, 等. KNT009 安全性药理学研究[J]. 药学实践杂志, 2005, 23(5): 266.

[3] Hanada K, Asari K, Saito M, et al. Comparison of pharmacodynamics between carvedilol and metoprolol in rats with isoproterenol-induced cardiac hypertrophy. Effects of carvedilol enantiomers[J]. Eur J Pharmacol 2008, 589(1-3): 194.

[4] Wang MX, Wang XJ, Ching CB, et al. Proteomic profiling of cellular responses to Carvedilol enantiomers in vascular smooth

muscle cells by iTRAQ-coupled 2-D LC-MS/MS[J]. J Proteom, 2010, 73(8): 1601.

[5] Qvigstad E, Osnes JB, Sandnes D, et al. Carvedilol blockade of rat myocardial α 1-adrenoceptors[J]. Eur J Pharmacol 2003, 481(1): 83.

[6] Abdulla MH, Sattar MA, Abdulla NA, et al. Chronic treatment with losartan and carvedilol differentially modulates renal vascular responses to sympathetics compared to treatment with individual agents in normal Wistar Kyoto and spontaneously hypertensive rats[J]. Eur J Pharmacol 2009, 612(1-3): 69.

[收稿日期] 2010-09-03
[修回日期] 2010-11-05