

厄贝沙坦氢溴酸盐的毒理学和药效学研究

刘凌佳¹, 李宗葳¹, 王强¹, 石晓医¹, 谭小月¹, 龚俊波², 金大庆^{1*}, 张京玲^{1*}

1. 南开大学 医学院, 天津 300071

2. 天津市现代药物传递及功能高效化重点实验室, 天津 300072

摘要: **目的** 比较厄贝沙坦氢溴酸盐与厄贝沙坦的毒性和药效。**方法** 采用无创血压测量比较了厄贝沙坦氢溴酸盐、厄贝沙坦对自发性高血压大鼠血压的影响。分别 ip、ig 给药, 观察两种药物的半数致死量 (LD₅₀), 对心率、呼吸以及动物自主活动的影响。**结果** 自发性高血压大鼠的血压明显高于非自发性高血压大鼠, 给予厄贝沙坦氢溴酸盐、厄贝沙坦后血压均降至正常水平, 且两种药物的降压作用差异无显著性, 但厄贝沙坦氢溴酸盐的药效持续时间更长。厄贝沙坦氢溴酸盐、厄贝沙坦对动物的呼吸、心率以及自主活动的影响无差异, 但厄贝沙坦氢溴酸盐的 LD₅₀ 明显高于厄贝沙坦。**结论** 厄贝沙坦氢溴酸盐具有和厄贝沙坦相同的降压作用, 但是作用时间更长, 安全性更高。

关键词: 厄贝沙坦氢溴酸盐; 厄贝沙坦; 毒理学; 高血压

中图分类号: R965.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2015)04-0386-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2015.04.007

Toxicity and pharmacodynamics of irbesartan hydrobromate

LIU Ling-jia¹, LI Zong-wei¹, WANG Qiang¹, SHI Xiao-yi¹, TAN Xiao-yue¹, GONG Jun-bo², JIN Da-qing¹, ZHANG Jing-ling¹

1. School of Medicine, Nankai University, Tianjin 300071, China

2. Tianjin Key Laboratory of Modern Drug Delivery and High Efficiency, Tianjin 300072, China

Abstract: Objective To compare toxicity and pharmacodynamics between irbesartan and irbesartan hydrobromate. **Methods** Blood pressures in spontaneously hypertensive rats (SHR) after administered with irbesartan and irbesartan hydrobromate were compared using noninvasive blood pressure. SHR were ip and ig administered with drugs, and effects on heart rate, respiratory rate, and autonomic activities were observed. **Results** Blood pressure in SHR was higher than that of non spontaneous hypertensive rats. Both irbesartan hydrobromate and irbesartan could lower blood pressure, and there were no differences between two groups, but duration of irbesartan hydrobromate was longer. There was no difference between two groups on heart rate, respiratory rate, and autonomic activities. LD₅₀ value of irbesartan hydrobromate was higher than that of irbesartan. **Conclusion** Irbesartan hydrobromate has anti-hypertensive effect as well as irbesartan, but with longer duration and higher security.

Key words: irbesartan hydrobromate; irbesartan; toxicity; hypertension

高血压病是冠心病、脑血管疾病、肾脏疾病的主要致病因素,也是成人死亡、病残的主要原因。高血压的病理过程与肾素-血管紧张素-醛固酮系统密切相关,有效地抑制该系统是治疗高血压及其并发症的重要靶点。血管紧张素 AT1 受体拮抗剂用于治疗高血压已有 20 年的历史,与血管紧张素转换酶抑制剂相比,其降压作用相似,但不良反应轻微,

且长期应用后干咳、停药反跳及体位性低血压等不良反应(血管紧张素转换酶抑制剂的主要不良反应)发生率低^[1-2]。厄贝沙坦是 AT1 受体拮抗剂中应用最多的药物之一^[3-5],在美国、加拿大、欧洲还用于治疗高血压肾病与糖尿病性肾病,但厄贝沙坦价格较高,长期服用给患者带来很大的经济负担。厄贝沙坦氢溴酸盐是厄贝沙坦衍生物,结晶度高,静电

收稿日期: 2015-01-11

基金项目: 南开大学本科生创新科研项目 (BX9-230)

作者简介: 刘凌佳,女,南开大学临床医学硕士研究生,研究方向:药理学。Tel: (022) 23502554 E-mail: lingjialiu100@mail.nankai.edu.cn

*通信作者 张京玲,教授,研究方向为心血管及临床药理学。Tel: (022) 23502554 E-mail: jlzhang@nankai.edu.cn

金大庆,副教授,研究方向为神经药理学。Tel: (022) 23502554 E-mail: dqjin@nankai.edu.cn

性低，有利于工业操作，且产品性质稳定，不易分解，便于储运和使用，但其药理效应和毒性尚不清楚。本实验将利用高血压动物模型比较厄贝沙坦氢溴酸盐与厄贝沙坦的药效和毒性。

1 材料与仪器

1.1 药品与试剂

厄贝沙坦氢溴酸盐，白色粉末，批号 20110101，天津大学国家工业结晶技术研究推广中心提供。厄贝沙坦，白色粉末，批号 20110102，天津大学国家工业结晶技术研究推广中心提供。两种药品均用 10%阿拉伯树胶溶液配制成所需浓度。

1.2 实验动物

SPF 级昆明种小鼠，雌雄各半，体质量 18~22 g，合格证号 SCXK (军) 2007-004；SPF 级 Wistar 大鼠，雄性，体质量 250~350 g，合格证号 SCXK (军) 2007-004，均购自军事医学科学院实验动物中心。SPF 级 SHR 大鼠，雄性，体质量 190~240 g，购自北京维通利华实验动物技术有限公司，合格证号 SCXK (京) 2006-0009。所有批次动物均在购入后先经过检疫观察，再放入 SPF 动物饲养室内饲养 3~5 d 以后开始实验，实验过程中动物饲养条件为恒温 (27 °C ± 2 °C) 恒湿 (相对湿度为 50%左右) 环境，换气次数为 15~20 次/h，无尘，室内照明明暗各 12 h。每日专人定时给水喂料，SHR 大鼠的饲料为北京维通利华公司购入的 SHR 大鼠专用饲料。

1.3 仪器

MGS-1 小鼠自主活动仪、RM6240 多道生理电信号采集处理系统，成都仪器厂。RM6240 多道生理信号采集处理系统，成都仪器厂。显微镜，Olympus。

2 实验方法

2.1 LD₅₀ 的测定

参照药典用量及检索文献，按照急性毒性试验要求先进行急性毒性预试验，找出 0%死亡率 LD₀ 值和 100%死亡率 LD₁₀₀ 值，并初步摸索 *r* 值。根据预实验结果，急性毒性正式实验设置 6 个剂量组，分别为 125、250、500、1 000、2 000 mg/kg (*r*=0.95) 及阿拉伯胶对照组。200 只小鼠，雌雄各半，随机分为 20 组，每组 10 只。ig 前禁食不禁水 12 h，以 2 mL/kg 给药，记录药后 15、30 min 以及 1、2、4、8、12 h 内小鼠毒性反应症状和死亡情况，ig 后连续观察 14 d，每天记录存活小鼠体质量，观察有无死亡、是否有毒性反应症状。ip 给药测定 LD₅₀ 的方

法除给药途径与 ig 不同外，其余均与 ig 给药测定 LD₅₀ 的方法相同。

2.2 无创血压的测量

将 24 只 SHR 大鼠随机分为 3 组，每组 8 只，分别为对照组、厄贝沙坦组及厄贝沙坦氢溴酸盐组，同时随机选取 8 只 Wistar 大鼠作为非自发性高血压对照组。各组大鼠均采用 Softron 智能无创血压计测量血压和心率。ig 给予阿拉伯胶、厄贝沙坦和厄贝沙坦氢溴酸盐的同时连续测量大鼠的血压和心率，给药期为 12 d。停药后 3 d 仍连续测定各组大鼠的血压和心率。

2.3 动物心率和呼吸的测定

将 30 只 Wistar 大鼠随机分成 3 组，每组 10 只，分别 ig 给予 60 mg/kg 厄贝沙坦、60 mg/kg 厄贝沙坦氢溴酸盐和阿拉伯胶，麻醉后，应用多道生理电信号采集处理系统记录心率和呼吸频率。采用自身对照，给药前测 3 次，取其均值，ig 给药后 1、3 h 各测 3 次，亦取均值。

2.4 小鼠自主活动的测定

将 50 只昆明种小鼠随机分为 5 组，每组 10 只，分别 ig 给予 10、30、100 mg/kg 厄贝沙坦氢溴酸盐以及 30 mg/kg 厄贝沙坦、阿拉伯胶，记录仪测试给药前及给药后 1、3 h 小鼠 5 min 内移动的距离。

2.5 统计学处理

所有数据表示为 $\bar{x} \pm s$ ，采用 SPSS 19.0 统计软件对各组数据进行处理，组间数据比较采用单因素方差分析结合 Dunntee's C 检验。

3 结果

3.1 厄贝沙坦氢溴酸盐和厄贝沙坦的 LD₅₀ 比较

厄贝沙坦氢溴酸盐与厄贝沙坦分别用 ip、ig 给药，测定 LD₅₀ 值。两药 ig 的 LD₅₀ 值均高于 ip 给药，两种给药途径中厄贝沙坦氢溴酸盐的 LD₅₀ 值均高于厄贝沙坦。结果见表 1。

表 1 厄贝沙坦氢溴酸盐和厄贝沙坦的半数致死量比较
Table 1 Comparison of LD₅₀ values of irbesartan and irbesartan hydrobromate

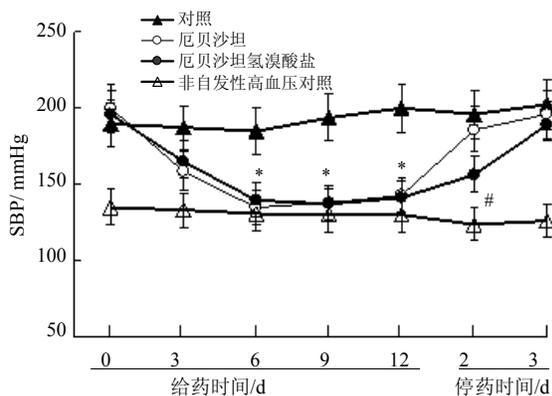
药物	LD ₅₀ /(mg·kg ⁻¹)	
	ip	ig
厄贝沙坦	325 ± 31	545 ± 55
厄贝沙坦氢溴酸盐	435 ± 56*	749 ± 82*

与厄贝沙坦组比较: **P*<0.05

**P*<0.05 vs irbesartan group

3.2 厄贝沙坦氢溴酸盐和厄贝沙坦降压作用比较

为了确定厄贝沙坦氢溴酸衍生物是否保留厄贝沙坦的药理作用, 实验采用无创血压测量的方法对厄贝沙坦氢溴酸盐与厄贝沙坦的降压作用做了比较。16周龄的 SHR 大鼠平均收缩压 (SBP) 在 200 mmHg (1 mmHg=133 Pa) 左右。灌胃给药厄贝沙坦 1 次/d, 剂量在 10 mg/kg 时显现出降压作用, 在 30 mg/kg 时血压可降至正常水平, 连续给药 12 d, 血压一直持续在正常水平, 厄贝沙坦氢溴酸盐在与厄贝沙坦相同的剂量 (12.5、37 mg/kg) 时同样表现出较强的降压作用, 两者之间差异无显著性, 但停药 2 d 后厄贝沙坦组的血压恢复, 而厄贝沙坦氢溴酸盐组在停药 3 d 后才恢复到给药前血压水平。结果见图 1。



与对照组比较: * $P < 0.05$; 与厄贝沙坦组比较: # $P < 0.05$
(1 mmHg=133 Pa)
* $P < 0.05$ vs control group; # $P < 0.05$ vs irbesartan group
(1 mmHg=133 Pa)

图 1 厄贝沙坦和厄贝沙坦氢溴酸盐对大鼠血压的影响

Fig. 1 Effects of irbesartan and irbesartan hydrobromate on blood pressure in rats

3.3 厄贝沙坦氢溴酸盐对心率与呼吸的影响

厄贝沙坦氢溴酸盐与厄贝沙坦静脉注射后分别在 1、3 h 检测实验动物的心率与呼吸频率。厄贝沙坦氢溴酸盐与厄贝沙坦与溶剂对照组相比, 心率有

一定程度的加快, 但这种差异没有统计学意义, 所以两种药物对麻醉动物的心率没有影响。两种药物对呼吸频率的影响亦无差异, 结果见表 2。

3.4 厄贝沙坦氢溴酸盐与厄贝沙坦对小鼠自主活动的影响比较

结果见表 3。动物的自主活动情况反映中枢神经系统的功能状态, 兴奋时活动增加, 移动距离长, 抑制时活动减少, 移动距离短。所以小鼠自主活动实验是评价中枢神经系统兴奋状态的一项重要指标^[9]。对照组小鼠的自主活动距离在 1、3 h 明显低于给阿拉伯胶组, 显示出对测试环境的适应性。厄贝沙坦氢溴酸盐与厄贝沙坦组在给药前后与对照组比较显示出相似的适应性, 两组小鼠给药后 1、3 h 的自主活动与对照组比较差异并无统计学意义, 且厄贝沙坦氢溴酸盐与厄贝沙坦组间差异也没有显著性, 表明厄贝沙坦氢溴酸盐与厄贝沙坦对中枢神经系统的兴奋性无显著影响。

4 讨论

高血压是心血管疾病的重要发病因素, 严重影响心、脑、肾等重要脏器的功能。有效地控制血压能防治或减少心脑血管及肾脏的并发症, 降低病死率和病残率。随着高血压发病率的逐年增高, 抗高血压药物的临床应用量也不断增加。

厄贝沙坦是一种高选择性的血管紧张素 II 受体拮抗剂, 为治疗高血压的一线药物之一, 具有平稳长效的降压、靶器官保护、耐受性良好, 不良反应低等优点, 近年来在临床上广泛应用^[8]。厄贝沙坦氢溴酸盐是通过简单的生产工艺得到的更具稳定性且便于使用的厄贝沙坦的衍生物。

本实验中血压、心率、呼吸测定时, 厄贝沙坦氢溴酸盐的剂量与厄贝沙坦是等浓度, 均有较强的降压作用, 而二者之间并无显著差异, 但还需要经过受体结合实验、对血管紧张素 II 与受体结合的阻断作用, 以及动脉插管测量血压的方法确定其对血

表 2 厄贝沙坦氢溴酸盐和厄贝沙坦对大鼠心率和呼吸的影响

Table 2 Effects of irbesartan hydrobromate and irbesartan on heart rate and respiratory frequency in rats

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	心率/(次·min ⁻¹)			呼吸/(次·min ⁻¹)		
		药前	药后 60 min	药后 180 min	药前	药后 60 min	药后 180 min
对照	—	364±64	361±28	348±50	103±20	111±9	114±14
厄贝沙坦	60	385±50	415±40	394±50	100±17	117±12	117±17
厄贝沙坦氢溴酸盐	60	385±60	411±50	390±38	99±15	102±13	103±13

表3 厄贝沙坦氢溴酸盐和厄贝沙坦对小鼠自发活动量的影响

Table 3 Effects of irbesartan hydrobromate and irbesartan on spontaneous activity in mice

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	自发活动量/(cm·5 min ⁻¹)		
		药前	药后 1 h	药后 3 h
对照	—	1054.9±200.4	709.0±184.0	685.0±117.6
厄贝沙坦	60	1094.5±176.4	716.2±198.0	672.0±178.7
厄贝沙坦氢溴酸盐	10	1110.3±178.5	733.1±243.7	675.5±148.8
	30	1023.6±145.6	707.2±195.2	665.7±126.6
	100	1019.9±230.4	687.8±194.0	688.7±183.7

管紧张素 II 升压作用的抑制,以进一步比较与证明其效价强度。两种药物对心率、呼吸频率亦无明显的影响。厄贝沙坦氢溴酸盐的 LD₅₀ 无论是 ip 还是 ig 给药都明显高于厄贝沙坦。实验中即使将剂量换算成浓度,厄贝沙坦氢溴酸盐也高于厄贝沙坦。连续给药 12 d,停药后,厄贝沙坦氢溴酸盐的药物效应持续时间更长,但还需要药动学实验进一步证明其半衰期。

在治疗剂量下实验动物未见异常的行为改变,因此推测厄贝沙坦氢溴酸盐药效等同于厄贝沙坦,但是其安全性更高且作用时间更长,当然还需要通过观察该药物的慢性毒性及其对组织器官的影响才能进一步确定其长期服用的安全性。由于合成工艺简单,化合物性质更稳定、更便于使用,且药效与毒性方面的优势都不低于厄贝沙坦,厄贝沙坦氢溴酸盐可为沙坦类药物衍生物的应用提供一定的技术与数据支持。

参考文献

[1] Grossman E, Messerli F H, Neutel J M. Angiotensin II receptor blockers: Equal or preferred substitutes for ACE inhibitors? [J]. *Arch Intern Med*, 2000, 160: 1905-1911.

- [2] Chan P, Tomlinson B, Huang T Y, *et al.* Double-blind comparison of losartan, lisinopril, and metolazone in elderly hypertensive patients with previous angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough [J]. *J Clin Pharmacol*, 1997, 37(3): 253-257.
- [3] 朱伟旺, 赵凤琴. 厄贝沙坦对 SHR 左心室肥厚和心肌纤维化的影响 [J]. *心脏杂志*, 2009, 21(2): 190-192.
- [4] 曾群英, 王礼春, 廖新学, 等. 厄贝沙坦治疗轻中度原发性高血压的临床研究 [J]. *中国医药导刊*, 2002, 4(3): 195-197.
- [5] 卢敬芝. 厄贝沙坦与依那普利治疗原发性高血压的临床效果比较 [J]. *中国医药指南*, 2010, 17(6): 106-107.
- [6] 柯永胜, 曹 衡, 杨 霆. 不同剂量缬沙坦单用或与苯那普利钠联合应用对 SHR 血压和左室心肌肥厚的影响 [J]. *中国病理生理杂志*, 2001, 17(11): 1072-1076.
- [7] 董 幸, 潘 燕, 孟 延, 等. 尾套法与颈动脉法测量大鼠血压的相关性研究 [J]. *实验室研究与探索*, 2008, 27(5): 53-55.
- [8] 贡军丽, 姜 磊, 王和义. 厄贝沙坦对轻、中度高血压病患者心血管相关因素影响的临床观察 [J]. *吉林医学*, 2002, 23(5): 286-287.
- [9] 徐淑云, 卞如濂, 陈 修. 药理实验方法学 [M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 226-234.