

清醒家兔心绞痛模型的建立

徐旭, 席文恭, 赵专友, 汤立达

天津药物研究院药代与药效动力学重点实验室, 天津 300193

摘要 目的: 制备清醒家兔心绞痛模型, 以便更好的进行抗心绞痛药物研究。**方法:** 家兔在固定盒中适应性训练一段时间后, 右前肢及双后肢电极放置区去毛, 贴附带泡沫垫的 Ag/AgCl 电极, 连接多导生理记录仪测定 II 导联心电图。耳缘 iv 血管加压素 0.05 IU/kg 诱发心绞痛。并观察硝苯地平、硝酸甘油对该模型的影响。**结果:** 清醒家兔 iv 加压素 0.05 IU/kg, 可导致心电图 T 波电压升高。给予硝苯地平、硝酸甘油可减弱加压素引起的 T 波抬高。**结论:** 该模型结果可靠, 有利于抗心绞痛药物的研究。

关键词 心绞痛; 动物模型; 清醒动物; 硝苯地平; 硝酸甘油

中图分类号: R965.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2009) 01-0034-04

Establishment of awake rabbits model suffered from angina pectoris

XU Xu, XI Wen-gong, ZHAO Zhuan-you, TANG Li-da

Tianjin State Key Laboratory of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract Objective: To establish the awake rabbits model suffered from angina pectoris in order to carry out the study on anti-angina drug better. **Methods:** Rabbits were fixed for the adaptive training in boxes for a period of time. The Ag/AgCl disposable electrodes with foam pad were attached to the right forelimb and hind pairs of rabbits with hair cut to determine ECG II. The angina pectoris was induced by iv injection of Vasopressin 0.05 IU/kg to rabbit ear and the effect of Nifedipine or Nitroglycerin on the model suffered from angina pectoris was observed. **Results:** After iv injection of vasopressin 0.05 IU/kg, ECG T-wave voltage of the awake rabbits was increased. Nifedipine or Nitroglycerin could reduce T-wave elevation caused by Vasopressin. **Conclusion:** The awake rabbits model suffered from angina pectoris is reliable and available for the study on anti-angina drug.

Key words angina; animal model; awake animals; Nifedipine; Nitroglycerin

心绞痛是冠状动脉供血不足, 心肌急剧的、暂时缺血与缺氧所引起的临床综合征, 严重危害人类健康。心绞痛动物模型的制备在抗心绞痛药物的研究中占有重要地位, 传统方法多采用麻醉动物, 但是, 麻醉对心血管系统具有多方面的影响, 可抑制心脏的舒张功能, 削弱副交感神经对心脏的调控效应^[1,2]。本实验在 Toshinobu 等^[3]研究基础上加以改

进, 成功制备清醒家兔心绞痛模型。

1 材料

1.1 药品及试剂

硝苯地平片, 天津力生制药股份有限公司产品, 批号 0701003。硝酸甘油注射液, 北京益民药业有限公司产品, 批号 20071123。精氨酸加压素 ([Arg⁸]-

收稿日期: 2009-05-10

基金项目: 系列化、国际化的国家生物医药国际创新园新药研发综合性大平台建设项目资助 (2009ZX09301-008)

作者简介: 徐旭 (1976-), 男, 硕士, 助理研究员, 研究方向为心血管药理。E-mail: xuxutj@sina.com。

Vasopressin), Sigma 公司产品, 批号 115K5110。

1.2 动物

大耳白家兔, 天津市华荣实验动物科技有限公司提供, 合格证号 W-J 津实动质 001 号。

1.3 仪器

RM-86 多导生理记录仪, 日本光电工业株式会社。Ag/AgCl 电极 (Disposable Electrodes), 日本光电工业株式会社。MP-150 数据采集系统, 美国 Biopac 公司产品。

2 方法

2.1 模型制备

在清醒状态下, 家兔在固定盒中适应性训练一段时间后用于实验。动物禁食 24 h, 右前肢及双后肢电极放置区去毛, 贴附带泡沫垫的 Ag/AgCl 电极, 连接多导生理记录仪测定 II 导联心电图, 经 MP-150 系统采集、转换为数字信号存储于电脑中。禁食 24 h 的家兔给药 30 min 后, 经耳缘 iv 血管加压素 0.05 IU/kg 引起冠脉血管痉挛, 并记录给药前, 造型前, 造型后 1、3、5、10、15、30 min 的心电图, 通过软件 AcqKnowledge v.3.8.2 测量 T 波抬高的幅度。

2.2 分组给药

实验选取雄性大耳白家兔 40 只, 体质量 (2.2±0.1) kg。随机分为 4 组, 每组 10 只。正常对照组、模型对照组 ig 给予 0.5% CMC, 硝苯地平组 ig 给予硝苯地平, 剂量为 1 mg/kg, 给药体积均为 2 mL/kg; 硝酸甘油组耳缘 iv 硝酸甘油 50 μg/kg, 给药体积为 0.5 mL/kg。

2.3 数据处理

实验数据计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 以 *t* 检验比较给药组与空白对照组均数差异的显著性。

3 结果

清醒家兔 iv 加压素 0.05 IU/kg, 可导致心电图 T 波电压升高。给予硝苯地平、硝酸甘油可减弱加压素引起的 T 波抬高。1 mg/kg 硝苯地平于造型后 1~15 min 可显著降低加压素引起的 T 波抬高, 与模型组比较, T 波分别降低 23.9%、25.5%、29.9%、29.4%、30.2%; 50 μg/kg 硝酸甘油于造型后 1~5 min 亦可显著降低加压素引起的 T 波抬高, 与模型组比较, T 波分别降低 15.8%、23.4%、21.4%。结果见图 1~3。

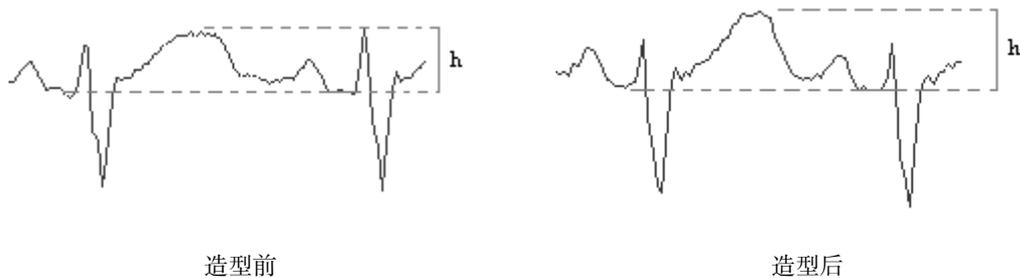
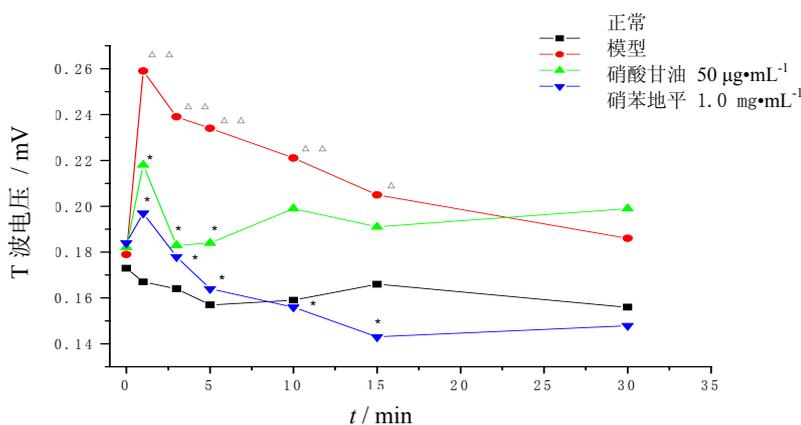
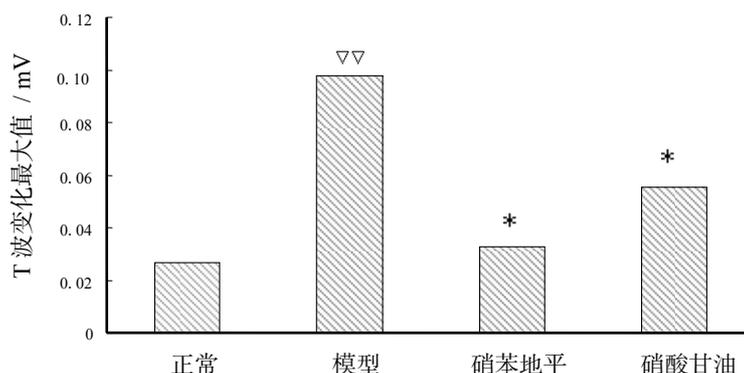


图 1 家兔心电 T 波高度变化及测量方法

Fig. 1 A Typical Scheme of Ischemic ECG Changes Induced by Vasopressin in rabbits



与正常组比较: $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$; 与模型组比较: $* P < 0.05$
 $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$ vs normal group; $* P < 0.05$ vs model group
 图 2 加压素引起的家兔心绞痛模型心电图 T 波 (mV) 的变化
 Fig. 2 Time course of the T-wave elevation by vasopressin in rabbits.



与正常组比较: $\Delta\Delta P < 0.01$; 与模型组比较: $* P < 0.05$
 $\Delta\Delta P < 0.01$ vs normal group; $* P < 0.05$ vs model group
 图 3 硝酸甘油、硝苯地平对家兔心绞痛模型 T 波变化最大值的影响

Fig. 3 Effect of nitroglycerin or nifedipine on the maximal depression of the T-wave elevation by vasopressin in rabbits.

4 讨论

在抗心绞痛药物的动物实验报道中存在许多结果不一致, 或与临床试验有一定差距的现象。这与动物模型的选择有一定的关系。麻醉动物不仅在状态上与清醒动物不同, 如呼吸、心率等, 而且实验药物可能与麻醉剂产生相互作用, 进而影响实验结果^[4]。

本研究借鉴人用 Ag/AgCl 电极, 贴附于家兔去毛后的肢端, 用于 II 导联心电图的测定, 达到无创、无痛的效果。且家兔温顺, 在固定盒中适应性训练一段时间后可避免挣扎活动对心电图的影响。

家兔耳缘 iv 血管加压素 0.05 IU/kg 可引起冠

状动脉血管痉挛, 诱发心绞痛。血管加压素实际上是一种抗利尿激素, 当给药剂量远远大于其发挥抗利尿激素效应时, 它将成为一种非肾上腺素能样的有效的血管收缩药物^[5]。硝酸甘油和硝苯地平是治疗心绞痛的常用药物。实验证明, 硝酸甘油和硝苯地平对该模型作用显著。由此可知本实验方法结果真实可靠, 有利于抗心绞痛药物的研究。

参考文献:

[1] Schaefer A, Meyer G P, Brand B, et al. Effects of anesthesia on diastolic function in mice assessed by echocardiography[J]. *Echocardiography*, 2005, 22

- (8):665-670.
- [2] 臧伟进, 于晓江, 臧益民. 麻醉剂氟烷对心脏毒蕈碱型钾通道的影响[J]. 生理学报, 2000, 52(2): 175-178.
- [3] Toshinobu S, Hirofumi M, Yoshio K, *et al.* Antianginal Effects of Lercanidipine on the Vasopressin or Methacholine Induced Anginal Model in Rats[J]. *Biol Pharm Bull*, 2005, 28(5): 811-816.
- [4] 王洁, 吕吉元, 张明升, 等. 清醒无拘束大鼠心肌缺血模型的制备[J]. 山西医科大学学报, 2007, 38(5): 398-400.
- [5] 唐胜平, 李强. 血管加压素临床应用进展[J]. 临床军医杂志, 2008, 36(2): 294-296.

关于召开 2009 华人药师临床药学专题研讨会的通知 (第 1 轮)

《中国新药与临床杂志》社拟于 2009 年 11 月 24 ~ 27 日在上海举办“2009 华人药师临床药学专题研讨会——抗肿瘤药物临床药学监护实践”大会。本次大会是“华人药师临床药学专题研讨会”系列会议的第 5 届会议, 是又一次临床药学学术盛会。欢迎广大临床医师、药师、研究者及相关专业人员踊跃参加会议和投稿。

据世界卫生组织统计, 全球癌症死亡持续增加。随着癌症发生率的上升, 抗肿瘤药物的发展也突飞猛进。我国现已批准上市的抗肿瘤药有 200 多种。随着分子靶向等新型抗肿瘤药物的研究成熟并应用于临床, 各种药物的滥用及随意处理等问题也逐渐引起了人们的重视。抗肿瘤药物的配伍, 包括药物之间的配伍、药物与溶剂的配伍、药物与输注器具之间的配伍等对于抗肿瘤药物疗效的发挥起重要作用。目前, 研究人员多针对个别抗肿瘤药物之间的配伍进行了探讨, 但尚不规范。而抗肿瘤药物多采用静脉用药, 其静脉注射液的配制过程也非常重要。除此之外, 探讨各种抗肿瘤药物、治疗方法、方案的新进展, 评价姑息疗法中药师的作用与地位等均有利于指导临床药师参与用药监护, 提高抗肿瘤药物治疗的疗效, 提高病人的生存率, 具有非常重要的现实意义和可行性。

会议内容包括: (1) 抗肿瘤药物静脉注射液配制要求与管理。(2) 抗肿瘤药物品种配制的配伍及稳定性。(3) 部分抗肿瘤治疗方案的解读(实体及血液)。(4) 各种新问世抗肿瘤药物的介绍。(5) 抗肿瘤药物治疗的新思维与进展。(6) 药师在肿瘤治疗中的作用与地位等。

征文要求: 未公开发表的论文。论文要有创新性, 引证资料可靠。字数一般在 5 000 字以内, 并附 400 字以内的摘要(英文稿同时请附中文题名和摘要)。来稿请注明“CCPF 会议投稿”。请务必附通讯地址、联系电话、手机、Email, 以便及时联系。来稿将由医学、药学专家组成的评审组进行审评, 对优秀论文予以奖励并颁发获奖证书, 有关优秀论文将在《中国新药与临床杂志》上发表。

联系地址: 上海市柳州路 615 号 1 号楼《中国新药与临床杂志》编辑部 CCPF2009 秘书处, 邮编: 200233。E-mail: xyylc_ldl@126.com, 联系电话: 021-61673763。联系人: 李丹莉。来稿请注明“CCPF 会议投稿”字样。有关会议详情敬请等待第 2 轮通知。