

量和相对重量减轻、肾脏相对重量增加,与生理盐水对照组比较有明显差别。与溶剂对照组相比 1.0mg/kg 组雌鼠子宫绝对和相对重量减轻,肾脏相对重量增加。

(三)亲代雄鼠和雌鼠解剖所见 溶剂对照组和生理盐水对照组雌雄性大鼠活杀解剖未见到特征性脏器异常。紫杉醇 1.0mg/kg 组雄鼠发现 1 例睾丸萎缩,1 例附睾脓肿。1.0mg/kg 组 1 例不孕雌鼠有卵巢水肿。

六、对 F1 胎鼠发育的影响

紫杉醇 1.0mg/kg 组母鼠的黄体数、着床数和活胎数减少,着床痕数增高,胚胎一胎死亡数明显增高。胎盘重量明显增加。紫杉醇 0.3 和 0.1mg/kg 组活胎性比、体重、身长、尾长均未见明显改变。紫杉醇各剂量组均未见致畸胎作用。溶剂对照组与生理盐水对照组母鼠的黄体数、着床数、死胎数、活胎数及性比、体重、身长、尾长、胎盘重均在正常范围。

七、结论

紫杉醇的一般生殖毒性实验结果表明,1.0mg/kg 组雄鼠和雌鼠摄食量减少,体重增长抑制。母鼠肾上腺及卵巢重量减轻。雄鼠生育率和雌鼠受孕率下降。1.0mg/kg 组

母鼠黄体数、着床数和活胎数减少,着床痕数增加。然而,对 F1 活胎体重、身长和尾长无明显影响。根据大鼠一般生殖毒性实验的各项生殖和 F1 胎鼠的发育指标检查结果,紫杉醇对亲代大鼠和 F1 代仔鼠的无毒性作用剂量为 0.3mg/kg/d。

参考文献

- [1]Holmes FA, Walters RS, Theriault RL, et al. Phase I trial of taxol, an active drug in the treatment of metastatic breast cancer. J. Natl. Cancer Inst, 1991; 83:1797~805
- [2]Wani Mc, Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*, J Am Chem Soc, 1971;93(9):2325~7
- [3]Rowinsky EK, Cazenave, LA, and Donehower RC. Taxol: A novel investigational antimicrotubule agent. J. Natl. Cancer Inst, 1990; 82:1247~59
- [4]Rowinsky EK, Onetto N, Canetta RM, et al. Taxol: The first of the taxanes, an important new class of antitumor agents, seminars in Oncology. 1992; 19:646~62
- [5]Shuichi KAI, Hisashi KOHMURA, Eiko HIRAIWA, et al. Reproductive and developmental toxicity studies of paclitaxel (I); Intravenous administration to rats Prior to and in the early stages of Pregnancy. J Toxicol Sci, 1994;19(Suppl, I):69~91

抗高血压药物对血压波动性的影响

龚 侃 朱铨英 苏定冯

(第二军医大学基础部药理学教研室 上海 200433)

血压不是恒定的,而是在一定范围内波动的。自 60 年代以来,随着血压监测仪器的发展,出现了血压波动性(Blood pressure variability; BPV)这一新概念,并且成为研究心血管活动的新指标^[1]。BPV 是指在某段时间内血压波动的性质和程度。一般采用一段时间内血压的标准差作为 BPV 的量化指标^[2]。BPV 的研究方法有两种,即时域中研

究和频域中研究,目前进行较多的是时域中研究,包括短期波动性(半小时内波动性)、长期波动性(半小时之间波动性)和总波动性(所取时间段的波动性,包括长、短期波动性)许多研究认为,BPV 和血压水平的调控机制不尽一致^[3~5],故 BPV 已被作为有别于血压的一项独立的心血管活动指标。中枢神经脑干区尤其是孤束核(NTS)对 BPV 的调

控作用比较肯定,双侧NTS损毁可引起动物的BPV增高^[6]。许多实验证明,动脉压力感受性反射(Arterial baroreflex; ABR)与BPV呈负相关^[7-10],这表明中枢神经系统及其传出神经是调节BPV的重要机制。在神经调节存在时,体液调节的作用可能被掩盖,当应用氯异吡啶胺阻断神经节时,体液因素发挥一定作用,可使压力感受性反射功能完整动物的BPV增高^[11]。此外,中枢生物节律中心、精神和体力活动及血管平滑肌的舒缩活动等对BPV的调节都有一定作用^[12]。已有报道,高血压病人及自发性高血压大鼠(Spontaneously hypertensive rats; SHR)的BPV与靶器官损伤(Target organs damage; TOD)的发生率及损伤的严重程度有显著正相关^[13-19]。

既然BPV与血压水平同为TOD的影响因素,故在抗高血压药物的研究中除降压效果外,也应考虑其对BPV的影响,同时也提示,降低BPV的药物可作为抗高血压药物研究的一个新方向^[20]。现有绝大多数抗高血压药物有确切的降压效果,但对BPV的影响却不尽一致,有些抗高血压药物对血压和BPV的作用往往是分离的,下面就近年来不同作者应用有创伤或无创伤性连续动态血压监测(Ambulatory blood pressure monitoring; ABPM)技术观察的不同抗高血压药物对人及动物的BPV的影响作一综合报道。

一、中枢性降压药对BPV的影响

Janssen等人以Wistar-Kyoto(WKY)大鼠及未用药的自发性高血压大鼠(SHR)为对照,在可比条件下研究了5种抗高血压药物对清醒SHR的血压波动性的影响。当恒速静注可乐宁 $300\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{day}^{-1}$ 时,可见该剂量对SHR只有轻度降压作用,但可使其夜间平均动脉压的长、短期波动性下降。由于伴随睡眠和行为活动发生的心血管方面的变化在控制心血管系统的长期波动性中起着至关重要的作用,而以上过程起源于中枢并以加

大交感神经系统的活动为特征。可乐宁正是作用于中枢,降低中枢交感输出,从而降低BPV,此外,可乐宁对正常生物节律中心视交叉上核的抑制作用及对皮质醇合成的抑制作用,也有助于其降低BPV^[12]。Gricheis等研究了可乐宁对WKY大鼠血压波动性的影响,当静注可乐宁 $10\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 时,虽然该剂量对血压无明显降低作用,但使BPV明显降低。作者认为可乐宁降低WKY大鼠血压波动性的作用与其增加WKY大鼠压力感受性反射敏感性有关^[21]。Girard等应用无创伤性连续手指血压监测法研究了小剂量rilmenidine($1\text{mg}\cdot\text{day}^{-1}$)对12名轻度高血压患者BPV的作用,发现该剂量对高血压患者的血压无明显降低作用,却可以降低其直立位时的总收缩压波动性,对仰卧位BPV没有影响,提示该药主要影响站立活动时的血压调节机制,站立活动时交感神经兴奋性增加,压力感受性反射敏感性下降,而rilmenidine作用于中枢,提高压力感受性反射敏感性,从而降低BPV^[22]。

二、去甲肾上腺素能受体阻滞剂对BPV的影响

(一) α -受体阻滞剂对BPV的影响

Janssen等研究了选择性 α_1 受体阻滞剂哌唑嗪 $5\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{day}^{-1}$ 恒速静注对SHR的作用,发现该药可降低清醒SHR的平均动脉压及其长、短期BPV。哌唑嗪降低短期BPV的可能机理在于该药通过阻断外周 α_1 肾上腺素受体使血管平滑肌松弛,从而降低外周阻力,使短期BPV下降;其降低长期BPV可能通过中枢机制,因为肾上腺素能受体阻滞剂对睡眠/清醒节律也有影响^[12]。

(二) β -受体阻滞剂对BPV的影响

Janssen等研究了美多洛尔 $12\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{day}^{-1}$ 恒速静注对SHR的作用,发现美多洛尔降压作用明显,但对长、短期BPV没有影响。以往的研究认为心输出量的改变对BPV有一定的影响,但从美多洛尔对BPV的作用

来看,虽然心率降低了,但是心输出量的下降并未产生对 BPV 的影响^[12]。并非所有的 β -受体阻滞剂均不影响 BPV, Girard 等应用无创伤性连续手指血压监测法研究了 β -受体阻滞剂醋丁酰洛尔对 12 名轻度原发性高血压病人 BPV 的影响,发现该药可以降低高血压病人的直立位时的收缩压和舒张压总波动性。作者把这一作用归因于长期应用 β -受体阻滞剂后,出现了外周的心脏或非心脏方面的交感抑制所致^[23]。

三、血管扩张剂对 BPV 的影响

Janssen 等研究了血管扩张剂肼苯达嗪对 SHR 的血压及血压波动性的作用,当恒速静注肼苯达嗪 $1\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$ 时,可明显降低 SHR 的平均动脉压及其短期波动性,但对平均动脉压的长期 BPV 没有影响,推测外周血管的扩张作用在短期 BPV 的调控中起一定作用,而在长期 BPV 的调控中即使有作用,作用也不大^[12]。

四、钙拮抗剂对 BPV 的影响

Littler 等应用动脉内 24h 动态血压监测技术观察了硝苯吡啶 $10 \sim 20\text{mg}$, 每日 3 次,口服,对 10 名无靶器官损伤的原发性高血压患者的血压及 BPV 的影响,发现硝苯吡啶对高血压病人白天及夜间的平均 SBP 和 DBP 的总波动性均无影响^[24]。Fariello 等应用动脉内血压监测技术观察了 felodipine 缓释剂 10mg , 每日一次,口服,对 12 名轻、中度原发性高血压病人 24h 血压及 BPV 的影响,发现该药降压作用确切,且可降低高血压病人的 24h 总 BPV^[25]。钙拮抗剂对压力感受性反射敏感性的作用往往受血药浓度的影响,例如 Hessch 等对狗的实验发现,硝苯吡啶在低浓度 ($1\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$) 时,对压力感受性反射敏感性无作用,而在高浓度 ($10\mu\text{g} \cdot \text{mg}^{-1}$) 时,可显著增加压力感受性反射敏感性^[26]。硝苯吡啶 $10 \sim 20\text{mg}$, 每日 3 次,口服及 felodipine 缓释剂 10mg , 每日 1 次,口服,对高血压病人 BPV 的不同影响,可能与两者的血药浓度不

同,从而对压力感受性反射敏感性作用不同有关。

五、血管紧张素 I 转换酶抑制剂对 BPV 的影响

Janssen 等观察了卡托普利 $12\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$ 恒速静注对 SHR 血压及 BPV 的影响,发现卡托普利可显著降低 SHR 的平均动脉压,但不改变 SHR 的长、短期 BPV^[12]。有作者认为卡托普利^[27]不改变高血压病人的压力感受性反射敏感性,这可能是该药对 BPV 不发生影响的机理。Dutrey-Dupagne 等应用无创伤性连续手指血压监测法研究了 trandolapril, $2\text{mg} \cdot \text{day}^{-1}$, 对 8 名男性原发性高血压患者的血压及 BPV 的影响,发现 trandolapril 可以显著降低高血压病人的总 BPV,其机理可能与 trandolapril 可降低交感神经对血管平滑肌的作用有关^[28]。

六、5-HT₂ 受体拮抗剂对 BPV 的影响

ketanserin(ket)为一种新型抗高血压药物,它具有 5-HT₂ 受体阻滞作用,高浓度时还有 α_1 受体阻滞作用。程勇等应用计算机化清醒自由活动大鼠血流动力学监测技术研究了 ket 对血压正常的 Sprague-Dawley (SD) 大鼠^[29]和 SHR^[30]的 BPV 的影响,发现静注 ket $3 \sim 5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 对 SD 大鼠及 SHR 的 BPV 有明显降低作用。他们还发现, ket 侧脑室给药对 SHR 无明显降压作用,但却有降低 BPV 的作用^[31],推测 ket 降低 BPV 的作用部位可能在中枢,且 ket 降 BPV 不是降压作用的结果。

以上分类叙述了不同抗高血压药物对 BPV 的影响,我们认为中枢性降压药可乐宁、 α_1 受体阻滞剂哌唑嗪、钙离子拮抗剂 felodipine、兼具 α_1 受体阻滞作用的 5-HT₂ 受体阻滞剂 ket 有较好的降低 BPV 的作用。BPV 的调控机理尚未完全探明,有作者认为,短期 BPV 主要受外周动脉血管平滑肌的舒缩活动调节,而长期 BPV 主要受中枢神经调节^[12]。各类药物对 BPV 的作用机理也未

完全探明,同一种药物对BPV的作用有时各家报道也不一致。在应用动态血压监测技术研究不同药物对BPV的影响时,所用监测技术的不同,时间周期和采样间隔的不同,实验对象血压是否正常,样本大小,年龄,疾病的严重程度,给药时间和方法的不统一以及其它可变因素为各项研究结果之间的比较增加了困难。不同种系之间也有差异。抗高血压药如果能象降低平均动脉压那样降低BPV,这一点是否有利,目前尚不清楚^[32]。但是这种可能性在目前的抗高血压药物不能对心血管并发症提供完全保护^[33]的情况下应当予以考虑。

参考文献

- [1] Littler WA, Honour AJ, Sleight P, et al. Continuous recording of direct arterial pressure and electrocardiogram in unrestricted man. *Br Med J* 1972;3:76~8
- [2] Clement DL. In Clement DL. ed. *Blood pressure pressure Variability*. London: Academic Press Inc. Ltd, 1981:607
- [3] Floras JS, Hassan MO, Jones JV, et al. Factors influencing blood pressure and heart rate variability in hypertensive humans. *Hypertension* 1988;11:273~81
- [4] Jacob HJ, Alper RH, Broda MJ. Lability of arterial pressure after baroreceptor denervation is not pressure dependent. *Hypertension* 1989;14:501
- [5] Alper RH, Jacob HJ, Brody MJ. Central and peripheral mechanisms of arterial pressure lability following baroreceptor denervation. *Can J Physiol Pharmacol* 1987;65:1615~8
- [6] Nathan MA, Reis DJ. Chronic labile hypertension produced by lesions of the nucleus tractus solitarius in the cat. *Circ Res* 1977;40(1):72~81
- [7] Su DF, Cerutti C, Barres C, et al. Blood pressure and baroreflex sensitivity in conscious hypertensive rats of Lyon strain. *Am J Physiol* 1986;251:H1111~7
- [8] Yardley RM, Bowes G, Wilkinson M, et al. Increased arterial pressure variability after arterial baroreceptor denervation in fetal lambs. *Circ Res* 1983;52:580~8
- [9] 孔宪波,程勇,陈力,等. 清醒大鼠动脉. 压力感受性反射对血压的控制. *第二军医大学学报*,1992;13(3):238~40
- [10] Jacob HJ, Barres CP, Machado BH, et al. Studies on neural and humoral contributions to arterial pressure lability. *Am J Med Sci* 1988;295(4):341~5
- [11] Janssen BJA, Tyssen Cm, Struyker-Boudier HAJ. Modification of circadian blood pressure and heart rate variability by five different antihypertensive agents in spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;17(3):494~503
- [12] Parati G, Pomidossi G, Albini F, et al. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J Hypertens* 1987;5:93~8
- [13] Mancia G, Casadei R, Gropelli A, et al. 24-hour blood pressure monitoring in hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;17(Suppl 1):S1-S3
- [14] Parati G, Pomidossi G, Albini F, et al. The value of 24-hour intra-arterial blood pressure monitoring in the diagnosis of hypertension. *Eur J Clin Invest* 1985;15:A12
- [15] Crowther JH, Stephens MA, Koss PG, et al. Behavioral predictors of blood pressure variation in hypertensives and normotensives. *Health Psychol* 1987;6:569~79
- [16] Pessina AC, Palatini P, Sperti G, et al. Evaluation of hypertension and related target organ damage by average daytime blood pressure. *Clin Exp Hypertens [A]* 1985;7:267~78
- [17] Frattola A, Parati G, Cuspidi C, et al. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens* 1993;11:1133~7
- [18] Palatini P, penzo M, Raciokpa A, et al. Clinical relevance of nighttime blood pressure and of daytime blood pressure variability. *Arch Intern Med* 1992;152:1855~60
- [19] Quietzsch D, Liebert A, Kusch N, et al. Variation in nocturnal blood pressure behavior in stage III (WHO) hypertension—a case report. *Gesamte Inn Med* 1987;42:707~10
- [20] Grichois ML, Japundzic N, Head GA, et al. Clonidine reduces blood pressure and heart rate oscillations in the conscious rat. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;16(3):449~51
- [21] Girard A, Fevrier B, Elghozi JL. Cardiovascular variability after rilmenidine challenge; assessment of acute dosing effects by means of spectral analysis. *Fundam Clin Pharmacol* 1995;9:366~71
- [22] Girard A, Meilhac B, Mounier-Vehier C, et al. Effects of beta-adrenergic blockade on short-term variability.

- ity of blood pressure and heart rate in essential hypertension. Clin and Exper Hypertension 1995;17(1&2): 15~27
- [23]Littler WA. Use of nifedipine as monotherapy in the management of hypertension. Am J Med 1985;79(Suppl 4A);36~40
- [24]Fariello R, Boni E, Corda L, et al. Extended release felodipine in essential hypertension. Variations in blood pressure during whole-day continuous ambulatory recording. Am J Hypertens 1991;4(1 Pt 1):27~33
- [25]Hesch CM, Miller BM, Thames MD, et al. Effects fo calcium channel blockers on isolated carotid baroreceptors and baroreflex. Heart Circ Physiol 1983;14: H653-H661
- [26]Lacolley P, Laurent S, Kufer DT, et al. Central modulation of baroreceptor reflex response to phenylephrine by dihydropyridines in rats. Hypertension 1988;12;279~86
- [27]Dutrey-Dupagne C, Girard A, Ulmann A, et al. Effects fo the converting enzyme inhibitor trandolapril on short-term variability of blood pressure in essential hypertension. Clin Auton Res 1991;1(4);303~7
- [28]程勇,张洪,苏定冯,等. Ketanserin 对清醒大鼠血压及血压波动性的影响. 第二军医大学学报, 1990;11(6): 507~10
- [29]孔宪波,程勇,苏定冯. 酮舍林对清醒高血压大鼠动脉压力感受性反射血压控制的影响. 中国药理学报, 1992;13(6):517~20
- [30]程勇,孔宪波,苏定冯. 酮舍林侧脑室给药对清醒大鼠血压波动性及动脉压力感受性反射的影响. 第二军医大学学报, 1993;14(4):339~43
- [31]Mancia G. Blood pressure variability: mechanisms and clinical significance. J Cardiovasc Pharmacol 1990;16 (Suppl 6);S1-S6
- [32]Mancia G. Treatment of hypertension and ischemic heart disease. J Cardiovasc Pharmacol 1989;14(Suppl 9);S12-S19
- [27]Dutrey-Dupagne C, Girard A, Ulmann A, et al. Ef-

外用碘伏致过敏性皮疹 1 例

李 刚 于永洲

(解放军第 94 医院 南昌 330002)

碘伏(Iodophors)作为一种新型消毒剂,具有广谱、高效、低毒、安全、刺激性小、药效稳定等特点,目前在临床上应用越来越广泛。我院自 1994 年以来应用 0.5%碘伏于手术室、制剂室人员手消毒,效果较好。最近发现碘伏引起药疹 1 例,作者未见国内文献报道,现报道如下。

患者,女,20 岁,既往体健,无药物过敏史,全身皮肤色泽正常。因工作需要,于 1995 年 3 月 6 日,用 0.5%碘伏溶液浸泡手臂消毒(固体碘伏由南京大学消毒剂厂生产,批号 940117,用前配制成 0.5%溶度)。浸泡 2min,取出后双手前臂浸泡部分皮肤开始瘙痒,内

侧出现成片红色针状大小皮疹,未浸泡部分皮肤未见异常。未给抗过敏治疗,4h 后皮疹逐渐消退。3 月 15 日再次使用碘伏消毒手臂,上述症状重新出现,4h 后皮疹自然消退。

讨论:患者在使用碘伏后出现皮疹,停用碘伏,症状消失,间隔 9d 再次使用碘伏症状重新出现。故可认为本例出现的皮疹为碘伏所致。固体碘伏(PVP-I)是一种以表面活性剂聚乙烯吡咯烷酮(PVP)为载体与元素碘络合而成的新型消毒剂,水溶液稳定,但可能在接触皮肤后,会逐渐分解出碘而致过敏。其机理有待进一步探讨。