

血压变化的定量比較 ——“淨升、降压面积百分比”

朱巧貞 陈維洲 丁光生

(中国科学院葯物研究所, 上海)

关于葯物降压效果的比較标准, 至今尚无定論。有人以能降低收縮压 30 毫米汞柱^[1], 或 1 天中有 1/4—1/2 的时间舒张压降低 20 毫米汞柱^[2]或以上为有效; 有人^[3-6]认为降压效果与原始血压水平有关; 有人^[7-10]除考虑降压强度外, 尚考虑降压时间。本实验室在考虑葯物降压效果时, 最初以每周平均舒张压下降 11 毫米汞柱或以上认为有效^[11], 以后又曾經采用“30 天平均降压值”和“最低 5 天降压值”^[12], 在急性篩葯时也曾采用“降压面积”^[13]来估計葯物的降压效果。

由于血压变化的定量比較, 主要与升、降压强度, 升、降压时间, 以及原血压水平均密切相关, 因此以上这些方案的考虑都欠全面, 不够滿意。本文綜合这些因素, 提出“淨升、降压面积百分比”的方案, 以求合理、明确、簡便、定量地表示升、降压的效果。尤其是在大量篩葯时, 便于迅速比較多种葯物的升、降压效果。

淨升、降压面积百分比之計算

示意图見图 1。

設給葯前血压穩定在 A 水平, AB 时給葯, 測量血压至某固定時間 CD, BC 为 0 毫米汞柱基綫, ABCD 的面积为 S, 原血压水平与下降血压曲綫間 EFG 的面积为 S', 則降压面积百分比(以負号代表)之計算如下:

$$\frac{-S'}{S} \times 100$$

設原血压水平与上升血压曲綫間 HIJ 的面积为 S'', 則升压面积百分比 (以正号代表)之計算如下:

$$\frac{S''}{S + S''} \times 100$$

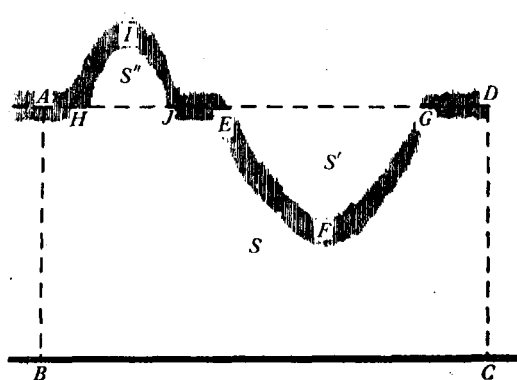


图 1 升压及降压面积計算示意图

升、降压的面积可以利用量尺、透明方格紙、面积計或任何方法来測量, 可用任何单位

来表示；但同一次的計算中，应用同一单位。升、降压面积百分比是升、降压面积与总面积（ S 或 $S + S'$ ）的相对比例，故无单位。

不同記紋鼓的轉速虽异，但对于升、降压面积百分比的計算并无影响。然而記紋鼓轉速不勻时，就必需加以校正：按单位時間的一定长度，将各段的面积放大或縮小。

血压如为非連續的描記（例如慢性試驗及本文中大白鼠的血压記錄等），則可将各時間的血压数值画成曲綫，按上式計算。

降压面积百分比扣減升压面积百分比，得淨升、降压面积百分比。各組間（例如給藥組与对照組間，或不同藥之間，或不同动物之間）的面积百分比，可按 t 或 F 測驗求出相差的显著性（ P 值）。

为了說明“淨升、降压面积百分比”之計算及应用，我們用 4 种动物来比較 4 种不同类型的降压藥的作用，实验如下。

方法与材料

用健康狗（体重 9—18 公斤，每組平均 12—13 公斤）、猫（1.9—3.2 公斤，每組平均 2.2—2.6 公斤）、兔（1.7—2.6 公斤，每組平均 1.9—2.3 公斤）及大白鼠（180—300 克，每組平均 200—260 克）各 25 只，分成 5 組，分別給 4 种降压藥及蒸餾水（对照）。以戊巴比妥鈉靜脉或腹腔注射麻醉，狗及猫各用 30 毫克/公斤，大白鼠用 40—60 毫克/公斤。兔不麻醉。

猫及兔在頸总动脉插管，狗在股动脉插管，記錄血压于記紋烟鼓上，在血压平稳后給藥。大白鼠用尾容积器測量血压，室温 31—36°C，大白鼠不加热，在麻醉后 10—20 分鐘，将尾巴放入恆温 41°C 的尾容积器中，約 10 分鐘后开始測量收縮压，俟連續 4 次的收縮压数值差别不超过 5 毫米汞柱后才給藥。

試驗的 4 种降压藥物是：

利血平（reserpine）：E. Merck Darmstadt 厂制 Reserpinum purum cryst.，用时溶解于 10% 抗坏血酸中成 0.1% 溶液，pH 为 4。

藜芦碱（veratrine）：E. Merck Darmstadt 厂制 Veratrinum sulfuricum，溶于蒸餾水中成 0.01% 溶液，pH 为 5.5。

六煙季銨（hexamethonium）：Light 厂制 Hexamethonium chloride，溶于蒸餾水中成 0.1% 溶液，pH 为 5。

胍苯噻嗪（hydralazine）：盐酸盐，上海公私合营民用藥厂粗制，經本所合成藥研究室純制及分析室作元素分析*。溶解于蒸餾水中成 1% 溶液，pH 为 5。

給藥途径除大白鼠由腹腔注射外，其余均由靜脉注射。劑量采取在預初試驗中能降低血压毫米汞柱至原水平的 40—60% 的劑量，見表 1。

* 徐仪室同志純制，任美莉及黃慧珠同志作元素分析，結果：C = 48.72%，H = 4.77%，N = 28.10%。
理論值：C = 48.86%，H = 4.61%，N = 28.49%。

表 1 4 种动物注射 4 种降壓药的剂量(毫克/公斤)

| | 利 血 平 | 藜 芦 碱 | 六 羟 季 铵 | 胍 苯 噻 嗪 |
|-----|-------|-------|---------|---------|
| 狗 | 1.5 | 0.03 | 2 | 20 |
| 猫 | 2 | 0.05 | 2 | 20 |
| 兔 | 2 | 0.15 | 1 | 15 |
| 大白鼠 | 1 | 0.1 | 1 | 20 |

給药后 2, 4, 6, 8, 10 分钟及以后每隔 5 分钟各測压 1 次, 血压记录至給药后 90 分钟。

結 果

4 种动物在給药前血压的平均值 ± 标准差分别为: 狗 135 ± 17, 猫 126 ± 21, 兔 103 ± 13, 大白鼠 93 ± 13 毫米汞柱。

每种药物对于 4 种动物血压的影响见图 2。利血平使狗及大白鼠的血压在給药后 10 分钟内升高, 以后則逐漸下降; 使猫及兔的血压在 2 分钟内下降較快, 10 分钟后繼續緩慢下降。其降壓作用出現較晚而維持時間較长。藜芦碱在大白鼠給药后 2 分钟內有升压作用, 30 分钟內血压升降不定, 30 分钟后逐漸降低; 其余 3 种动物血压均在給药后 2 分钟內快速下降, 以后回升, 至 10—30 分钟后又逐漸下降。胍苯噻嗪在 4 种动物中降壓均較明显。六羟季铵使 4 种动物的血压在 2 分钟內均下降, 稍后有不同程度的回升, 然后复下降, 但在 1 小时后, 均逐漸恢复上升。

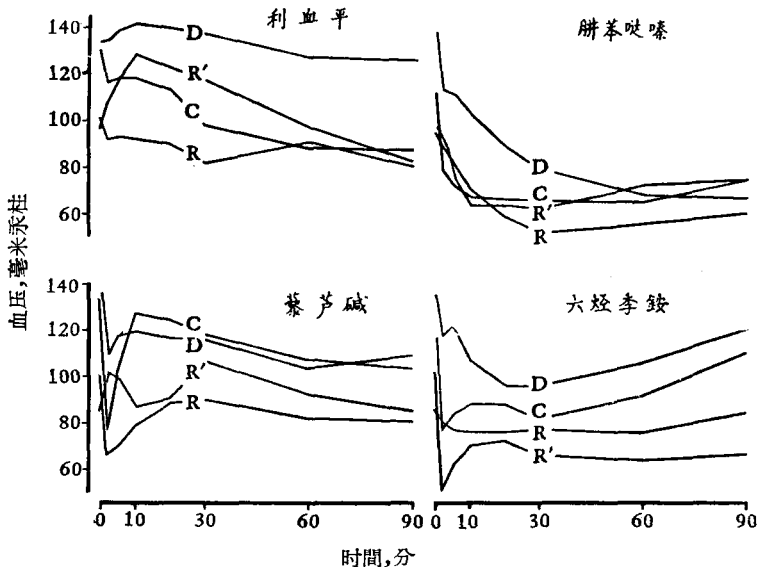


图 2 4 种药物对 4 种动物血压的影响

D = 狗 C = 猫 R = 兔 R' = 鼠

每种动物对 4 种药物的降壓作用各有不同(图 3), 以胍苯噻嗪的降壓作用最强, 六羟季铵次之。

根据“升、降压面积百分比”的公式计算结果：利血平在狗几乎不降压，使猫与兔分别降压 -23% 与 -14%，但与空白对照组比较相差不显著 ($P = 0.6$ 与 0.3)，而猫与兔之间的降压亦无显著差别 ($P = 0.3$)，使大白鼠净升压 6%。藜芦碱使狗、猫及兔分别降压 -17, -16 及 -14%，动物间 F 测验相差不显著，与空白对照组比较，只有狗降压显著 ($P = 0.02$)，猫与兔不显著；在大白鼠亦几乎不降压。六烟季铵使 4 种动物降压 -10% 至

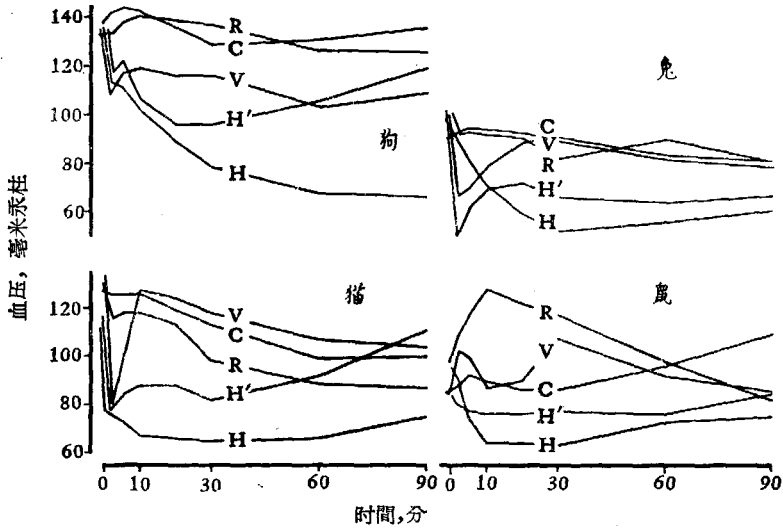


图 3 4 种动物的血压对 4 种药物的不同反应

R = 利血平 V = 藜芦碱 H = 胍苯噻嗪 H' = 六烟季铵 C = 对照

表 2 4 种动物注射 4 种降压药后的升、降压面积百分比

(每组皆为 5 个动物的平均 % 土标准差, P 值为各给药组与对照组相差显著性)

| | | 对照 | 利血平 | | 藜芦碱 | | 六烟季铵 | | 胍苯噻嗪 | |
|---|-----|----------|----------|------|----------|------|----------|-------|----------|--------|
| | | % | % | P | % | P | % | P | % | P |
| 狗 | 升降净 | 0 | 3 ± 6 | 0.3 | 0 | | 0 | | 0 | |
| | | -1 ± 3 | -3 ± 5 | 0.7 | -17 ± 11 | 0.02 | -22 ± 10 | <0.01 | -40 ± 7 | <0.001 |
| | | -1 ± 3 | -1 ± 9 | >0.9 | -17 ± 11 | 0.02 | -22 ± 10 | <0.01 | -40 ± 7 | <0.001 |
| 猫 | 升降净 | 0 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| | | -18 ± 12 | -23 ± 17 | 0.6 | -16 ± 13 | 0.8 | -23 ± 13 | 0.5 | -35 ± 18 | 0.12 |
| | | -18 ± 12 | -23 ± 17 | 0.6 | -16 ± 13 | 0.8 | -23 ± 13 | 0.5 | -35 ± 18 | 0.12 |
| 兔 | 升降净 | 0 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| | | -9 ± 7 | -14 ± 6 | 0.3 | -14 ± 5 | 0.3 | -35 ± 10 | <0.01 | -31 ± 15 | 0.02 |
| | | -9 ± 7 | -14 ± 6 | 0.3 | -14 ± 5 | 0.3 | -35 ± 10 | <0.01 | -31 ± 15 | 0.02 |
| 鼠 | 升降净 | 10 ± 5 | 7 ± 7 | 0.5 | 7 ± 9 | 0.6 | 1 ± 1 | <0.01 | 1 ± 1 | <0.01 |
| | | 0 | -1 ± 2 | >0.9 | -7 ± 11 | 0.15 | -10 ± 7 | <0.01 | -30 ± 18 | <0.01 |
| | | 10 ± 5 | 6 ± 8 | 0.4 | 0 ± 18 | 0.3 | -10 ± 8 | <0.01 | -30 ± 19 | <0.01 |

-35%，胍苯噻嗪使降压 -30% 至 -40%，但此两药对猫的降压面积百分比与对照组者相差不显著 ($P = 0.5$ 及 0.12)；对其他 3 种动物的降压面积百分比与对照组者比则均有

显著的 ($P = 0.02$ 至 < 0.001) 差别, 其中胛苯噻嗪对狗的降壓作用則显著地 ($P = 0.01$) 強于六羟季铵, 见表 2.

討 論

通常原血压水平愈高者, 降低血压愈多. 因此降壓面积百分比是要以降壓面积 S' 除以原血压水平与基綫間的面积 S , 才能校正因原血压水平高低而产生的降壓面积大小的偏性. 升压时的情况相反, 原血压水平愈高者, 升压則愈少, 如以升压面积 S'' 亦除以 S , 結果势必偏低. 因此应将升压面积除以 $S + S''$, 使升压面积較大者, 除数亦較大, 所得到的升压面积百分比則較合理. 上海第二医学院药理学教研組金正均主任认为^[14]: “当原始血压高于一般水平时, 本文方案偏重于降壓效应; 原始血压低时, 則偏重于升压效应. 这一点对治疗上很有用, 不是坏处! 单纯依靠%固然能糾正一部分的偏差, 但%终究是算术关系, 而对于不同的原始血压水平时所发生的血压变化, 似乎应该創造一个类似几率 (probit) 的权重 (weight) 单位或系数, 加以糾正这种生物学上的定量反应之偏差.”

BC 時間長短的选择, 决定于具体实验条件与試驗药物的作用時間, 过长或过短均有偏差.

大量篩药时, 未知药可与空白对照組比較, 以評定其降壓效果. 如所篩的药物为已知类型, 則可将其平均降壓面积百分比与同系列衍生物中的已知标准药互相比較. 比較药物的效果时, 主要根据其淨升、降壓面积百分比的数值, 同时还应参考統計学的显著性. “淨升、降壓面积百分比”仅为比較血压升、降情况之用, 而在全面评价一个药物时, 还应考虑到血压以外的其他因素和毒性反应等, 庶可作最后的判断.

文献报告利血平在急性試驗中, 不能降低狗的血压^[15], 在大白鼠反而升压^[16], 与本文的結果相似.

本方案的主要优点是: (1) 不用任何特別单位; (2) 无需复杂的数学演算; (3) 結果能反映药物的作用且与文献相符; (4) 无论对于临床或动物实验、药物或其他疗法、急性或慢性試驗、升压或降壓的效果, 均可普遍应用.

本方案不够之处, 有待今后繼續研究改进.

摘 要

本文綜合升、降壓強度, 升、降壓時間及原血压水平等因素, 建議用“淨升、降壓面积百分比”, 以求合理、明确、簡便、定量地比較血压变化的結果. 尤其是在篩药时, 便于迅速比較多种药物的作用.

設原血压水平与基綫 0 毫米汞柱間的面积為 S , 原血压水平与降壓曲綫間的面积為 S' , 原血压水平与升压曲綫間的面积為 S'' , 則:

$$\text{降壓面积 \%} = \frac{S'}{S} \times 100$$

$$\text{升压面积 \%} = \frac{S''}{S + S''} \times 100$$

降壓面积百分比扣減升压面积百分比, 得淨升、降壓面积百分比. 各組間 (例如給药

組与对照組間,或不同藥之間,或不同动物之間)的面积百分比,可按 t 或 F 測驗求出相差的显著性(P 值)。比較藥物的效果时,主要根据其淨升、降压面积百分比的数值,同时还应参考統計学的显著性。

为了說明“淨升、降压面积百分比”之計算及应用,本文利用狗、猫、兔及大白鼠 4 种动物,注射利血平、藜芦碱、六羟季铵及胍苯噻嗪,按照以上公式計算,求得淨升、降压面积百分比。結果証明六羟季铵及胍苯噻嗪的降压效果較強,利血平不使狗血压下降,使大白鼠升压。这些結果与文献报告是一致的。

本方案的主要优点是:(1)不用任何特別单位;(2)无需复杂的数学演算;(3)結果能反映藥物的作用且与文献相符;(4)無論对于临床或动物实验、藥物或其他疗法、急性或慢性試驗、升压或降压的效果,均可普遍应用。

致謝 承匈牙利科学院数学研究所生物統計室主任 I. Juvancz 医学博士热心参加討論,龐大伟和朱明康同志参加技术工作,特此致謝。

参 考 文 献

- [1] Ayman, D., An Evaluation of Therapeutic Results in Essential Hypertension. II. The Interpretation of Blood Pressure Reductions. *J. Am. Med. Assoc.*, 1931, **96**, 2091.
- [2] Hoobler, S. W. & Dostas, A. S., Drug Treatment of Hypertension. *Pharmacol. Rev.*, 1953, **5**, 135.
- [3] Shapiro, A. P. & Grollman, A., A Critical Evaluation of the Hypotensive Action of Hydralazine, Hexamethonium, Tetraethylammonium and Dibenzylamine Salts in Human and Experimental Hypertension. *Circulation*, 1953, **8**, 188.
- [4] 何云鶴, 黄芩治疗高血压的初步观察. 上海中医药杂志, 1955, 創刊号, 24.
- [5] Outschoorn, A. S. & Jacob, J., A Study of Antagonists of 5-Hydroxytryptamine and Catechol Amine on the Rat's Blood Pressure. *Brit. J. Pharmacol.*, 1960, **15**, 131.
- [6] Пидевич, И., Н., Влияние анальгетических и нейроплегических средств на коронарный хеморефлекс. *Бюлл. exper. биол. и мед.*, 1961, **51** (1), 55.
- [7] Meier, R., Tripod, J. & Brüni, C., Quantitative Charakterisierung der Blutdrucksenkung verschiedenartiger hypotensiver Stoffe. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1955, **101**, 158.
- [8] Roth, F. E., Schurr, J., Moutis, E. & Govier, W. M., Comparative Hypotensive Effects and Toxicity of Sodium Azide and Selected Organic Azides. *J. Pharmacol.*, 1956, **116**, 50.
- [9] Bickerton, R. K., Jacquart, M. L., Kinnard, W. J., Jr., Bianculli, J. A. & Buckley, J. P., An Evaluation of Certain Hypotensive Agents. III. Tetrahydroisoquinoline and Tetrahydroquinoline Derivatives. *J. Am. Pharm. Assoc.*, 1960, **49**, 183.
- [10] 上海市高血压研究所, 上海第二医学院药理教研組, 高血压研究——过篩及鉴定用“降压单位”方案初步介紹(摘要). 中华医学会編; 全国心血管病学术报告會議文件汇编. 1960, 46 頁, 人民卫生出版社.
- [11] 林吉強, 张淑改, 丁光生, 严家貴, 治疗高血压藥物的研究. V. 狗口服黄芩的毒性和实验治疗. 生理学报, 1958, **22**, 249.
- [12] 陈維洲, 孙祺薰, 李晓玉, 丁光生, 治疗高血压藥物的研究. IX. 复方二仙合剂的降压作用及毒性. 药学报, 1960, **8**, 35.
- [13] 中国科学院藥物研究所, 麻醉猫急性篩选中藥之情况汇报. 上海市高血压研究所: 高血压研究技术資料汇编, 第一輯, 1958 年 10 月—1959 年 4 月, 85 頁.
- [14] 金正均, 私人联系, 1962 年 2 月 20 日.
- [15] Grollman, A., The Effect of Various Hypotensive Agents on the Arterial Blood Pressure of Hypertensive Rats and Dogs. *J. Pharmacol.*, 1955, **114**, 263.
- [16] Murray, J. R. & Nelson, J. W., On the Use of Hypertensive Rats for the Testing of Antihypertensive Drugs. *J. Am. Pharm. Assoc.*, 1957, **46**, 10.

QUANTITATIVE COMPARISONS OF CHANGES OF BLOOD PRESSURE——“NET % OF HYPER AND HYPOTENSIVE AREAS”

CHU CHIAO-CHEN, CHEN WEI-ZHOU AND TING KUANG-SHENG
(*Institute of Materia Medica, Academia Sinica, Shanghai*)

ABSTRACT

In order to compare the changes of blood pressure reasonably, concretely, simply, and quantitatively, the “net % of hyper and hypotensive areas”, which integrates the considerations of the original level of blood pressure (AD in Fig. 1), the magnitude and the duration of the changes, is proposed. It is especially practical in the screening of drugs.

Suppose the area between AD and the base line 0 mm Hg is S , the area between AD and the blood pressure curve below is S' , and the area between AD and the blood pressure curve above is S'' , then

$$\% \text{ of hypotensive area} = \frac{-S'}{S} \times 100,$$

$$\% \text{ of hypertensive area} = \frac{S''}{S + S''} \times 100.$$

The net percentages of different groups (e.g., control and drugs) may be compared by t or F tests. The assay results are considered in terms of both the net % and the statistical significance.

For the purpose of illustrating its calculations and applications, 4 different drugs were tested on 4 species of animals. Hexamethonium and hydralazine were confirmed to possess a high hypotensive potency. Reserpine induced a slight elevation of blood pressure in rats and little effects in dogs; these were in conformity to the results of other investigators^[15,16].

The chief advantages of the present project are: 1) no need of special unit; 2) exemption from complicated mathematical computations; 3) adequate revelation of the influences; and 4) applicability to clinical or animal experiments, drug or other therapeutic measurements, acute or chronic trials, and hypertensive or hypotensive effects.