

常咯啉对去甲肾上腺素、氯化钾和氯化钙引起兔主动脉环收缩的拮抗作用

李汉青* 陈维洲 丁光生 (中国科学院上海药物研究所, 上海 200031)

提要 离体兔主动脉环标本, 测定由 NE, KCl 和 CaCl_2 引起收缩的累积量-效曲线。CRL 可使 3 种激动剂的量-效曲线右移, 并使最大反应压低。IC₅₀ 分别为 0.25, 0.4 和 0.2 mM。CRL 与已知药的比较结果表明, 它与 α 受体阻滞剂 Phe 和 Ca^{++} 通道阻滞剂 Ver 显著不同, 而与 Pap 相似。提示 CRL 不是 Ca^{++} 通道的阻滞剂。

关键词 常咯啉; 兔主动脉; 罂粟碱; 酚妥拉明; 戊脉安; 去甲肾上腺素; 氯化钾; 氯化钙

常咯啉(changrolin, CRL)是我国创制的抗心律失常药⁽¹⁾。Iv CRL 可降低麻醉狗血压和心输出量⁽²⁾, 抑制心肌收缩性⁽³⁾。对离体猫心乳头状肌产生依剂量性负性肌力作用⁽⁴⁾。为观察 CRL 对 Ca^{++} 通道的作用, 本文采用兔主动脉环标本, 测定 3 种激动剂去甲肾上腺素(NE), KCl 和 CaCl_2 引起收缩的量-效曲线, 并用罂粟碱、酚妥拉明和戊脉安作对比研究。

材料和方法

CRL 由上海第十六制药厂提供, 用稀 HCl 溶解后生理盐水稀释, pH 为 7。罂粟碱 HCl (Pap), 青海制药厂产品。戊脉安(Ver)天津医药工业研究所合成。甲基磺酸酚妥拉明(Phe)注射液, 上海第十三制药厂产品, 用时以生理盐水稀释。重酒石酸去甲肾上腺素粉剂, 临用时配制。KCl 和 CaCl_2 均系 CP。

家兔 16 只, 体重 $2.5 \pm \text{SD } 0.4 \text{ kg}$, ♀♂ 兼用, 击昏后取出胸主动脉, 按文献⁽⁵⁾剪成宽 2-3 mm 环(其余部分保存于 4°C, 2 d 内不影响收缩效应)。将动脉环置于 20 ml Krebs-Henseleit(K-H)溶液, 37°C 保温, 通 95% O_2 + 5% CO_2 。加 2 g 负荷, 每 20 min 换 K-H 液, 平衡 1 h 后试药。张力经换能器连接 WXC-200 型平衡仪描记。

NE 量-效曲线 溶液中 NE 累积浓度依次为 0.01, 0.1, 1, 10 μM , 给药间隔为 4 min, 连续测 2-3 次, 至相邻两次的量-效反应相差 < 15% 时, 即以最后一次结果作为对照, 绘制量-

1984年3月19日收稿 1984年6月20日修回

* 现在宁夏医学院药理教研室。

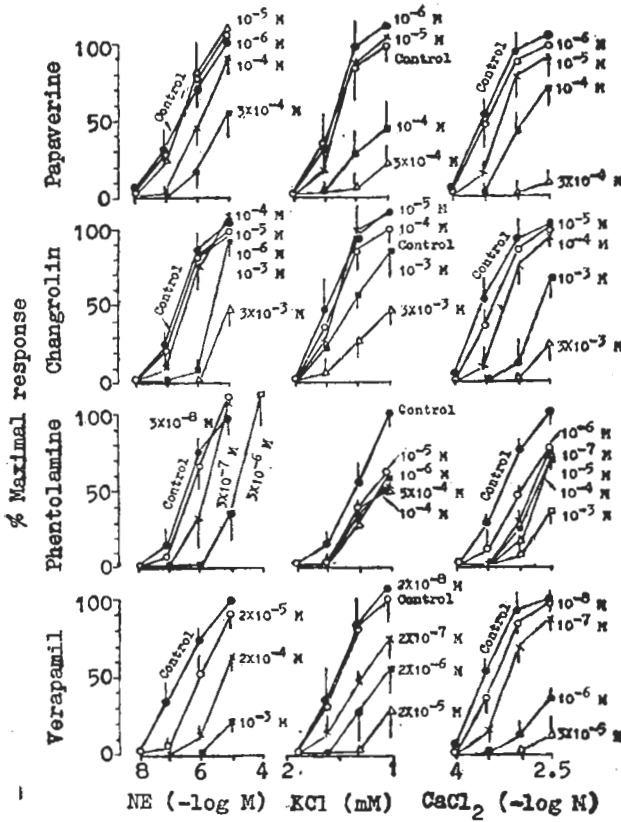


Fig 1. Effects of papaverine (1st row), changrolin (2nd row), phentolamine (3rd row) and verapamil (4th row) on cumulative concentration-response curves of rabbit aortic rings agonized by norepinephrine (left column), KCl (middle column) and CaCl_2 (right column).

效曲线。随后分别测定在 CRL, Pap, Ver, Phe 不同浓度下的 NE 量-效曲线, 每个标本只作一种药物。CRL, Pap, Phe 各作 5 个标本。Ver 作 4 个标本。

求出各药量-效曲线后, 以各对照组的次最大(submaximal) 浓度(NE, $1 \mu\text{M}$) 引起的收缩反应作为抑制 0%, 用直线回归法求 CRL, Pap 和 Ver 各药抑制 NE 收缩 50% 的浓度, 即 $\text{IC}_{50}^{(6)}$ 。

Phe 对 NE 收缩的 pA_2 值, 依量-效曲线法⁽⁷⁾求得。

KCl 量-效曲线 KCl 浓度按 14.7, 24.7, 44.7 和 84.7 mM 依次递增, 间隔时间为 10 min。CRL, Pap, Ver 各作 5 个标本, Phe 作 2 个标本。同上述求出 IC_{50} 。

CaCl_2 量-效曲线 标本先置于无 Ca^{++} 的

K-H 液内, 加 2 g 负荷, 平衡 1 h 后换无 Ca^{++} 高 K^+ 去极化液⁽⁸⁾, 再稳定 15 min, 作量-效曲线。 CaCl_2 浓度依 0.1, 0.3, 1, 3 mM 递增, 最大浓度不超过 3 mM, 以免沉淀。递加 CaCl_2 的间隔时间为 10 min。

结 果

罂粟碱 Pap 0.1 mM 对 NE $0.1 \mu\text{M}$; KCl 24.7 mM, CaCl_2 0.3 mM 引起的收缩均有明显抑制作用。Pap 0.1-0.3 mM 使 3 种激动剂的量-效曲线不平行右移, 并使最大反应压低。曲线右移与最大反应压低的程度与增加 Pap 浓度呈正相关(图 1), 显示呈非竞争性拮抗。Pap 抑制 NE, KCl, CaCl_2 收缩反应的 IC_{50} 分别为 0.1, 0.05 及 0.02 mM。

常咯啉 CRL 0.01 mM 对 CaCl_2 0.3 mM; KCl 24.7 mM 以及 CRL 0.1 mM 对 NE $0.1 \mu\text{M}$ 引起的收缩均有一定抑制作用。增加 CRL 浓度至 1-3 mM 时, 使 3 种激动剂的量-效曲线右移, 使最大反应压低(图 1)。CRL 抑制 NE, KCl, CaCl_2 收缩反应的 IC_{50} 分别为 0.25, 0.4 和 0.2 mM。抑制性质与 Pap 相似, 但 Pap 抑制 NE, KCl, CaCl_2 的作用较 CRL 为强, 分别为 4, 8 和 10 倍。

酚妥拉明 Phe 10 nM 对 NE $0.1 \mu\text{M}$ 收缩即有抑制作用。随着 Phe 浓度增高, 使 NE 收缩的量-效曲线平行地右移, 右移距离与 Phe 浓度成正比(图 1), 呈竞争性拮抗。 pA_2 值为 7.1 (IC_{50} 等于 $0.1 \mu\text{M}$)。

Phe 对 KCl 及 CaCl_2 收缩抑制作用较弱, 且抑制程度与 Phe 浓度的增加不成正比, IC_{50} 均 $> 0.1 \text{ mM}$ 。

戊脉安 Ver 对 KCl 和 CaCl_2 引起的主动脉环收缩具有较强的抑制作用。Ver $0.1 \mu\text{M}$ 对 KCl 24.7 mM 和 CaCl_2 0.3 mM 就有明显的抑制效果, Ver 的浓度为 $0.1 \mu\text{M}$ -0.03 mM, 使 2 种激动剂的量-效曲线右移, 并使最大反应压低, 呈非竞争性拮抗(图 1)。Ver 抑制 KCl 和 CaCl_2 收缩的 IC_{50} 分别为 0.5 和 $0.2 \mu\text{M}$ 。

Tab 1. $-\log IC_{50}$ of changrolin, papaverine, phentolamine and verapamil on the rabbit aortic rings against norepinephrine and calcium

	Norepinephrine	CaCl ₂
Changrolin	3.6	3.7
Papaverine	4	4.8
Phentolamine	7.1(pA ₂)	<4
Verapamil	3.6	6.8

Ver 抑制 NE 的收缩作用很弱, 当 Ver 的浓度为 0.01 mM 时, 仅对低浓度 NE (0.1 μM) 稍有抑制. Ver 的浓度增至 0.1-1 mM, 才使 NE 收缩的量-效曲线右移, 最大反应压低 (图 1). 抑制 NE 收缩的 IC₅₀ 为 0.25 mM.

综上所述中所测得 CRL, Pap, Phe 和 Ver 对 NE 和 CaCl₂ 的 IC₅₀ 而换算成 $-\log(IC_{50})$, 并算出 2 种激动剂 $-\log(IC_{50})$ 之差值 (表 1). 差值愈大, 表明药物抑制 NE 或 CaCl₂ 的作用愈强, 它的选择性也越高, 反之则越低. 如 Phe 和 Ver 之差值均 >3 (>3.1 和 3.2), 说明 Phe 和 Ver 分别对 α 受体和 Ca⁺⁺ 通道具有选择性阻滞作用. CRL 和 Pap 之差值均 <1 (0.1 和 0.8), 表明 CRL 和 Pap 对 α 受体和 Ca⁺⁺ 通道均无选择性阻滞作用.

讨 论

在离体血管平滑肌标本, 用高 K⁺ 开放“电压依赖 Ca⁺⁺ 通道”, 并结合受体激动剂激活“受体操纵 Ca⁺⁺ 通道”进行研究, 是适宜于评定 Ca⁺⁺ 通道阻滞剂的方法⁽⁵⁾. 本文用兔主动脉环试验了 Ver 和 Phe 对高 K⁺、高 Ca⁺⁺ 和 NE 引起血管平滑肌收缩的拮抗作用. 从图 1 所示, Ver 在很低浓度时就可使 KCl 和 CaCl₂ 的量-效曲线右移, 对 NE 引起收缩无抑制作用. 而 Phe 在低浓度时使 NE 的量-效曲线右移, 对 KCl 和 CaCl₂ 的收缩无明显作用. 说明

在血管平滑肌上二种 Ca⁺⁺ 通道用不同的激动剂易于鉴别. Ver 是对电压依赖 Ca⁺⁺ 通道有较高选择性阻滞作用, 与文献报道的 Ver 和硝苯吡啶的结果^(6,8)相一致的. CRL 和 Pap 在低浓度时对 NE、KCl 和 CaCl₂ 均无抑制作用, 当浓度增至 0.1-1 mM 时才有抑制效果, 使 3 种激动剂的量-效曲线右移. CRL 和 Pap 的 IC₅₀ 要比 Ver 大 500-800 倍, 表明 CRL 和 Pap 与 Ver 的作用是有明显不同, 可以认为 CRL 和 Pap 对 Ca⁺⁺ 通道无选择性的阻滞作用.

我们曾在猫乳头状肌标本试验 CRL 和 Ver 的负性作用与 Ca⁺⁺ 的关系, 发现 CRL 和 Ver 均产生依剂量性负性肌力. Ver 可使 CaCl₂ 累积剂量-效应曲线右移, 拮抗细胞外高 Ca⁺⁺ 的作用, 而 CRL 与高 Ca⁺⁺ 共同作用下, 使乳头状肌的兴奋性降低, 不能制作量-效曲线, 提示 CRL 和 Ver 的作用有差异⁽⁴⁾. 也有报道⁽⁹⁾, CRL 可显著增大高 K⁺ 引起大鼠心肌细胞慢反应动作电位的时程和 V_{max}, 延缓 I_{si} 的 f 阀门闭合, 这一作用可为 Ver 所对抗, 也进一步支持了 CRL 与 Ver 的不同. 据此, 我们认为 CRL 产生的负性肌力作用不是通过阻滞 Ca⁺⁺ 通道而实现的.

参 考 文 献

- 1 陈维洲、李良泉. 新药与临床 1982; 1: 16
- 2 陈维洲、董月丽、丁光生. 药学报 1979; 14: 710
- 3 沈幼棠、吴培明、万粉娣、陈维洲、董月丽. 中国药理学报 1981; 2: 23
- 4 李锐松、陈维洲、张月芳、丁光生. 同上 1984; 5: 26
- 5 Hof RP, Vuorela HJ. *J Pharmacol Methods* 1983; 9: 41
- 6 Towart H. *J Cardiovasc Pharmacol* 1982; 4: 895
- 7 van Rossum JM. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1963; 143: 299
- 8 Schumann HJ, Gorlitz BD, Wagner I. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1975; 289: 409
- 9 李震元. 中国药理学报 1982; 3: 172

ANTAGONISTIC EFFECTS OF CHANGROLIN ON CONTRACTION OF RABBIT AORTIC RINGS EVOKED BY NOREPINEPHRINE, POTASSIUM AND CALCIUM

LI Han-qing, CHEN Wei-zhou, DING Guang-sheng

(Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031)

ABSTRACT Changrolin (CRL), 4{-3',5'-bis [(N-pyrrolidinyl) methyl] -4'-hydroxyanilino}-quinazoline, is a new anti-arrhythmic drug developed in this Institute. The antagonistic effects of changrolin were examined on the isolated rabbit aortic rings evoked by norepinephrine (0.01-10 nM), KCl (14.7-84.7 mM) and CaCl₂ (0.1-3 mM). Papaverine, verapamil and phentolamine were used as reference. CRL shifted the cumulative concentration-response curves for norepinephrine, KCl and CaCl₂ to

right, and depressed their maximal responses with an IC₅₀ of 0.25, 0.4 and 0.2 mM, respectively.

As shown by the -log IC₅₀, CRL was similar to papaverine but different from phentolamine and verapamil. It is suggested that CRL is not a calcium channel blocker.

KEY WORDS changrolin; aorta; papaverine; phentolamine; verapamil; norepinephrine; potassium; calcium