

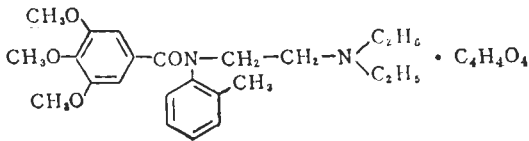
枳酰苯胺对肠平滑肌的作用

江明华、王梅兰¹、张文琦²、竺心影 (上海医科大学药理学系药理教研室, 上海 200032)

提要 枳酰苯胺(GA)明显抑制小鼠小肠的墨汁移动百分率。GA除抑制离体豚鼠迴肠的自发收缩外, 尚非竞争性对抗组胺、乙酰胆碱和5-羟色胺对迴肠平滑肌的兴奋效应。它与维拉帕米相似, 可使哇巴因剂量反应曲线以及结肠带的钙剂量反应曲线平行右移。提示GA有钙通道阻滞作用, 但对豚鼠迴肠段的cAMP含量, 剂量用至10 mM尚无影响。

关键词 枳酰苯胺; 组胺; 乙酰胆碱; 血清素; 维拉帕米; 钙通道阻滞剂; 迴肠; 结肠

枳酰苯胺(gallanilide, GA)是我系根据利多卡因、普鲁卡因酰胺、苄丙胺和钙通道阻滞剂TMB₅的结构特点设计合成的一种新型苯酰胺类衍生物⁽¹⁾。平滑肌细胞与骨骼肌、心肌细胞不同, 钙储量较少, 对环境Ca²⁺浓度变化以及药物作用较为敏感, 因而我们观察了GA对肠平滑肌的作用。



Gallanilide

方法和结果

对小鼠小肠推进运动的影响 按文献⁽²⁾取空腹12 h小鼠32只, 分3组。每鼠ig药物15 min后, ig墨汁0.1 ml, 再过15 min测量墨汁移动距离, 并计算此距离占小肠长度(自幽门至迴盲部)的%。GA 400 mg/kg组、新斯的明500 μg/kg组及生理盐水组的移动%分别为15±SD 22, 97±8及59±21。GA和新斯的明组与对照组比, p<0.01。

1984年11月21日收稿 1985年5月16日修回

¹ 现在福建医学院药理教研组

² 现在云南省中医学院

GA对离体豚鼠迴肠的作用 禁食12 h的豚鼠, ♀♂不拘, 体重349±SD 19 g。击昏后, 在距迴盲部15 cm处, 取约1 cm迴肠段, 置于37℃ Krebs-Henseleit(K-H)液中, 通O₂, 张力负荷0.5 g。稳定1 h后, 依次加入不同浓度的GA, 在XWT台式平衡自动记录仪上描记药后5 min内收缩曲线, 每次给药间隔为15-20 min。每次加药后至少用K-H液冲洗5次。结果当大于1 μM时能抑制迴肠自发收缩(图1)。

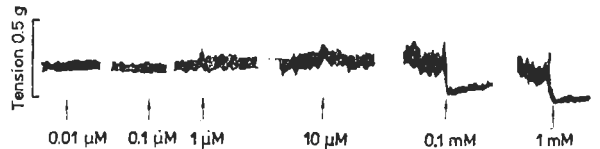


Fig 1. Effects of GA on isolated guinea pig ileum.

GA对乙酰胆碱(Ach), 组胺(His)和5-羟色胺(5-HT)收缩效应的影响 按单剂量给药法给予激动剂Ach, His和5-HT后, 记录离体豚鼠迴肠的剂量反应曲线, 并观察用拮抗剂5 min后, 对其收缩效应的影响。按文献^(3,4)计算激动剂pD₂及拮抗剂pA₂和pD'₂值。结果表明, 阿托品0.1 μM能使Ach剂量反应曲线平行右移, Ach的pD₂=8.3±0.4, 阿托品的pA₂=8.8±0.3。GA 10 μM使Ach剂量反应曲线非平行右移和最大反应降低, pD'₂=4.4±0.1。同样, 1 μM GA能使His剂量反应曲线非平行右移和最大反应压低, 与0.34 μM苯海拉明使其剂量反应曲线平行右移的情况不同。His的pD₂=7.2±0.3, 苯海拉明的pA₂=7.5±0.6。GA的pD'₂=5.8±0.3。GA 1 μM与5-HT拮抗剂0.1 μM苯噻啶(pizotifen)相似, 可使5-HT剂量反应曲线右移, 但GA 30 μM

则使其剂量反应曲线非平行右移与最大反应压低。5-HT 的 $pD_2 = 7.1 \pm 0.3$, 苯噻啉的 $pA_2 = 8.1 \pm 0.4$, GA 的 $pA_2 = 7.0 \pm 0.5$, $pD'_2 = 4.4 \pm 0.1$ 。以上结果提示 GA 为 Ach, His, 5-HT 的非竞争性拮抗剂, 而较低浓度的 GA ($1 \mu M$) 则可能为 5-HT 的拮抗剂(图 2)。

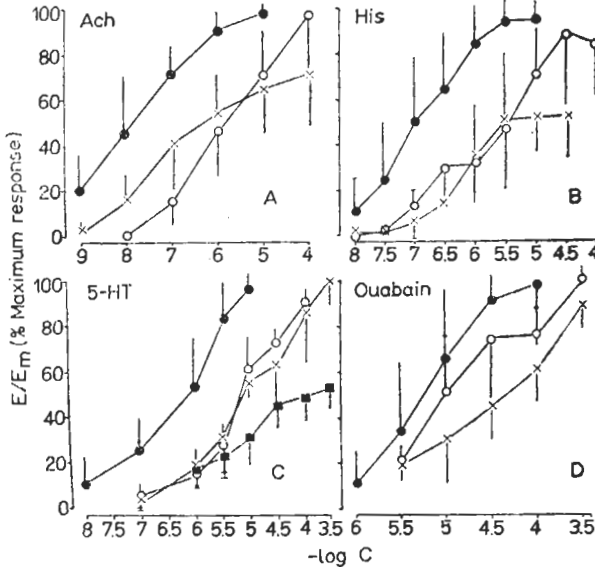


Fig 2. Influences of GA on contractile response of guinea pig ileum to various agonists. A. control $n=11$ (●), atropine $0.1 \mu M$ $n=6$ (○), GA $10 \mu M$ $n=6$ (×); B. control $n=12$ (●), diphenhydramine $0.34 \mu M$ $n=6$ (○), GA $1 \mu M$ $n=6$ (×); C. control $n=6$ (●), pizotifen $0.1 \mu M$ $n=6$ (○), GA $1 \mu M$ $n=5$ (×), GA $30 \mu M$ $n=7$ (■); D. control $n=12$ (●), GA $50 \mu M$ $n=6$ (○), verapamil $0.1 \mu M$ $n=6$ (×). $\bar{x} \pm SD$.

GA 对哇巴因收缩效应的影响 哇巴因按单剂量给药法加药, 两次给药间隔为 30-60 min, 为防止耐药性, 在给药间歇期内用营养液反复冲洗。GA $50 \mu M$, 维拉帕米 $0.1 \mu M$ 皆能使哇巴因剂量反应曲线平行右移(图 2)。

GA 对离体豚鼠结肠带氯化钙剂量反应曲线的影响 按文献⁽⁵⁾方法, 记录钙剂量反应曲线。结果表明, $50 \mu M$ GA 能使离体豚鼠结肠带的氯化钙剂量反应曲线平行右移, 其作用与维拉帕米 $0.1 \mu M$ 相似, 说明 GA 有钙通道阻滞作用。

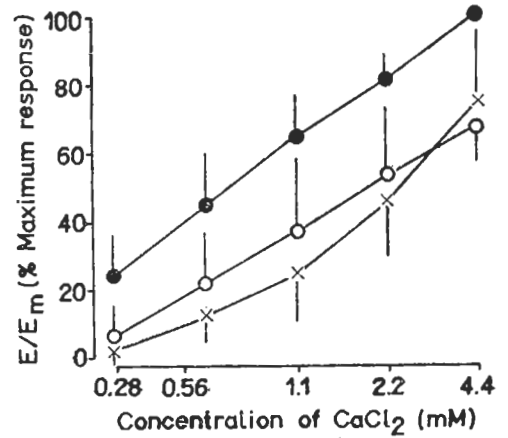


Fig 3. Influence of GA on the contractile response of guinea pig taenia coli of $CaCl_2$. Control $n=12$ (●), GA $50 \mu M$ $n=5$ (×), verapamil $0.1 \mu M$ $n=5$ (○). $\bar{x} \pm SD$.

GA 对回肠 cAMP 含量的影响 取豚鼠迴肠段在 K-H 液中培育 1 h 后, 加药温育 8 min, 迴肠用过氯酸法提取, 然后用上海第二医科大学提供的 cAMP 药箱测定迴肠的 cAMP 含量 (pmol/mg)。结果对照组为 0.32 ± 0.03 , 茶碱 5 mM 组为 0.46 ± 0.12 ($p < 0.05$), GA 10 mM 组为 0.26 ± 0.04 ($p > 0.05$), GA 100 mM 组为 0.21 ± 0.02 ($p < 0.01$)。故 GA 10 mM 对迴肠 cAMP 含量无明显影响, 100 mM 可使 cAMP 含量降低。

讨 论

实验表明, GA 对在位小鼠小肠蠕动有抑制作用, 亦能抑制离体豚鼠迴肠的自发收缩, 说明 GA 对肠平滑肌有抑制作用。Ach, His 和 5-HT 的兴奋作用, 可被 GA 对抗, 但此种对抗性质与已知药阿托品、苯海拉明和苯噻啉等不同, 前者为非竞争性拮抗剂, 后者等为竞争性。实验中求得已知药的 pD_2 和 pA_2 值与文献⁽⁶⁻⁸⁾相近, 提示 GA 可能影响平滑肌兴奋收缩的某一环节。钙在平滑肌兴奋收缩偶联中是一个关键性物质, 为此, 我们在离体肠肌制备上观察 GA 与钙的关系。已知哇巴因引起的豚鼠迴肠收缩通过 Ca^{2+} 的内流, GA 与维拉帕米均可使哇巴因剂量反应曲线平行右移, 说明 GA 与戊

豚鼠一样能竞争性抑制 Ca^{2+} 内流。离体豚鼠结肠带为常用的观察钙通道阻滞作用的制备, GA 能使结肠带的钙剂量反应曲线平行右移。综上所述 GA 有钙通道阻滞作用。

文献⁽⁹⁾报道, 某些苯酰胺类衍生物为 5-HT 拮抗剂, $1\ \mu\text{M}$ GA 有竞争性拮抗 5-HT 的作用, 说明较低浓度的 GA 也可能为 5-HT 拮抗剂。

平滑肌松弛作用是否与 cAMP 含量升高有关, 尚有争论⁽¹⁰⁾。本实验表明, GA 的剂量用至 $10\ \text{mM}$ 豚鼠迴肠段的 cAMP 含量尚无明显变化, 剂量增大至 $100\ \text{mM}$, cAMP 含量反而有所降低。

参 考 文 献

1 竺心影、颜寿琪、江明华等 上海第一医学院学

- 报 1982; 9: 251
 2 莊司行伸、河島勝良、中村秀雄, 他. 日藥理誌 1978; 74: 145
 3 Ariens EJ, Van Rossum JM. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1957; 110: 275
 4 Arunlakshana O, Schild HO. *Br J Pharmacol* 1959; 14: 48
 5 武田敬介、今井昭一. 藥局 1974; 25: 1795
 6 Shinjiro N, Kazumasa S, Atsuko K, Kohji K, Junji K. *Jpn J Pharmacol* 1982; 32: 55
 7 Casy AF. Chemistry and structure-activity relationships of synthetic anti-histamine. In: Born GVR, ed *Histamine and anti-histamine*; part 2. 1st ed. Berlin: Springer, 1981: 182-3
 8 Black JL, French RJ, Mylecherane EJ. *Br J Pharmacol* 1981; 74: 619
 9 Moura RSD, Sautos DAR, Caiaffa JRS. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1979; 239: 45
 10 Andersson RGG. *Acta Physiol Scand* 1972; 328 (suppl): 37

Acta Pharmacologica Sinica 1986 Mar; 7 (2): 122-124

Effects of gallanilide on intestinal smooth muscle

JIANG Ming-hua, WANG Mei-lan, ZHANG Wen-qi, ZHU Xin-ying

(Dept Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Shanghai Medical University, Shanghai 200032)

ABSTRACT Gallanilide (GA) $400\ \text{mg/kg}$ ig inhibited the passage of black ink from pylorus to appendix in mice. GA $1\ \mu\text{M}$ or higher concentrations inhibited the spontaneous contraction of isolated guinea pig ileum.

The stimulation of histamine (His) and acetylcholine (ACh) on the isolated guinea pig ileum was antagonized by GA in a non-competitive manner. The pD'_2 values of GA for His and ACh were 5.84 and 4.4, respectively. GA $1\ \mu\text{M}$ competitively antagonized the excitatory action of 5-HT and shifted the dose-response curve parallelly to the right. The pA_2 value of GA for 5-HT was 6.96. GA $30\ \mu\text{M}$ antagonized the 5-HT-induced contraction noncom-

petitively; the pD'_2 of GA for 5-HT was 4.43.

GA $3\ \mu\text{M}$ as well as verapamil (Ver) $0.01\ \mu\text{M}$ antagonized the stimulation of ouabain on the smooth muscle of ileum competitively. The pA_2 values of GA and Ver were 6.04 and 8.06, respectively. On isolated guinea pig taenia coli preparations, GA $50\ \mu\text{M}$ shifted the calcium dose-response curves to the right.

GA $10\ \text{mM}$ had no effect on the cAMP content of isolated guinea pig ileum.

KEY WORDS gallanilide; histamine; acetylcholine; serotonin; verapamil; calcium channel blockers; ileum; colon