

马来酸 N-乙基沛心达的钙拮抗作用

孟和平、张宝恒 (北京医科大学基础医学院药理教研室, 北京 100083)

摘要 NEP 对离体兔心房的负性肌力和负性频率作用可被外源性高 Ca^{2+} 对抗; NEP 使高 K^+ 去极化豚鼠结肠带对 Ca^{2+} 的收缩量-效关系曲线右移, pD_2' 为 5.01, 双环己哌啶为 4.90; NEP $6.25 \mu M$ 明显抑制高 K^+ 去极化兔主动脉条收缩; NEP $75 \mu M$ 抑制 NE 存在下由外源性 Ca^{2+} 诱发的收缩, 因此认为 NEP Ca^{2+} 拮抗作用的主要部位可能是平滑肌细胞膜的电位依赖性 Ca^{2+} 通道。

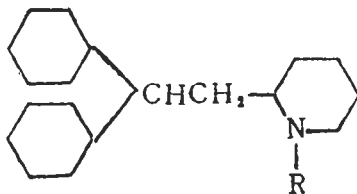
关键词 马来酸 N-乙基沛心达; 双环己哌啶; 钙通道阻滞剂; 心房; 结肠带; 主动脉

马来酸 N-乙基沛心达 (N-ethyl perhexiline maleate, 简称 NEP) 是双环己哌啶(perhexiline, 简称 Per) 的新衍生物。NEP 可明显对抗乌头碱、氯仿、氯仿-肾上腺素诱发心律失常。作用比 Per 强。NEP 有负性频率和肌力作用, 减慢传导和降低自律性, 与 Per^(2,3) 相似。NEP 的血液动力学效应与已知的钙拮抗剂相似。近年来曾报道 Per 具有 Ca^{2+} 拮抗作用⁽⁴⁾, 而 NEP 的化学结构与 Per 相似, 因此我们研究

了 NEP 的钙拮抗作用。

材料与 方法

NEP 由北京大学化学系合成, 化学名为 1,1-二环己基-2-[2'(N-乙基)哌啶基]乙烷马来酸盐。



R = H perhexiline
R = C_2H_5 N-ethyl perhexiline

离体兔心房实验 将兔处死, 取左或右心房, 一端连肌力换能器, 另一端固定于盛有营养液的浴管中。pH 7.4, 30°C, 通 O_2 , 静息张力 1.2 g。右心房可产生自发搏动。左心房用电刺激(方波, 恒压 200% 阈电压, 1 Hz, 2 ms)。肌肉张力变化用 SB-41 多导仪监视并记录。

豚鼠结肠带和兔主动脉条实验 将豚鼠结

1984年7月11日收稿 1985年6月5日修回
1983年11月在第二届全国心血管药理学术会议上报告

肠带(长 2 cm, 30℃, 通空气, 静息张力 2 g)和兔主动脉螺旋条(0.6×3 cm, 37℃, 通 O₂, 静息张力 4 g, 预先平衡 1 h)一端连接换能器, 另一端固定于盛有 20 ml 营养液的浴管中, 用自动平衡记录仪描记收缩。

结 果

对离体兔右心房自发搏动频率和收缩力的影响 兔右心房在改良 Locke-Ringer 液(Ca²⁺浓度 1.6 mM)中平衡 1 h, 记录给药前(对照)及给 NEP 后 1, 2 和 3 min 的自发搏动频率及收缩张力, 加入 CaCl₂(终浓度 5 mM), 继续观察 10 min. 结果在加入 NEP 8.8 μM 后 3 min 自发搏动频率从 102±7 beat/min 减少到 94±7 beat/min, 为对照的 92±7% (p<0.01) 加高 Ca²⁺ 后 2 min 恢复到对照水平; 加入 NEP 12.5 μM 后 3 min 自发搏动频率从 115±19 beat/min 减少到 81±16 beat/min, 为对照的 70±14% (p<0.002), 加高 Ca²⁺ 后 10 min 增加到 97±16 beat/min, 为对照的 84±14% (p<0.01), 未完全恢复(图 1 A); 加 NEP 8.8 和

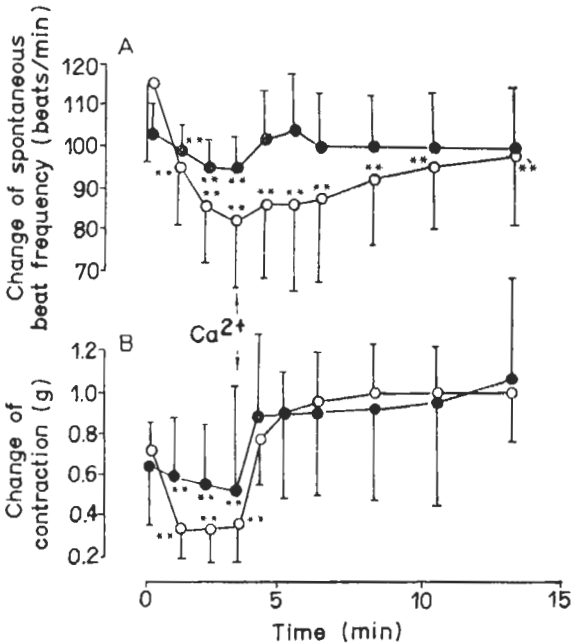


Fig 1. Effects of NEP on spontaneous beating of isolated rabbit right atrium. (○)NEP 12.5 μM (n=7), (●)NEP 8.8 μM ↑Ca²⁺ 5 mM (n=7). $\bar{x} \pm SD$. **p<0.05

12.5 μM 之后 3 min, 右心房收缩张力分别为对照的 81±31% (p<0.02) 和 51±9% (p<0.01), 加高 Ca²⁺ 后 1 min 迅速恢复并超过对照水平(图 1 B)。

对 CaCl₂ 正性肌力作用的影响 兔左心房在低钙(1.2 mM)Tyrode 液中平衡 1 h 后, 按等比级数向浴管中累加 CaCl₂, 每次加钙后记录最大张力变化, 作出量-效曲线。冲洗, 待恢复后加入 NEP 25 μM, 3 min 后重复上述加钙过程。结果表明给 NEP 之前兔左房收缩张力随 Ca²⁺ 浓度增加而增强。给 NEP 后 Ca²⁺ 的收缩曲线降低, 斜率下降。给药前后各点比较, P 值均<0.05 (图 2)。

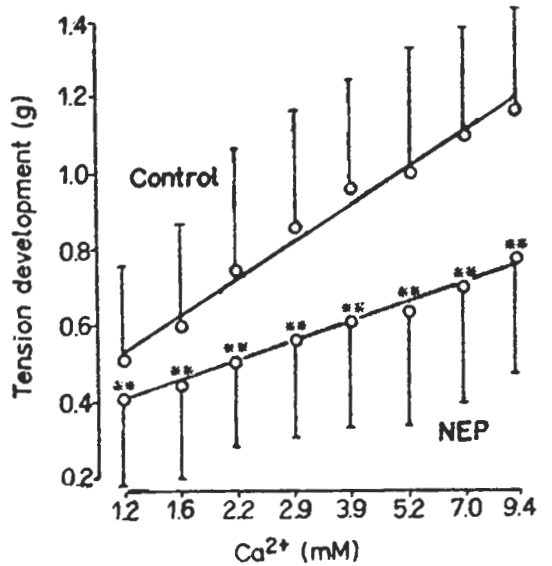


Fig 2. Influence of NEP 25 μM on positive inotropic action of CaCl₂ in isolated rabbit left atrium. (n=6). $\bar{x} \pm SD$. **p<0.05

对高 K⁺ 去极化豚鼠结肠收缩的影响 豚鼠结肠在改良 Locke-Ringer 液中平衡 30 min 后换用无 Ca²⁺ 高 K⁺ Locke-Ringer 液(K⁺ 浓度 159 mM)冲洗, 继续平衡 15 min. 向浴管中加药, 5 min 后按等比级数累加 CaCl₂, 每次加 Ca²⁺ 后记录最大张力变化, 作出量-效曲线, 以对照组(生理盐水 0.1 ml)的最大张力变化为 100%, 计算各给药组的张力变化百分数。实验结果见图 3, NEP 1.25 μM, Per 1.25 μM 和

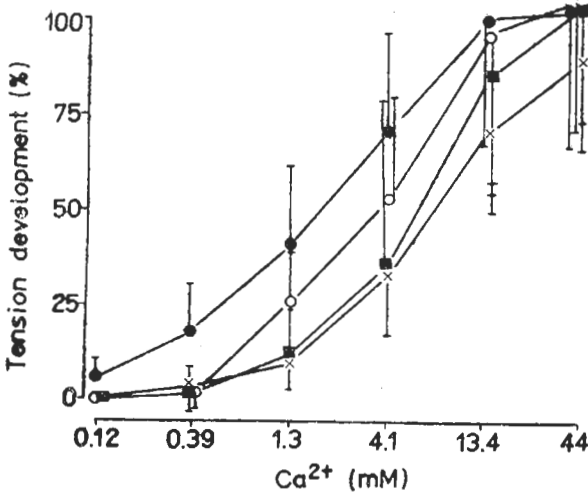


Fig 3. Effect of NEP on contraction of K^+ -depolarized taenia coli. (●) NS, (○) Per 1.25 μM , (×) NEP 1.25 μM , (■) Verapamil 0.25 μM . 12 guinea pigs/group. $\bar{x} \pm SD$.

维拉帕米 0.25 μM 均可使量-效曲线右移。
 PD_5 : NEP 5.01, Per 4.90, 维拉帕米 5.60。

对高 K^+ 去极化兔主动脉条收缩的影响

向改良 Locke-Ringer 液中加入 KCl (终浓度 32 mM) 引起动脉条收缩, 记录最高张力变化, 以此为对照。冲洗, 继续平衡 1 h。然后向浴管中分别加入被试药物。10 min 后再加相同浓度 KCl, 引起动脉条收缩, 当收缩张力达最高

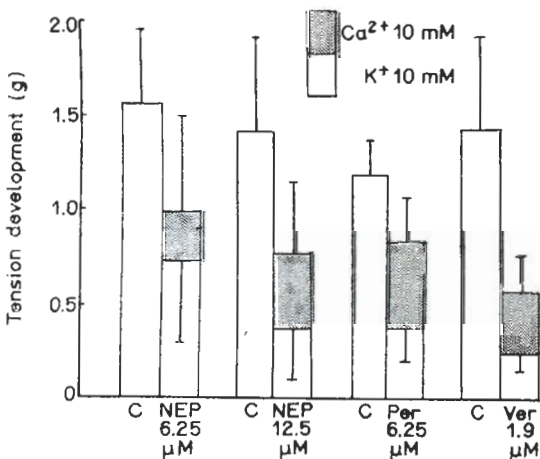


Fig 4. Effects of drugs on contraction of strips of K^+ -depolarized aorta. 10 rabbits/group. $\bar{x} \pm SD$. All $p < 0.01$

点时, 加入 $CaCl_2$ (终浓度 10 mM), 记录收缩曲线。实验结果见图 4, 结果表明加入 NEP 6.25 和 12.5 μM , Per 6.25 μM 和戊脉安 1.9 μM 后, 动脉条收缩张力分别为对照的 $47 \pm 28\%$, $26 \pm 20\%$, $32 \pm 15\%$ 和 $18 \pm 7\%$ (p 值均 < 0.01); 加 Ca^{2+} 后分别为对照的 $64 \pm 32\%$, $55 \pm 27\%$, $70 \pm 20\%$ 和 $39 \pm 13\%$ (p 值均 < 0.01)。

对去甲肾上腺素 (NA) 诱发的兔主动脉条收缩的影响 向浴管内加入 NA 0.6 μM 引起动脉条收缩, 记录最大张力变化。冲洗, 15 min 后向浴管内加药, 5 min 后再加入 NA 0.6 μM , 记录最大张力变化。实验结果表明, 加药前 NEP 组和 D-600 组的张力变化分别为 $1.45 \pm 0.22 g$ 和 $1.6 \pm 0.5 g$ 。给 NEP 71 μM 和 D-600 12 μM 后张力变化分别为 $0.63 \pm 0.32 g$ 和 $1.15 \pm 0.50 g$, 分别为对照的 $43 \pm 22\%$ ($p < 0.01$) 和 $72 \pm 31\%$ ($p < 0.01$)。

对 NA 作用下内源性 Ca^{2+} 和外源性 Ca^{2+} 诱发兔主动脉条收缩的影响 标本在 Krebs-Henseleit 液 (Ca^{2+} 浓度 1.5 mM) 中平衡, 然后换含 EGTA 0.1 mM 的无 Ca^{2+} Krebs-Henseleit 液冲洗。20 min 后加入 NA 0.3 μM , 记录动脉条收缩曲线。当张力变化达最高时加入 $CaCl_2$ 1.5 mM, 记录收缩曲线, 以此为对照。冲洗后加药, 20 min 后重复上述步骤, 记录收缩曲线。实验结果见表 1。当加入 NEP 37.5 μM 时, 由 NA 诱发的收缩高度为对照的 $63 \pm 22\%$ ($p < 0.01$), 而对 $CaCl_2$ 诱发的收缩无明显影响。加入 NEP 75 μM 和 Per 75 μM 后, 由 NA 诱发的收缩分别为对照的 $33 \pm 32\%$ 和 $38 \pm 27\%$ (p 值均 < 0.01), 而由 $CaCl_2$ 诱发的收缩分别为对照的 $57 \pm 42\%$ 和 $27 \pm 19\%$ (p 值均 < 0.01)。

讨 论

按照文献⁽⁵⁾介绍的抗钙药物筛选方法, 发现 NEP 使离体兔左心房对 Ca^{2+} 的收缩量-效曲线右移, 斜率下降, 提示 NEP 有抗钙作用。

Tab 1. Effect of NEP on contractions (g) of isolated strips of rabbit aorta induced by intra- and extra-cellular Ca^{2+} . $\bar{x} \pm SD$. * $p > 0.05$, *** $p < 0.01$

Group	n	Intracellular Ca-induced			Extracellular Ca-induced		
		Before	After	Rate	Before	After	Rate
NEP 37.5 μM	9	0.60 ± 0.30	0.38*** ± 0.13	-37%	1.77 ± 0.44	1.83* ± 0.47	3%
NEP 75 μM	12	0.38 ± 0.25	0.13*** ± 0.12	-67%	1.07 ± 0.58	0.61*** ± 0.45	-43%
Per 75 μM	10	0.42 ± 0.22	0.16*** ± 0.11	-62%	1.38 ± 0.70	0.38*** ± 0.27	-73%

NEP 也减弱兔右心房的收缩力, 这种作用可被加入外源性高 Ca^{2+} 所对抗, 这与文献报告 Per 对离体豚鼠心房的作用⁽⁹⁾相似。

虽然高 Ca^{2+} 可对抗 NEP(12.5 μM) 的负性肌力作用, 但未能使兔右心房自发搏动频率恢复到对照水平, 说明 NEP 对窦房结慢反应自律细胞的自律活动影响较强, 不易被高 Ca^{2+} 对抗。

高 K^+ 使平滑肌细胞膜去极化, 使电位依赖性 Ca^{2+} 通道(PDC)开放, Ca^{2+} 经 PDC 内流, 产生收缩⁽⁷⁾。NEP 使豚鼠结肠带的收缩曲线右移, 表明 NEP 与钙通道阻滞剂作用相似, 可抑制 Ca^{2+} 内流。pA₂ 值表明 NEP 抗 Ca^{2+} 作用比 Per 强, 比维拉帕米弱。

低浓度 NEP(6.25 μM) 可明显抑制高 K^+ 去极化兔主动脉条收缩, 而对 NA 诱发的兔主动脉条收缩产生同等程度抑制所需的 NEP 浓度为 71 μM , 是前者的 11 倍多, 说明 NEP 对高 K^+ 诱发的收缩选择性抑制作用较强, 而对 NA 诱发的收缩选择性较差。

在本实验中用无 Ca^{2+} 液将 NA 诱发的兔主动脉条收缩分为内 Ca^{2+} 释放和外 Ca^{2+} 经受操纵性 Ca^{2+} 通道(ROC)内流⁽⁸⁾两个时相。实验结果与文献报告⁽⁹⁾相似。对照 NA 引起的总

张力变化为 1.8 ± 0.8 g, 其中由内 Ca^{2+} 产生的张力变化占 $25 \pm 14\%$ 。NEP(37.5 μM) 对外 Ca^{2+} 经 ROC 内流无明显影响, 剂量增至 75 μM 时对 ROC 才产生抑制作用。这说明 NEP 产生抗 Ca^{2+} 作用的部位可能主要在 PDC 上。

以上实验说明 NEP 可能是 Ca^{2+} 通道阻滞剂。

参 考 文 献

- 1 李良助. 高等学校化学学报 1981, 2 : 183
- 2 Hudak WJ. *J Pharmacol Exp Ther* 1970, 173 : 371
- 3 Hudak WJ. *Postgrad Med J* 1973, 49 (suppl 3): 16
- 4 张宝恒、张绍荻. 药学学报 1980, 15 : 118
- 5 Vaughan Williams EM. *Anti-arrhythmic action and the puzzle of perhexiline*. 1st ed. London: Academic Press. 1980 : 93-103
- 6 Fleckenstein-Grun G. Mechanism of action of Ca^{2+} antagonists in the treatment of coronary disease with special reference to perhexiline maleate. In: *Symposium on perhexiline*. Amsterdam: *Excerpta Medica*, 1978 : 1-22
- 7 Casteels R. *Chest* 1980, 78 (1 suppl): 150
- 8 Van Breemen C, Aaronson P, Loutzenhiser T, Meisheri K. *ibid* 1980, 78(1 suppl): 157
- 9 Broekaert A, Godfraind T. *Eur J Pharmacol* 1979, 53 : 281

Calcium antagonistic action of *N*-ethyl perhexiline maleate

MENG He-ping, ZHANG Bao-heng

(Dept Pharmacology, Faculty of Basic Medicine, Beijing Medical College, Beijing 100083)

ABSTRACT *N*-ethyl perhexiline (1, 1-dicyclohexyl-2-[2'(*N*-ethyl)piperidyl] ethane, NEP) exerted a negative inotropic action in isolated rabbit's atrium and inhibited spontaneous beat frequency in isolated rabbit's right atrium, which was antagonized by high concentration of exogenous Ca^{2+} . NEP shifted the dose-effect curve to right in K^{+} -depolarized taenia coli of guinea pig with $PD_2 5.01$ in contrast to that of perhexiline 4.90. NEP $71 \mu M$ inhibited the

contraction induced by K^{+} at $6.25 \mu M$ and depressed the contraction induced by noradrenaline $0.6 \mu M$ significantly in isolated strips of rabbit's aorta. It is suggested that the site acted by NEP may be at the potential-dependent Ca^{2+} channel in membrane of smooth muscle.

KEY WORDS *N*-ethyl perhexiline maleate; perhexiline; calcium channel blockers; heart atrium; colon taenia; aorta