

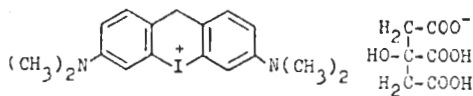
3,6-[二甲氨基]-二苯骈碘杂六环枸橼酸盐 (I-65) 对大鼠主动脉条和猫乳头状肌收缩的影响

谭敦完、陈俊秀 (中山医科大学药理教研室, 广州 510037)

提要 碘杂环-65能抑制 KCl, CaCl₂, NE, AT_{II}, pituitrin 引起的大鼠主动脉条的收缩, pD'₂ 几乎相等; 对于 NE 引起的主动脉条两相收缩均有抑制作用, 以抑制依 Ca²⁺ 内流的慢相为主, 对预先用 K⁺ 去极化收缩的主动脉条抑制程度较小, 与维拉帕米合用时对主动脉条的抑制有增强作用; 能使猫乳头状肌兴奋-收缩脱偶联。碘杂环-65 为一新型钙通道阻滞剂。

关键词 3,6-[二甲氨基]-二苯骈碘杂六环枸橼酸盐 (碘杂环-65, I-65); 维拉帕米; 主动脉条; 乳头状肌; 钙通道阻滞剂; 兴奋-收缩偶联

3,6-[二甲氨基]-二苯骈碘杂六环枸橼酸盐 (碘杂环-65, iodium-heterocycle-65, I-65) 是兰州大学化学系侯自杰和陈淑英于 1984 年合成的新化合物 (未发表资料)。本室在研究其药理作用时发现 I-65 有降低血压, 抑制心肌收缩力, 降低总外周血管阻力和直接扩张在体血管作用 (未发表资料)。本文进一步探讨了其扩血管机理。



3,6-Dimethamidodibenzopyridonium citrate (iodium-heterocycle-65, I-65)

方法与结果

Sprague-Dawley 大鼠 54 只, 体重 230 ±

SD 20 g, ♀♂ 兼用。

I-65 对不同激动药引起大鼠主动脉条收缩的影响 击头处死大鼠, 取出主动脉条剪成 3 × 20 mm 螺旋条, 固定于 25 ml 改良 Krebs 液皿中, 通 95% O₂ + 5% CO₂, pH 7.2-7.4, 35 ± 0.5 °C。主动脉条一端接张力换能器, 用 XWX-1042 型电位差计描记收缩曲线。主动脉条负荷 0.5 g, 平衡 1 h, 每 15 min 换液 1 次, 然后用累积给药法分别给予 KCl, CaCl₂, 去甲肾上腺素 (NE), 血管紧张素 (angiotensin II, AT_{II}) 和垂体后叶素。俟血管条收缩达最大效应后用 Krebs 液冲洗 4 次, 前两次各冲洗 5 min, 后两次各 10 min, 至其张力恢复到给药前的水平后, 给 I-65 平衡 5 min, 按上法再给予激动药。其中 CaCl₂ 作为激动药时动脉条首先用无 Ca²⁺ Krebs 液平衡 2 h, 每 20 min 换液 1 次。用 KCl 40 mmol/L 去极后再用累积法给予 CaCl₂, 冲洗时仍用无 Ca²⁺ Krebs 液。结果 I-65 能够抑制以上各种激动药收缩血管条作用使量-效曲线最大效应降低。

求 pD'₂ 值⁽¹⁾, 对 KCl, CaCl₂, NE, AT_{II}, pituitrin 分别为 4.95, 4.94, 4.93, 4.99, 5.0 几乎相等。

I-65 和维拉帕米 (verapamil, Ver) 对 NE 引起大鼠主动脉条收缩两相反应⁽²⁾的影响 将

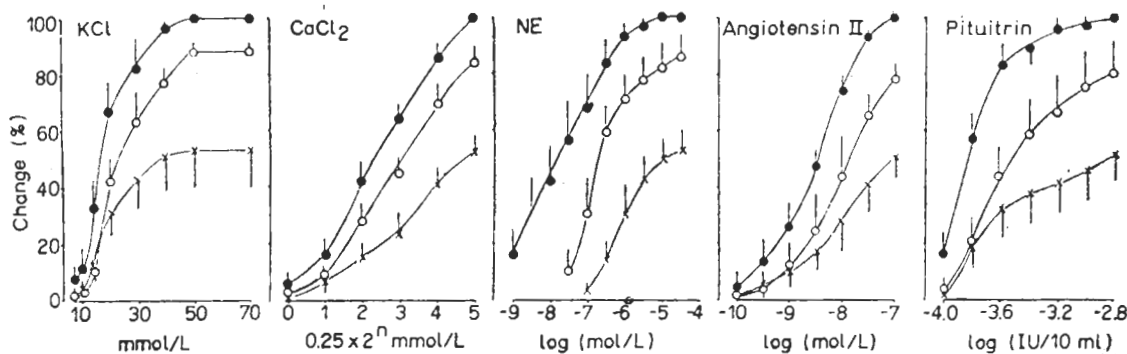


Fig 1. Effects of 3,6-dimethamidodibenzopyridonium on the contractions of rat aortic strips evoked by KCl, CaCl_2 , norepinephrine, angiotensin II and pituitrin. $n=6$, $\bar{x}\pm\text{SD}$, (\bullet , \circ , \times represent 0, 1, 10 $\mu\text{mol/L}$, respectively)

主动脉条在 Krebs 液中平衡 1.5 h, 每 20 min 换液 1 次, 再以无 Ca^{2+} Krebs 液浸泡 20 min, 加入 NE 10 $\mu\text{mol/L}$, 动脉条立即收缩, 在 1-2 min 内反应不再增加时按 Krebs 液中含量比例加入 CaCl_2 2.5 mmol/L, 肌条继续收缩, 达到最大效应后用无 Ca^{2+} Krebs 液冲洗 3 次, 每次 5 min, 然后换入 Krebs 液平衡 1 h, 再用无 Ca^{2+} Krebs 液浸泡 20 min, 此时分别加入 I-65 10 $\mu\text{mol/L}$ 和 Ver 0.05 $\mu\text{mol/L}$, 5 min 后重复以上过程, 结果 I-65 和 Ver 相似, 既抑制快相, 又抑制慢相, 以抑制慢相为主。

I-65 对大鼠主动脉条去极化收缩的影响

制备 12 条大鼠主动脉条标本, 匀分为两组, 一组在平衡好的主动脉条浴皿中加入 KCl, 使终浓度为 60 mmol/L, 此时动脉条收缩达最大值, 然后分别给 I-65 1 $\mu\text{mol/L}$ 和 10 $\mu\text{mol/L}$, 另一组为预先给如上两个浓度的 I-65, 5 min 后再加入同浓度的 KCl, 结果预先给 I-65 小剂量能

Tab 1. Effects of 3,6-dimethamidodibenzopyridonium (I-65) and verapamil (Ver) on contraction evoked by norepinephrine in 6 aortic strips of rat. $\bar{x}\pm\text{SD}$. ** $p<0.05$, *** $p<0.01$ vs control

Drug	Concn ($\mu\text{mol/L}$)	Contraction(%)	
		Fast phase	Slow phase
Control		22 \pm 4	78 \pm 4
I-65	10	15 \pm 5**	46 \pm 6***
Ver	0.05	15 \pm 4**	53 \pm 6***

Tab 2. Effects of 3,6-dimethamidodibenzopyridonium 70 $\mu\text{mol/L}$ on contraction and surface electrograph (SEG) of 4 papillary muscles of cat. $\bar{x}\pm\text{SD}$. * $p>0.05$, *** $p<0.01$ vs before.

	Before	After
Contraction(%)	100	54 \pm 16***
SEG (mV)	3.4 \pm 0.2	3.3 \pm 0.2*
SEG(ms)	100 \pm 10	100 \pm 10*

够抑制 NE 引起的主动脉条收缩幅度 12 \pm 3%, 大剂量能够抑制 47 \pm 12%, 而预先给 KCl 再给 I-65 小剂量对主动脉条收缩无抑制, 大剂量仅抑制其收缩幅度 2 \pm 9%, 提示给药顺序不同, I-65 对 NE 引起的主动脉条收缩抑制的效果也不同。

I-65 对猫乳头状肌表面电图和收缩幅度的影响 制备离体乳头状肌标本⁽³⁾, 使其与 5 个铂丝刺激和记录电极接触良好又不影响其收缩。在 10 ml 改良 Krebs 液中通 95% O_2 +5% CO_2 , pH 7.2-7.4, 34 \pm 0.5 $^\circ\text{C}$, 平衡 0.5 h 后, 通过隔离器输出波宽 1 ms, 1 Hz 的方波刺激乳头状肌, 刺激电压从 0 开始逐渐增大, 找到阈电压(1.5-2 V)后将其增加 50%, 同步描记表面心电图(SEG)和收缩力, 描记 SEG 时要将浴液放至标本以下, 观察给 I-65 前后两者的变化, 表现出兴奋-收缩脱耦联现象。

I-65 与 Ver 相互作用方式实验 在 6 条平衡好大鼠主动脉条浴中加入 KCl(终浓度为

60 mmol/L), 使主动脉条收缩达最大值, 冲洗5次, 前2次各冲洗5 min, 后3次各10 min, 至动脉条张力恢复到给药前水平后再分别给予 I-65 2 μ mol/L, Ver 0.03 μ mol/L 及上述剂量的 I-65 + Ver, 5 min 后再给同浓度 KCl, 结果 I-65 能抑制主动脉条收缩幅度的 $6 \pm 2\%$, Ver 抑制 $19 \pm 6\%$, I-65 + Ver 抑制 $39 \pm 8\%$, 两者合用时的效应等于两者单用时效应的 1.6 倍, 两者合用时有增强作用。

讨 论

I-65 能有效的抑制 KCl, CaCl_2 引起的大鼠主动脉条张力增高。在 NE 引起主动脉条收缩两相反应实验中 I-65 主要是抑制了慢相, 而慢相被认为是依赖于细胞外 Ca^{2+} 内流, 对快相的抑制程度较轻, 快相被认为与细胞内 Ca^{2+} 释放有关⁽²⁾。根据钙通道阻滞剂作用的机理及上述实验结果如果预先用 KCl 去极使主动脉条收缩达最大值, 再给以 I-65, 由于此时细胞内的 Ca^{2+} 浓度已经升高, 如果 I-65 主要是作用于细胞外 Ca^{2+} 内流, 它对收缩状态主动脉条的抑制就应该较小, 实验结果与预期结果完全相符。为排除 I-65 有膜稳定作用抑制了快 Na^+ 通道, 使膜电位达不到激活慢 Ca^{2+} 通道所需水平, 本文选用了猫乳头状肌兴奋-收缩偶联实验。I-65 与 Ver 相似, 表现出兴奋-收缩脱偶联作用, 而不同于奎尼丁, 既抑制其电兴奋性, 又抑制其收缩性⁽³⁾。提示 I-65 抑制细胞外 Ca^{2+} 内流可能为特异性的抑制了慢 Ca^{2+}

通道。

在大鼠主动脉条实验中, I-65 对 KCl, CaCl_2 , NE, AT_{11} , Pituitrin 的抑制程度相同, pD'_2 值几乎相等, 提示在上述实验中 I-65 可能作用在相同的部位, 也就是说不管激动药是通过受体操纵性还是通过电压依赖性通道使 Ca^{2+} 内流, 他们都需要经过一个共同的途径。实验还证实 I-65 和 Ver 共同作用时有增强作用, 说明两者作用于同一效应器官的不同位点。据以上实验结果推测电压依赖性和受体操纵性通道可能都与一个共同的后闸门偶联, I-65 就作用于这一位点。本文认为 I-65 为一新型的钙通道阻滞剂。

致谢 兰州大学化学系陈淑英教授、侯自杰讲师提供 I-65。

参 考 文 献

- 1 van Rossum JM. Cumulative dose-response curves. II. Technique for the making of dose-response curves in isolated organs and the evaluation of drug parameters. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1963; 143 : 299
- 2 Broekaert A, Godfraind T. A comparison of the inhibitory effect of cinnarizine and papaverine on noradrenaline and calcium-evoked contraction of isolated rabbit aorta and mesenteric arteries. *Eur J Pharmacol* 1979; 53 : 281
- 3 金满文、方达超、江明性. 粉防己碱对异丙肾上腺素及氯化钙的正性肌力作用和心肌兴奋-收缩偶联的影响. *中国药理学报* 1982; 3 : 97

Acta Pharmacologica Sinica 1987 Nov; 8 (6) : 516-519

Effects of 3,6-dimethamidodibenzopyridonium citrate (I-65) on contractions of rat aortic strips and cat papillary muscles

TAN Dun-Xian, CHEN Jun-Xiu

(Department of Pharmacology, Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou 510037)

ABSTRACT I-65 is a new compound synthesized in China in 1984. The contractions induced by KCl, CaCl₂, NE, AT₁₁, or pituitrin in rat aortic strips were inhibited by I-65 1 μmol/L. Their concentration-response curves were in the same manner of non-competitive antagonism and the pD'_2 values were practically the same. I-65 inhibited the slow Ca₀ dependent component (slow phase) of contraction evoked by NE in rat aortic strips and had weaker effect on the fast non-sustained component (fast phase). This kind of action was similar to that of verapamil. The inhibition of contraction of rat aortic strips was more pronounced when

I-65 was added into the bath before the experiment of depolarization by KCl than after it. This result indicated that Ca₀ influx was the main step blocked by I-65 which showed a potentiated inhibition in combination with verapamil. I-65 caused an excitation-contraction uncoupling in cat papillary muscles. I-65 was believed to be a calcium channel blocker.

KEY WORDS 3,6-dimethamidodibenzopyridonium citrate (I-65); verapamil; aorta strip; papillary muscles; calcium channel blockers; excitation-contraction coupling