

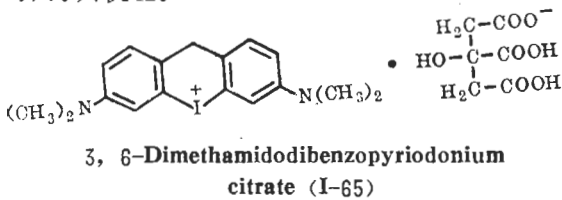
3,6-[二甲氨基]-二苯骈碘杂六环枸橼酸盐(I-65)对豚鼠乳头状肌的负性变力作用

崔毅、谭月华 (第四军医大学药理教研室, 西安 710032)

提要 I-65 0.1-300 $\mu\text{mol/L}$ 对豚鼠乳头状肌呈剂量依赖性负性变力作用, 0.1-30 $\mu\text{mol/L}$ 对高 K^+ 除极后 Iso 恢复的乳头状肌收缩也呈剂量依赖性抑制作用, IC_{50} 分别为 36.0 和 7.3 $\mu\text{mol/L}$ 。I-65 非竞争性地拮抗 Iso 和 CaCl_2 的正性变力作用, 且影响静息后增强效应的恢复, 其负性变力作用具有频率依赖性。提示 I-65 不仅阻滞钙内流, 而且抑制肌浆网的钙转运。

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

3,6-[二甲氨基]-二苯骈碘杂六环枸橼酸盐(I-65)是由兰州大学化学系合成。具有降低血压、抑制心肌收缩力的作用, 且抑制 KCl , CaCl_2 , 去甲肾上腺素、血管紧张素和垂体后叶素引起的大鼠主动脉条的收缩^(1,2)。本实验采用豚鼠离体乳头状肌, 比较 I-65 和维拉帕米(verapamil, Ver)对心肌收缩力的作用, 并探讨其机理。



Materials

I-65 系兰州大学化学系陈淑英教授合成惠赠。Ver 为天津和平制药厂产品, 普萘洛尔(propranolol, Pro)和异丙肾上腺素(isoprenaline, Iso)均为北京制药厂产品。SEN-7103 型刺激器, XWT-264 型自动平衡记录仪。豚鼠系第四军医大学实验动物中心提供。

Methods and results

I-65 和 Ver 对豚鼠离体乳头状肌收缩力的影响 豚鼠, 体重 $387 \pm \text{SD } 25 \text{ g}$, $\text{♀} \text{♂}$ 兼用, 击头致昏, 取出右心室乳头状肌。按前法⁽³⁾将其下端固定于自制的刺激电极上, 置于含 Tris 的改良台氏液 20 ml 的浴槽中, 温度 30°C , $\text{pH } 7.35-7.45$, 连续通入纯 O_2 , 其上端和肌力换能器相连, 标本静息张力调整到 0.3 g, 给予波宽 3 ms, 1 Hz, 150% 阈电压的矩形波驱动标本, 信号输至自动平衡记录仪, 标本平衡 1 h 后, 用累积法给药, 浴槽内药浓度按 1/2 $\log \text{mol/L}$ 递增, 给药间隔为 10 min, 求 I-65 或 Ver 的量-效曲线(Fig 1)。I-65 0.1-300 $\mu\text{mol/L}$ 和 Ver 0.01-30 $\mu\text{mol/L}$ 均呈剂量依赖性负性变力作用, IC_{50} 分别为 36.0 和 2.6 $\mu\text{mol/L}$ 。

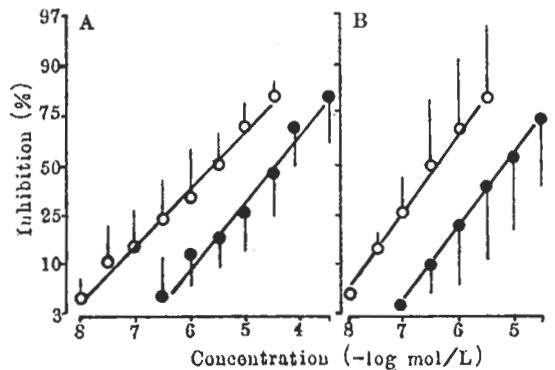


Fig 1. Negative inotropic effects of 3,6-dimethamidodibenzopyridonium citrate (I-65) (●) and verapamil (○) on guinea pig papillary muscles. A) In normal Tyrode solution. B) In $\text{KCl } 22 \text{ mmol/L}$ Tyrode solution. $n = 5$, $\bar{x} \pm \text{SD}$.

对 Iso 和 CaCl_2 引起乳头状肌收缩反应的影响 标本平衡 1 h, 求得 Iso 的量-效曲线⁽⁴⁾

后,用营养液反复冲洗标本,直至收缩恢复至对照水平.分别加入 I-65 10 $\mu\text{mol/L}$, Ver 0.75 $\mu\text{mol/L}$ 或 Pro 0.1 $\mu\text{mol/L}$. Iso 量-效曲线平行右移且最大效应不降低者,计算 pA_2 , 否则计算 pD'_2 (4) (Fig 2). I-65 和 Ver 均使标本舒张, Iso 量-效曲线非平行右移,且最大效应降低, pD'_2 值分别为 4.85 和 6.60. Pro 使标本舒张, Iso 量-效曲线平行右移,最大效应不变, pA_2 值为 8.03, 与文献(5)报道相近.

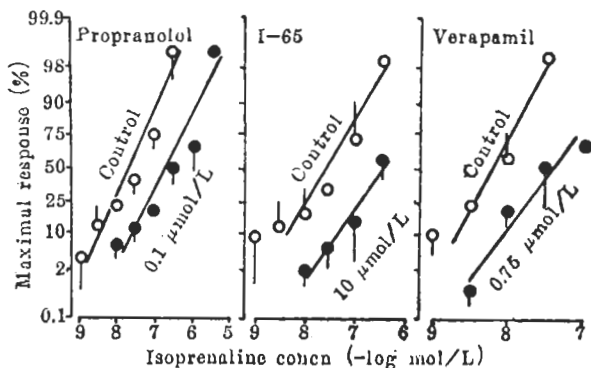


Fig 2. Effects of propranolol, I-65 and verapamil on isoprenaline mediated increase of developed tension in guinea pig papillary muscles. $n=5$, $\bar{x} \pm \text{SD}$

CaCl_2 量-效曲线的制作与 Iso 相似. CaCl_2 浓度依次按 1, 2, 4, 8, 12 和 16 mmol/L 递增, 间隔 10 min. I-65 和 Ver 的剂量均分低、中、高 3 组. 每个标本只用一种拮抗剂 (Fig 3). Ver 0.23, 0.75 和 2.30 $\mu\text{mol/L}$ 均使标本舒张, CaCl_2 量-效曲线右移, 最大效应不变. 以 $\log(x-1)$ 对 $-\log[B]$ 作图 (4) 求得 Ver 之回归斜率为 -0.44 , 其中 x 是用拮抗剂前后产生同样效应所需激动剂浓度之比, $[B]$ 是拮抗剂的 mol/L 浓度. I-65 3, 10 $\mu\text{mol/L}$ 均使标本舒张, CaCl_2 量-效曲线右移, 且最大效应降低, pD'_2 值 4.85. 30 $\mu\text{mol/L}$ 则完全抑制 CaCl_2 量-效反应, 增加 CaCl_2 浓度不能拮抗其对收缩力的抑制作用.

对高 K^+ 除极后 Iso 恢复乳头状肌收缩 (6) 的影响 标本平衡 1 h 后, 肌槽浴液换用 KCl 22 mmol/L 的台氏液, Na^+ 浓度相应降低

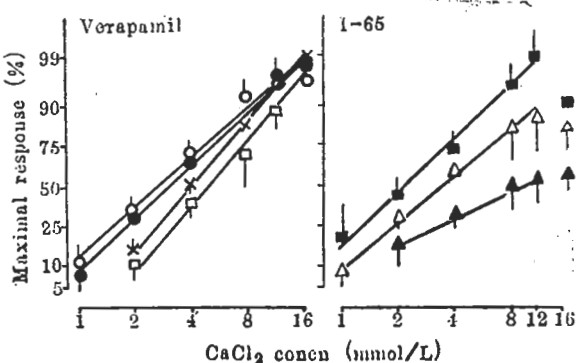


Fig 3. Effects of verapamil 0 (\circ), 0.23 (\bullet), 0.75 (\times), 2.30 (\square) $\mu\text{mol/L}$ ($n=5$) and I-65 0 (\blacksquare), 3 (\triangle), 10 (\blacktriangle) $\mu\text{mol/L}$ ($n=5$) on CaCl_2 mediated increase of developed tension in guinea pig papillary muscles. $\bar{x} \pm \text{SD}$.

以保持渗透压恒定, 约 1-2 min 内乳头状肌收缩停止, 10 min 后加入 Iso 1 $\mu\text{mol/L}$, 并以 0.2 Hz, 10 ms, 7 倍阈电压矩形波刺激标本, 使乳头状肌恢复收缩. 收缩幅度恒定后, 累积增入 I-65 或 Ver, 给药间隔 10 min (Fig 1). I-65 0.1-30 $\mu\text{mol/L}$ 和 Ver 0.01-3 $\mu\text{mol/L}$ 均呈剂量依赖性抑制作用, IC_{50} 分别为 7.3 和 0.4 $\mu\text{mol/L}$.

I-65 和 Ver 的负性肌力作用与刺激频率的关系 标本在 1 Hz, 3 ms, 2 倍阈电压的刺激下平衡 1 h 后, 改用不同频率 (0.1, 0.25, 0.5, 1 和 2 Hz) 刺激, 每种刺激持续至收缩稳定 (约 5 min 内), 记录收缩幅度, 然后加入 I-65 或 Ver, 30 min 后重复测定, 以给药前频率为 2 Hz 时的收缩幅度为 100%, 计算给药前后各频率引起的收缩幅度在其中所占的比例 (6) (Fig 4). I-65 10 $\mu\text{mol/L}$ 和 Ver 0.75 $\mu\text{mol/L}$ 在低频率 (0.1-1 Hz) 不影响乳头状肌的正阶梯现象, 高频率 (1-2 Hz) 反转正阶梯现象. 分别提高两药浓度至 50 和 4 $\mu\text{mol/L}$ 则完全反转 0.1-2 Hz 频率范围内的正阶梯现象. Ver 的结果和文献 (6, 7) 报道一致.

对静息后增强效应 (post-rest potentiation) 的影响 标本在 1 Hz, 3 ms, 150% 阈电压的刺激下平衡 1 h 后, 停止刺激, 经 2, 5 和

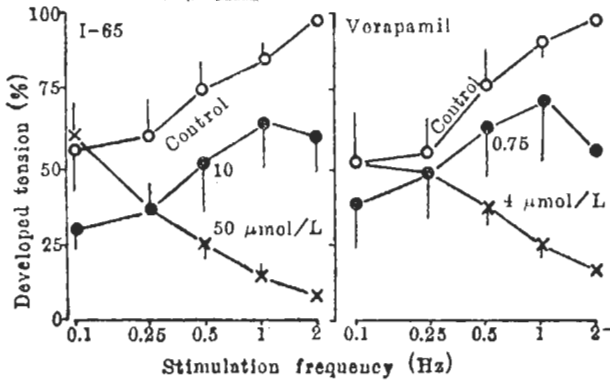


Fig 4. Effects of I-65 ($n=5$) and verapamil ($n=4$) on force-frequency relationship in guinea pig papillary muscles, $\bar{x} \pm SD$.

10 s 的静息期后, 恢复刺激, 记录静息期后第一个收缩幅度。加入 I-65 或 Ver, 10 min 后重复测定。以给药前的静息期前收缩幅度作为 100%, 将给药前后不同静息期后的收缩幅度% 作曲线进行比较⁽⁸⁾(Fig 5)。I-65 10 $\mu\text{mol/L}$ 和 Ver 0.75 $\mu\text{mol/L}$ 均不明显影响乳头状肌收缩的静息后增强效应。分别提高两药浓度至 50 和 4 $\mu\text{mol/L}$, 则明显延迟静息后增强效应的恢复过程。

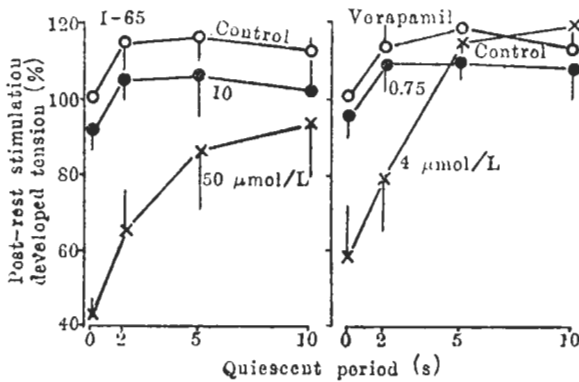


Fig 5. Effects of I-65 and verapamil on postrest potentiation in guinea pig papillary muscles, $n=4$, $\bar{x} \pm SD$.

Discussion

I-65 0.1-300 $\mu\text{mol/L}$ 和 Ver 0.01-30 $\mu\text{mol/L}$ 对豚鼠离体乳头状肌呈剂量依赖性负性变力作用, 两药对高 K^+ 除极后 Iso 恢复的乳头状肌收缩也呈剂量依赖性抑制作用。I-65

与 Ver 相似而与 Pro 不同, 在右移 Iso 量-效曲线的同时使最大效应明显降低, 由此推测 I-65 在豚鼠离体乳头状肌上, 对 Iso 的拮抗不是竞争性阻断 β 受体。

一般认为, 用回归斜率来评价拮抗剂作用的类型较为恰当。竞争性拮抗, 其斜率应近于 -1。I-65 和 Ver 对 CaCl_2 量-效曲线的作用, 都不满足竞争性拮抗特点, 似为非竞争性拮抗 CaCl_2 的正性肌力作用。

高 K^+ 除极可以使 Na^+ 通道失活, Iso 可通过增加 Ca^{2+} 跨肌膜内流恢复收缩⁽⁹⁾。I-65 和 Ver 相似, 能抑制高 K^+ 除极 Iso 恢复的收缩, 提示 I-65 具有抑制 Ca^{2+} 跨肌膜内流作用。

对钙通道阻滞剂的频率依赖性负性肌力作用有两种解释: 1) 和钙通道失活态结合较紧, 减慢了通道的恢复⁽¹⁰⁾, 2) 使肌浆网内 Ca^{2+} 从摄取部位向释放部位的转移减少⁽⁸⁾。静息后增强效应的动态恢复过程也反映肌浆网 Ca^{2+} 的转运过程⁽⁸⁾。I-65 和 Ver 相似, 负性肌力作用具有频率依赖性, 而且延迟心肌静息后收缩的动态恢复过程, 提示 I-65 的负性肌力作用不仅由于阻滞肌膜钙通道, 而且和抑制肌浆网的 Ca^{2+} 转运过程有关。

References

- 1 Tan DX, Chen JX. Effects of 3,6-dimethamidodibenzopyridonium citrate (I-65) on contractions of rat aortic strips and cat papillary muscles. *Acta Pharmacol Sin* 1987; 8: 516
- 2 Tan DX, Chen JX. Antihypertension and hemodynamic effects of 3,6-dimethamidodibenzopyridonium citrate (I-65). *Ibid* 1988; 9: 69
- 3 Wang YX, Yao XJ, Tan YH. Effects of berberine on physiologic properties of isolated guinea pig myocardium. *Ibid* 1987; 8: 220
- 4 Jin MW, Fang DC, Jiang MX. Influence of trrandrine on positive inotropic action of isoproterenol and CaCl_2 and on excitation-contraction coupling in isolated cat papillary muscles. *Ibid* 1982; 3: 97

- 5 Mao YK, Yang ZC. Comparison of potencies of six betaadrenoceptive blocking drugs in isolated rabbit atrium and guinea-pig trachea. *Ibid* 1980; 1 : 7
- 6 Hattori Y, Levi R. Negative inotropic effect of leukotrienes: leukotrienes C₄ and D₄ inhibit calcium-dependent contractile response in potassium-depolarized guinea-pig myocardium. *J Pharmacol Exp Ther* 1984; 230 : 646
- 7 Spedding M, Gittos M, Mir AK. Calcium antagonist properties of diclofurime isomers. I. functional aspects. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 9 : 461
- 8 Bayer R, Hennekes R, Kaufmann R, Mannhold R. Inotropic and electrophysiological effects of verapamil and D 600 in mammalian myocardium. I. Pattern of inotropic action of racemic compounds. *Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1975; 290 : 49
- 9 Pappano AJ. Calcium-dependent action potentials produced by catecholamines in guinea pig atria muscle fibers depolarized by potassium. *Circ Res* 1970; 27 : 379
- 10 McDonald TF, Pelzer D, Trautwein W. On the mechanism of slow calcium channel block in heart. *Pflugers Arch* 1980; 385 : 175

Acta Pharmacologica Sinica 1989 Jan, 10 (1) : 54-57

Negative inotropic effect of 3,6-dimethamidobenzopyridonium citrate (I-65) on guinea pig papillary muscles

CUI Yi, TAN Yue-Hua

(Department of Pharmacology, Fourth Military Medical University, Xi-an 710032)

ABSTRACT The effects of 3,6-dimethamidobenzopyridonium citrate (I-65) on the contractile response of electrically paced guinea pig papillary muscles *in vitro* were studied. I-65 (0.1-300 $\mu\text{mol/L}$) decreased the contractile force and inhibited isoprenaline-induced restoration of the contractile response in papillary muscles rendered inexcitable by KCl 22 mmol/L. Both effects were concentration-dependent, and the IC₅₀ were 36.0 and 7.3 $\mu\text{mol/L}$, respectively. I-65 antagonized the positive inotropic effects of Iso and CaCl₂ in a non-competitive manner. Like verapamil, I-65 had a frequency-

dependent negative inotropic effect, and delayed the recovery of post-rest potentiation. It is concluded that the negative inotropic effect of I-65 results not only from the reduction of Ca²⁺-influx through the sarcolemmal membrane, but also from the inhibition of Ca²⁺ translocation in the sarcoplasmic reticulum.

KEY WORDS 3,6-dimethamidobenzopyridonium citrate (I-65); verapamil; papillary muscles; myocardial contraction; calcium channel blockers