

间硝苯啶与硝苯啶对离体豚鼠心房及兔主动脉条作用的比较

吴晓冬¹、饶曼人 (南京医学院心血管药理研究室, 南京 210005)

提要 间硝苯啶和硝苯啶对离体豚鼠左心房的兴奋性、肾上腺素诱发的异位自律性均无显著影响。间硝苯啶阻滞心肌钙内流及缩短功能性不应期的作用较弱, 负性肌力作用较硝苯啶弱 18 倍, 对窦房结自律性的抑制较硝苯啶强, 对 KCl 引起的离体兔主动脉条收缩的抑制作用略强于硝苯啶。

关键词 间硝苯啶; 硝苯啶; 钙通道阻滞剂; 电生理学; 离体心房

间硝苯啶(*meta*-nifedipine, *m*-Nif)是我国研制的二氢吡啶类钙拮抗剂。与其它同类药物相比, 生产工艺简单, 原料价廉易得, 对光稳定, 毒副反应较低⁽¹⁾。本室以前的研究表明: 在整体动物, *m*-Nif 增加冠脉流量, 降低氧摄取率, 改善心功能, 降低外周血管阻力和血压均较同类产品硝苯啶(*nifedipine*, Nif)强而持久⁽²⁾。为深入分析两药作用的异同。本文对这两个药物在离体豚鼠心房电生理特性, 心肌及血管平滑肌的收缩作用等方面作了比较性研究。

Materials

m-Nif 和 Nif 由天津医药工业研究所提供, 用 50% 的聚乙二醇 400 溶解成 1 mmol/L 的贮液。4℃ 避光保存。临用前用生理盐水稀释。

Methods and results

豚鼠, 体重 352±SD 57 g, ♀♂不拘。击头取心, 分离心房。将左右心房分别放入 31±0.5℃ (左) 和 37±0.5℃ (右) 的含 20 ml Krebs 液的浴槽中。心房用丝线结扎后连于肌力换能器上, 用 YSD-5 型药理生理多用仪提

供电脉冲刺激左心房。用 SBR-1 型双线示波器监测刺激参数, 以 XWT-204 型台式自动平衡记录仪记录收缩张力及频率。调整心房标本的静息张力为 0.5 g, 使之产生适当的张力。稳定 60 min 后给药。按累积量计算药物浓度。

对豚鼠左心房收缩性能的影响 用波宽 3 ms, 0.5 Hz, 150% 阈电压的电脉冲刺激心房。以收缩张力变化为指标, 待标本稳定后描记一段收缩张力曲线为对照, 然后向浴槽中加入 *m*-Nif 或 Nif, 10 min 后开始记录。绘制量-效关系曲线。 *m*-Nif: $r = -0.98 (P < 0.01)$, $\hat{Y} = -0.595 + 0.214 \log X$, $IC_{50} = 7.66 \mu\text{mol/L}$ 。 Nif: $r = -0.99 (P < 0.01)$, $\hat{Y} = -1.74 + 0.352 \log X$, $IC_{50} = 0.42 \mu\text{mol/L}$ 。 *m*-Nif 与 Nif 的 IC_{50} 之比为 1:18。

对豚鼠左心房兴奋性的影响 用强度-时间法测定药物对心肌兴奋性的影响⁽³⁾。每次实验先测二次作为对照, 然后累积加入 0.1 和 1.0 $\mu\text{mol/L}$ 的药物, 10 min 后重复测定一次, 统计学处理表明, *m*-Nif 和 Nif 对心肌兴奋性均无显著性影响。

对豚鼠左心房功能性不应期的影响 用双脉冲刺激技术测定功能性不应期(FRP)⁽⁴⁾。每

Tab 1. Effects of *m*-nifedipine and nifedipine on the functional refractory period of isolated guinea pig left atria. $n = 6$, $\bar{x} \pm SD$. *** $P < 0.01$ vs control, ††† $P < 0.01$ *m*-nifedipine vs nifedipine.

Concn ($\mu\text{mol/L}$)	Functional refractory period			
	Nifedipine		<i>m</i> -Nifedipine	
Values (ms)	%Change	Values (ms)	%Change	
Control	116±9	100±0	112±6	100±0
0.1	95±7	82±5***	102±7	91±2***†††
0.5	80±9	69±8***	90±7	80±3***†††
1.0	65±7	56±8***	76±6	71±3***†††

1987年12月1日收稿 1988年7月1日接受

¹ 现在南京铁道医学院药理教研室, 南京 210009

次实验先测定两次FRP作为对照。给药10 min后重复测定一次(Tab 1), 两个药物均可缩短FRP, *m*-Nif的作用弱于Nif。两个药物缩短FRP的作用与它们的负性肌力作用是相关的, 相关系数分别为 $r = 0.999 (P < 0.05)$ (*m*-Nif), $r = 0.997 (P < 0.05)$ (Nif)。

对豚鼠左心房异位自律性的影响 按Dresel法测定*m*-Nif和Nif对肾上腺素诱发的异位自律性的影响⁽⁵⁾。诱发自律收缩的最低肾上腺素浓度经两次测定不变时定为阈浓度。加药10 min后按同法再测阈浓度。结果表明: 给药前诱发自律收缩的肾上腺素浓度分别为 $3 \pm 1.16 \mu\text{mol/L}$ (*m*-Nif组)和 $3.75 \pm 2.75 \mu\text{mol/L}$ (Nif组)。加入*m*-Nif或Nif 0.1和1 $\mu\text{mol/L}$ 后, 诱发自律收缩的肾上腺素浓度分别为 $6.75 \pm 5.07 \mu\text{mol/L}$ (*m*-Nif)和 $4.63 \pm 2.63 \mu\text{mol/L}$ (Nif), 与给药前比无显著性差异。表明两个药物在所试浓度不能抑制肾上腺素诱发的异位自律性。

对豚鼠左心房静息后增强及阶梯现象的影响 测定*m*-Nif和Nif对静息后加强(post-rest potentiation)及阶梯现象(staircase phenomenon)的影响^(6,7)。每次实验先记录两次静息后加强及阶梯现象作为对照, 加入所试药物10 min后重复测定一次。统计学处理表明: 在浓度为0.1, 0.5, 1 $\mu\text{mol/L}$ 时, *m*-Nif和Nif对静息后加强均无显著性抑制。但在相同浓度下, *m*-Nif和Nif均呈浓度依赖性地抑制阶梯现象(Fig 1)。 *m*-Nif的作用较Nif弱。

对离体豚鼠右心房自发性收缩的影响 将右心房置于 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 含20 ml Krebs液的浴槽中稳定约40 min。以给药前的自发性收缩张力及频率为对照, 加药5 min后开始记录, 结果见Fig 2。

在0.05 $\mu\text{mol/L}$ 时, *m*-Nif只抑制收缩频率, Nif只抑制收缩强力。

对兔主动脉条的作用 将兔(体重2.5 \pm SD 0.4 kg, ♀♂不拘)的主动脉剪成2-3 mm宽、1.5-2 cm长的螺旋条, 悬挂在 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$

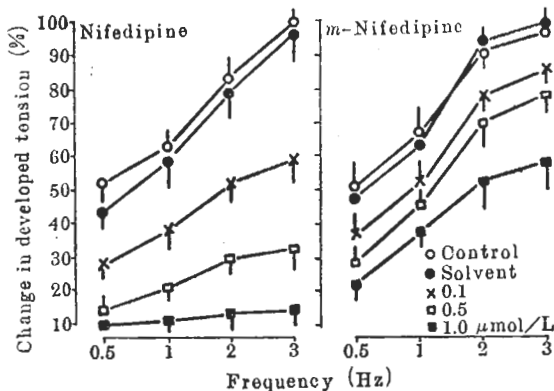


Fig 1. Effects of nifedipine ($n = 6$) and *m*-nifedipine ($n = 6$) on the staircase phenomenon. The force-frequency relationship was examined on each preparation in drug free solution. This procedure was repeated after 10 min exposure to *m*-nifedipine or nifedipine. Solvent ($n = 3$), $\bar{x} \pm \text{SD}$.

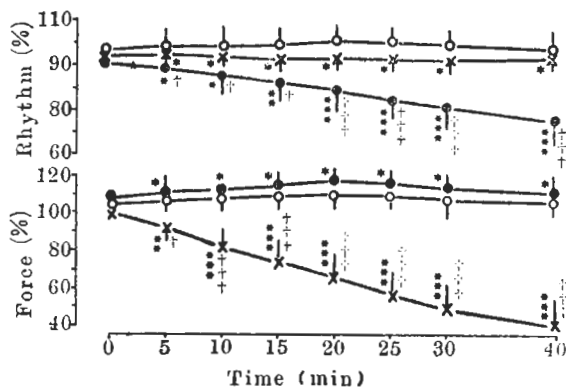


Fig 2. Effects of *m*-nifedipine (●) and nifedipine (×) on the automatic rhythm (Upper) and contractile force (Lower) of isolated guinea pig right atria at concentration of 0.05 $\mu\text{mol/L}$, $n = 6$, $\bar{x} \pm \text{SD}$. * $P > 0.05$, *** $P < 0.01$ vs control. † $P > 0.05$, ††† $P < 0.01$ *m*-nifedipine vs nifedipine.

的含20 ml Krebs液的浴槽中。静息张力保持在0.5 g, 平衡约60 min后加入KCl 44.7 mmol/L, 使收缩张力增大, 然后用Krebs液冲洗3次使张力恢复正常。加入所试浓度的药物后再加入相同浓度的KCl, 比较两个药物对其收缩张力的影响。 *m*-Nif: $r = -0.98 (P < 0.01)$, $Y = -1.47 + 0.26 \log X$, $\text{IC}_{50} = 27.2 \text{ nmol/L}$. Nif: $r = -0.99 (P < 0.01)$, $Y = -1.45 + 0.26 \log X$, $\text{IC}_{50} = 43.3 \text{ nmol/L}$. *m*-Nif与Nif的 IC_{50} 之比为1:1.6, 即*m*-Nif

对 KCl 引起的主动脉条收缩的抑制作用与 Nif 相近或略强。

Discussion

静息后加强主要是由细胞内 Ca^{2+} 释放增多引起的⁽⁶⁾。m-Nif 和 Nif 对此无显著性抑制，提示 m-Nif 和 Nif 对细胞内 Ca^{2+} 释放均无明显影响。阶梯现象主要是由细胞外 Ca^{2+} 进入细胞内增多引起的^(7,8)。本实验表明：m-Nif 和 Nif 均呈浓度依赖性地抑制阶梯现象，m-Nif 的作用小于 Nif，提示 m-Nif 对与心肌收缩有关的钙通道的抑制作用小于 Nif，但在 $0.05 \mu\text{mol/L}$ 的低浓度下，m-Nif 对右心房自发性收缩张力无抑制或使其略有增加 (Fig 2)，此轻度增强可能是由于 m-Nif 使其自发性收缩节律减慢的缘故。但也不排除 m-Nif 在低浓度下也有加强心肌收缩力的作用⁽⁹⁾。

对 KCl 引起的血管条收缩的抑制被广泛用于评价钙拮抗剂在血管上阻滞电压敏感性钙通道的作用强度⁽¹⁰⁾。本实验表明：m-Nif 对主动脉钙通道的阻滞作用较 Nif 略强。Nif 对血管的抑制大于对心肌抑制约 10 倍(两者 IC_{50} 之比为 1:9.3)。m-Nif 对血管的抑制大于对心肌抑制约 280 倍(两者 IC_{50} 之比为 1:280)，即 m-Nif 对血管抑制的选择性大于 Nif。这可能是在活体动物实验中，m-Nif 在增加每搏输出量，降低血压等方面优于 Nif 的重要原因⁽²⁾。

本实验表明，在 $0.05 \mu\text{mol/L}$ 浓度时，m-Nif 在不抑制收缩张力时就可抑制右心房的自发性收缩节律。提示 m-Nif 对与自律性有关的钙通道的抑制有选择性。这可能是 m-Nif 有别于 Nif⁽¹¹⁾、尼索地平⁽¹²⁾等二氢吡啶类药物，在降压同时不伴有心率明显加快的原因之一。

References

- 1 饶曼人. 抗心肌缺血药物研究的评价. 药学学报 1985, 20 : 881
- 2 饶曼人、梁满达、刘广余、刘丰、张惠勤. 间硝苯吡啶与硝苯吡啶对左室功能及心肌氧耗的比较研究. 同上 1984, 19 : 101
- 3 郭兆贵、方达超、吕富华. 酒石酸锶钾对猫心乳头肌的影响. 生理学报 1966, 29 : 43
- 4 Govier WC. The mechanism of the atrial refractory period change produced by ouabain. *J Pharmacol Exp Ther* 1965, 148 : 100
- 5 Dresel PE, Duncan DG. Induction of automaticity in cat papillary muscles by sympathomimetic amines. *Ibid* 1961, 133 : 70
- 6 Temma K, Akera T, Brody TM. Inotropic effects of digitoxin in isolated guinea-pig heart under conditions which alter contraction. *Eur J Pharmacol* 1981, 76 : 361
- 7 Bayer R, Hennekes R, Kaufmann R, Mannhold R. Inotropic and electrophysiological actions of verapamil and D600 in mammalian myocardium. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1975, 290 : 49
- 8 Baumann K. On the action of nifedipine under conditions of variable stimulation patterns and $[\text{Ca}^{2+}]_0$ in guinea-pig atrium. *Ibid* 1976, 294 : 161
- 9 Freedman SB, Miller RJ. Calcium channel activation: a different type of drug action. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984, 81 : 5580
- 10 Cauvin C, Lukeman S, Cameron J, et al. Theoretical bases for vascular selectivity of Ca^{2+} antagonists. *J Cardiovasc Pharmacol* 1984, 6 (Suppl) : S 630
- 11 Millard RW, Lathrop DA, Grupp G, Ashraf M, Grupp IL, Schwartz A. Differential cardiovascular effects of calcium channel blocking agents: potential mechanisms. *Am J Cardiol* 1982, 49 : 499
- 12 Kazda S, Garthoff B, Meyer, et al. Pharmacology of a new calcium antagonistic compound, isobutyl methyl 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-3,5-pyridinedicarboxylate (nisoldipine. Bay K 5552). *Arzneimittelforsch* 1980, 30 : 2144

Comparison of actions of *m*-nifedipine and nifedipine on isolated guinea pig atria and rabbit aortic strips

WU Xiao-Dong¹, RAO Man-Ren

(Department of Cardiovascular Pharmacology, Nanjing Medical College, Nanjing 210005)

ABSTRACT *m*-Nifedipine (*m*-Nif) had weaker inhibitory effects than nifedipine (Nif) on the staircase phenomenon, functional refractory period and contraction (IC_{50} : *m*-Nif/Nif = 18) of isolated guinea pig left atria at concentrations of 0.1-1.0 μ mol/L. At the same concentrations, both *m*-Nif and Nif could hardly change the post-rest potentiation, excitability and ectopic automaticity induced by epinephrine. *m*-Nif 0.05 μ mol/L, had no effect on the automatic contractile force of isolated right atria but could slow down the automatic rhythm. On the contrary, Nif had little effect on the automatic rhythm but potently

inhibited the contractile force. Furthermore, in isolated rabbit aorta strips, *m*-Nif had an equal or somewhat stronger inhibitory effect on the tension induced by KCl. These results suggest that *m*-Nif might be superior to Nif in treating myocardial ischemia, arterial hypertension and congestive heart failure.

KEY WORDS *m*-nifedipine; nifedipine; calcium channel blockers; electrophysiology; isolated heart atrium

¹ Now in Department of Pharmacology, Nanjing Railway Medical College, Nanjing 210009