

桥哌酯对兔主动脉条及豚鼠回肠的钙拮抗作用

杜云龙、楼雅卿 (北京医科大学基础医学院药理教研室, 北京 100083)

Acta Pharmacologica Sinica 1989 Mar, 10 (2) : 114-117

Calcium antagonism of enpiperate on isolated rabbit aorta strips and guinea pig ileum

DU Yun-Long, LOU Ya-Qing (Department of Pharmacology, School of Basic Medical Sciences, Beijing Medical University, Beijing 100083)

Abstract Enpiperate, 4-(3, 5)-exo-cydopropyl - N - methylpiperidyl diphenyl

hydroxy acetate, was synthesized in China. It has been shown to have no effect on the normal tension of rabbit aorta strips or contractions induced by NE. It inhibited the

1987年11月16日收稿 1988年10月25日接受

contraction of high K^+ -depolarized rabbit aorta strips at concentrations of 3.8 and 10.9 $\mu\text{mol/L}$. The same effect was seen on isolated guinea pig ileum, at a concentration of 10.9 $\mu\text{mol/L}$, which was depolarized by Ca^{2+} free high K^+ Locke-Ringer's solution and the contraction was extragenous Ca^{2+} dependent. The inhibition was overcome by increasing the extracellular Ca^{2+} concentration. In the presence of EDTA (0.1 mmol/L), the NE induced intracellular Ca^{2+} dependent contraction was inhibited by enpiperate (3.8, 10.9 $\mu\text{mol/L}$), although no significant difference was found between enpiperate and papaverine. It is suggested that enpiperate is a calcium antagonist and that the antagonism is carried out by blocking the potential dependent calcium channel (PDC) in the membrane of vascular smooth muscles. A intracellular calcium antagonistic action may also be involved.

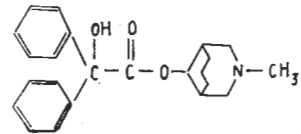
Key words enpiperate [4-(3, 5)-exocyclopropyl-N-methylpiperidyl diphenyl hydroxy acetate (B-7601)]; ileum; aorta; calcium channel blockers

摘要 桥哌酯对兔主动脉条正常张力无影响。3.8, 10.9 $\mu\text{mol/L}$ 时对 NE 诱导兔主动脉收缩的量-效曲线无影响, 使高钾无钙去极化豚鼠回肠的钙依赖性收缩以及高钾去极化诱导兔主动脉条收缩的量-效曲线右移, 抑制大剂量 NE 诱导兔主动脉平滑肌细胞内钙的释放, 对钙经 ROC 内流无影响。认为桥哌酯可能通过阻断细胞膜上 PDC 和抑胞内钙释放而发挥钙拮抗作用。

关键词 桥哌酯[二苯羟乙酸 4-(3, 5)-桥丙基-N-甲基哌啶酯(B-7601)]; 回肠; 主动脉; 钙通道阻滞剂

桥哌酯(enpiperate)是我国合成的一个二苯羟乙酸酯类衍生物, 化学名二苯羟乙酸 4-(3, 5)-桥丙基-N-甲基哌啶酯[4-(3, 5)-exocyclopropyl-N-methylpiperidyl diphenyl hydroxy acetate], 为 M-受体阻断剂^(1,2)。多年来人们侧重于研究它对神经系统的影响。桥哌酯对心血管系统也有较大影响, 可延长正常大鼠心电图的 P-R 间期及 QRS 波群时间, 减慢

心率, 短暂扩张离体兔心脏的冠状动脉, 并可治疗由 BaCl_2 、氯仿及乌头碱引起的心律失常⁽³⁾。本实验室尚证明桥哌酯具有抗大鼠失血性休克作用。鉴于抗休克药物山莨菪碱(654-2)⁽⁴⁾ 和阿托品⁽⁵⁾ 均具有钙拮抗作用, 为探讨桥哌酯的作用机理, 本文报道了桥哌酯对兔主动脉条及豚鼠回肠的钙拮抗作用。



Enpiperate

[4-(3, 5)-exocyclopropyl-N-methylpiperidyl diphenyl hydroxy acetate, (B-7601)]

Materials and methods

桥哌酯由中国人民解放军药物化学研究所提供, 为黄色粉末, 用冰乙酸溶解后, 加蒸馏水配成 0.1% 溶液, pH 3, 对照液用同 pH 值的乙酸溶液。重酒石酸去甲肾上腺素针剂(天津和平制药厂), 盐酸罂粟碱(青海制药厂)。配制营养液所用试剂均为 AR。

离体兔主动脉条及豚鼠回肠制备 取兔主动脉, 剪成 $0.4 \times 2.5 \text{ cm}$ 的螺旋条, 37°C 水浴恒温, 通 O_2 , 平衡 1 h。取 1.5-2.0 cm 的豚鼠回肠段, 30°C 水浴恒温, 通 O_2 , 平衡 30 min。一端与 YL-1 型张力换能器相接, 另一端固定于含有营养液的浴管中(兔主动脉条用 Krebs 液, 豚鼠回肠用 Locke-Ringer 液), 前负荷 2 g, XWT 型自动平衡记录仪记录张力变化, 进行自身对照 t 检验。

Results

桥哌酯对兔主动脉条正常张力的影响 兔主动脉条平衡 1 h 后, 累积加入桥哌酯, 终浓度分别为 3.8, 7.7, 11.5, 15.3, 19.2 $\mu\text{mol/L}$, 结果表明桥哌酯对兔主动脉条正常张力无影响。

桥哌酯对 NE 诱导兔主动脉条收缩的影响 向浴管中加入与药液等容量的对照液作用 10 min 后, 累积加入 NE, 终浓度分别为 0.6, 3.0, 6.0, 15.0, 30.0 nmol/L, 作为自身对照。用 Krebs 液冲洗, 使张力恢复到给药前水平后, 加入桥哌酯 3.8 或 10.9 $\mu\text{mol/L}$, 作用 10 min, 重复以上加 NE 过程。结果表明桥哌酯对 NE 诱导兔主动脉条收缩的量效曲线无影响, 给药后的量-效曲线基本与对照曲线重合。

桥哌酯对高钾去极化引起兔主动脉条收缩的影响 向浴管中加入对照液作用 1 或 10 min 后, 累积加入 KCl, 累积浓度分别为 19.7, 24.1, 28.4, 32.7, 37.0, 41.3 mmol/L。用 Krebs 液冲洗至张力恢复到原有水平并稳定。加入桥哌酯 3.8 或 10.9 $\mu\text{mol/L}$, 作用 1 或 10 min 后, 重复以上加 KCl 过程。结果如 Fig 1 A-C。桥哌酯呈现抑制作用, 使最大收缩张力

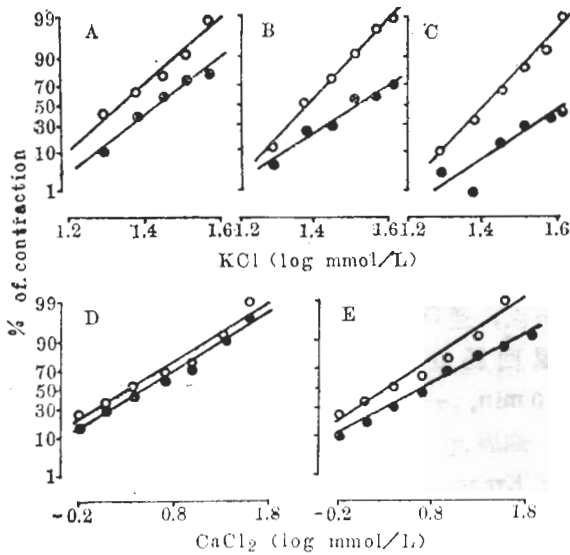


Fig 1. Upper: Effects of enpiperate on the contraction of K^+ depolarized rabbit aorta strips. (\circ) Control; (\bullet) Enpiperate. A) 10.9 $\mu\text{mol/L}$, 1 min, $n=6$; B) 3.8 $\mu\text{mol/L}$, 10 min, $n=8$; C) 10.9 $\mu\text{mol/L}$, 10 min, $n=7$. Lower: Effects of enpiperate on the extracellular Ca^{2+} dependent contraction of K^+ depolarized guinea pig ileum. (\circ) Control, (\bullet) Enpiperate. D) Enpiperate 3.8 $\mu\text{mol/L}$, $n=7$; E) 10.9 $\mu\text{mol/L}$, $n=6$.

降低, 并且使曲线右移, 抑制强度随药物作用时间延长及剂量的增大而增强。

桥哌酯对无钙高钾去极化豚鼠回肠钙依赖性收缩的影响 豚鼠回肠段在 Locke-Ringer 液中平衡 30 min 后, 用无钙高钾 Locke-Ringer 液冲洗 3 次, 使去极化, 稳定 15 min 后, 加对照液作用 10 min, 累积加入 CaCl_2 引起收缩作为自身对照。钙的累积浓度为 0.6, 1.2, 2.4, 4.8, 9.6, 19.2, 38.4 mmol/L, 用 Locke-Ringer 液冲洗并使回肠张力恢复至原有水平。稳定 20 min 后, 重复去极化过程, 加入桥哌酯 3.8 或 10.9 $\mu\text{mol/L}$ 作用 10 min 后, 重复加入 CaCl_2 过程, 结果如 Fig 1。表明桥哌酯 10.9 $\mu\text{mol/L}$ 呈现出抑制作用, 可使钙依赖性收缩量-效曲线明显右移, 此抑制作用可被增加钙浓度所对抗(见 Fig 1 D, E)

桥哌酯对 NE 诱导兔主动脉条细胞内钙释放及外源性钙经受体操纵性钙通道 (ROC) 内流的影响 兔主动脉条在改良 Krebs 液平衡后, 用含 EDTA 0.1 mmol/L 的无钙改良 Krebs 液冲洗并稳定 20 min, 加入同药液等容量的对照液作用 10 min, 用 NE 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 诱导收缩, 当达到最大张力时加入 CaCl_2 (终浓度 1.25 mmol/L), 引起外源性钙经 ROC 内流的收缩, 记录张力变化, 作为对照。用含 EDTA

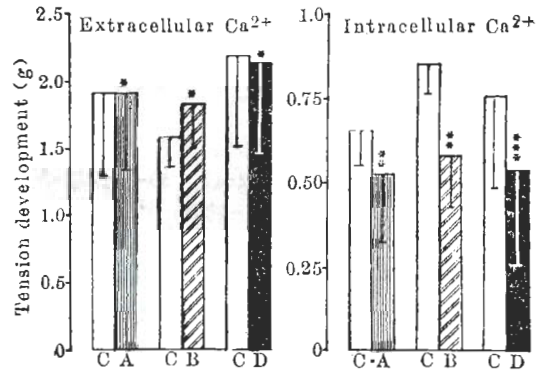


Fig 2. Effects of enpiperate on contraction of rabbit aorta strips induced by intracellular Ca^{2+} and extracellular Ca^{2+} . C) Control; A) Enpiperate 3.8 $\mu\text{mol/L}$; B) Enpiperate 10.9 $\mu\text{mol/L}$; D) Papaverine 0.03 mmol/L, $n=7$, $\bar{x} \pm \text{SD}$. * $P > 0.05$, ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$

无钙改良 Krebs 液冲洗并稳定 20 min 后, 加入桥派酯 3.8, 10.9 $\mu\text{mol/L}$ 或罂粟碱 0.03 mmol/L 作用 10 min 后, 重复以上过程, 结果如 Fig 2. 表明桥派酯 3.8 和 10.9 $\mu\text{mol/L}$ 均可明显抑制细胞内钙释放, 张力变化分别为对照的 79 ± 18 和 $68 \pm 18\%$, 罂粟碱为 $66 \pm 13\%$. pD_2 : 桥派酯 4.82, 罂粟碱 4.23. 桥派酯对外源性钙经 ROC 内流无影响.

Discussion

当前公认平滑肌细胞膜上的钙通道存在着电压依赖性钙通道 (PDC) 和受体操纵性钙通道 (ROC)⁽⁶⁾, 当钙通道开放时, 细胞外钙经通道进入细胞, 细胞内钙浓度升高, 在钙调素调控下, 引起平滑肌收缩. 本实验观察到桥派酯对兔主动脉条的正常张力及 NE 诱导的收缩张力无影响. 桥派酯可明显抑制高钾去极化诱导的兔主动脉条收缩及高钾无钙去极化时豚鼠回肠平滑肌细胞外钙依赖性收缩, 表明桥派酯可通过阻断 PDC 而产生钙拮抗作用. 由于桥派酯抑制高钾去极化诱导兔主动脉收缩的作用随药物作用时间而增强, 并且桥派酯在化学结构上为较强的脂溶性药物, 提示桥派酯可能会进入细胞内抑制钙释放而发挥钙拮抗作用. 桥派酯抑制无钙营养液中高浓度 NE 诱导的兔主动脉条收缩, 证实了此论点. 文献报道罂粟碱具有细胞内钙拮抗作用^(7,8), 本实验验证了此作用, 桥派酯与罂粟碱相比, pD_2 相近, 抑制强度相近. 在本实验中, 罂粟碱未表现出抑制细胞外钙经 ROC 内流的作用, 与文献^(7,8)相悖.

M-受体阻断剂阿托品和山莨菪碱均已证明可扩张血管, 具钙拮抗作用^(1,2), 并认为它们产生钙拮抗作用与 M-受体阻断作用无关, 属非特异性钙拮抗作用. 本实验证明了桥派酯对兔主动脉及豚鼠回肠具钙拮抗作用, 这可能是桥派酯心血管药理作用的一个重要机理.

References

- 1 Xu H, Jin WQ, Xia XL, Chi ZQ. Binding of 8 glycolate esters with muscarinic cholinergic receptor in mouse brain. *Acta Pharmacol Sin* 1980; 1 : 76
- 2 Shen SY, Xu J, Jin GZ. Effect of 13 cholinergic antagonists on M-cholinergic receptors in rat hearts. *Ibid* 1985; 6 : 158
- 3 Lou YQ, Zhang Y, Zhou M, Li YZ. The actions of B 7601—a new synthetic anticholinergic drug on cardiovascular system and its antiarrhythmic effect. *J Beijing Med College* 1983; 15 : 5
- 4 Tang CS, Yang XH, Wang X, Zhao Q, Su JY. Calcium antagonist effect of anisodamine (654-2). *Ibid* 1985; 17 : 165
- 5 Liu YB, Ke J, Weng SA. Effects of atropine on basilar, mesenteric artery rings and portal vein strips. *Acta Pharmacol Sin* 1987; 8 : 224
- 6 Paoletti R, Govoni S. Classification of calcium antagonists: proposal of the WHO Committee. *Pharmacol Res Commun* 1987; 19 : 195
- 7 Broekaert A, Godfraind T. A comparison of the inhibitory effect of cinnarizine and papaverine on the noradrenaline and calcium-evoked contraction of isolated rabbit aorta and mesenteric arteries. *Eur J Pharmacol* 1979; 53 : 281
- 8 武田敬介、今井曜一. 狭心症治療薬の薬理作用. 薬局 1974; 25 : 1795