

2-[对-(二甲氨基)苯乙烯]碘化甲基吡啶对兔主动脉条收缩的影响

王晓雯、周承明、张克锦 (新疆医学院药理教研室, 乌鲁木齐 830054, 中国)

Effects of 2-[p-(dimethylamino)styryl]pyridine methiodide on contractive response of rabbit aortic strips¹

WANG Xiao-Wen, ZHOU Cheng-Ming, ZHANG Ke-Jin (Department of Pharmacology, Xinjiang Medical College, Ürümqi 830054, China)

ABSTRACT The effects of 2-[p-(dimethylamino) styryl]pyridine methiodide (DSPM) on rabbit aortic contraction induced by high K^+ , norepinephrine (NE) and Ca^{2+} were studied. On rabbit thoracic aortic strips, DSPM inhibited the contraction induced by KCl and NE in normal modified Tyrode's solution. DSPM shifted the dose-response relationships of KCl and NE to the right, and depressed their maximal responses; the pD_2 values were 5.09 and 5.16 respectively. After the strip had been exposed to Ca^{2+} -free Tyrode's solution for 2 h, the NE-induced responses were further inhibited by DSPM, whereas the KCl-induced responses were not significantly affected. On depolarized vessels, the dose-response relationships of $CaCl_2$ were also shifted to the right and their maximal responses were also depressed by DSPM, suggesting that DSPM is a non-competitive antagonist. The pD_2 value was 6.86.

These results suggest that DSPM is a calcium antagonist. It not only inhibited the influx of extracellular calcium, but also has an inhibitory effect on the release of sequestered calcium in the rabbit aortic smooth muscle.

KEY WORDS pyridines; potassium chloride; norepinephrine; aorta; calcium chloride

摘要 利用离体兔主动脉条实验研究 DSPM 对 $CaCl_2$, KCl 及 NE 量-效反应的影响, 发现 DSPM 抑制 3 种激动剂导致的兔主动脉条收缩, 量-效曲线右移, 但最大效应降低, 其 pD_2 值分别为 6.86, 5.09 及 5.16。对在无 Ca^{2+} 改良 Tyrode 液中放置 2 h 后的主

动脉条, DSPM 可进一步减弱 NE 所引起的收缩反应, 但对 KCl 的反应无明显影响, 结果提示 DSPM 为一钙拮抗剂。

关键词 吡啶类; 氯化钾; 去甲肾上腺素; 主动脉; 氯化钙

2-[对-(二甲氨基)苯乙烯]碘化甲基吡啶 (频那金醇, 2-[p-(dimethylamino) styryl]pyridine methiodide, DSPM) 系吡啶衍生物。

本室曾在小鼠及兔心房实验中, 观察到它具有负性频率、负性传导和负性肌力作用⁽¹⁾, 利用微电极技术观察到 DSPM 对兔窦房结细胞动作电位各参数的影响同硝苯啶⁽²⁾相似。上述实验提出 DSPM 可能为一钙拮抗剂。本文采用兔主动脉条研究 DSPM 对 KCl、去甲肾上腺素(NE)和 $CaCl_2$ 引起的血管收缩反应的影响, 以分析其对离体血管平滑肌的作用方式。

METHODS AND RESULTS

兔 52 只, 体重 $1.9 \pm SD 0.3$ kg, ♀♂ 兼用。击昏放血, 取出主动脉。按文献⁽³⁾法, 将胸主动脉剪成 $3 \text{ mm} \times 2 \text{ cm}$ 的螺旋条两条, 置于含 15 ml 改良 Tyrode 液⁽²⁾ 的麦氏管中, pH 7.4, 36°C , 通以纯 O_2 。主动脉一端固定在通气钩, 另一端与力、位移换能器相联, 用二道生理记录仪 (LMS-2 A 型, 成都仪器厂产品) 记录收缩力。静息张力 4 g, 平衡 2 h, 每 20 min 换液 1 次, 然后开始实验。

DSPM 对 KCl 量-效反应的影响 标本平衡 2 h 后, 记录静息张力。按累积法给予 KCl, 从阈浓度 25 mmol/L 开始, 按 1.25 倍递增, 最高浓度是 100 mmol/L。每隔 4-5 min 给药一次, 达最大效应后, 用 35°C 改良液冲洗标本 5 次, 待张力恢复到给药前的水平后, 分别加入不同浓度 DSPM。给药后 1 h, 按上

Received 1988 Apr 4 Accepted 1989 Jun 29

¹ Project supported by National Natural Science Foundation of China, No 85-605

述方法再测定 KCl 量-效曲线。每一标本只给一种浓度的药。结果 DSPM 使标本舒张。KCl 量-效曲线右移，但最大效应降低，其降低程度随 DSPM 浓度的增加而加强 (Fig 1 A)，表现为非竞争性拮抗效应， pD'_2 为 5.09⁽⁴⁾。4 条曲线的 b 分别为 -4.5, -2.3 ($P < 0.01$), -1.6 ($P < 0.01$), -1.9 ($P < 0.01$)， r 分别为 -0.94, -0.98, -0.98, -0.93。空白对照实验，前后两次 KCl 量-效曲线重合。

标本在无 Ca^{2+} 改良液中 (在溶液中去 Ca^{2+} ，加 EDTA 1 mmol/L) 平衡 2 h 后，加入 DSPM 1 及 10 μ mol/L 对 KCl 引起的收缩无显著影响。

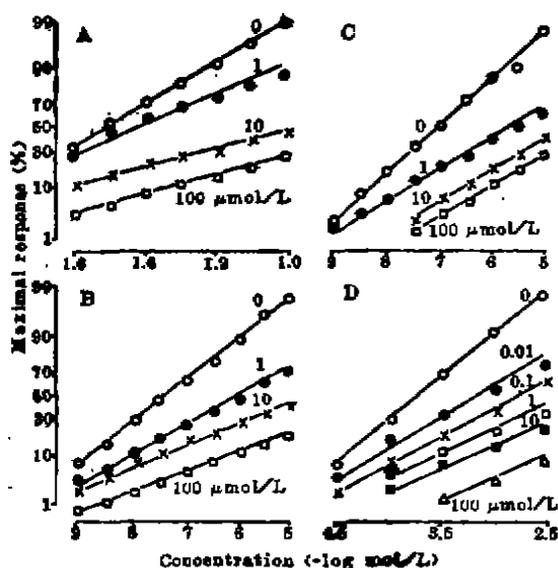


Fig 1. Effects of 2-[p-(dimethylamino) styryl] pyridine methiodide (DSPM) on rabbit aortic strip contraction induced by A) KCl, B) NE in normal modified Tyrode's solution, C) NE in Ca^{2+} -free Tyrode's solution and D) $CaCl_2$, $n=5-6$.

DSPM 对 NE 量-效反应的影响 标本制备及实验方法同上。标本平衡 2 h 后，作 NE 量-效曲线，从阈浓度 1 nmol/L 开始，按 3 倍递增，最高浓度是 10 μ mol/L。间隔 3 min 给药一次，达最大效应后，按上述方法冲洗标本。张力恢复后，分别加入不同浓度的

DSPM。1 h 后重复测定 NE 量-效曲线。每一标本只给一种浓度的药。结果 DSPM 使标本舒张，NE 量-效曲线右移，且最大效应降低。其降低程度随 DSPM 浓度的增加而加强 (Fig 1 B)，表现为非竞争性拮抗效应， pD'_2 为 5.16。4 条曲线的 b 分别为 -0.87, -0.57 ($P < 0.01$), -0.40 ($P < 0.01$), -0.37 ($P < 0.01$)， r 分别为 -0.94, -0.99, -0.99, -0.99。空白对照实验，前后两次 NE 量-效曲线重合。

标本在无 Ca^{2+} 改良液中稳定 2 h 后，作无 Ca^{2+} 液中 NE 的量-效曲线。冲洗后，加入不同浓度的 DSPM，均可降低 NE 的量-效反应。其降低程度亦随 DSPM 浓度的增加而加强 (Fig 1 C)。

DSPM 对 $CaCl_2$ 量-效反应的影响 标本平衡 2 h 后，换无 Ca^{2+} 改良液稳定间隔 10 min 换液 1 次，30 min 后再换无 Ca^{2+} 去极化液 (mmol/L, KCl 120, NaCl 22, $MgCl_2$ 1.05, $NaHCO_3$ 1.2, Tris 5.0, 葡萄糖 11.1)。稳定后按累积浓度给予 $CaCl_2$ 0.03, 0.1, 0.3, 1.0, 3.0 mmol/L，测得量-效曲线。然后用无 Ca^{2+} 改良液反复冲洗，30 min 后再换无 Ca^{2+} 去极化液，稳定后测得不同浓度 DSPM 处理 1 h 后 $CaCl_2$ 的量-效曲线。每一标本只给一种浓度的 DSPM。

在无 Ca^{2+} 去极化液中，DSPM 使标本舒张， $CaCl_2$ 量-效曲线右移，且最大效应降低。其降低程度随 DSPM 浓度增加而增强 (Fig 1 D)。 pD'_2 值为 6.86。与硝苯啶 pD'_2 值⁽⁵⁾ 近似。6 条曲线的 b 分别为 -1.92, -1.05 ($P < 0.01$), -1.11 ($P < 0.01$), -0.73 ($P < 0.01$), -0.72 ($P < 0.01$), -0.71 ($P < 0.01$)， r 分别为 -0.95, -0.99, -0.99, -0.99, -0.98, -0.99。空白对照实验，前后两次 $CaCl_2$ 量-效曲线重合。

此外，按上述方法求得各浓度 DSPM 对 KCl (100 mmol/L)，NE (10 μ mol/L)， $CaCl_2$ (3.0 mmol/L) 引起收缩反应的抑制% (Fig 2)。

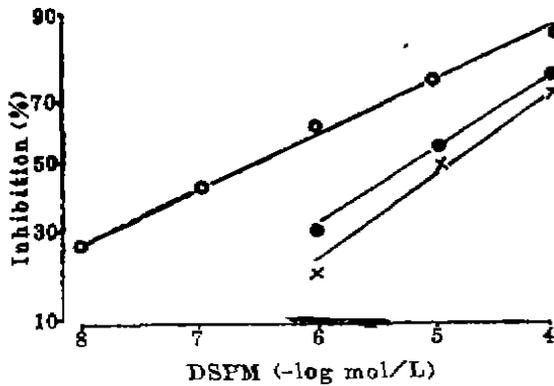


Fig 2. Inhibiting effects of DSPM on rabbit aortic contractions evoked by CaCl_2 (○), norepinephrine (●) and KCl (×).

DISCUSSION

本文实验结果表明, DSPM 对 CaCl_2 、KCl 及 NE 引起的血管收缩均有抑制作用。在无 Ca^{2+} 液中, 高 K^+ 除极时 CaCl_2 引起的血管收缩, 主要依赖细胞外 Ca^{2+} 内流⁽⁶⁾。DSPM 在很低浓度使 CaCl_2 量-效曲线右移, 且最大效应降低, 呈非竞争性抑制。其 pD'_5 值为 6.86。因此提示 DSPM 可能通过某一途径抑制 Ca^{2+} 内流, 支持本室提出 DSPM 可能为一钙拮抗剂的设想。

目前研究^(7,8)认为, 在平滑肌上存在两种 Ca^{2+} 通道: 电压依赖的通道(PDC)和受体激活的通道(ROC)。高 K^+ 引起膜去极化, PDC 开放, 使细胞外液或细胞膜表面结合的 Ca^{2+} 内流。而 NE 激活 ROC, 增加 Ca^{2+} 内流, 并导致细胞内结合 Ca^{2+} 释放⁽⁹⁾。DSPM 使血管平滑肌对 KCl 及 NE 的量-效反应曲线平行右移, 但最大效应降低。其 pD'_5 值分别为 5.09 及 5.16。实验结果显示 DSPM 对这两种通道可能均有抑制作用。

本实验在无 Ca^{2+} 改良液中, DSPM 仅降低 NE 引起的动脉收缩反应, 而对 KCl 引起的收缩反应无显著影响。此结果与维拉帕米⁽⁹⁾相似。因此, DSPM 不仅抑制主动脉平滑肌细胞外 Ca^{2+} 内流, 也阻遏平滑肌细胞内结合 Ca^{2+} 的释放。

REFERENCES

- Zhou CM, Zhang KJ, Wang XW, Bai L, Mao XM. Effects of 2[p-(dimethylamino) styryl]pyridine methiodide on mouse and rabbit. *Acta Pharmacol Sin* 1989; 10 : 239
- Li DM, Zhou CM, Wang XW, Zhang KJ. Effects of 2[p-(dimethylamino) styryl]pyridine methiodide on action potential of sinoatrial node cell of rabbits. *Ibid* 1989; 10 : 336
- Chen SM, Gong QY, Yang ZC. The effects of verapamil on the contraction of rabbit aortic strips. *Acta Acad Med Primae Shanghai* 1982; 9 : 215
- Van Rossum JM. Cumulative dose-response curves. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1963; 143 : 299
- Rao MR, Liang MD, Liu F, Shen XH, Zou X. Effects of m-nifedipine on contractile responses in the isolated atria and coronary vessels: a comparison with nifedipine. *Acta Pharm Sin* 1986; 21 : 321
- Spedding M, Cavero I. "Calcium antagonists"; a class of drugs with a bright future. *Life Sci* 1984; 35 : 575
- Chiu AT, McCall DE, Timmermans PBMWM. Pharmacological characteristics of receptor-operated and potential-operated Ca^{2+} channels in rat aorta. *Eur J Pharmacol* 1986; 127 : 1
- Julou G, Freslon J-L. Effects of calcium entry blockers on Ca^{2+} -induced contraction of depolarized and noradrenaline-exposed rat resistance vessels. *Ibid* 1986; 129 : 261
- Hudgins PM, Weiss GB. Differential effects of calcium removal upon vascular smooth muscle contraction induced by norepinephrine, histamine and potassium. *J Pharmacol Exp Ther* 1968; 159 : 91