

## 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 strips<sup>1</sup>**

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<sup>(1)</sup>, 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<sup>(2)</sup>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<sup>(3)</sup>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<sup>(2)</sup> 的麦氏管中, pH 7.4,  $36^\circ\text{C}$ , 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  $35^\circ\text{C}$  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

<sup>1</sup> 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<sup>(4)</sup>。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  $\mu$ mol/L 对 KCl 引起的收缩无显著影响。

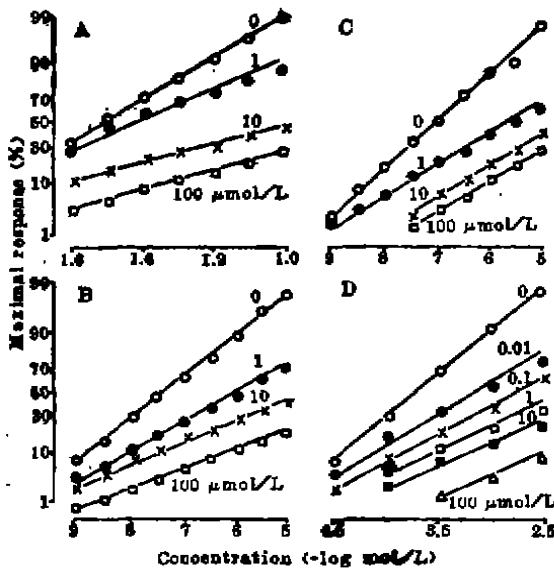


Fig 1. Effects of 2-[p-(dimethylamino) styryl] pyridine methiodide (DSPM) on rabbit aortic strip contraction induced by A) KCl, B) NE in normal modified Tyrode's solution, C) NE in  $Ca^{2+}$ -free Tyrode's solution and D)  $CaCl_2$ .  $n = 5-6$ .

**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  $\mu$ 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<sup>(5)</sup> 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  $\mu$ mol/L)， $CaCl_2$  (3.0 mmol/L) 引起收缩反应的抑制% (Fig 2)。

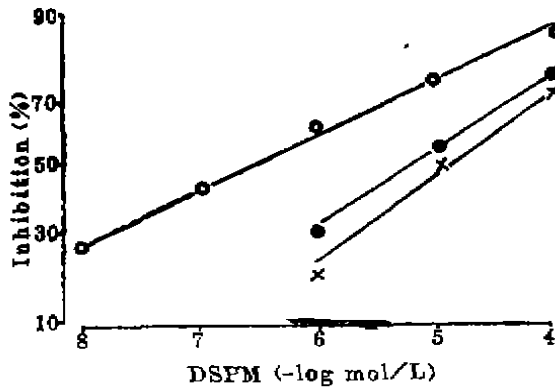


Fig 2. Inhibiting effects of DSPM on rabbit aortic contractions evoked by  $\text{CaCl}_2$  (○), norepinephrine (●) and KCl (×).

### DISCUSSION

本文实验结果表明, DSPM 对  $\text{CaCl}_2$ 、KCl 及 NE 引起的血管收缩均有抑制作用。在无  $\text{Ca}^{2+}$  液中, 高  $\text{K}^+$  除极时  $\text{CaCl}_2$  引起的血管收缩, 主要依赖细胞外  $\text{Ca}^{2+}$  内流<sup>(6)</sup>。DSPM 在很低浓度使  $\text{CaCl}_2$  量-效曲线右移, 且最大效应降低, 呈非竞争性抑制。其  $\text{pD}'_1$  值为 6.86。因此提示 DSPM 可能通过某一途径抑制  $\text{Ca}^{2+}$  内流, 支持本室提出 DSPM 可能为一钙拮抗剂的设想。

目前研究<sup>(7,8)</sup>认为, 在平滑肌上存在两种  $\text{Ca}^{2+}$  通道: 电压依赖的通道(PDC)和受体激活的通道(ROC)。高  $\text{K}^+$  引起膜去极化, PDC 开放, 使细胞外液或细胞膜表面结合的  $\text{Ca}^{2+}$  内流。而 NE 激活 ROC, 增加  $\text{Ca}^{2+}$  内流, 并导致细胞内结合  $\text{Ca}^{2+}$  释放<sup>(9)</sup>。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  $\text{pD}'_1$  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  $\text{Ca}^{2+}$  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<sup>(9)</sup>相似。因此, DSPM 不仅抑制主动脉平滑肌细胞外  $\text{Ca}^{2+}$  内流, 也阻遏平滑肌细胞内结合  $\text{Ca}^{2+}$  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  $\text{Ca}^{2+}$  channels in rat aorta. *Eur J Pharmacol* 1986; 127 : 1
- Julou G, Freslon J-L. Effects of calcium entry blockers on  $\text{Ca}^{2+}$ -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