

2[对-(二甲氨基)苯乙烯]碘化甲基吡啶对小鼠、兔心脏的影响¹

周承明、张克锦、王晓雯、白利、毛新明 (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 mouse and rabbitZHOU Cheng-Ming, ZHANG Ke-Jin, WANG Xiao-Wen, BAI Li, MAO Xin-Ming
(Department of Pharmacology, Xinjiang Medical College, Ürümqi 830054, China)

Abstract The effects of 2 [*p*-(dimethylamino) styryl] pyridine methiodide on mouse and rabbit ECG and on the contraction of isolated rabbit atrial muscles were studied. DSPM produced long-lasting bradycardia and A-V block in a dose-dependent manner, but did not effect intraventricular conduction. DSPM antagonized the positive chronotropic and dromotropic effects of isoprenaline (Iso) *in vivo*, and antagonized the inotropic effects of Iso and CaCl₂ non-competitively *in vitro*. The pD₂'s were 4.49 and 4.52, respectively. It is suggested that DSPM may be a Ca²⁺ antagonist.

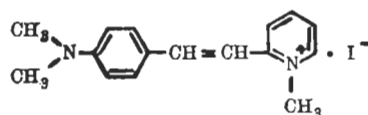
Key words 2[*p*-(dimethylamino)styryl] pyridine methiodide, electrocardiography; myocardial contraction; verapamil; isoproterenol; calcium chloride

提要 用心电图及兔心房肌实验研究 2[对-(二甲氨基)苯乙烯]碘化甲基吡啶(DSPM)对小鼠、兔心脏的影响。发现 DSPM 具有显著而持久的心率减慢和房室阻滞作用,对室内传导无影响,并拮抗异丙肾上腺素(Iso)所致在位兔心正性频率及传导作用,非竞争性拮抗离体兔心房 Iso 和 CaCl₂ 所致正性肌力作用。pD₂' 值为 4.49, 4.52。提示 DSPM 可能为一钙拮抗剂。

关键词 2[对-(二甲氨基)苯乙烯]碘化甲基吡啶; 心电图描记术; 心肌收缩; 维拉帕米; 异丙肾上腺素; 氯化钙

2[对-(二甲氨基)苯乙烯]碘化甲基吡啶

(2[*p*-(dimethylamino)styryl]pyridine methiodide, DSPM)为一化学试剂,其药理作用未见文献报道。本室在研究吡啶类衍生物对心血管作用时,发现它有明显生物活性。本文首先报道其对心脏的一般药理作用并初步分析其作用机理。



2[*p*-(Dimethylamino)styryl]pyridine methiodide (DSPM)

Methods and results

DSPM, 上海试剂总厂产; 维拉帕米(verapamil, Ver), 芬兰 ORI 产; Iso, 北京制药厂产。

比较 DSPM, Ver 对小鼠心电图的影响

小鼠 17 只, ♀♂兼用, 体重 20±SD 2 g。乌拉坦 0.8 g/kg ip 麻醉。稳定 30 min 后记录体表心电图(纸速 50 mm/s, 灵敏度 2 cm/mV, 胸前导联)。分组给下列不同剂量的药物, 记录并比较其心电图变化。

DSPM 组 给小鼠尾 iv DSPM 2 mg/kg, 5 min 起效, 30 min 后, P-R 间期延长达最大值, 平均增加 113%($P < 0.01$)。其中 1 例出现 II 度房室阻滞, 持续约 1 h。4 h 后心率(HR)降至最低点, 平均减少 38%($P < 0.01$)。10 h 后 P-R 间期恢复正常。HR 仍减慢 10%。给小鼠 ip DSPM 6 mg/kg, 10 min 后起效, 30 min

后出现Ⅱ度房室阻滞,持续3h后渐减轻.给药6h后HR减慢至最低点,平均减少65% ($P < 0.01$),持续15-25h以上.

Ver组 给小鼠尾iv Ver 12 mg/kg,立即产生最大效应.HR减慢52% ($P < 0.01$).P-R间期延长74% ($P < 0.01$).但作用短暂,30 min后作用显著降低,1-2h后恢复正常.给小鼠ip Ver 50 mg/kg,5 min后起效,20-45 min内作用最显著.HR减慢36% ($P < 0.01$),P-R间期延长46% ($P < 0.01$).3-4h后恢复正常.各组小鼠QRS综合波宽度均无显著的变化(Fig 1).

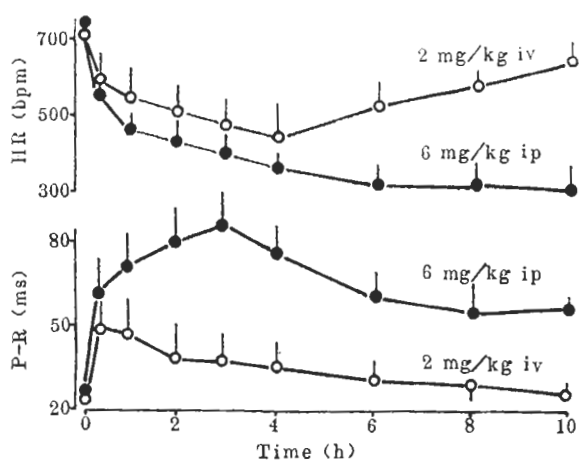


Fig 1. Effects of 2[p-(dimethylamino) styryl] pyridine methiodide (DSPM) on the heart rate (HR) and P-R interval of mice, $n = 5$, $\bar{x} \pm SD$.

Tab 1. Effects of DSPM on positive chronotropic and dromotropic of isoprenaline (Iso) in rabbit ECGs. I) Iso, II) DSPM 3.5 mg/kg with Iso, III) DSPM 10 mg/kg with Iso, $n = 4$, $\bar{x} \pm SD$. * $P > 0.05$, ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$ vs CN (after cutting nerves). † $P > 0.05$, †† $P < 0.05$, ††† $P < 0.01$ vs group I.

Group	CN	DSPM				
	30 min	1 h	0.5	1	10	100
HR(bpm)						
I	238 ± 47		276 ± 30**	296 ± 17***	310 ± 25***	
II	255 ± 11	202 ± 41***	202 ± 41†††	206 ± 47†††	212 ± 43†††	212 ± 43
III	243 ± 49	154 ± 20***	154 ± 20†††	155 ± 13†††	157 ± 16†††	158 ± 17
P-R(ms)						
I	53 ± 7		51 ± 6*	48 ± 9**	47 ± 6**	
II	52 ± 8	53 ± 5*	49 ± 7†	49 ± 7†	46 ± 4†	46 ± 4
III	50 ± 5	51 ± 8*	48 ± 3†	48 ± 3†	50 ± 5††	50 ± 5

DSPM对Iso所致免正性频率的影响 兔16只,♀♂兼用,体重 2.0 ± 0.3 kg. ip乌拉坦1 g/kg麻醉,剪断颈部两侧交感、迷走和减压神经.稳定30 min后记录心电图(纸速25 mm/s,灵敏度1 cm/mV,胸前导联 V_3).分组进行下列实验.

Iso组 每隔5 min依次分别耳iv Iso 0.5, 1和10 μ g/kg.兔HR及P-R间期变化呈剂量依赖性,10 μ g/kg可达最大效应,此时HR增加34% ($P < 0.01$),P-R间期缩短12% ($P < 0.05$).

DSPM (3.5 mg/kg) + Iso组 给兔耳iv DSPM 1 h后,HR减慢33% ($P < 0.01$).P-R间期无显著变化.按上述剂量依次给予Iso. Iso的正性频率作用显著减弱,其最大效应较单独给Iso组降低32% ($P < 0.01$).但P-R间期仍缩短17%,与Iso组无显著差异(Tab 1).

DSPM (10 mg/kg) + Iso组 给兔耳iv DSPM 1 h后,HR减慢37% ($P < 0.01$).P-R间期无显著变化.再依次给予各剂量Iso.其正性频率和正性传导的最大效应显著降低(Tab 1).

对照组 每隔5 min自耳iv NS 0.5 ml,共4次,连续观察3 h,兔心电图无显著变化.

比较DSPM,普萘洛尔(propranolol, Pro)对兔心房肌Iso量-效反应的影响 兔14只,♀♂兼用,体重 1.9 ± 0.3 kg.制备左心房标本,

将其悬吊于盛改良台氏液⁽¹⁾的浴槽中，静息张力 1 g，以 1 Hz，波宽 4 ms，二倍阈强度的方波驱动标本。其收缩力通过换能器，经前置放大器后，输至二道生理记录仪。平衡 1 h 后，按累积法测定 Iso 量-效曲线。标本冲洗恢复后，分别加入不同浓度 Pro 和 DSPM，1 h 后再测定 Iso 量-效曲线，每一标本只给一种浓度被试药物。

Pro 1.5 $\mu\text{mol/L}$ ，使收缩幅度下降，Iso 量-效曲线平行右移。pA₂ 值为 8.16，与文献⁽²⁾报道接近。DSPM 亦使收缩幅度下降，Iso 量-效曲线右移，但最大效应降低。pD₂ 值为 4.49。空白对照实验，前后 Iso 量-效曲线重合 (Fig 2)。

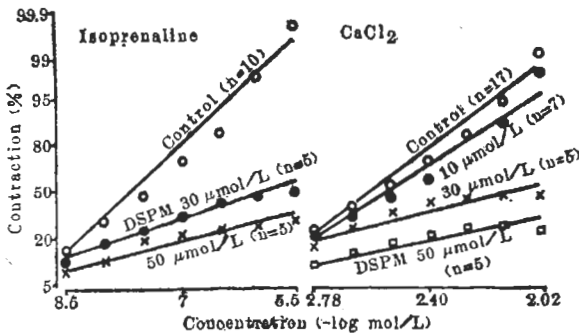


Fig 2. Effects of DSPM on contractions evoked by isoprenaline and CaCl_2 in isolated rabbit left atrial muscles. $\bar{x} \pm \text{SD}$.

DSPM 对兔心房肌 CaCl_2 量-效反应的影响 兔心房肌标本稳定 1 h 后，按等比浓度累积法，测定 CaCl_2 量-效曲线。标本冲洗恢复后，加入不同浓度 DSPM，1 h 后重复测定 CaCl_2 量-效曲线。

低浓度 (10 $\mu\text{mol/L}$) DSPM，使收缩幅度下降， CaCl_2 量-效曲线平行右移。较高浓度 (30 $\mu\text{mol/L}$ ，50 $\mu\text{mol/L}$) 使曲线更右移，最大效应

降低，pD₂ 值为 4.52 (Fig 2)。空白对照组，两次量-效曲线重合。pA₂，pD₂ 的测定方法如文献⁽³⁾。

Discussion

DSPM 在不影响室内传导的剂量下，显著抑制房室传导和窦房结功能，提示它可能藉某途径而抑制心肌的慢钙通道。实验表明，它对 Iso 所致在位兔心正性频率及心房肌正性肌力作用均呈非竞争性拮抗形式。对 CaCl_2 正性肌力量-效曲线的影响则与 Ver 等钙拮抗剂相似，低浓度使之平行右移，较高浓度则使最大效应降低。进而提示，DSPM 可能为一钙拮抗剂。

Ver 是一抑制房室传导较显著的钙拮抗剂。本文比较 DSPM 与 Ver 对小鼠心电图的影响，发现 DSPM 对心率和房室传导的抑制作用比 Ver 强、作用持续时间亦比 Ver 长 6 倍以上，而它对 Iso 和 CaCl_2 正性肌力的 pD₂ 值却较低 (4.49, 4.52)，提示 DSPM 可能是一个对房室传导和心率有较高的选择性，且作用持续甚久的新型钙拮抗剂。其作用及作用机理值得深入研究。此外本实验中兔比小鼠对 DSPM 的敏感性低，此种属差异的原因和意义亦待研究。

References

- 1 Wang HZ, Wang DY, Zhou CM, Zhang KJ. Effect of nicotinamide on rabbit sinus node cell action potential and analysis of its mechanism. *Acta Pharm Sin* 1985; 20 : 340
- 2 Mao YK, Yang ZC. Comparison of potencies of six beta-adrenoceptive blocking drugs in isolated rabbit atrium and guinea-pig trachea. *Acta Pharmacol Sin* 1980; 1 : 7
- 3 Van Rossum JM. Cumulative dose-response curves. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1963; 143 : 299