

## 苯环利定衍生物和苯环利定/ $\sigma$ 类药物对电场刺激引起大鼠肠系膜动脉收缩的作用

陆亦凤、孙凤艳、张安中 (上海医科大学神经生物学教研室, 上海 200032, 中国)

**Effects of phencyclidine analogs and phencyclidine/ $\sigma$  ligands on vasoconstrictor response of rat mesenteric arteries induced by electrical field stimulation**

LU Yi-Feng, SUN Feng-Yan, ZHANG An-Zhong  
(Department of Neurobiology, Shanghai Medical University, Shanghai 200032, China)

**ABSTRACT** Using the model of perfused mesenteric arteries of rat, we studied the effect of phencyclidine (PCP), *N*-[1-(2-thienyl)cyclohexyl]piperidine (TCP), *N,N*-dimethylphenylcyclohexylamine (PCDA), *N*-(iso-propyl)-1-phenylcyclohexylamine (PCIPA), (+)-5-methyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5,10-imine maleate (MK-801), (+),(-)-*N*-allylnormetazocine (SKF 10 047), dextrorphan, and levorphanol on vasoconstrictor response induced by electrical field stimulation. PCP, TCP, PCDA, PCIPA, MK-801, levorphanol, and (-)-SKF 10 047 were found to increase the vasoconstrictor response in dose-dependent manner. The dose-effect curves of these compounds were similar to the curve of PCP. Although dextrorphan, an antagonist for PCP receptors, did not affect the vasoconstrictor response, it could non-competitively antagonize PCP'S action. These studies suggest that some PCP analogs and PCP/ $\sigma$  ligands may enhance the vasoconstrictor response induced by electrical field stimulation via action on PCP receptors.

**KEY WORDS** phencyclidine; mesenteric arteries, perfusion; electric stimulation

**提要** 用离体大鼠肠系膜动脉灌注模型研究苯环利定(Phencyclidine, PCP)衍生物和 PCP/ $\sigma$ 类药物对血管舒缩活动的调节作用。实验结果 TCP, PCDA, MK801, (-)-SKF10 047, PCIPA 和 levorphanol 均能呈剂量依赖地加强电场刺激引起的大鼠肠系膜动脉收缩。Dextrorphan 能非竞争性地拮抗 PCP 的作用。提示 PCP 衍生物和 PCP/ $\sigma$ 类药物通过血管壁上

PCP 受体参与血管收缩活动。

**关键词** 苯环利定; 肠系膜动脉; 灌注; 电刺激

自发现脑内苯环利定(phencyclidine, PCP)受体<sup>(1)</sup>以来, 随着选择性高的放射性配体的使用, 将最初命名的 PCP/ $\sigma$ 受体<sup>(2)</sup>分为独立的 PCP 受体和  $\sigma$ 受体<sup>(3)</sup>。最近应用光亲和标记实验又将 PCP 受体分为 PCP<sub>1</sub>受体和 PCP<sub>2</sub>受体<sup>(4)</sup>。但是对 PCP 受体功能的研究, 因使用的药物选择性不高而远远落后于受体结合分析。朱哈等发现血管壁上的 PCP/ $\sigma$ 受体, 并在兔耳中动脉环肌张力试验中发现 PCP 可加强电刺激引起的血管收缩<sup>(5)</sup>。本文用离体血管灌注的方法, 研究了对 PCP 受体高选择性的 *N*-[1-(2-thienyl)cyclohexyl]piperidine (TCP) 和 (+)-5-methyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5,10-imine maleate (MK-801) 等一系列药物对电刺激引起大鼠肠系膜动脉收缩的影响, 以进一步分析血管壁上 PCP 受体的功能。

### MATERIALS AND METHODS

Sprague-Dawley 大鼠, ♂, 体重 295 ± SD 29 g, 由本校实验动物部提供。

PCP 由本校药学院合成; TCP 由军事医学科学院惠赠; *N,N*-dimethylphenylcyclohexylamine (PCDA)和 *N*-(iso-propyl)-1-phenylcyclohexylamine (PCIPA)由 National Institute of Drug Abuse, USA 提供; MK-801 由 Dr LL Iversen (Merck Sharp Dohme Research Laboratory, Neuroscience Research Centre, UK) 惠赠; (+),(-)-*N*-allylnormetazocine (SKF-10 047), dextrorphan 和 levorphanol 由 Dr SW Tam (Du Pont Com

Received 1989 Sep 07

Accepted Apr 17

pany, USA)惠赠。

**大鼠肠系膜动脉灌流标本制备** 根据肠系膜动脉灌流方法<sup>(6)</sup>加以改进,将标本浸入贮 Krebs 液的浴槽中,温度  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ , 通  $95\% \text{O}_2 + 5\% \text{CO}_2$ , 灌流速度约  $1 \text{ ml/min}$ , 基础灌流压接近正常大鼠肠系膜动脉压 ( $2.7 \text{ kPa}$ )。标本上下两端放置铂金电极,平衡 2h 后,给予方波、串刺激,刺激频率 10–15 Hz, 刺激电压 30–35 V, 串长 100 pulses, 波宽 0.5 ms, 刺激间隔 5 min。电场刺激前 1 min 给予药物, 观察其对电场刺激引起血管收缩的作用。

**数据处理** 药物作用强度用增强电场刺激引起血管收缩的 % 表示。ED<sub>50</sub> 和 E<sub>max</sub> 按 Scott 公式<sup>(7)</sup>计算, 以反映各个药物的亲和力和内在活性, 用 *t* 或 *F* 检验显著性。

**RESULTS**

**PCP 衍生物对电场刺激引起血管收缩作用的影响** PCP 衍生物 TCP, PCDA, PCIPA 和 PCP 一样均能加强电场刺激引起大鼠肠系膜动脉收缩作用, 其效应呈剂量依赖关系 (Fig 1A)。TCP, PCDA 和 PCIPA 的剂量反应曲线均与 PCP 剂量反应曲线相似。

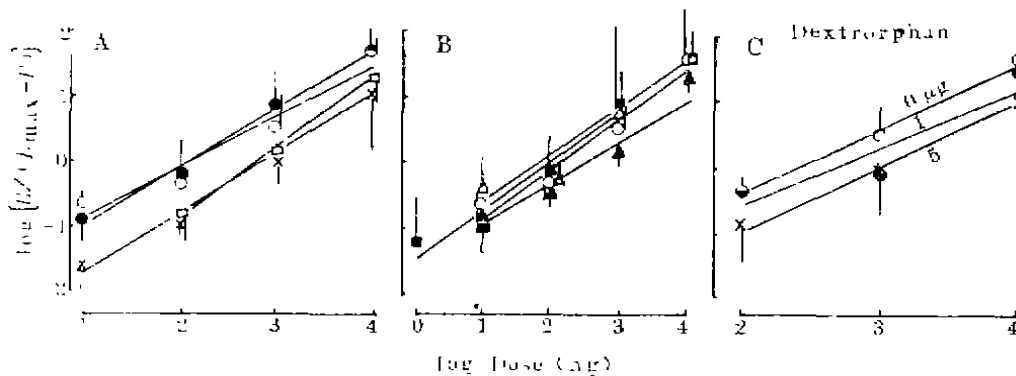
它们的平均 ED<sub>50</sub> 和 E<sub>max</sub> 见 Tab 1。

**Tab 1. Effects of phencyclidine (PCP) analogs and PCP / sigma ligands on enhancement of vasoconstrictor response of rat mesenteric arteries induced by electrical field stimulation.  $\bar{x} \pm \text{SD}$ .**

Ligands	<i>n</i>	ED <sub>50</sub> ( $\mu\text{g}$ )	E <sub>max</sub> (%)
PCP analogs			
PCP	9	0.18 $\pm$ 0.09	240 $\pm$ 100
TCP	4	0.21 $\pm$ 0.14	220 $\pm$ 100
PCDA	4	0.74 $\pm$ 0.44	220 $\pm$ 50
PCIPA	3	0.66 $\pm$ 0.37	170 $\pm$ 50
PCP / sigma ligands			
MK-801	6	0.15 $\pm$ 0.10	120 $\pm$ 100
Levorphanol	3	0.57 $\pm$ 0.12	150 $\pm$ 120
(-)-SKF 10 047	3	0.55 $\pm$ 0.74	100 $\pm$ 80

**PCP /  $\sigma$  类药物对电场刺激引起血管收缩作用的影响** PCP /  $\sigma$  类药物 MK-801, levorphanol, (-)-SKF10 047 和 (+)-SKF 10 047 均能加强电场刺激引起大鼠肠系膜动脉收缩作用, 其中 MK-801, levorphanol 和 (-)-SKF10 047 的作用强度与剂量呈依赖关系 (Fig 1B), 剂量反应曲线也与 PCP 剂量反应曲线相似。

(+)-SKF10 047 能加强电场刺激引起的大鼠肠系膜动脉收缩作用, 当 (+)-SKF10 047 的给药量为 0.01–10  $\mu\text{g}$  时, 其增强电场刺激引



**Fig 1. Dose-effect curves of phencyclidine (PCP) analogs (A), PCP / sigma ligands (B) on enhancement of vasoconstrictor response and inhibitor curves of PCP's action by dextrorphan 0, 1, 5  $\mu\text{g}$  (C). Times of experiment see Tab 1. Symbols in (A) and (B): (O) phencyclidine; (●) *N*-[1-(2-thienyl)cyclohexyl] piperidine; (×) *N,N*-dimethyl-phenyl-cyclohexylamine; (□) *N*-(iso-propyl)-1-phenylcyclohexylamine; (■) (+)-5-methyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo[*a,d*] cyclohepten-5,10-imine maleate; (○) (-)-*N*-allylnormetazocine; (▲) levorphanol.**

起血管收缩作用的强度为 47-56%，但反应与剂量无依赖关系。剂量反应曲线较平坦。Dextrorphan 在一定浓度范围内 (0.01-1 $\mu$ g) 对电场刺激引起的血管收缩作用无影响。当剂量达 10 $\mu$ g 时呈抑制趋势，但差别无显著性 ( $P > 0.05$ )。

**Dextrorphan 对抗 PCP 增强电场刺激引起血管收缩的作用** Dextrorphan 自身对电场刺激引起的血管收缩作用影响极小。当 dextrorphan 与 PCP 一起用药时，能对抗 PCP 的作用，使 PCP 增强电场刺激引起血管收缩作用的剂量反应曲线压低 (Fig 1C)。在 dextrorphan 存在下，PCP 最大反应在很高浓度也达不到对照反应(无 dextrorphan)时的强度。

#### DISCUSSION

本文在离体大鼠肠系膜动脉灌流标本上看到 PCP 能加强电场刺激引起的血管收缩作用，并呈剂量依赖关系。PCP 衍生物和 PCP/ $\sigma$  类药物也具有类似 PCP 样作用。PCP 受体的拮抗剂 dextrorphan<sup>(9)</sup> 能非竞争性地抑制 PCP 这一作用。这说明大鼠肠系膜动脉上也存在 PCP 受体。PCP 衍生物和 PCP/ $\sigma$  类药物作用于血管壁上 PCP 受体而产生其生物效应。本实验中未见 PCP 类药物对基础灌流压有直接作用，这与脑血管上的实验结果不同，在猪脑血管上曾看到 PCP 能引起灌流压升高，并呈剂量依赖关系<sup>(9)</sup>。

MK-801 对 PCP 受体有很高的选择性，并认为是作用于 PCP<sub>1</sub> 受体<sup>(10,11)</sup>。在本实验中 MK-801 加强电场刺激引起的血管收缩作用，是作用于 PCP<sub>1</sub> 受体，还是有其他机理参与？有待 PCP<sub>1</sub> 受体选择性拮抗剂试验。

受体结合分析表明 PCP/ $\sigma$  类药物对 PCP 受体和  $\sigma$  受体都有一定的选择性<sup>(3)</sup>。文中左旋 SKF10 047 和 levorphanol 与它们的右旋体对电场刺激引起血管收缩的不同作用，可能是由于 (-)-SKF10 047 和 levorphanol 在对

PCP 受体和  $\sigma$  受体的选择性上优先选择 PCP 受体，而 (+)-SKF10 047 和 dextrorphan 优先选择  $\sigma$  受体<sup>(3)</sup> 的原因。但血管壁上  $\sigma$  受体的功能，尚待进一步研究。

#### REFERENCES

- 1 Vincent JP, Kartalovski B, Geneste P, Kamenka JM, Lazdunski M. Interaction of phencyclidine ("angel dust") with a specific receptor in rat brain membranes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979; 76: 4678
- 2 Quirion R, Hammer RP Jr, Herkenham M, Pert CB. Phencyclidine (angel dust)/ $\sigma$  "opiate" receptor: visualization by tritium-sensitive film. *Ibid* 1981; 78: 5881
- 3 Largent BL, Gundlach AL, Snyder SH. Pharmacological and autoradiographic discrimination of sigma and phencyclidine receptor binding sites in brain with (+)-[<sup>3</sup>H]-SKF10,047, (+)-[<sup>3</sup>H]-3-[3-hydroxyphenyl]-N-(1-propyl) piperidine and [<sup>3</sup>H]-1-[1-(2-thienyl)cyclohexyl] piperidine. *J Pharmacol Exp Ther* 1986; 238: 739
- 4 Haring R, Kloog Y, Kalir A, Sokolovsky M. Binding studies and photoaffinity labeling identify two classes of phencyclidine receptors in rat brain. *Biochemistry* 1987; 26: 5854
- 5 Zhu H, Zhang AZ, Zhang LM, Xu XR, Ye WL. Phencycline receptor in blood vessels. *Chin J Physiol Sci* 1986; 2: 47
- 6 McGregor DD. The effect of sympathetic nerve stimulation on vasoconstrictor responses in perfused mesenteric blood vessels of the rat. *J Physiol (Lond)* 1965; 177: 21
- 7 孙瑞元. 定量药理学. 第一版. 北京: 人民卫生出版社. 1987: 393-452
- 8 Lu YF, Sun FY, Zhang LM, Zhang AZ. Phencyclidine receptors in porcine cerebral arteries. *Acta Pharmacol Sin* 1989; 10: 508
- 9 Sun FY, Zhu H, Zhang LM, Xu XR, Zhang AZ. Dextrorphan: an antagonist for phencyclidine receptors. *Life Sci* 1987; 40: 2303
- 10 Wong EHF, Kemp JA, Priestley T, Knight AR, Woodruff GN, Iversen LL. The anticonvulsant MK-801 is a potent N-methyl-D-aspartate antagonist. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 7104
- 11 Loo PA, Braunwalder AF, Williams M, Sills MA. The novel anticonvulsant MK-801 interacts with central phencyclidine recognition sites in rat brain. *Eur J Pharmacol* 1987; 135: 261