

右美沙芬对苯环利定缩血管效应的拮抗作用¹

包维丽、孙凤艳、郑付春、张安中 (上海医科大学神经生物学教研室, 上海 200032, 中国)

Antagonistic effects of dextromethorphan on vasoconstriction of phencyclidine *in vitro*¹

BAO Wei-Li, SUN Feng-Yan, ZHENG Fu-Chun, ZHANG An-Zhong
(Department of Neurobiology, Shanghai Medical University, Shanghai 200032, China)

ABSTRACT Bioassay and spectrophotofluorometry were used to study the antagonistic effect of dextromethorphan (DM) on phencyclidine (PCP) vasoconstriction in rabbit ear artery.

DM ($5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) antagonized enhancement of PCP, *N*-[1-(2-thienyl) cyclohexyl] piperidine (TCP) and dizocilpine maleate (MK-801) ($5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) on electrical stimulation-induced vasoconstriction by $86 \pm 18\%$, $84 \pm 17\%$, and $86 \pm 18\%$, respectively ($n=6$, $P<0.01$), but had no obvious bioactivity itself at the same concentration. DM (1, 2.5, and $5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) inhibited the PCP effect and reduced the maximal effect of PCP with $pD_2' = 5.3 \pm 0.3$ ($n=4$).

The contents of norepinephrine (NE) in control, PCP, and DM+PCP groups were 5 ± 6 , 12 ± 8 , and $5 \pm 6 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$, respectively ($n=9$). PCP ($10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) increased the NE release ($P<0.05$) but DM ($10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) inhibited it ($P<0.01$). The results suggest DM may be a noncompetitive blockader for PCP receptors.

KEY WORDS phencyclidine; arteries; norepinephrine; dextromethorphan; dextrorphan

摘要 本文采用离体血管电场刺激收缩模型及荧光分光光度测量去甲肾上腺素(NE)含量的方法, 观察了右美沙芬(DM)对苯环利定(PCP)缩血管作用的拮抗效应。结果表明: DM本身对血管收缩效应无明显影响, 但可抑制PCP促进血管释放NE的作用, 并且呈剂量依赖地拮抗PCP缩血管作用。同样地, 它还能抑制PCP受体激动剂TCP及dizocilpine maleate的增强血管收缩作用。

Received 1990 May 10 Accepted 1991 Mar 14
¹ Project supported by the National Natural Science Foundation of China No 75620225

关键词 苯环利定; 动脉; 去甲肾上腺素; 右美沙芬; 右啡烷

自从脑内⁽¹⁾和血管上发现PCP受体^(2,3)以来, 人们一直在寻找PCP受体的内源性配体⁽⁴⁾及其拮抗剂⁽⁵⁾。我室曾观察到右啡烷(DT)具有阻断PCP加强血管收缩作用及促进NE的释放作用⁽⁵⁾。DM是DT的前体, 在受体结合反应中, DM对PCP/Sigma受体的亲和力较DT高⁽⁶⁾。在整体实验中, DM和DT具有相似的生物效应^(7,8)。本文采用离体兔耳中心动脉场刺激生物检定模型和荧光分光光度计测NE含量的方法, 观察DM对PCP的作用。

MATERIALS AND METHODS

家兔 体重 $2.7 \pm \text{SD } 0.3 \text{ kg}$, 雌雄不拘, 由本校实验动物部提供。

药品 phencyclidine (PCP), 白色粉末, 由本校药学院合成, *N*-[1-(2-thienyl) cyclohexyl]piperidine (TCP)由北京防化研究院提供; dizocilpine maleate (MK-801)由 Dr L L Iversen (Merck Sharp Dohme Research Laboratory, Neuroscience Research Center, UK)赠; dextromethorphan (DM)由 Dr J N Musacchio (New York University Medical Center, USA)赠。

离体血管标本的制备 取兔耳中心动脉, 浸入 Krebs 液, (通 95% O₂ + 5% CO₂, pH = 7.4)去除血管周围组织, 取 4-5 mm 长, $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$, 负荷为 1 g, 平衡 4-5 h 后, 电刺激(25-30 V, 波宽 1 ms, 频率 5-10 Hz, 串长 1 000 ms, 每隔 2.5 min 刺激一次)致血管收缩, 描记剂量反应曲线, 药物浓度以累积剂量法计算。

荧光分光光度法测定 NE 的含量 为了防止温育液中 NE 的氧化, 离体血管温育液的收集与处理采用浴槽及收集管外部用铝铂纸包好, 并在收集管内预先加入 HCl ($1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 0.5 ml 的方法。

对照组 (control) 在电刺激前 5 min 换营养液, 连续电刺激 20 min 收集温育液 3 ml。

PCP 组 换营养液, 在浴槽内加 PCP ($10 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$), 5 min 后, 再连续刺激 20 min, (刺激参数同对照组) 收集温育液 3 ml。

PCP + DM 组 换营养液, 在浴槽内加 PCP ($10 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) + DM ($10 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$), 其作条件同 PCP 组。

收集液立刻贮于 -20°C , 冰冻干燥, 用荧光分光光度法⁽⁷⁾测 NE 含量。实验结果用配对

t 检验进行统计并减法指数 (pD_2') 的测定⁽⁸⁾。

RESULTS

DM 对 PCP 受体激动剂缩血管效应的影响 从 Fig 1 可见, DM 剂量在 $0.01-10 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 范围内, 对血管场刺激收缩效应无明显影响, PCP, TCP, dizocilpine maleate 的用量在 $5 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时, 均明显增强血管的场刺激收缩作用, 其增强百分率分别为 $477 \pm 238\%$, $P < 0.05$; $616 \pm 342\%$, $P < 0.05$; $224 \pm 64\%$, $P < 0.01$ 。此时, 分别加入等剂量 DM 均明显抑制 PCP 类的增强血管收缩效应, 其抑制分别为 $86 \pm 18\%$ ($P < 0.01$, $n = 6$); $84 \pm 17\%$ ($P < 0.01$, $n = 6$); $86 \pm 18\%$ ($P < 0.01$, $n = 6$)。

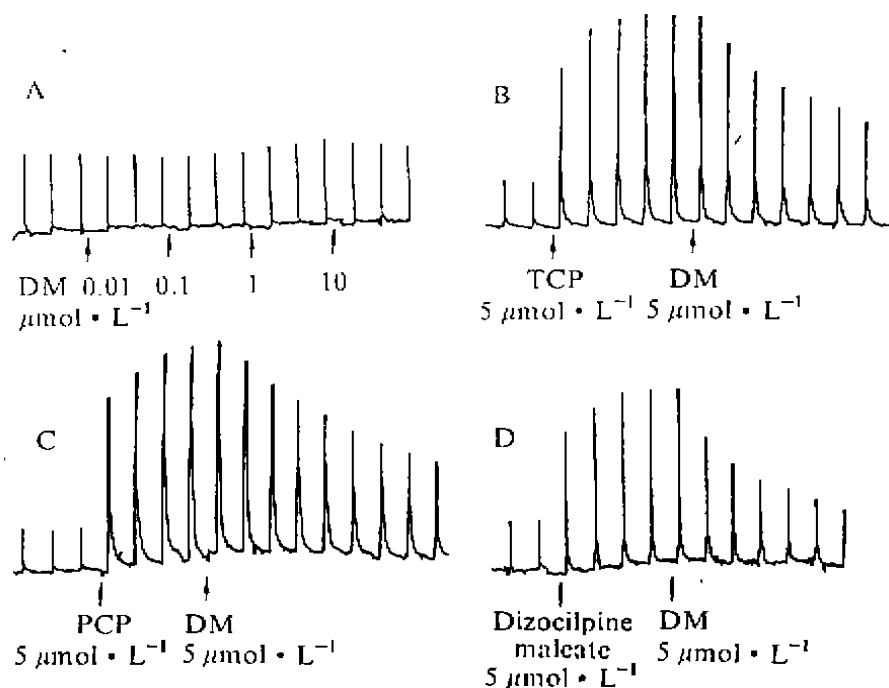


Fig 1. Effects of DM (A) and its reversal effects on PCP (B), TCP (C) and dizocilpine maleate (D).

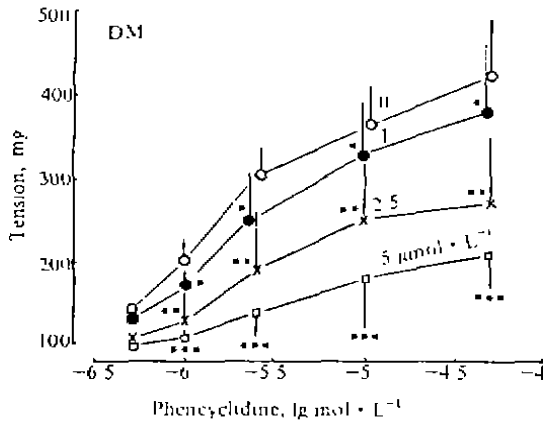


Fig 2. Effect of DM on PCP vasoconstriction. * $P > 0.05$, ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$.

从 Fig 2 可见 DM 明显抑制 PCP 增强血管收缩的剂量反应, 其抑制作用呈剂量依赖关系, pD_2 值为 5.3 ± 0.3 ($n = 4$).

DM 对 PCP 促进 NE 释放效应的影响

当温育液中加入 PCP ($10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 后, 再给予同样条件的电刺激, 温育液中 NE 的含量对照组为 $5 \pm 6 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$, PCP 组为 $12 \pm 8 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$, 两组相比, $P < 0.05$ ($n = 9$). 当温育液中同时加入等量 ($10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 的 DM 和 PCP, NE 含量为 $6 \pm 5 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$, 与 PCP 组相比, $P < 0.01$ ($n = 9$).

DISCUSSION

场刺激兔耳中心动脉使交感神经末梢兴奋, 释放 NE, 作用于平滑肌上 α 受体, 使血管收缩⁽⁹⁾. PCP 能增强这一作用, DT 也有轻微的兴奋作用⁽⁵⁾, 而 DM 无作用(Fig 1), 有文献报道: α 受体的拮抗剂 phentolaminn 对 [³H]DM 的结合无取代⁽¹⁰⁾. 表明: DM 对突触后 α 受体无作用, 但它能拮抗 PCP 的增强血管收缩作用. 提示: DM 可能是作用于突触前 PCP 受体, 从而抑制了 PCP 的增强作用. 已知 TCP 及 dizocilpine maleate 是具有较高选择性的 PCP 受体激动剂, 而无 Sigma 受体的生物活性⁽¹¹⁾, 我们观察到 TCP 及

dizocilpine maleate 具有 PCP 样呈剂量依赖地缩血管作用. 为了了解 DM 对抗 PCP 缩血管效应是否确实与 PCP 受体有关, 我们进一步观察了 DM 对 TCP 及 dizocilpine maleate 的缩血管作用的影响, DM 同样拮抗 TCP 及 dizocilpine maleate 的缩血管作用(Fig 1). 推测: DM 可能是通过非竞争性地拮抗 PCP 受体而抑制 NE 增加血管收缩作用.

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 Zhu H, Zhang AZ, Zhang LM, Xu XR, Le WL. Phencyclidine receptor in blood vessels. *Chin J Physiol Sci* 1986; 2 : 47
- 3 Lu YF, Sun FY, Zhang LM, Zhang AZ. Phencyclidine receptors in porcine cerebral arteries. *Acta Pharmacol Sin* 1989; 10 : 508
- 4 Lu WX, Lai QH, Lu RL, et al. An endogenous ligand from human brains for the phencyclidine receptor. *Chin J Physiol Sci* 1986; 2 : 98
- 5 Sun FY, Zhu H, Zhang LM, Xu XR, Zhang AZ. Dextrophan: an antagonist for phencyclidine receptor. *Life Sci* 1987; 40 : 2303
- 6 Su TP. Evidence for sigma opioid receptor: binding of [³H]SKF 10047 to etorphine-inaccessible sites in guinea-pig brain. *J Pharmacol Exp Ther* 1982; 233 : 284
- 7 徐叔云, 卞如濂, 陈修, 编. 药理实验方法学. 第一版. 北京: 人民卫生出版社, 1982: 302-8
- 8 Xu DZ. Computerization in the pD_2 , pA_2 and pD'_2 analysis. *Chin J Physiol Sci* 1987; 3 : 96
- 9 Sun FY, Zhang AZ, Xia Y. Mechanism of dynorphin inhibition on vasoconstriction in vitro. *Acta Physiol Sin* 1989; 41 : 354
- 10 Craviso GL, Musacchio JM. High-affinite dextromethorphan binding sites in guinea pig brain. II Competition experimets. *Mol Pharmacol* 1983; 23 : 629
- 11 Steinfels GF, Tam SW, Cook L. Electrophysiological effects of selective σ -receptor agonist, antagonists, and the selective phencyclidine receptor agonist MK801 on midbrain dopamine neurons. *Neuropsychopharmacology* 1989; 2 : 201