

69-62

间尼索地平与尼索地平对离体子宫肌的作用

李芳芳、傅绍莹、李蕴山 (河北医学院药理教研室, 石家庄 050017, 中国) R 965.1

Effects of *m*-nisoldipine and nisoldipine on isolated uterine muscle

LI Fang-Fang, FU Shao-Xuan, LI Yun-Shan (Department of Pharmacology, Hebei Medical College, Shijiazhuang 050017, China)

ABSTRACT *m*-Nisoldipine (*m*-Nis) and nisoldipine (Nis) inhibited spontaneous contraction of isolated non-pregnant human myometrium, IC_{50} being $3.7 \pm 0.7 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ for *m*-Nis and $6.0 \pm 0.9 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ for Nis. Both drugs also suppressed spontaneous and oxytocin-induced contraction of isolated pregnant rat uterus. In isolated uterus from virgin rat, both drugs inhibited the contractions induced by KCl, acetylcholine (ACh), and oxytocin (Oxy), the values of pD'_2 against KCl, ACh, Oxy being 9.0 ± 0.2 , 6.1 ± 0.1 , and 5.9 ± 0.1 for *m*-Nis and 9.1 ± 0.3 , 5.7 ± 0.2 , and 5.6 ± 0.1 for Nis respectively. The results indicate that both *m*-Nis and Nis may be clinically useful for the treatment of dysmenorrhea and premature labour.

KEY WORDS *m*-nisoldipine; nisoldipine; oxytocin; uterus; calcium channel blockers

提要 *m*-Nis 和 Nis 抑制人离体子宫肌的自发收缩, IC_{50} 分别为 $3.7 \pm 0.7 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $6.0 \pm 0.9 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$; 两药亦可抑制妊娠大鼠离体子宫的自发收缩和 Oxy 引起的收缩; 在未孕大鼠离体子宫, 两药非竞争性抑制 KCl, ACh 和 Oxy 引起的收缩, *m*-Nis 的 pD'_2 分别为 9.0 ± 0.2 , 6.1 ± 0.1 , 5.9 ± 0.1 ; Nis 的 pD'_2 分别为 9.1 ± 0.3 , 5.7 ± 0.2 , 5.6 ± 0.1 。上述结果提示 *m*-Nis 和 Nis 可能是有希望治疗痛经和早产的药物。

关键词 间尼索地平; 尼索地平; 催产素; 子宫; 钙通道阻滞剂

间尼索地平(*m*-nisoldipine, *m*-Nis)属新二氢吡啶类钙拮抗剂, 其心血管药理作用已有系列报道⁽¹⁻⁴⁾。钙拮抗剂除治疗心血管系统疾

病外, 还可治疗痛经, 早产^(5,6)。本文以人离体子宫肌, 妊娠大鼠离体子宫肌和未孕大鼠离体子宫肌为材料, 观察 *m*-Nis 和尼索地平(nisoldipine, Nis)对子宫平滑肌的作用, 拟为临床应用提供实验依据。

MATERIALS

m-Nis 和 Nis 由我院有机化学教研室合成并提供, 按(1)法配制, 氯化乙酰胆碱(acetylcholine, ACh, 北京化工厂), 催产素(oxytocin, Oxy, 上海天丰药厂), 动物由我院动物中心供给, 人子宫肌标本由我院第二附属医院妇产科供给。

METHODS AND RESULTS

对人离体子宫肌自发收缩的作用 取新鲜小块腹侧子宫体(取自全切术的子宫, 患者年龄 40-50 岁, 均为子宫肌瘤, 7 例), 立即放入冷 Krebs 液⁽⁷⁾中, 纵向制备 $4 \text{ mm} \times 4 \text{ mm} \times 15 \text{ mm}$ 肌条, 置于 20 ml 恒温浴槽内($37 \pm 0.5^\circ\text{C}$, pH 7.4-7.6, 通以 95% O_2 +5% CO_2), 子宫段一端固定于浴槽底部, 另一端连于肌力传感器, 通过 DC-001 型离体器官测定仪(南京分析仪器厂产)描记收缩曲线, 静息张力 1-2 g, 平衡 1 h 后, 累加不同浓度的药物, 每一浓度记录 20 min, 以溶剂平行对照, 以自发收缩强度计算 IC_{50} ⁽⁸⁾, 并以药前 20 min 内自发收缩强度⁽⁹⁾, 张力⁽⁹⁾和频率为 100%, 统计每一浓度给药后 10-20 min 内自发收缩强度, 张力和频率的变化。结果显示 *m*-Nis 和 Nis 可剂量依赖地抑制自发收缩的强度和张力, 但不抑制频率(Fig 1), IC_{50} 值分别为 $3.7 \pm 0.7 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $6.0 \pm 0.9 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 两值相比(*t* 检验)差异显著

Received 1990 Jun 25

Accepted 1991 Jun 25

($n=4$, $P<0.01$). m -Nis 抑制人子宫肌自发收缩强度的效价比 Nis 高 1.6 倍.

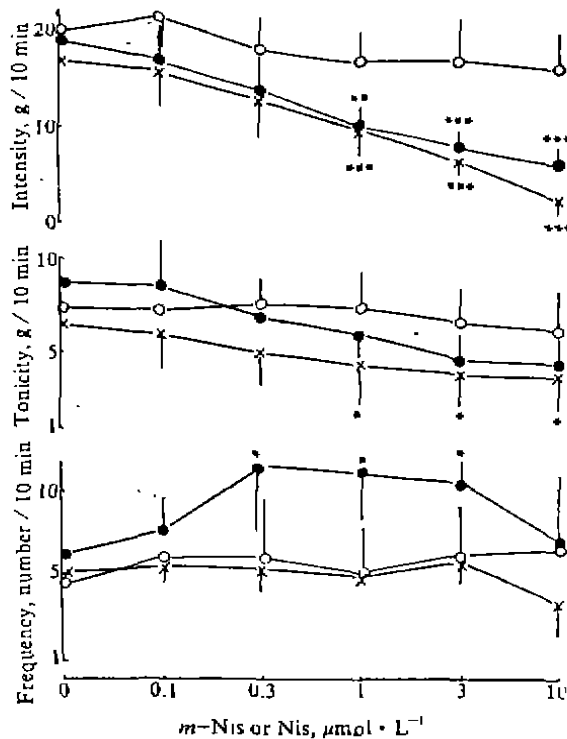


Fig 1. Effects of solvent (○), m -nisoldipine (●), and nisoldipine (×) on spontaneous contraction of isolated human non-pregnant uterine strips. $n=4$, * $P>0.05$, ** $P<0.05$, *** $P<0.01$ vs solvent.

对妊娠大鼠离体子宫的作用 SD 晚孕大鼠(18-21 d) 20 只, 体重 $400 \pm s$ 35 g, 猛击头部致死, 取出子宫, 纵向切开, 仔细取出胎儿及剥离胎盘, 纵向制备 $3 \text{ mm} \times 15 \text{ mm}$ 肌条, 置于含 20 ml Krebs 液的恒温浴槽内($37 \pm 0.5^\circ\text{C}$, pH 7.4-7.6, 通以 95% O_2 + 5% CO_2), 固定与记录方法同前述, 静息张力 1-2 g, 标本平衡 30-60 min.

1 对自发收缩的作用 标本平衡后, 描记 10 min 收缩曲线, 加入药物, 再描记 20 min 收缩曲线. m -Nis 和 Nis 可迅速抑制自发收缩的强度(Fig 2), 以给药前 10 min 内自发收缩的强度, 张力和频率为 100%, 统计给药

后 5-15 min 内自发收缩的强度, 张力和频率的变化. 结果显示等浓度的 m -Nis 和 Nis 可显著抑制子宫自发收缩的强度和频率, 但不影响自发收缩的张力(Fig 3A).

2 预用 m -Nis 和 Nis 对 Oxy 激动作用的抑制效应 标本平衡后, 以 Oxy ($2.5 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$) 激动, 引起收缩强度和频率明显上升, 描记 10 min 后冲洗, 标本稳定 10 min 后加入药物或溶剂, 使其与肌条作用 20 min, 再次用 Oxy ($2.5 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$) 激动并描记 10 min 收缩曲线, 以第一次给 Oxy 的 10 min 内的收缩强度, 张力和频率为 100%, 按前述方法统计药后再次用 Oxy 时其效应的变化. 结果显示 m -Nis 和 Nis 明显抑制 Oxy 引起的时相性收缩的强度和频率, 但不影响张力性收缩(Fig 3B).

3 对 Oxy 激动作用的抑制效应 标本平衡后以 Oxy ($2.5 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$) 激动, 描记 5 min 收缩曲线之后直接加入溶剂或药物, 再描记 5 min 收缩曲线, 以药前 5 min 内 Oxy 引起的时相性收缩的强度, 张力和频率为 100%, 统计药后 5 min 内收缩强度、张力和频率的变化. 结果显示 m -Nis 和 Nis 可显著降低收缩强度和频率, 但不影响张力(Fig 3C).

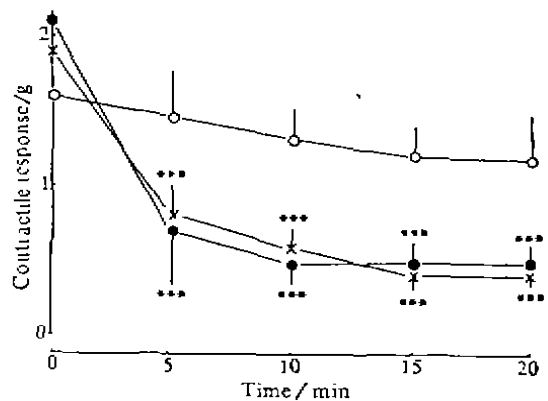


Fig 2. Relaxant effects of m -Nis ($10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, (●), Nis ($10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, (×), and solvent (○) on spontaneous contractile intensity of isolated pregnant rat uterine strips. $n=5$, *** $P<0.01$ vs solvent.

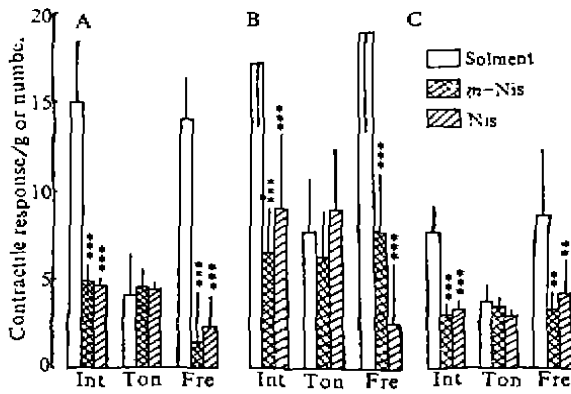


Fig 3. Effects of *m*-Nis ($10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) and Nis ($10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) on contraction of isolated pregnant rat uterine strips: spontaneous contraction 5–15 min after medication (A), contraction induced by Oxy ($2.5 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$) (B), and the reversing effects on contraction induced by Oxy ($2.5 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$) 0–5 min after medication (C). $n=5$, ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$ vs solvent. Int: intensity, Ton: tonicity, Fre: frequency.

对未孕大鼠离体子宫的作用 Wistar 童贞大鼠 47 只, 体重 $200 \pm s 25 \text{ g}$, 猛击头部致死, 迅速取出两侧子宫角, 置于冷改良 L-R⁽¹⁰⁾ 溶液中, 纵向制备子宫标本, 段长 1–1.5 cm, 置于 20 ml 恒温浴槽内 ($30 \pm 0.5^\circ\text{C}$, pH 7.4–7.6, 通以 95% $\text{O}_2 + 5\% \text{CO}_2$), 子宫段固定与记录方法同前述, 静息张力 1–2 g, 标本平衡 1 h 后, 制作 KCl 的累积浓度效应曲线作为对照, 然后加入溶剂或药物, 30 min 后再制作累积浓度效应曲线, 一条标本测试两次量-效曲线, 每一标本只做一个浓度的药物, Nis 的实验采用避光装置, ACh 和 Oxy 的实验过程同 KCl. 结果显示, 引起子宫肌条最大收缩的 KCl 浓度为 $45 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, ACh 为 $0.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, Oxy 为 $77 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, *m*-Nis 和 Nis 使 KCl, ACh, Oxy 的量-效曲线右移, 并使最大反应降低 (Fig 4), 呈非竞争性拮抗方式, 三种收缩剂的 EC_{50} ⁽⁸⁾ 分别为 $22 \pm 0.9 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$

($n=6$), $2.0 \pm 0.6 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ($n=6$), $11.1 \pm 0.7 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ($n=6$), *m*-Nis 拮抗三种收缩剂的 pD'_2 值⁽⁸⁾ 分别为 9.0 ± 0.2 ($n=6$), 6.1 ± 0.1 ($n=6$) 和 5.9 ± 0.1 ($n=6$). Nis 拮抗三种收缩剂的 pD'_2 值分别为 9.1 ± 0.3 ($n=6$), 5.7 ± 0.2 ($n=6$) 和 5.6 ± 0.1 ($n=6$), 两药对不同收缩剂的拮抗效价依次为 $\text{KCl} \gg \text{ACh} = \text{Oxy}$. *m*-Nis 拮抗 ACh 和 Oxy 的作用强度分别是 Nis 的 2.5 倍和 2 倍.

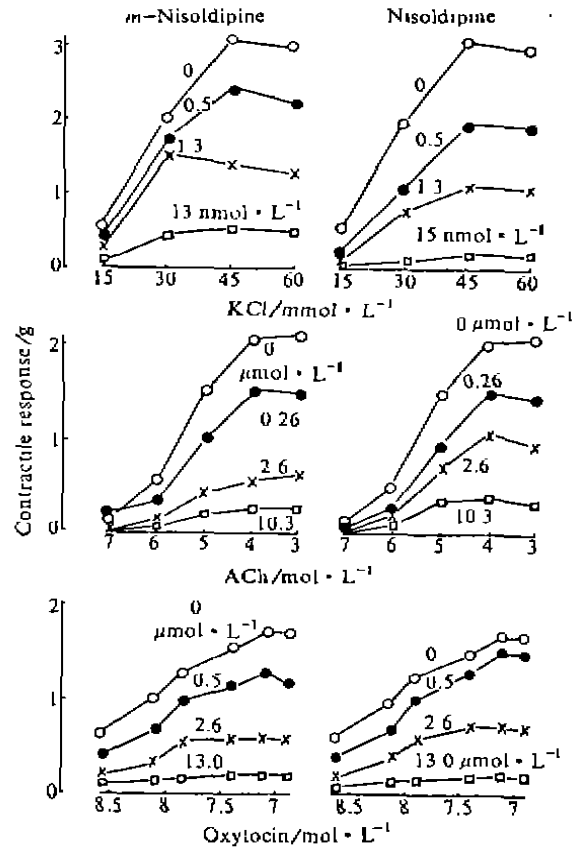


Fig 4. Effects of *m*-Nis and Nis on contraction of isolated rat uterine strips after KCl, ACh and Oxy. $n=6$.

DISCUSSION

大多数痛经患者子宫肌呈高张性收缩 (hypertonic contraction)⁽¹¹⁾, *m*-Nis 和 Nis 可

抑制人离体子宫肌自发收缩强度和张力, 本文结果与硝苯啶抑制人离体子宫肌的结果⁽¹²⁾一致; 早产时子宫收缩活性增强, 表现为收缩强度增强和收缩频率增快, 可用 Oxy 激动妊娠离体子宫制备早产模型⁽¹²⁾, *m*-Nis 和 Nis 可抑制妊娠子宫自发收缩强度和频率, 显著抑制 Oxy 引起的时相性收缩的强度和频率; 以上结果提示两药可能是有希望的治疗痛经的药物; 在充分排除两药对胎儿有害的条件下, 也可望成为治疗早产的有效药物。

在子宫平滑肌上存在两种钙通道: 即电压依赖钙通道(PDC)和受体操纵钙通道(ROC), 高 K⁺开放 PDC⁽¹³⁾, 而 ACh 的激动子宫作用与膜 PDC 无关⁽¹³⁾, Oxy 则开放 PDC⁽¹³⁾和引起细胞内钙的释放⁽¹⁴⁾, *m*-Nis 和 Nis 可拮抗三种刺激剂的作用, 但对 KCl 的选择性较高, 表明 *m*-Nis 和 Nis 对子宫的抑制作用主要由于作用于膜上 PDC 而实现, 亦不排除存在其它作用点。

REFERENCES

- 1 Fu SX, Li YS, Jin CJ, Ren LM. Effects of *m*-nisoldipine and nisoldipine on hemodynamics in anesthetized dogs. *Acta Pharmacol Sin* 1988; 9 : 43-8.
- 2 Ren LM, Li YS, Fu SX, Jin CJ. Cardiovascular action of *m*-nisoldipine in anaesthetized rabbits and guinea pigs. *Acta Pharmacol Sin* 1988; 9 : 426-30.
- 3 Li YL, Fu SX, Li YS. Prophylactic effects of *m*-nisoldipine and nisoldipine on reperfusion arrhythmia in hearts of rats. *Acta Pharmacol Sin* 1988; 9 : 542-7.
- 4 Zhang HL, Fu SX, Li YS. Protective effects of *m*-nisoldipine and nisoldipine on myocardial damage in working rabbit hearts after ischemia-reperfusion. *Acta Pharmacol Sin* 1989; 10 : 49-53.
- 5 Ulmsten U, Andersson KE, Wingerup L. Treatment of premature labor with the calcium antagonist nifedipine. *Arch Gynecol* 1980; 229 : 1-5.
- 6 Sandahl B, Ulmsten U, Andersson KE. Trial of the calcium antagonist nifedipine in the treatment of primary dysmenorrhoea. *Arch Gynecol* 1979; 227 : 147-51.
- 7 Forman A, Andersson KE, Persson CGA, Ulmsten U. Relaxant effects of nifedipine on isolated, human myometrium. *Acta Pharmacol Toxicol* 1979; 45 : 81-6.
- 8 Xu DZ, Zhao DY. Procedures for estimating pharmacoreceptor parameters, pD₂, pA₂ and pD₂. *Acta Acad Med Shanghai* 1985; 12 : 342-9.
- 9 谢文鹏, 王起凤, 赵唯一, 张宇辉. 平滑肌收缩和张曲线电子计算机计量方法. *河北医学院学报* 1987; 8 : 10.
- 10 Ichida S, Moriyama M, Terao M. Characteristics of Ca influxes through voltage- and receptor-operated Ca channels in uterine smooth muscle. *J Pharm Exp Ther* 1984; 228 : 439-45.
- 11 Andersson KE, Ulmsten U. Effects of nifedipine on myometrial activity and lower abdominal pain in woman with primary dysmenorrhea. *Br J Obstet Gynaecol* 1978; 85 : 142-8.
- 12 Bird LM, Anderson NC, Chandler ML, Young RC. The effects of aminophylline and nifedipine on contractility of isolated pregnant human myometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157 : 171-7.
- 13 Edwards D, Good DM, Granger SE, et al. The spasmogenic action of oxytocin in the rat uterus-comparison with other agonists. *Br J Pharmacol* 1986; 88 : 899-908.
- 14 Anwer K, Sanborn BM. Changes in intracellular free calcium in isolated myometrial cells: role of extracellular and intracellular calcium and possible involvement of guanine nucleotide-sensitive proteins. *Endocrinology* 1989; 124 : 17-23.