

1-(2,6-二甲基苯氧基)-2-(3,4-二甲氧基苯乙氨基)丙烷盐酸盐的降压作用

倪西平、钱家庆、胡崇家 (同济医科大学药理教研室, 汉口 430033)

夏霖、倪沛洲、莫芬珠 (中国药科大学, 南京 210005)

提要 D能降低麻醉及清醒正常血压大鼠和肾型高血压大鼠的血压, 并使甲氧明升高毁脊髓大鼠血压的量-效曲线平行右移。在兔主动脉、门静脉和大鼠肛尾肌, D拮抗甲氧明的 pA_2 分别为 7.2、6.9 和 7.3。在大鼠输精管前列腺端, D拮抗可乐定的 pA_2 为 5.11。结果提示D能阻断 α_1 和 α_2 肾上腺素受体, 其选择比率 (α_1/α_2) 为 162。

关键词 1-(2,6-二甲基苯氧基)-2-(3,4-二甲氧基苯乙氨基)丙烷盐酸盐; 甲氧明; 哌唑嗪; 可乐定; 育亨宾; 胸主动脉; 门静脉; 肛尾肌; 输精管

1-(2,6-二甲基苯氧基)-2-(3,4-二甲氧基苯乙氨基)丙烷盐酸盐(1-(2,6-dimethylphenoxy)-2-(3,4-dimethoxyphenylethylamino)propane hydrochloride, D) 是按美西律(mexiletine)的结构特点设计合成的⁽¹⁾。本文采用麻醉、清醒正常血压大鼠和清醒肾型高血压大鼠研究D的降压作用; 采用毁脊髓大鼠、兔主动脉和门静脉、大鼠肛尾肌和输精管初步探讨D的降压作用机理。

材料和方法

D由南京药学院合成, 白色结晶, 于生理盐水或双蒸馏水中加温溶解。甲氧明(methoxamine, 武汉制药厂)。哌唑嗪(prazosin)和可乐定(clonidine)(北京制药工业研究所)。维拉帕米(verapamil, 天津和平制药厂)。B-HT 920(Thomae药厂)。育亨宾(yohimbine, Sigma)。Wistar大鼠, ♂, 每次iv容量为1 ml/kg。

麻醉正常血压大鼠的急性降压实验 大鼠体重 $221 \pm SD 26$ g, 戊巴比妥钠 50 mg/kg ip

麻醉, 气管插管, 用DH-1动物人工呼吸机作正压呼吸, 通气量 250 ml/min。右颈外静脉插管, 注入肝素 1000 IU/kg 抗凝, 同侧颈总动脉插管, 联 Statham P23 ID 压力换能器和 Hellige 血压计(联邦德国)、LMS-2 A 型二道生理记录仪, 记录收缩压、舒张压(DAP), 计算出平均动脉压(MAP), 以快速走纸描记的动脉搏动波为心率(HR)。待血压和 HR 稳定后, D从颈外静脉给入, 每只大鼠只给一个剂量。

清醒正常血压大鼠的急性降压实验 大鼠体重 259 ± 24 g, 环己巴比妥钠 150 mg/kg ip 麻醉, 右侧颈外静脉和颈总动脉插管后, 将管的另一端从后颈部引出, 管内充盈肝素 1000 IU/ml。术后 5 h 大鼠活动自如, 测血压和给药方法同上。

清醒肾型高血压大鼠急性降压实验 大鼠体重 235 ± 39 g, 用内径为 0.2 mm 的银夹子使大鼠左侧肾动脉狭窄⁽²⁾。术后 3 wk 形成高血压, 余实验步骤同清醒正常血压大鼠。

毁脊髓大鼠实验 大鼠 27 只, 体重 205 ± 58 g, 毁脊髓⁽³⁾, 记录血压, 随机分 5 组, 其中 2 组经颈外静脉给药, 分别注射甲氧明、B-HT 920。余 3 组先给不同剂量的 D, 15 min 后再给药一次。

兔主动脉、门静脉和大鼠肛尾肌实验 兔, 体重 2 ± 0.5 kg, ♀♂兼用, 击昏取胸主动脉和门静脉, 分别制成 2.5×25 mm 的螺旋条和 2×12 mm 的肌条。大鼠, ♂, 体重 243 ± 12 g, 放血后取肛尾肌⁽⁴⁾。置 10 ml Krebs 液中, 37°C , 通 $95\% \text{O}_2 + 5\% \text{CO}_2$, pH 7.3-7.4, 肌

收缩经力换能器记录于自动平衡记录仪。静息张力和平衡时间: 主动脉 4 g, 2 h; 门静脉 1 g, 肛尾肌 0.5 g, 1 h。平衡期间每 15-20 min 换一次营养液。实验前 15 min 加普萘洛尔 (propranolol) 1 $\mu\text{mol/L}$ 。以 log mol/L 的 1/2 递增作甲氧明累积给药的量-效曲线, 以此作对照。用营养液洗肌。待收缩张力恢复正常后, 加入低浓度受试药, 15 min 后重测甲氧明量-效曲线。冲洗标本, 依次再测定给予该受试药较高浓度后的甲氧明量-效曲线, 按文献⁽⁶⁾求拮抗剂的 pA_2 。另一个实验于主动脉浴槽中加 KCl 40 mmol/L, 待标本收缩达稳定高坪后, 每 10 min 以 log mol/L 的 1/2 累积剂量加受试药。空白对照 (n=4) 表明, KCl 40 mmol/L 引起的主动脉收缩能维持 2 h 以上。

大鼠输精管实验 从上述大鼠取输精管⁽⁶⁾, 等分成两段, 置 32°C 浴槽中, 营养液和通氧同上。静息张力 1 g, 平衡 1 h。

在输精管副睾端, 实验前 15 min 加普萘洛尔 1 $\mu\text{mol/L}$ 。给甲氧明 100 $\mu\text{mol/L}$ 使标本

产生最大收缩反应。冲洗标本, 待收缩张力恢复到基线后加入拮抗剂。15 min 后重新加入同量的甲氧明。

在输精管前列腺端, 实验前 15 min 加哌唑嗪 10 nmol/L、普萘洛尔 1 $\mu\text{mol/L}$ 、氢可的松 40 $\mu\text{mol/L}$ 、可卡因 10 $\mu\text{mol/L}$ 。用电刺激 (波宽 3 ms, 1 Hz, 电压 30-60 V) 引起标本收缩。以 log mol/L 的 1/2 递增作可乐定抑制标本收缩的量-效曲线, 以此作对照。冲洗标本, 待收缩张力恢复后加入拮抗剂。15 min 后重测可乐定的量-效曲线, pA_2 求法同上。

以上实验, 每个标本只用一种拮抗剂。

结 果

对正常和高血压大鼠血压的影响 给麻醉、清醒正常血压大鼠和清醒肾型高血压大鼠 iv D 3, 10 mg/kg 后, MAP 立即下降, 1-3 min 时, MAP 降到最低点, 以后回升, 但 1 h 时 MAP 未能恢复到给药前水平。HR 随 MAP 降低而减慢, 但恢复比 MAP 快, 结果见表 1。

Tab 1. Effects of iv 1-(2,6-dimethylphenoxy)-2-(3,4-dimethoxyphenylethylamino) propane hydrochloride on mean arterial pressure (MAP, kPa) and heart rate (HR, beats/min) of anaesthetized normotensive rats (ANR, n=5-7), conscious normotensive rats (CNR, n=5-6) and conscious renal hypertensive rats (CRHR, n=5). * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$. $\bar{x} \pm \text{SD}$

		Dose (mg/kg)	0	1 min	3 min	10 min	20 min	30 min	60 min
ANR	MAP	3	14.5 \pm 3.5	11.5 \pm 3.3 ^{***}	11.1 \pm 3.5 ^{***}	11.3 \pm 2.9 ^{***}	10.9 \pm 3.1 ^{***}	11.1 \pm 3.5 ^{***}	10.9 \pm 2.9 ^{***}
		10	16.5 \pm 1.6	11.3 \pm 1.7 ^{***}	11.3 \pm 1.6 ^{***}	10.8 \pm 2.3 [*]	11.3 \pm 2.7 ^{***}	11.1 \pm 2.3 ^{***}	11.9 \pm 1.9 ^{***}
	HR	3	440 \pm 42	378 \pm 47 ^{***}	388 \pm 33 ^{**}	420 \pm 42 ^{***}	428 \pm 41 [*]	424 \pm 48 [*]	425 \pm 34 [*]
		10	394 \pm 43	271 \pm 43 ^{***}	274 \pm 58 ^{***}	300 \pm 66 ^{***}	334 \pm 89 ^{**}	334 \pm 88 ^{**}	357 \pm 103 [*]
CNR	MAP	3	15.2 \pm 2.9	12.4 \pm 3.1 ^{***}	12.7 \pm 2.9 ^{***}	13.1 \pm 2.7 ^{**}	13.2 \pm 1.9 [*]	12.5 \pm 1.6 [*]	12.8 \pm 1.7 ^{**}
		10	15.5 \pm 2.3	10.5 \pm 1.7 ^{***}	10.5 \pm 0.8 ^{***}	11.2 \pm 0.9 ^{***}	11.7 \pm 0.7 ^{**}	11.9 \pm 0.5 ^{**}	12.8 \pm 0.8 ^{**}
	HR	3	452 \pm 23	396 \pm 36 ^{***}	412 \pm 18 ^{**}	412 \pm 23 ^{***}	424 \pm 26 [*]	424 \pm 26 [*]	420 \pm 24 [*]
		10	410 \pm 37	270 \pm 65 ^{***}	287 \pm 53 ^{***}	323 \pm 69 ^{***}	357 \pm 56 ^{**}	367 \pm 58 [*]	387 \pm 58 [*]
CRHR	MAP	3	22.5 \pm 2.1	18.8 \pm 3.5 ^{**}	19.3 \pm 3.5 ^{**}	19.7 \pm 3.5 ^{**}	20.2 \pm 3.2 [*]	21.3 \pm 2.4 [*]	21.5 \pm 2.5 [*]
		10	21.2 \pm 2.0	12.9 \pm 1.6 ^{***}	14.0 \pm 2.7 ^{***}	15.2 \pm 2.9 ^{***}	16.3 \pm 2.8 ^{***}	17.5 \pm 2.5 ^{***}	18.9 \pm 2.0 ^{***}
	HR	3	360 \pm 35	300 \pm 24 ^{***}	312 \pm 33 ^{***}	312 \pm 52 ^{**}	320 \pm 56 ^{**}	324 \pm 48 [*]	340 \pm 35 [*]
		10	396 \pm 65	296 \pm 38 ^{***}	314 \pm 36 ^{***}	322 \pm 31 ^{**}	336 \pm 34 [*]	352 \pm 31 [*]	370 \pm 42 [*]

降压作用机理分析

大鼠毁脊髓后 DAP 为 4.8 ± 0.8 kPa。分别给甲氧明和 B-HT 920 增高 DAP 的量-效曲线和不同剂量 D 对其影响见图 1。甲氧明增高 DAP 的最大值较 B-HT 920 高，且曲线比 B-HT 920 陡，这是大鼠血管平滑肌突触后 α_1 和 α_2 肾上腺素受体介导的升压反应特征⁽³⁾。D 使甲氧明增高 DAP 的量-效曲线平行右移，最大效应压低不明显($p > 0.05$)，但它显著压低 B-HT 920 增高 DAP 的最大效应($p < 0.01$)。

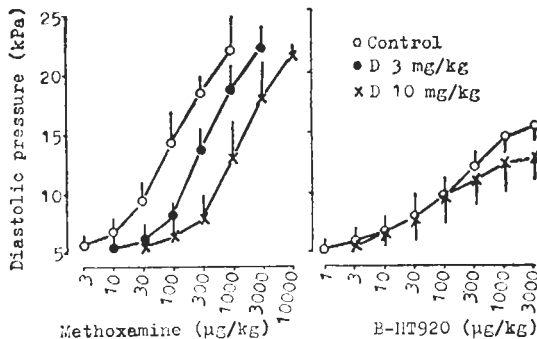


Fig 1. Effects of iv 1-(2,6-dimethylphenoxy)-2-(3,4-dimethoxyphenylethylamino) propane hydrochloride (D) on methoxamine and B-HT 920 induced increase in diastolic pressure of pithed rats. $n = 5-7$. $\bar{x} \pm SD$

D 0.1 0.3, 1 $\mu\text{mol/L}$ 和哌唑嗪 3、10、30 nmol/L 对甲氧明收缩主动脉、门静脉和肛尾肌影响见图 2，两药均使甲氧明的量-效曲线呈剂量依赖性的平行右移，最大反应压低不明显($p > 0.05$)。求得 D 在主动脉、门静脉和肛尾肌上拮抗甲氧明的 pA_2 分别为 7.2, 6.9 和 7.3; 哌唑嗪为 8.7, 8.4 和 8.8。

D 和维拉帕米对高钾(40 mmol/L) 引起的主动脉收缩均有松弛作用，结果见图 3。求得 D 和维拉帕米的 IC_{50} 值分别为 93 和 0.63 $\mu\text{mol/L}$ 。从两药 IC_{50} 比值可知 D 的作用比维拉帕米弱近 150 倍。

在输精管副睾端，甲氧明 100 $\mu\text{mol/L}$ 可使标本迅速出现显著的收缩反应。D 0.1、0.3、1 $\mu\text{mol/L}$ 和哌唑嗪 3、10、30 nmol/L 呈剂量依赖性的抑制甲氧明收缩反应，结果见图 4。

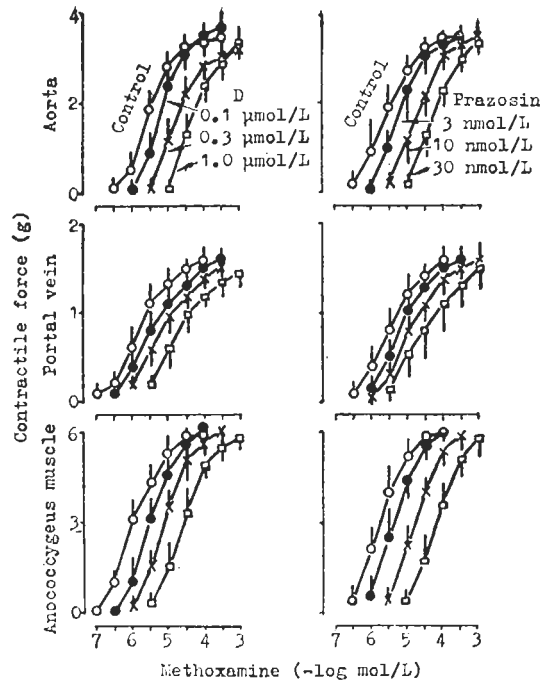


Fig 2. Effects of methoxamine in the absence (○) or presence of D or of prazosin in rabbit aortae, portal veins and rat anococcygeus muscles. $n = 5-7$. $\bar{x} \pm SD$

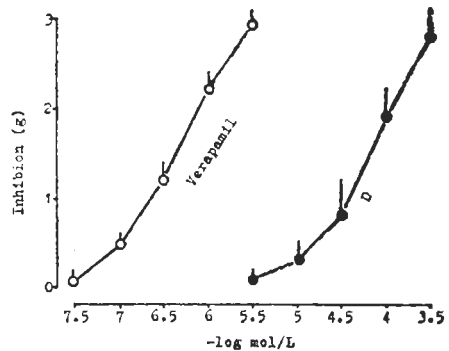


Fig 3. Effects of D and verapamil on KCl-induced (40 mmol/L) contraction of rabbit aortae. $n = 6$. $\bar{x} \pm SD$

在输精管前列腺端，D 30、100 $\mu\text{mol/L}$ 和育亨宾 30、100 nmol/L 对可乐定抑制电刺激标本收缩的量-效曲线影响见图 5。两药使可乐定的量-效曲线平行右移，不压低最大反应。求得 D 和育亨宾拮抗可乐定的 pA_2 分别为 5.1 和 8.0，由此可知 D 的 α_2 肾上腺素受体阻断作

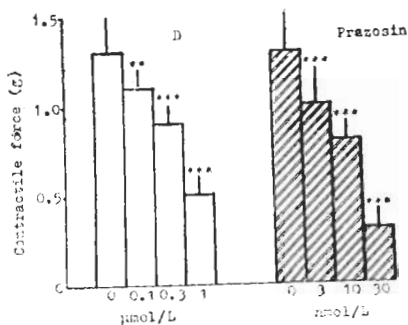


Fig 4. Effects of D and prazosin on the contractile force to methoxamine (100 $\mu\text{mol/L}$) in epididymal portion of rat vas deferens. $n=5$, $\bar{x}\pm\text{SD}$. ** $p<0.05$, *** $p<0.01$ vs control.

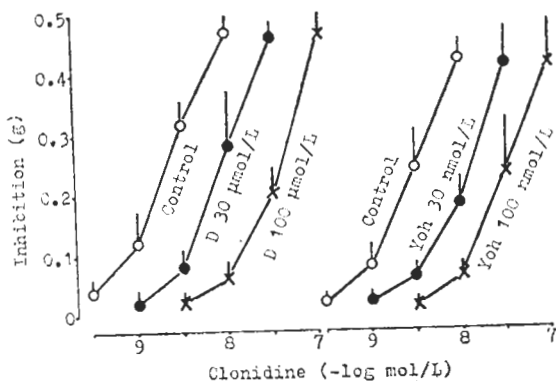


Fig 5. Effects of D and yohimbine (Yoh) on the dose-response curves for clonidine to inhibit electrical stimulation-evoked (3 ms, 1 Hz, 30-60 V) contraction of the prostatic portion of the rat vas deferens. $n=5$. $\bar{x}\pm\text{SD}$

用远弱于育亨宾。

D对兔主动脉和门静脉、大鼠肛尾肌和输精管无直接作用。

讨 论

实验结果表明D对麻醉、清醒正常血压大鼠和清醒肾型高血压大鼠均有迅速而持久的剂量依赖性降压作用，降压同时HR减慢，提示D的降压作用机理与直接扩血管降压药不同，即不是通过直接松弛血管平滑肌而降压。MAP与HR不呈平行恢复，说明HR减慢在降压过程中不起主要作用。

毁脊髓大鼠实验提示D可能具有阻断大鼠血管平滑肌突触后 α_1 肾上腺素受体作用。B-HT 920通过激活大鼠血管平滑肌突触后 α_2 肾上腺素受体升高血压，这种血管收缩反应所需的钙离子依赖细胞外钙内流⁽³⁾，尽管对这一论点有不同意见^(7,8)，许多经典钙拮抗剂如维拉帕米等均能使B-HT 920激活大鼠突触后 α_2 肾上腺素受体的升压反应的量-效曲线非平行右移，显著压低最大效应⁽³⁾。本实验中，D显著压低B-HT 920的升压反应，提示D可能有一定的抗钙作用。兔主动脉、门静脉和大鼠肛尾肌实验进一步提示D有阻断 α_1 肾上腺素受体作用。高钾去极化时，细胞外钙内流引起血管平滑肌收缩⁽⁹⁾，D能松弛这种收缩，支持D可能兼有抗钙作用论点。

大鼠输精管前列腺端实验表明D也有阻断突触前 α_2 肾上腺素受体作用。从同一大鼠的肛尾肌和输精管前列腺端求得的D拮抗甲氧明和可乐定的 pA_2 比值为162，说明D对 α_1 肾上腺素受体的阻断具有较高的选择性，这在D的降压作用中具有重要意义，它使D在降压时较少影响突触前 α_2 肾上腺素受体的抑制递质释放的负反馈功能，从而有效地发挥降压作用和不使心率加快。

致谢 德意志联邦共和国 Thomae 药厂惠赠 B-HT 920。

参 考 文 献

- 1 夏霖、倪沛洲、吉民。“慢心率”(mexiletine)类似物的合成。药学报 1984; 19: 656
- 2 Qian JQ, Thoolen MJMC, van Meel JCA, Timmermans PBMWM, van Zwieten PA. Hypotensive activity of tetrandrine in rats. Investigation into its mode of action. *Pharmacology* 1983; 26: 187
- 3 van Meel JCA, De Jonge A, Timmermans PBMWM, van Zwieten PA. Selectivity of some alpha adrenoceptor agonists for peripheral alpha-1 and alpha-2 adrenoceptors in the normotensive rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1981; 219: 760
- 4 Gillespie JS. The rat anococcygeus muscle

- and its response to nerve stimulation and to some drugs. *Br J Pharmacol* 1972; 45 : 404
- 5 van Rossum JM. Cumulative dose-response curves II. Technique for the making of dose-response curves in isolated organs and the evaluation of drug parameters. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1963; 143 : 299
- 6 Brown CM, McGrath JC, Summers RJ. The effects of α -adrenoceptor agonists and antagonists on responses of transmurally stimulated prostatic and epididymal portions of the isolated vas deferens of the rat. *Br J Pharmacol* 1979; 66 : 553
- 7 Ruffolo RR JR, Morgan EL, Messick K. Possible relationship between receptor reserve and the differential antagonism of α_1 - and α_2 -adrenoceptor-mediated pressor responses by calcium channel antagonists in the pithed rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1984; 230 : 587
- 8 Hamilton CA, Reid JL, Sumner DJ. Acute effects of phenoxybenzamine on α -adrenoceptor responses *in vivo* and *in vitro*: Relation of *in vivo* pressor responses to the number of specific adrenoceptor binding sites. *J Cardiovasc Pharmacol* 1983; 5 : 868
- 9 Meisheri KD, Hwang O, Breemen CV. Evidence for two separate Ca^{2+} pathways in smooth muscle plasmalemma. *J Memb Biol* 1981; 59 : 19

Acta Pharmacologica Sinica 1988 Jan; 9 (1) : 64-68

Hypotensive effect of 1-(2,6-dimethylphenoxy)-2-(3,4-dimethoxyphenylethylamino) propane hydrochloride

NI Xi-Ping, QIAN Jia-Qing, HU Chong-Jia

(Department of Pharmacology, Tongji Medical University, Hankou 430033)

XIA Lin, NI Pei-Zhou, MO Fen-Zhu

(China Pharmaceutical University, Nanjing 210005)

ABSTRACT 1-(2,6-dimethylphenoxy)-2-(3,4-dimethoxyphenylethylamino) propane hydrochloride (D) was synthesized by Nanjing College of Pharmacy according to the structural characteristic of mexiletine.

The influence of D on blood pressure of rats and possible mechanism were studied. D 3, 10 mg/kg iv lowered mean arterial pressure in pentobarbiton-anaesthetized normotensive rats, conscious normotensive rats and conscious renal hypertensive rats. In pithed rats pretreated with D 3, 10 mg/kg shifted log dose-response curve of methoxamine to the right in parallel manner but D 10 mg/kg reduced the maximal response of B-HT 920. In rabbit aorta, portal vein and rat anococcygeus muscle D 0.1, 0.3, 1 $\mu\text{mol/L}$ shifted methoxamine cumulative dose-response curves rightward parallelly with pA_2 values of 7.15, 6.92 and 7.32, respectively. D inhibited the contraction evoked

by KCl 40 mmol/L in rabbit aorta with a IC_{50} value of 93 $\mu\text{mol/L}$. The dose-response curve for clonidine to inhibit electrical stimulation-evoked contraction of the prostatic portion of rat vas deferens was shifted rightward parallelly by D 30, 100 $\mu\text{mol/L}$ with a pA_2 value of 5.1.

These results suggest that D can block α_1 - and α_2 -adrenoceptors. The selective ratio for D to block α_1 -adrenoceptors in anococcygeus muscle and α_2 -adrenoceptors in vas deferens from the same rat (α_1/α_2) was 162. Possibly, D also possesses a calcium antagonistic effect.

KEY WORDS 1-(2,6-dimethylphenoxy)-2-(3,4-dimethoxyphenylethylamino) propane; methoxamine; prazosin; clonidine; yohimbine; thoracic aorta; portal vein; anococcygeus muscles; vas deferens