

## 11种M胆碱药物对离体豚鼠回肠和气管的作用

熊文诚、阎敬初 (军事医学科学院毒物药物研究所, 北京 100850)

**提要** 本文观察了11种M胆碱药物对离体豚鼠气管和回肠的收缩与舒张作用。M拮抗剂4-DAMP对回肠和气管 $pA_2$ 值分别是9.04和6.94; AF-DX 116对回肠和气管 $pA_2$ 值分别是5.9和6.7; 加拉碘铵对回肠和气管 $pA_2$ 值分别是3和5.4; PZ对回肠和气管 $pA_2$ 值分别是6.7和6.93。M激动剂McN-A-343对回肠无、对气管有收缩作用。提示豚鼠气管和回肠M受体可能存在异型性。

**关键词** 气管; 毒蕈碱受体; 回肠; 哌仑西平; 氧化震颤素; 匹鲁卡品; 加拉碘铵

M受体对哌仑西平(pirenzepine, PZ)亲和力不同, 可分为M<sub>1</sub>和M<sub>2</sub>两型<sup>(1)</sup>。外周M受体可进一步分型<sup>(2)</sup>。如心肌和回肠M受体属于不同亚型。为了进一步对外周M受体次亚型(M<sub>2</sub>-subtype)有更明确的了解, 本文比较了11种选择性和非选择性M胆碱能药物对豚鼠气管和回肠的作用。

## 材 料 和 方 法

**实验用药** 溴化乙酰胆碱 (acetylcholine, ACh, 上海试剂三厂), 卡巴胆碱 (carbachol CCh, Sigma), 匹鲁卡品 (pilocarpine, E Merck), 氧化震颤素 (oxotremorine, Sigma), (4-hydroxy-2-butynyl) trimethylammonium chloride-*m*-chlorocarbanilate (McN-A-343, RB Barlow 赠), 4-diphenyl-acetoxy-*N*-methyl piperidine methiodide (4-DAMP, RB Barlow 赠), 硫酸阿托品 (atropine, Carnegie Chemicals), 2,2,2-苯基环戊基羟基乙基醚 (8018, 由本所合成, 系M受体拮抗剂), 哌仑西平 (PZ, R Hammer 赠), 11-[2-diethylamino methyl-1-piperidinyl acetyl]-5, 11-dihydro-6 H-pyrido (2, 3-b)(1, 4)-benzodiazepine-6-one (AF-DX 116, HI Yamamura 赠), 加拉碘铵 gal-lamine triethiodide, Sigma)。药物于实验前溶于 Tyrode 液或 Krebs-Henseleit 液。

**离体豚鼠气管和回肠标本** 豚鼠 272 ± SD 25 g ♀♂ 兼用, 击昏, 放血后取出气管和回肠。将气管剪成螺旋形 (长 2-3 cm) 标本<sup>(3)</sup>, 一端固定于盛有 10 ml、37°C、恒温通氧的 Krebs-Henseleit 液的浴槽内, 另一端与 YL-1 型机械电换能器 (5g, 6 V) 联接, 标本负荷 1 g, 给药前标本稳定 1 h 以上, 其间每 15 min 换液一次。标本张力变化用 LM-6 B 型描笔式记录仪 (成都仪器厂) 记录。

在距回肠末端 5 cm 处取回肠 2-3 cm。标本一端固定于盛有 10 ml、37°C、恒温通氧的 Tyrode 液浴槽内, 另一端与 YL-1 型机械电换能器 (5 g, 6 V) 联接, 标本负荷 1 g, 给药前标本稳定 30 min, 张力变化用 XWT-164 型 (滁州无线电厂) 台式平衡记录仪记录。

**给药** 标本稳定后给 3-4 次 ACh, 回肠标本用 0.5 μmol/L, 气管标本用 0.1 mmol/L, 待收缩反应稳定后, 分别累积给 M 激动剂, 测剂量-效应曲线并按剂量-效应对数作图法求 ED<sub>50</sub>, 然后在给 M 拮抗剂 10 min 后, 再累积

给 CCh 并测 M 拮抗剂存在下 CCh 剂量-效应曲线, 同一拮抗剂用三种不同的浓度, 实验重复 3 次, 根据 Schild 作图法<sup>(4)</sup>求 pA<sub>2</sub> 值。

## 结 果

**M 激动剂对豚鼠回肠和气管的作用** 从表 1 可见 CCh、匹鲁卡品和氧化震颤素对两组织的作用强度相近, McN-A-343 具有明显的选择性, 对回肠无作用, 对气管有明显收缩作用, pD<sub>2</sub> 值是 4.52 (p < 0.01)。ACh 对两组织的作用也有差异, 其对气管和回肠的 pD<sub>2</sub> 值分别是 5.5 和 6.1。纵行比较表 1 中 M 激动剂作用强度, 无倒置现象, 两组织 M 激动剂作用强度顺序皆为: 氧化震颤素 > CCh > ACh > 匹鲁卡品 > McN-A-343。

**M 拮抗剂对豚鼠回肠和气管的作用** 由表 1 可见, 在回肠的 pA<sub>2</sub> 值顺序是: 4-DAMP > 阿托品 ≥ 8018 > PZ > AF-DX 116 > 加拉碘铵, 在气管 pA<sub>2</sub> 值顺序是: 阿托品 ≥ 8018 > 4-DAMP = PZ = AF-DX 116 > 加拉碘铵, 有倒置现象, 但不甚明显。纵行比较 pA<sub>2</sub> 值的显著性差别, 可见 4-DAMP、PZ、AF-DX 116 和加拉碘铵对气管的 pA<sub>2</sub> 值几乎无显著性差

Tab 1. Muscarinic (M) agonist potencies (pD<sub>2</sub>) and antagonist affinity (pA<sub>2</sub>) for trachea and ileum of guinea pig.  $\bar{x} \pm SD$ . \*p > 0.05, \*\*p < 0.05, \*\*\*p < 0.01

	Ileum	Trachea
M-agonist		pD <sub>2</sub>
Oxotremorine	7.12 ± 0.20	6.90 ± 0.45*
Carbachol	6.45 ± 0.15	6.55 ± 0.30*
Acetylcholine	6.10 ± 0.08	5.45 ± 0.12**
Pilocarpine	5.33 ± 0.10	5.10 ± 0.06*
McN-A-343	no effect	4.52 ± 0.22***
M-antagonist		pA <sub>2</sub>
Atropine	8.69 ± 0.04	8.56 ± 0.10*
8018	8.60 ± 0.16	8.20 ± 0.08*
Pirenzepine	6.80 ± 0.27	6.93 ± 0.23*
4-DAMP	9.04 ± 0.11	6.94 ± 0.26***
AF-DX 116	5.90 ± 0.21	6.73 ± 0.24***
Gallamine	3.00	5.40 ± 0.32***

别, 而回肠, 4-DAMP  $pA_2$  值与 AF-DX 116 或 PZ 以及加拉碘铵之间存在显著性差别。因此由表 1 可得如下序列: 回肠, 4-DAMP > PZ > AF-DX 116 > 加拉碘铵; 气管, 4-DAMP = AF-DX 116 = PZ  $\geq$  加拉碘铵, 这明确说明了 M 拮抗剂对上述两组织作用的倒置现象。4-DAMP 对回肠亲和力较高, 其对回肠和气管的  $pA_2$  值分别是 9.04 和 6.94, 而 AF-DX 116 和加拉碘铵对气管有一定选择性, AF-DX 116 对气管和回肠的  $pA_2$  值分别是 6.7 和 5.9, 加拉碘铵对回肠和气管的  $pA_2$  值分别是 <3 和 5.4。8018、阿托品以及 PZ 对回肠和气管的作用几乎无差异。

## 讨 论

本实验研究了 11 种 M 激动剂和拮抗剂对离体豚鼠回肠和气管的作用。从 M 激动剂对上述两组织的  $pD_2$  值来看, McN-A-343 对气管有一定选择性, 推测其选择性差异可能是由于组织贮备受体不同造成, 并非对受体亲和力差异引起<sup>(5)</sup>。ACh 的作用差异可能是由于胆碱酯酶水解速度不同造成。

M 拮抗剂 4-DAMP 和 AF-DX 116 对上述两组织  $pA_2$  值差异以及 M 拮抗剂对两组织作用序列的倒置现象说明了上述部位 M 受体可能存在异型性。4-DAMP 是一种选择性作用于回肠的 M 受体拮抗剂, 本文结果与文献(6)一致。AF-DX 116 是新出现的选择性作用于心肌的 M 受体拮抗剂<sup>(7)</sup>, 对肺也有一定的选择性, 本文结果与文献(8)相吻合。加拉碘铵对回肠和气管的  $pA_2$  值也提示上述部位 M 受体存在异型性, 它是一种对心脏有选择性的非竞争性 M 受体拮抗剂<sup>(9)</sup>。本实验中发现它对气管也有一定选择性, 尚未见报道。阿托品、哌仑西平和 8018 对回肠和气管  $pA_2$  值几乎无差异, 与文献(10)报道一致。这并不能排除外周 M 受体还可进一步分次亚型。

综上所述, 我们的实验结果提示豚鼠气管与回肠平滑肌 M 受体可能存在异型性, 4-

DAMP 是回肠 M 受体的选择性拮抗剂, AF-DX 116 和加拉碘铵则选择性作用于气管 M 受体。气管 M 受体与心肌 M 受体有许多类似之处, 气管是否也象心肌 M 受体存在 M 受体第二结合位点(变构调节位点)<sup>(11)</sup>, 尚待研究。

致谢 实验得到路新强和梅林同志帮助。

## 参 考 文 献

- 1 Hammer R, Berrie CP, Birdsall NJM, Burgen ASV, Hulme EC. Pirenzepine distinguishes between different subclasses of muscarinic receptors. *Nature* 1980; 283 : 90
- 2 Birdsall NJM, Hulme EC. Muscarinic receptor subclasses. *Trends Pharmacol Sci* 1983; 4 : 459
- 3 Constantine JW. The spirally cut tracheal strip preparation. *J Pharm Pharmacol* 1965; 17 : 384
- 4 Arunlakshana O, Schild HO. Some quantitative uses of drug antagonists. *Br J Pharmacol* 1959; 14 : 48
- 5 Eglen RM, Michel AD, Whiting RL. McN-A-343 : a selective agonist at  $M_1$  receptors in terms of potency but not affinity. *Trends Pharmacol Sci* 1986; 7 (suppl) : 91
- 6 Barlow RB, Burston KN, Vis A. Three types of muscarinic receptors. *Br J Pharmacol* 1980; 68 : 141 P
- 7 Giachetti A, Micheletti R, Montagna E. Cardioselective profile of AF-DX 116, a muscarinic  $M_2$  receptor antagonist. *Life Sci* 1986; 38 : 1663
- 8 Bloom JW, Halonen M, Seaver NA, Yamamura HL. Heterogeneity of the  $M_1$  muscarinic receptor subtype between peripheral lung and cerebral cortex demonstrated by the selective antagonist AF-DX 116. *Life Sci* 1987; 41 : 491
- 9 Barlow RB, Berry KJ, Glenton PAM, Nikolaou NM, Soh KS. A comparison of affinity constants for muscarine-sensitive acetylcholine receptors in guinea-pig atrial pacemaker cells at 29°C and in ileum at 29°C and 37°C. *Br J Pharmacol* 1976; 58 : 613
- 10 Eglen RM, Whiting RL. Is the muscarinic receptor present on the vascular endothelium atypical? *Ibid* 1985; 84 (suppl) : 13 p
- 11 Clark AL, Mitchelson F. The inhibitory effect of gallamine on muscarinic receptors. *Ibid* 1976; 58 : 323

## Effects of eleven muscarinic drugs on trachea and ileum of guinea pig *in vitro*

XIONG Wen-Cheng, YAN Jing-Chu

(*Institute of Pharmacology & Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850*)

**ABSTRACT** The effects of eleven muscarinic subtype selective agonists and antagonists were observed on isolated trachea and ileum of guinea pig. The  $pA_2$  values (against CCh) of 4-DAMP and AF-DX 116, both being putative M<sub>2</sub> antagonists, were 9.04 and 5.9 on the ileum, and 6.94 and 6.70 on the trachea, respectively. The  $pA_2$  values (against CCh) of gallamine, a neuromuscular blocker, were 5.40 and  $<3$  on the trachea and ileum, respectively. The  $pA_2$  values

(against CCh) of pirenzepine, a putative M<sub>1</sub> antagonist, on the ileum and trachea were similar, being around 6.80. These results suggest that the muscarinic receptors of trachea and ileum may not be homogeneous.

**KEY WORDS** trachea; muscarinic receptors; ileum; pirenzepine; oxotremorine; pilocarpine; gallamine triethiodide