

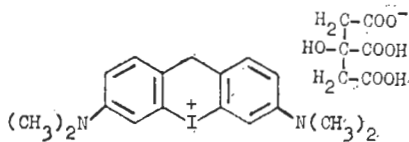
3,6-〔二甲氨基〕-二苯吡碘杂六环枸橼酸盐 (I-65) 降压及对心脏血流动力学的影响

谭敦完、陈俊秀 (中山医科大学药理教研室, 广州 510037)

提要 I-65 显著降低清醒和麻醉动物血压, 不伴反射性心率加快。降压机理为直接扩张外周血管和抑制心肌收缩性。麻醉开胸猫 iv I-65 0.8 mg/kg 后 BP, LVP 和 TPVR 均降低, dp/dt_{max} , $(dp/dt)/CPIP$, V_{max} , TTI, CI, LVWI 均减少, $t-dp/dt_{max}$ 延长, HR, LVEDP 和 CVP 变化不显著。在离体豚鼠心脏 I-65 抑制心脏收缩力明显强于对心率的抑制作用。

关键词 3,6-〔二甲氨基〕-二苯吡碘杂六环 枸橼酸盐 (碘杂环-65 I-65); 血液动力学; 血管阻力; 低血压

3,6-〔二甲氨基〕-二苯吡碘杂六环 枸橼酸盐 (3,6-dimethamidodibenzopyridonium, I-65) 由兰州大学化学系陈淑英和侯自杰 1984 年合成 (未发表资料)。本室发现 I-65 降低血压作用强大, 所以较系统地探讨了其降压机理及对血流动力学的影响。



3,6-Dimethamidodibenzopyridonium citrate (Iodonium-heterocycle-65, I-65)

材 料

I-65 为淡黄色结晶性粉末, 易溶于甲醇和三氯甲烷, 极难溶于丙酮, 乙醚和苯中。mp 175-9°C, 水中溶解度约为 0.2%, 水溶液为澄明淡黄色, 暴露于空气和光线过久, 或遇高浓度 Cl^- , 均变混浊。实验动物为 Sprague-Dawley 大鼠以及本校动物场饲养的杂种猫、豚鼠及小鼠。

方 法 和 结 果

实验动物 ♀♂ 兼用, 均为乌拉坦麻醉, 大

鼠剂量为 1.5 g/kg, ip, sc 各半; 猫为 1.2-1.7 g/kg ip. 各指标给药后的数值为变化峰值, 无特殊说明处血压为收缩压。I-65 为等渗葡萄糖水配成不同浓度溶液。

LD₅₀ 及生物利用度 小鼠 50 只体重 20 ± SD 2 g, 按性别体重匀分为 5 组, 用 Bliss 加权直线回归法计算 LD₅₀, 结果 LD₅₀(ig) = 55 (42-73) mg/kg; LD₅₀(iv) = 30 (28-32) mg/kg. 生物利用度 LD₅₀(iv)/LD₅₀(ig) = 55%. 小鼠给药后观察 1 wk, 大多在给药后 1 h 内死亡, 活动明显减少, 嘴尾发绀, 最后抽搐而死。

降压作用特点

1. I-65 对麻醉大鼠血压、心率、呼吸的影响 大鼠 28 只, 体重 250 ± 30 g, 匀分为 4 个剂量组, 经舌静脉给药, 腹主动脉测血压, I-65 剂量分别为 0.25, 0.5, 1.0, 2.0 mg/kg 时, 血压的“净升、降压面积”⁽²⁾ (取 280 s 为共同降压维持时间计算“净升、降压面积”) 分别为 -0.8 ± 0.5, -6 ± 3, -16 ± 3, -24 ± 7%, 给药剂量与降压面积之间存在着明显的量-效关系。

在生理四道仪上同步描记 6 只大鼠 (300 ± 30 g) 血压、心率及呼吸 iv I-65 剂量 1 mg/kg 血压从 16.3 ± 1.3 下降至 10.5 ± 0.5 kPa (p < 0.01), 血压下降迅速, 1 min 左右达最大效应, 然后逐渐回升 3-5 min 恢复正常。心率给药前后分别为 300 ± 25 和 305 ± 20 beats/min (p > 0.05), 呼吸频率从 85 ± 4 增加到 97 ± 6 times/min (p < 0.05)。提示 I-65 降压时不伴反射性心率加快, 但有呼吸兴奋作用。给 4 只大鼠 (250 ± 30 g) 连续 6 次 iv I-65 剂量 1 mg/kg, 每次间隔 4-5 min 即俟前一次给药血压基本恢复正常后再给下一次药, 未出现快速耐受

性。

2. 口服 I-65 对清醒大鼠血压的影响 用 SY-1 型大鼠血压测定仪无创伤测定 I-65 对生理状况下清醒大鼠左后肢血压的影响, ♂ 大鼠 12 只, 体重 220 ± 30 g, 匀分为 5 和 10 mg/kg 两个剂量组, 实验前禁食 12 h, ig I-65 后 5 min 开始出现降压作用, 10 min 达最大值。小剂量组血压从 18.0 ± 1.4 降至 15.0 ± 1.3 kPa ($p < 0.01$), 0.5 h 左右逐渐恢复正常; 大剂量组血压从 17.0 ± 1.4 降至 12.0 ± 1.1 kPa ($p < 0.01$), 1 h 左右逐渐恢复正常。

降压机理分析

1. 大鼠脑室给药实验 大鼠 6 只, 体重 310 ± 20 g, 首先 iv 0.2% I-65 $60 \mu\text{l}$, 血压从 17.0 ± 1.3 降至 11.0 ± 1.4 kPa ($p < 0.01$), 待血压恢复后脑室给生理盐水 $20 \mu\text{l}$ ⁽²⁾, 血压无变化; 10 min 后再从脑室给 0.2% I-65 $20 \mu\text{l}$, 血压无变化; 实验完毕后脑室注入 $20 \mu\text{l}$ 墨汁, 福尔马林固定取出脑组织证实墨汁全部注入了脑室。结果显示 I-65 无中枢性降压作用。

2. I-65 对毁脑脊髓大鼠血压的影响 大鼠 12 只, 体重 310 ± 30 g 匀分为两组, 常规制备毁脑脊髓大鼠。每组大鼠分别用 0.0001% 的去甲肾上腺素(NE)和 0.1 IU 的垂体后叶素溶液缓慢 iv/gtt, 调节速度使血压维持在毁脑脊髓前的水平。结果 iv I-65 1 mg/kg 使 NE 维持的血压从 18.1 ± 1.1 降至 10.1 ± 0.3 kPa ($p < 0.01$) 垂体后叶素维持的血压从 18.2 ± 0.8 降至 14.1 ± 1.9 kPa ($p < 0.01$) 说明 I-65 对毁脑脊髓大鼠有降压作用, 且降低 NE 维持的血压幅度 $44 \pm 4\%$ 大于垂体后叶素维持的血压幅度 $25 \pm 15\%$, 此差异有高度显著性 ($p < 0.01$)。

3. I-65 对猫后肢血管阻力的影响 猫 5 只, 体重 2.1 ± 0.3 kg, 从颈总动脉引血液经蠕动泵恒速灌注股动脉, 调节蠕动泵的流速, 使灌流量与股动脉需要的流量相适应, 此时灌流侧股动脉压力应与另一侧股动脉血压基本相近作为血管阻力指标。iv I-65 剂量 1 mg/kg, 血压从 17.3 ± 1.7 降至 11.1 ± 0.6 kPa ($p < 0.01$),

后肢血管阻力从 16.2 ± 1.1 降至 12.1 ± 0.8 kPa ($p < 0.01$), 血管阻力下降发生在血压下降 1-3 min 后, 与血液从颈总动脉引出后经蠕动泵灌注至股动脉所需时间相一致, 说明 I-65 随血液循环到达后肢才起降低血管阻力作用。

4. 猫上颈交感神经节-瞬膜实验 猫 5 只, 重 2.1 ± 0.3 kg。在颈部分离交感和迷走神经并切断。iv I-65 剂量 1 mg/kg 血压下降时以方波 (2.5 V, 6 Hz, 2 ms 刺激上颈交感及迷走神经节前纤维, 瞬膜收缩幅度及心率变慢与给药前无差异。iv NE $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 及乙酰胆碱 $2.5 \mu\text{g}/\text{kg}$, 瞬膜收缩反应给 I-65 前后变化无差异。iv 六甲双铵(hexamethonium) 3 mg/kg 为对照, 刺激节前纤维瞬膜无反应, 心率无变化, 刺激交感节后纤维瞬膜收缩反应如常。

5. 苯海拉明对 I-65 降压作用的影响 大鼠 6 只, 体重 300 ± 20 g, iv 苯海拉明 6 mg/kg 取消 iv 磷酸组胺 $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 降压作用。iv 同剂量的苯海拉明前后 iv I-65 剂量 1 mg/kg, 使血压分别从 16.7 ± 1.4 降至 11.3 ± 0.7 kPa 和从 16.2 ± 1.4 降至 11.1 ± 0.7 kPa, 降压幅度分别为 32 ± 5 和 $31 \pm 5\%$ ($p > 0.05$)。

6. 普萘洛尔对 I-65 降压作用的影响 大鼠 6 只, 体重 310 ± 20 g, iv 普萘洛尔 0.5 mg/kg 取消 iv 异丙肾上腺素 $2 \mu\text{g}/\text{kg}$ 对大鼠的降压作用。iv 同剂量的普萘洛尔前后 iv I-65 1 mg/kg 分别使血压从 17.6 ± 1.1 降至 12.8 ± 0.8 kPa 和从 16.1 ± 0.9 降至 12.2 ± 0.7 kPa, 降压程度分别为 28 ± 6 和 $30 \pm 5\%$ ($p > 0.05$)。

7. 阿托品对 I-65 降压作用的影响 大鼠 6 只, 体重 260 ± 20 g, iv 硫酸阿托品 0.25 mg/kg 取消 iv 乙酰胆碱 $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 对大鼠的降压作用。iv 同剂量硫酸阿托品前后 iv I-65 0.5 mg/kg, 使血压分别从 17.9 ± 1.1 降至 13.6 ± 0.7 kPa 和从 17.0 ± 1.1 降至 13.0 ± 0.8 kPa, 降压程度分别为 24 ± 5 和 $23 \pm 5\%$ ($p > 0.05$)。

8. I-65 对大鼠离体子宫肌收缩的影响 大鼠子宫仅含有抑制性 β 肾上腺素受体⁽³⁾, 将子宫标本固定于含有 25 ml, pH 7.2-7.4 洛氏

液浴血中, $36 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 通以 $95\% \text{O}_2 + 5\% \text{CO}_2$, 平衡 30 min, 俟子宫平滑肌收缩幅度和节律稳定后, 依次给予异丙肾上腺素 $0.1 \mu\text{mol/L}$ 和 I-65 $70 \mu\text{mol/L}$, 每次给药待其产生最大效应后用洛氏液洗子宫至恢复正常反应, 然后给普萘洛尔 $10 \mu\text{mol/L}$, 平衡 5 min 再重复以上过程。结果异丙肾上腺素和 I-65 对子宫平滑肌均有抑制作用, 普萘洛尔完全拮抗前者的作用而对后者的作用无影响。预先给 I-65 $10 \mu\text{mol/L}$ 不能拮抗异丙肾上腺素对子宫平滑肌的抑制作用。提示 I-65 既不兴奋也不阻断 β 受体。

9. I-65 对离体豚鼠输精管收缩的影响
豚鼠离体输精管是研究 α 肾上腺素受体的标本⁽⁴⁾, 将输精管固定于含有 15 ml, pH 7.2-7.4 的 Krebs 液浴血中, $36 \pm 0.5^\circ\text{C}$, 通以 $95\% \text{O}_2 + 5\% \text{CO}_2$, 平衡 20-30 min 以输精管自发收缩消失为准。给去甲肾上腺素至输精管收缩达最大效应作为对照, 用 Krebs 液冲洗 4 次, 每次 5 min, 俟输精管张力恢复到给药前水平后, 再分别给酚妥拉明 $10 \mu\text{mol/L}$ 和 I-65 $10 \mu\text{mol/L}$, 平衡 5 min 后重复以上过程。结果酚妥拉明能使去甲肾上腺素的量效曲线向右移动, 而 I-65 对去甲肾上腺素的量效曲线无影响。图 1

I-65 对血流动力学的影响

1. I-65 对猫心脏收缩性、作功耗氧和前

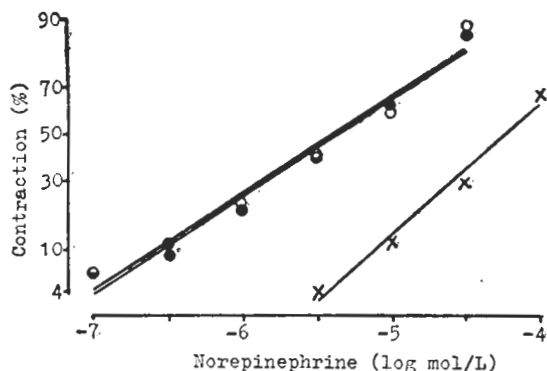


Fig 1. Effects of I-65 and phentolamine on the NE-induced contractions of isolated guinea pig vas deferens. (○) control, (●) I-65 $10 \mu\text{mol/L}$, (×) phentolamine $10 \mu\text{mol/L}$.

后负荷的影响 猫 5 只, 体重 $2.0 \pm 0.2 \text{ kg}$, 开胸后将心包缝合于胸壁, 以 MFV-1200 电磁流量计记录升主动脉流量作为心输出量 (CO); 以 15 cm 长 1.5 mm 直径硬质橡胶管从心尖部插入左心室内接压力换能器输入 AP-601 G 载波放大器记录左室内压 (LVP); 再输入 EQ-600 G 压力处理器求出心室内压变化速率 (dp/dt); 将 LVP 的电讯号输入 AD-601 G 直流放大器放大 10 倍, 描记 LVP 曲线的基部, 记录左心室舒张末期压 (LVEDP); 经外颈静脉插管记录中心静脉压 (CVP); 由心电图 (ECG) 计算心率 (HR)。上述指标均记录于 RM-6000 型八道生理记录仪上, 纸速 100 mm/s。从 dp/dt 曲线测量左心室内压上升速率峰值 (dp/dt_{max}), 零到 dp/dt 峰值时间 ($t-dp/dt_{max}$), 测量共同最高等容收缩压 (CPIP)⁽⁵⁾, 由 dp/dt 和 LVP 比值求得 (Vce) 值⁽⁵⁾, 在等容收缩期内测取数个 Vce 值, 对应心室内压绘制成压力-速度曲线求得心肌收缩成分最大缩短速度 (V_{max})⁽⁶⁾, 分别计算左室射血张力-时间指数 (TTI), 心脏指数 (CI), 心搏指数 (SI), 左室做功指数 (LVWI) 和总外周血管阻力 (TPVR), 结果 iv I-65 0.8 mg/kg 使 dp/dt_{max} , V_{max} 和 $(dp/dt)/CPIP$ 显著下降; $t-dp/dt_{max}$ 显著延长; 说明对心脏收缩性有抑制作用。LVEDP, CVP 和 HR 无显著变化; MBP, LVP, TPVR, CO, CI, LWVI 和 TTI/min 显著降低。以上变化峰值均发生于给药后 1 min 内。见表 1。

2. I-65 对离体豚鼠心脏的影响 豚鼠 Langendorff 心脏, 用 $36 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 氧饱和 pH 7.2-7.4 改良无磷酸盐的 Krebs 液灌流, 灌流压为 8.5 kPa。同步描记冠脉流量, ECG 和心脏收缩幅度, 当 I-65 浓度分别为 $\log -4.7, -4.4, -4.1, \text{ mol/L}$ 时, 心肌收缩幅度分别抑制了 $38 \pm 24, 80 \pm 28, 100\%$, 心率分别抑制了 $7 \pm 8, 18 \pm 15, 29 \pm 23\%$ 对冠脉流量无明显影响。随着 I-65 浓度的增高, 抑制心脏作用越来越强, 对心率的抑制弱于对收缩力的抑制,

Tab 1. Effects of iv 3,6-dimethaminodibenzopyridonium citrate 0.8 mg/kg on hemodynamics in 5 cats ($\bar{x} \pm SD$). * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$

	Before	After	Change (%)
LVP(kPa)	16.4 ± 1.3	13.3 ± 1.2***	-19 ± 3
LVEDP(kPa)	0.96 ± 0.25	0.91 ± 0.25*	-5 ± 11
CVP(Pa)	321 ± 152	293 ± 40*	-8 ± 21
MBP(kPa)	12.8 ± 2.1	9.2 ± 1.2***	-27 ± 7
HR(beats/min)	167 ± 7	175 ± 15*	5 ± 7
CO(ml/min)	166 ± 9	137 ± 24***	-18 ± 6
CI(L·min ⁻¹ ·m ⁻²)	1.21 ± 0.09	0.94 ± 0.11***	-21 ± 9
SI(ml·stroke ⁻¹ ·m ⁻²)	7.2 ± 1.2	5.5 ± 1.0***	-24 ± 4
dp/dt _{max} (kPa/s)	477 ± 66	301 ± 62***	-25 ± 7
V _{max} (ml/s)	3.8 ± 0.3	3.0 ± 0.2***	-21 ± 5
(dp/dt)/CPIP(s ⁻¹)	74 ± 5	55 ± 9***	-26 ± 8
t-dp/dt _{max} (ms)	27 ± 5	39 ± 9***	47 ± 20
TTI _{HR} (kPa·s·min ⁻¹)	260 ± 49	195 ± 45***	-25 ± 9
LVWI(kg·min ⁻¹ ·m ⁻¹)	1.44 ± 0.31	0.79 ± 0.17***	-45 ± 11
TPVR(dyn·s·cm ⁻⁵ × 100)	462 ± 19	407 ± 37**	-11 ± 8

LVP (left ventricular pressure); LVEDP (left ventricular end diastolic pressure); CVP (central venous pressure); MBP (mean blood pressure)HR (heart rate); CO (cardiac output); CI (cardiac index); SI (cardiac stroke index); CPIP (common peak isovolumic pressure); TTI_{HR} (minute tension-time index); LVWI (left ventricular work index); TPVR (total peripheral vascular resistance)

讨 论

大鼠脑室给药说明 I-65 无中枢降压作用; 猫瞬膜实验说明 I-65 不阻断交感神经节; 其它实验说明 I-65 不阻断 α 受体; 也不阻断及兴奋 β 受体; 其降压与植物神经系统及组胺释放无关; 猫后肢阻力及毁脑脊髓大鼠实验结果均提示 I-65 直接扩张血管。

一般认为 dp/dt_{max} 对变力性干预敏感性较大但受前后负荷影响; V_{max}, (dp/dt)/CPIP 对变力性干预的敏感性低而对前后负荷的依赖性小; 我们同时选用了这些指标。I-65 使 dp/dt_{max}, V_{max}, (dp/dt)/CPIP 均下降, t-dp/dt_{max} 延长, 离体豚鼠心脏收缩幅度明显减小均提示 I-65 抑制心肌收缩性。TTI 反映了心肌耗能耗氧情况, I-65 在整体猫使 CO, SO, TTI 降低, 使 LVWI 下降更明显, 这可能是由于后负荷和心肌收缩性同时降低的结果。以上事实说明 I-65 降压原因为直接扩张血管和抑制心肌收缩性。基于此可以解释毁脑脊髓大鼠 I-65 降低去甲肾上腺素维持的血压明显大于垂体后叶素

维持的血压, 毁脑脊髓大鼠的血压仅与心脏的收缩状态和外周血管状态有关, 去甲肾上腺素既增加心肌收缩性又收缩血管, 而垂体后叶素仅使血管阻力增高。I-65 降压除了扩张外周血管, 可能对收缩性增强的心脏抑制更大。

I-65 生物利用度好, 起效迅速, 无快速耐受性, 无反射性心率加快, 显著减少心肌作功耗氧, 对于需要立即控制血压, 心肌缺血和心绞痛的高血压患者尤为有利。I-65 综合了普萘洛尔抑制心肌收缩力, 不加快心率和胍苯哒嗪扩张血管作用, 克服了前者降压初期增加外周阻力降低功率和后者加快心率增加心肌耗氧的缺点, 具两者合用的功效。本文认为 I-65 为一值得深入研究的抗高血压新药。

参 考 文 献

- 1 朱巧贞、陈维洲、丁光生。血压变化的定量比焐——“净升、降压面积百分比”。药学报 1962; 9: 741
- 2 北京医学院基础部针麻原理研究组生理组。中枢神经介质在针刺镇痛中的作用。北京医学院学报 1975; (4): 224

- 3 Levy B, Tozzi S. The adrenergic receptive mechanism of the rat uterus. *J Pharmacol Exp Ther* 1963; 142 : 178
- 4 Cordellini S, Sannomiya P. The vas deferens as a suitable preparation for the study of α -adrenoreceptor molecular mechanisms. *J Pharmacol Methods* 1984; 11 : 97
- 5 Mason DT. Usefulness and limitations of the rate of rise of intraventricular pressure (dp/dt) in the evaluation of myocardial contractility in man. *Am J Cardiol* 1969; 23 : 516
- 6 Mason DT, Spann JF Jr, Zelis R. Quantification of the contractile state of the intact human heart. *Ibid* 1970; 26 : 248

Acta Pharmacologica Sinica 1988 Jan; 9 (1) : 69-73

Antihypertensive and hemodynamic effects of 3,6-dimethamidodibenzopyridonium citrate (I-65)

TAN Den-Xian, CHEN Jun-Xiu

(Department of Pharmacology, Sun Yat-Sen University of Medical Sciences, Guangzhou 510037)

ABSTRACT I-65 is a new compound synthesized in China in 1984. The blood pressure of conscious or anaesthetized rats fell significantly without reflex tachycardia after iv or ig of I-65. The positive relationship was revealed between the hypotensive effect and dosage of I-65. The antihypertensive actions of I-65 were not relative to autonomic nervous system and the release of histamine, which were the results of direct peripheral vascular dilation and the depression of myocardial contraction. The hemodynamic effects of iv I-65 0.8 mg/kg in anaesthetized open-chest cats were noticed: MBP, LVP, TPVR, dp/dt_{max} , V_{max} , $(dp/dt)/CPIP$,

LVWI, TTI. HR were decreased $27 \pm 7\%$ ($p < 0.01$), $19 \pm 3\%$ ($p < 0.01$), $11 \pm 8\%$ ($p < 0.05$), $25 \pm 7\%$ ($p < 0.01$), $21 \pm 5\%$ ($p < 0.01$), $26 \pm 8\%$ ($p < 0.01$), $45 \pm 11\%$ ($p < 0.01$), $25 \pm 9\%$ ($p < 0.01$) respectively; $t-dp/dt_{max}$ was increased $47 \pm 20\%$ ($p < 0.01$); HR, LVEDP, CVP did not change significantly. I-65 inhibited the force of myocardial contraction much stronger than HR in the isolated perfused guinea pig hearts.

KEY WORDS 3,6-dimethamidodibenzopyridonium citrate (I-65); hemodynamics; hypotension; vascular resistance