

“8204”对心血管系统和支气管平滑肌的药理作用

朱志华 杨 萍 唐祖年 曾炎根*

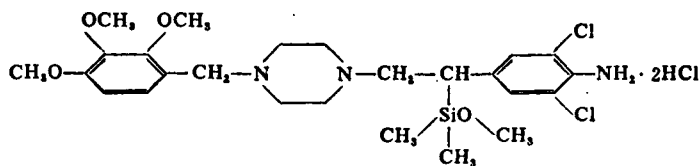
董 娟* 郑莉萍* 王增田*

(桂林医学专科学校, 桂林; *河南省医药工业研究所, 开封)

提要 “8204”是新合成的化合物。动物实验表明, 可使冠脉流量增加, 心肌耗氧量降低, 提高动物常压和低压情况下的缺氧耐力; 对垂体后叶素诱发的缺血性心电图有保护作用, 还能松弛离体豚鼠气管平滑肌, 对抗乙酰胆碱和组胺引起的支气管、支气管平滑肌收缩, 增加豚鼠肺灌流量; 对豚鼠吸入组胺引起的哮喘有明显保护作用。这些结果提示“8204”对治疗心肌缺血和支气管哮喘是有益的。

关键词 1-(2,3,4-三甲氧苄基)-4-(4-氨基-3,5-二氯苯乙基- α -三甲硅氧基)哌嗪二盐酸盐(8204); 冠脉流量; 心肌耗氧量; 哮喘

在治疗心血管疾病时, 常合并应用不同作用方式的药物, 以提高疗效和降低不良反应。河南医工所根据抗心绞痛新药心康宁(trimctazidine)、 β -受体阻滞剂甲磺胺心定(sotalol)和平喘新药喘立平(clenbuterol)的结构特点合成了心喘齐灵, 经动物实验发现能够增加冠脉血流和扩张支气管。为提高其生理活性, 在心喘齐灵的化学结构中引入硅元素, 合成了1-(2,3,4-三甲氧苄基)-4-(4-氨基-3,5-二氯苯乙基- α -三甲硅氧基)哌嗪二盐酸盐(8204)。其结构式如下:



本品为白色粉末, 溶于水, 熔点为 116~120°C, 分子量 577.5。

本文报告了“8204”对心血管系统和支气管平滑肌的作用。

实 验 材 料

药品

1. “8204”由河南医工所合成。临用时用生理盐水或蒸馏水配成所需浓度。2. 异丙肾上腺素注射液 上海第十制药厂生产, 批号 780525。3. 丹参注射液 北京第四制药厂生产, 批号 800909。4. 脑垂体后叶素注射液 上海第十制药厂生产, 批号 810905。

动物 由桂林医学专科学校动物室和河南医工所动物室提供, 雌雄兼用。

方 法 与 结 果

(一) 对心血管系统的作用

1. 对离体兔心冠脉流量的影响 取体重 2 kg 左右的雄性家兔 20 只, 摘取心脏, 按La-

ngendroff 氏法进行试验⁽¹⁾, 在恒温 37°C、恒压 70 cm 水柱下灌注饱和氧洛氏液, 记录每分钟流量、心率和心收缩力。然后换以 $7 \times 10^{-7}g$, $2.8 \times 10^{-6}g$ 的饱和氧“8204”洛氏液灌注, 观察 30 min 的改变。

Tab 1. Effect of “8204” on coronary flow in isolated heart of rabbit

Concentration of “8204”	Coronary blood flow (ml/min) ($\bar{X} \pm SD$)						
	Pre-drug	Post-drug, min					
		1	3	5	10	20	30
$2 \times 10^{-7}g$	16.7 \pm 7.8	22.9 \pm 10*	21.7 \pm 9.8*	17.3 \pm 4.0			
$2.8 \times 10^{-6}g$	11.2 \pm 3.0	22.0 \pm 10.7*	28.5 \pm 6.0*	27.5 \pm 13*	23.0 \pm 10.5*	18.3 \pm 6.5*	14.4 \pm 5.5**

* $P < 0.001$; ** $P < 0.05$

实验结果表明: “8204”可使离体兔心冠脉流量增多, 心率减慢, 作用持续 30 min。对心收缩力无明显影响。

2. 对麻醉开胸狗冠脉流量和心肌氧耗量的影响 狗 7 只, 体重 13.5~15.5 kg, 雄性, 戊巴比妥钠 30 mg/kg 静脉麻醉。冠状窦插管, 分离冠脉左旋支, 以 MF-27 型电磁血流量计测左旋支流量; 从股动脉和冠状窦取血, 分别以 ABL-2 型气体分析仪测血氧, 计算每 min 每 100 g 心肌组织的耗氧量 (ml)。

结果表明: 给“8204”4 mg/kg 后 10 s, 冠脉流量明显增加, 30 S 作用达高峰, 平均增加 44.4 ± 5.6 ml/100 g/min (53.7%), 作用持续 10 min。同时可见心肌氧耗量降低, 当给药 1 min 时降低 41%, 10 min 降低 19.6%。

3. 对家兔离体主动脉条的解痉作用 取家兔胸主动脉置饱和氧 kreb's 液中, 剪成螺旋条状, 长 2~5 cm, 放入浴管 (内盛 kreb's 液 30 ml), 通氧, 恒温 37°C, 稳定 1h 后进行实验。向浴管内加入 25% KCl 0.6 ml, 记录 5 min 的收缩高度冲洗待血管条充分松弛后加入“8204” $10^{-3}g$ 0.3 ml (最终浓度为 $10^{-5}g$), 5 min 后, 加入上述浓度之 KCl, 比较前后两次给 KCl 后血管条的收缩高度。

4 个标本 16 次实验结果表明: “8204”对高浓度 KCl 引起的血管平滑肌痉挛, 有一定的解痉作用, 其收缩高度由 10.8 ± 1.8 mm, 降低到 6.6 ± 2.0 mm, 缓解率为 38.9% ($P < 0.001$)。

4. 对小鼠缺氧耐力的影响 常压耐缺氧实验: 小鼠 50 只, 体重 22~24 g, 雌雄各半, 分为 4 组, 腹腔注射给药。先用异丙肾上腺素 20 mg/kg 促使心肌氧耗量增加, 15 min 后分别给予生理盐水、潘生丁、“8204”, 30 min 后进行实验, 记录各鼠存活时间。

低压耐缺氧实验 小鼠 30 只, 体重 22~24 g, 雌性, 分 3 组, 腹腔注射给药。分别给予生理盐水、丹参注射液、“8204”后 30 min 进行实验。每次从每组各取 1 只小鼠放入密闭玻璃容器中, 迅速抽气使容器内压力达 560 mmHg, 并维持此恒定状态, 记录动物存活时间。

实验结果表明: “8204”可增强小鼠对缺氧的耐力, 延长动物在常压和低压缺氧情况下的存活时间。(表 2、3)

5. 对脑垂体后叶素诱发心肌缺血的保护作用 大鼠 25 只, 体重 150~200 g, 雄性, 以乌拉坦 1 g/kg ip 进行麻醉, 记录 II 导联心电图。iv 脑垂体后叶素 1u/kg, 以 30 s 内 S-T

Tab 2. Effect of "8204" on the tolerance of mice to normobaric hypoxia

DRUG	Dose (mg/kg)	Survival time(min) ($\bar{X} \pm SD$)	Percentage of prolongation
Normal saline	20 ml	13.5 \pm 3.7	
Persantin	100	24.3 \pm 4.7	80*
"8204"	20	22.4 \pm 4.3	66**
"8204"	30	25.6 \pm 5.0	89.6*

** $P < 0.05$; * $P < 0.01$

Tab 3. Effect of "8204" on the tolerance of mice to hypobaric hypoxia

Drug	Dose (mg/kg)	Survival time(min) ($\bar{X} \pm SD$)	Percentage of prolongation
Normal saline	20ml	3.25 \pm 1.53	
Inject <i>Salvia miltiorrhiza</i>	37,5	11.48 \pm 6.48	253*
"8204"	30	6.82 \pm 3.26	109.8**

** $P < 0.05$; * $P < 0.001$

段抬高 0.1 mV 或 2 min 内 T 波降低 50% 或 T 波平坦、倒置为心肌缺血阳性指标。ip "8204" 2 mg/kg, 10 mg/kg, 40 min 后描记心电图, 然后按上述给予脑垂体后叶素, 观察心电图改变。

结果表明对照组 10 只动物给脑垂体后叶素后, 心电图全部阳性。"8204" 10 mg/kg 组 5 只动物心电图全部阴性, 保护率 100% ($P < 0.001$); 2 mg/kg 组 10 只动物中有 1 只心电图阳性, 保护率 90% ($P < 0.01$)。

(二) 松弛支气管平滑肌作用

1. 对离体豚鼠气管平滑肌的作用 取体重 200 g 左右的豚鼠 14 只, 制备气管螺旋条⁽²⁾, 放入 DC-001 型离体器官分析仪的浴管中。浴管内保持溶液 30 ml, 恒温 37°C, 负荷 3 g。给予不同浓度的组胺或 Ach, 记录收缩高度 (mm)。冲洗待完全松弛后, 加入 "8204", 最终含量为 770 ng/ml, 5 min 后, 加入同量组胺或 Ach, 观察 "8204" 对抗组胺、Ach 对气管

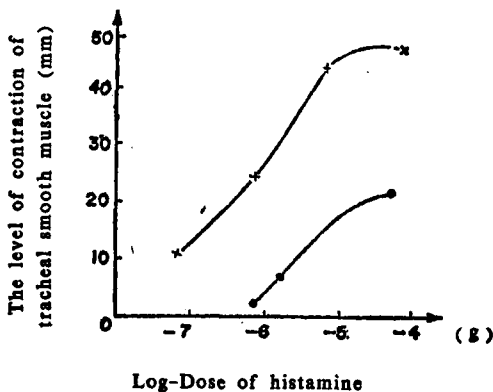


Fig 1. Dose-effect curve of "8204" in antagonizing histamine induced contraction of tracheal smooth muscle of guinea-pig
x—x Histamine; o—o 8204 + Histamine

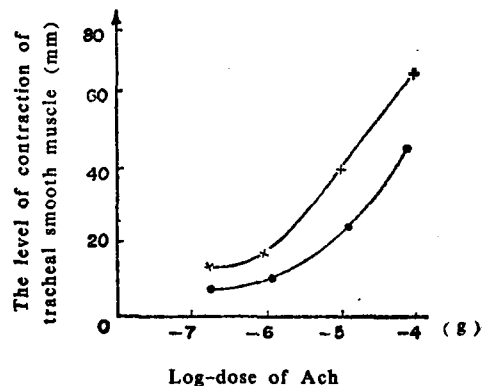


Fig 2. Dose-effect curve of "8204" in antagonizing Ach induced contraction of tracheal smooth muscle of guinea-pig
x—x Ach; o—o 8204 + Ach

平滑肌的收缩作用及其量效关系。

结果表明：“8204”能使组胺或 Ach 的量效曲线右移（图 1,2），表明它有对抗组胺和 Ach 对离体气管平滑肌的收缩作用。

2. 对离体豚鼠肺灌流量的影响 豚鼠体重 500 g 左右，处死后，取其气管和肺脏，生理盐水冲洗，用 38°C 的 Locke 氏液在 30 cm 水柱下灌流，调节流量为 5 ml/min。稳定后记录给药前每 min 流量。向气管插管内注入“8204” 1.25×10^{-3} g 0.1 ml，给药后 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50 和 60 min，记录流量。

结果表明：注入“8204”后 10 min 流量明显增加，30 min 作用达高峰，流量增加 185%， $P < 0.001$ ，作用维持 60 min（图 3）

3. 对豚鼠组胺性哮喘的保护作用 取经筛选合格⁽³⁾、体重 180~250 g 的豚鼠，按 III 级反应（痉挛、翻滚）潜伏期的长短分组，每组 10 只，一组 ip 生理盐水 0.5 ml/100 g，另一组注射“8204”2 mg/kg，40 min 后各取 2 只豚鼠放入喷雾箱内，在 0.8 kg/cm² 恒压下喷雾 0.5% 组胺气雾 15 s，观察豚鼠吸入组胺气雾后出现 III 级反应的潜伏时间，计算延长百分率。结果表明：对照组（n=10）给盐水前后的潜伏期分别为 100.8 ± 14.4 s， 118.6 ± 17.1 s；“8204”组给药前后的潜伏期分别为 104.5 ± 15.5 s， 248 ± 23.5 s，延长 137%，给药前后相比 $P < 0.01$ ，与对照组比较 $P < 0.05$ 。说明“8204”对整体动物组胺喷雾引起的支气管哮喘有明显的保护作用。

（三）毒性试验

小鼠 ip LD_{50} 为 105 ± 9 mg/kg；大鼠每天 PO 20, 40 mg/kg，连续 3 个月，动物食欲、体重及活动情况正常。血象及肝、肾功能正常。心、肝、脾、肺、肾等脏器无明显病理改变。

讨 论

“8204”是一人工合成的新化合物。含有作用于 β 受体和舒张平滑肌的化学基团。本研究观察到它能增加动物冠脉血流量，对抗脑垂体后叶素引起的血管痉挛。麻醉狗静脉注射有快速短暂的降压效应。能明显对抗高浓度氯化钾引起兔离体主动脉条痉挛，松弛气管，对抗组胺或 Ach 引起的支气管平滑肌收缩，对组胺诱发的支气管哮喘有明显的保护作用。说明它可能具有直接松弛血管和支气管平滑肌的作用，但也不排除对 β_2 受体的兴奋作用。

“8204”可减慢心率，降低心肌氧耗量，增强机体对缺氧的耐力。这是否由于阻断 β 受体，尚待进一步研究。

冠心病是老年性常见病，在用 β -肾上腺素能受体阻断药心得安治疗时，有收缩血管和支气管的副反应，故禁用于支气管哮喘患者。但本文研究观察“8204”，发现它有扩张冠脉和支气管作用，又能降低心肌氧耗和抗心肌缺血，因此临床用来治疗冠心病可能有一定意义。

参 考 文 献

1. 苏雅等. 三七绒根提取物 (76017) 对心血管的作用, 药理学报 1979; 14:322.

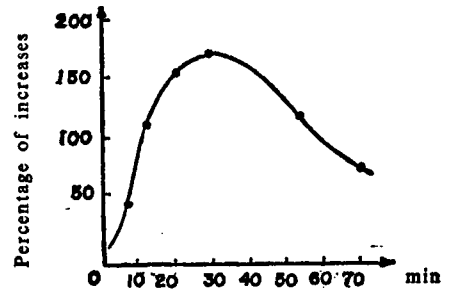


Fig 3. Effect of "8204" on perfusion rate of the isolated lung preparation of guinea-pig (n=10)

2. 卞如濂. 平喘药筛选方法的进展. 药学报 1981; 16:34.

3. 中国医学科学院药物研究所. 中草药有效成分的研究. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 1972:72.

PHARMACOLOGICAL ACTIONS OF "8204" ON CARDIOVASCULAR SYSTEM AND BRONCHIAL SMOOTH MUSCLE

ZHU Zhi-Hua, YANG Ping, TANG Zu-Nian, ZENG Yan-Gen*, DONG Juan*, ZHENG Li-Ping* and WANG Zeng-Tian*

(Guilin Medical School, Guilin. *Henan Institute of Pharmaceutical Industrial Research, Kaifeng)

ABSTRACT "8204" (1-(2,3,4-trimethoxybenzyl)-4-(α -trimethylsilyloxy-2-(4-amino-3',5'-dichlorophenyl) ethyl) piperazine dihydrochloride) was synthesized by Henan Institute of Pharmaceutical Industrial Research. "8204" had been shown to increase coronary flow in isolated rabbit heart. In anesthetized open-chest dogs, intravenous injection of "8204" (4 mg/kg) enhanced coronary venous flow, lowered myocardial O₂ consumption and slowed heart rate.

"8204" was shown to increase the tolerance of mice to hypoxia and prevent rats from pituitrin induced change of ECG. "8204" exhibited relaxing effect on guinea-pig tracheal smooth muscle made to contract by acetylcholine and histamine. It increased the perfusion rate of isolated lung preparation of guinea-pig from 5.7 ± 2.0 to 16.3 ± 5.8 ml/min ($p < 0.001$).

Intraperitoneal injection of "8204" 2 mg/kg showed prominent protective effect against bronchial asthma induced by inhalation of histamine in conscious guinea-pig.

In rats given "8204" 20 mg/kg or 40 mg/kg per day orally for three months, no obvious pathological change in various tissue was found.

It appears that "8204" probably have helpful effects in the treatment of coronary heart disease, and may be an effective antiasthmatic agent.

Key words 1-(2,3,4-Trimethoxybenzyl)-4-[α -trimethylsilyloxy-2-(4-amino-3',5'-dichlorophenyl) ethyl] piperazine dihydrochloride (8204); Coronary blood flow; Myocardial O₂ consumption; Antiasthmatic