

# EMD<sub>56431</sub>对犬冠脉和肠系膜动脉的作用

杨兴海(宜昌 443003 湖北三峡学院医学院药理学)

**摘要** 目的:研究 EMD 对犬冠脉和肠系膜动脉的松弛作用。方法:用 20 和 60mmol/L KCl 激动冠脉(+E, -E),观察 EMD 的松弛效应。同时观察格列本脲对 EMD 松弛冠脉的影响及 EMD 对 KCl 量效曲线的改变。此外,还测定了 EMD 松弛犬肠系膜动脉和冠脉的 EC<sub>50</sub>。结果:0.7 $\mu$ mol/L EMD 对 20mmol/L KCl 去极化冠脉(+E, -E)呈非内皮依赖性松弛,而对 60mmol/L KCl 去极化冠脉无效;格列本脲能有效拮抗 EMD 对冠脉的松弛作用;EMD 使 5~30mmol/L KCl 去极化冠脉量效曲线呈非平行右移,但对 40mmol/L 以上浓度 KCl 去极化冠脉则失去拮抗作用,最大反应(E<sub>max</sub>)不压低。EMD 松弛犬肠系膜动脉和冠脉的 EC<sub>50</sub>(-logc)分别为 6.2 和 6.44。结论:EMD 为非内皮依赖性血管平滑肌松弛剂,对冠脉的松弛作用约为肠系膜动脉的 2 倍。

**关键词** EMD;钾通道开放剂;冠状动脉;肠系膜动脉

## Action of EMD<sub>56421</sub> on isolated canine coronary and mesenteric arteries

Yang Xinghai( Yang XH) ( Department of Pharmacology, Hubei Sanxia Xueyuan Medical College, Yichang 443003)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To investigate the relaxant action of EMD on isolated canine coronary and mesenteric arteries. **METHODS:** 20 and 60mmol/L KCl were used to pre-constricted coronary artery rings with or without endothelium, and relaxant response of EMD was observed. In the presence of glibenclamide, the vasolaxant response to EMD in KCl pre-constricted coronary artery was studied and the change of EMD on the dose-response curves for KCl induced coronary artery constriction was observed. In addition, EC<sub>50</sub> of EMD on coronary and mesenteric arteries was measured. **RESULTS:** In the canine coronary artery rings with or without endothelium, 0.7 $\mu$ mol/L EMD caused significant relaxant response of to pre-constricted coronary artery with 20mmol/L KCl. When coronary artery was pre-constricted with 60mmol/L KCl, relaxant effect of EMD was abolished. In the presence of glibenclamide, the vasolaxant response for EMD in KCl pre-contracted coronary artery was antagonized significantly. EMD shifted the dose response curves for KCl (5~30mmol/L) induced constriction to the right, but it had no antagonized response to higher concentration of KCl ( $\geq$ 40mmol/L) (E<sub>max</sub> was not lowered). EMD produced a markedly concentration dependent reduction of contractile response to phenylephrine or KCl in coronary and mesenteric arteries, their -logEC<sub>50</sub> values were 6.20 and 6.44 respectively. **CONCLUSION:** EMD is a non-endothelium dependent preparation for vascular smooth muscles relaxation, the relaxing action of EMD on mesenteric artery is two times that of coronary artery.

**KEY WORDS** EMD, potassium channel openers, canine coronary artery, mesenteric artery

EMD<sub>56431</sub> (EMD) 为新的一类钾通道开放剂,对高血压等心血管疾病具有较好效果,它通过激活血管平滑肌的 I<sub>k</sub>(ATP) 而发挥降压作用<sup>[1]</sup>。本实验主要研究 EMD 对犬冠脉及肠系膜动脉的作用。

## 1 材料与方法

### 1.1 药品

EMD(同济医科大学姚伟星教授提供);格列本脲(glibenclamide, GLA, Sigma 产品);苯福林(phenylephrine, PPR, 上海第十制药厂)。

### 1.2 动物

健康杂种犬,体重 8.9 $\pm$ 1.5kg,♀♂兼用。

## 1.3 方法

1.3.1 EMD 对 KCl 致犬冠脉环收缩的影响 新鲜犬心在通 O<sub>2</sub> 的 K-H 液中分离冠脉左旋支,按文献<sup>[2]</sup>方法去内皮(-E),并剪成约 4mm 长的冠脉环,将其悬吊于含 10ml K-H 溶液浴槽中,溶液成分按 mmol/L 计:NaCl 118, KCl 4.7, CaCl<sub>2</sub> 2.5, MgSO<sub>4</sub> 1.2, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.18, NaHCO<sub>3</sub> 25, 葡萄糖 5.55。连续通入 95% O<sub>2</sub> + 5% CO<sub>2</sub> 的混合气体 37 $\pm$ 0.5 $^{\circ}$ C, pH 7.2~7.4, 标本负荷 2g, 平衡 2h, 通过肌力传感器(JH-2A) 将标本张力记录于

YE W-3066 型二笔台式平衡记录仪,稳定 15 min 后开始实验,将去内皮(-E)和未去内皮(+E)的冠脉环分成对照组与 EMD 组,分别用 20 和 60 mmol/L KCl 激动冠脉以引起收缩,当冠脉收缩达峰值时,实验组加入 EMD,对照组加入等量生理盐水(NS),以 KCl 致冠脉收缩的最大值为 100%,观察 30 min 内 EMD 松弛冠脉的作用强度,并计算血管松弛百分率( $\chi^2$ 校正法检验)。

**1.3.2 GLA 对 EMD 松弛冠脉环的影响 方法及条件** 同上,俟标本稳定 15 min 后,先用 20 mmol/L KCl 激动冠脉,当收缩达峰值时一次性加入 GLA 1.0  $\mu$ mol/L,6 min 后加入 EMD,观察其效应变化,对照组加入等量 NS 后观察变化。

**1.3.3 EMD 对犬冠脉环 KCl 量效曲线的影响 方法及条件** 同 1.3.1,冠脉平衡 2 h 后,加入递增浓度的 KCl (5 ~ 80 mmol/L),以给药前 KCl 量效曲线为对照,分别制作给不同浓度的 EMD 后 KCl 的量效曲线。

**1.3.4 EMD 对不同激动剂致犬肠系膜动脉及冠脉收缩的松弛作用** 取新鲜犬肠系膜,在通 O<sub>2</sub> 的 K-H 液中分离肠系膜动脉,并用低钙(0.5 mmol/L) K-H 液进行实验,负荷 1 g,冠脉环标本制作方法及条件同 1.3.1,标本平衡后,肠系膜动脉加入 PPR 10  $\mu$ mol/L,冠脉加入 20 mmol/L KCl 激动标本,俟收缩达坪值时,两种标本分别累加递增浓度的 EMD(0.01, 0.1, 0.3, 1.0 和 3.0  $\mu$ mol/L),加药间隔 7 min,以 PPR 致肠系膜动脉收缩和 KCl 致冠脉收缩的最大值为 100%,计算用不同浓度的 EMD 后致标本松弛的%,分别求出各自的 EC<sub>50</sub>。

## 2 结果

### 2.1 EMD 对 KCl 致犬冠脉环收缩的影响

20 和 60 mmol/L KCl 迅速引起犬冠脉(+E, -E)收缩,对照组在收缩达峰值后加入 NS,可见 30 min 内收缩始终处于坪值状态。无论冠脉有无内皮存在,0.7  $\mu$ mol/L EMD 对 20 mmol/L KCl 所致冠脉收缩可迅速引起松弛,但对 60 mmol/L KCl 致冠脉收缩无效,见表 1。

### 2.2 GLA 对 EMD 致犬冠脉环松弛的影响

用 20 mmol/L KCl 激动冠脉致收缩达坪值后,一次性加入 GLA 1.0  $\mu$ mol/L,未见曲线发生变化,6 min 后加入 0.7  $\mu$ mol/L EMD,可见 30 min 内 EMD 仅使冠脉松弛 15.3%  $\pm$  3.4% ( $n=6$ ),而加入等量 NS 后再加 EMD 则冠脉松弛达 97.4%  $\pm$  4.3% ( $n=5$ )。

### 2.3 EMD 对犬冠脉环 KCl 量效曲线的影响

其中 0.3  $\mu$ mol/L EMD 对 10, 20 mmol/L KCl 可完全拮抗,对 30 mmol/L KCl 仅部分拮抗,当 KCl 浓度升至 40 mmol/L 及其以上浓度时,则 EMD 完全失去拮抗作用,最大反应(E<sub>max</sub>)不压低。

表 1 0.7  $\mu$ mol/L EMD 对 KCl 致犬冠脉环收缩的影响/ $\bar{x} \pm s, n=5$

组别	K <sup>+</sup> /mmol·L <sup>-1</sup>	内皮	收缩力/g		松弛强度 /%
			给药前	给药后	
NS	20	+E	1.52 $\pm$ 0.3	1.52 $\pm$ 0.3	0
	20	-E	1.76 $\pm$ 0.4	1.76 $\pm$ 0.4	0
EMD	20	+E	1.53 $\pm$ 0.5	0.05 $\pm$ 0.02	97.4 $\pm$ 3.7*
	20	-E	1.87 $\pm$ 0.5	0.05 $\pm$ 0.03	97.4 $\pm$ 5.8*
NS	60	+E	2.3 $\pm$ 0.4	2.3 $\pm$ 0.4	0
	60	-E	2.1 $\pm$ 0.3	2.1 $\pm$ 0.3	0
EMD	60	+E	2.5 $\pm$ 0.6	2.5 $\pm$ 0.6	0
	60	-E	2.3 $\pm$ 0.5	2.3 $\pm$ 0.5	0

注:与对照组比较,\* $P < 0.01$

### 2.4 EMD 对不同激动剂致犬肠系膜动脉及冠脉环收缩的松弛作用

EMD 对 PPR 和 KCl 引起的犬肠系膜动脉和冠脉的收缩呈剂量依赖性松弛,其中 EMD 对 PPR 致肠系膜动脉收缩的 EC<sub>50</sub>(-log c) 为 6.2,对 KCl 致冠脉收缩的 EC<sub>50</sub> 为 6.44,对冠脉的松弛作用约为肠系膜动脉的 2 倍。

## 3 讨论

EMD 对高钾去极化和 PPR 激动  $\alpha$  受体所引起的血管收缩均表现出非内皮依赖性松弛,其作用机理系通过开放 K<sup>+</sup> 通道,促进 K<sup>+</sup> 外流,致胞膜超极化,从而阻止 Ca<sup>2+</sup> 通过 PDC 钙通道(电压依赖性钙通道)进入胞内,导致血管扩张<sup>[3]</sup>。因此,钾通道开放剂易受胞外钾浓度([K<sub>o</sub>])的影响,当[K<sub>o</sub>]浓度较低时,胞内外 K<sup>+</sup> 浓差大,膜电位大,胞膜超极化。当[K<sub>o</sub>]浓度逐渐升高时,胞内外 K<sup>+</sup> 浓差逐渐变小,膜电位小,胞膜去极化,此时膜电位(E<sub>m</sub>)接近钾的平衡电位(E<sub>k</sub>)。因此,当[K<sub>o</sub>]浓度增至 40 mmol/L 以上时,EMD 松弛血管作用完全取消<sup>[4]</sup>,实验中得到了证实。

EMD 为苯并吡喃类钾通道开放剂,它的血管松弛作用可被选择性 K<sub>(ATP)</sub> 通道阻滞剂 GLA 所拮抗。

## 参考文献

- 1 宋振玉,刘耕陶.当代药理学.第 4 版.北京:北京医科大学,中国协和医科大学联合出版社出版,1994:247.
- 2 李欣,程岚,等.莱马卡林与吡那地尔对动物血管平滑肌的影响.同济医科大学学报,1993,22(5):328.
- 3 Anderson KE. Clinical pharmacology of potassium channel openers. Pharmacol Toxicol, 1992, 70: 244.
- 4 Quast U. The K<sup>+</sup> channel openers relax smooth muscle by opening K<sup>+</sup> channels?. Trends Pharmacol Sci, 1993, 14(9): 332.

收稿日期:1998-02-24