

六种肾上腺素能 β 受体阻滞剂对 β_1 和 β_2 受体阻滞作用的比较

茅玉康 杨藻宸 (上海第一医学院基础部药理教研组, 上海)

提要 本实验采用兔离体右心房和豚鼠离体气管条, 以异丙肾上腺素 (ISO) 为 β 受体激动剂, 分别测定心得安、心得宁、心得静、心得舒、心得平、氨酰心安拮抗 ISO 的 pA_2 值, 比较它们的阻滞效应和对心脏选择性作用。在兔离体心房, 它们拮抗 ISO 正性心率作用的 pA_2 值分别为: 8.67, 7.22, 8.79, 8.22, 8.28 和 7.48; 在豚鼠离体气管条, 它们拮抗 ISO 舒张气管平滑肌作用的 pA_2 值分别为: 8.76, 6.33, 9.14, 8.33, 8.44 和 5.49。心得安、心得静、心得舒、心得平显示对心脏 β_1 受体没有选择性阻滞作用。心得宁、氨酰心安显示对心脏 β_1 受体有选择性阻滞作用, 而且氨酰心安对 β_1 受体有更高的选择性。这一结果还进一步证实了 β_1 、 β_2 受体的分类。

关键词 心得安; 心得宁; 心得静; 心得平; 心得舒; 氨酰心安; β_1 和 β_2 受体; pA_2

1967年Furchgott⁽¹⁾提出 β 受体可分为 β_1 和 β_2 受体。促使心脏兴奋、脂肪分解的为 β_1 受体; 引起血管和气管平滑肌舒张的为 β_2 受体。1968年Dunlop等⁽²⁾发现心得宁对心脏 β_1 受体有选择性的阻滞效应, 从而支持了 β_1 和 β_2 受体的分类。

由于 β 受体阻滞剂具有诱发哮喘发作等副作用, 近年来国内外为了寻找疗效高、副作用

1979年11月5日收稿 1980年2月4日修回
本文曾于1979年11月在中国药学会第四届全国药理学学术会上报告。

少,对心脏有更高选择性的 β 受体阻滞剂,进行了不少研究,但是平行比较多种药物的报道尚不多。本实验利用自发搏动的兔离体右心房和豚鼠离体气管条,以ISO的正性心率和对气管平滑肌的舒张作用为指标,测定心得安、心得宁、心得静(pindolol)、心得平(oxprenolol)、心得舒(alprenolol)和氨酰心安(atenolol)等拮抗ISO的 pA_2 值,比较6药对 β_1 、 β_2 受体的阻滞效应,冀能肯定其中对心脏 β_1 受体选择性较高的药物。

方法和材料

兔离体右心房 家兔,雌雄均用,体重1.5-2.2kg。根据Bristow⁽³⁾的方法,取出心脏,置于Krebs-Henseleit营养液中,在右心房底部(即房室交界处)二端各系一根线,固定于通气钩上。再在心房游离缘系一根线,通过杠杆与张力换能器连接。静止张力1g。通过记录仪记录右心房的自发收缩频率。37℃水浴恒温,通以95%O₂和5%CO₂的混合气。

先将标本在营养液中稳定1小时,并用营养液反复冲洗5次,然后分别给予递增浓度的ISO,每次观察给药后1.5分钟时的反应,每间隔2-3分钟再给药一次,直至其正性心率达到最大效应,以此心率为100%,计算ISO各浓度的最大反应%。得到累积剂量-效应%曲线作为对照,接着再用低浓度 β 受体阻滞剂的营养液冲洗5次,1小时后再测ISO的累积剂量-效应%曲线。按同法再依次测定用该药2个较高浓度后的ISO效应%曲线(图1)。每一标本仅用一种阻滞剂。预初实验表明,不用 β 受体阻滞剂,采用上述操作,每间隔1小时分别测得的4次ISO累积剂量-效应%曲线基本重叠,这与Bristow⁽³⁾报道相一致。

离体豚鼠气管条 豚鼠,雌雄均用,体重250-500g,按Buckner⁽⁴⁾的方法,将离体气管以3-4个软骨环的宽度螺旋剪开,制成离体气管条,置于Krebs-Ringer-NaHCO₃缓冲液⁽⁵⁾中,将其一端固定,另一端与张力换能器

连接。静止张力5g。通过记录仪记录其张力变化。32℃水浴恒温,通以95%O₂和5%CO₂的混合气。

先将标本在水浴中稳定1小时,前半小时用缓冲液反复冲洗5次。然后加入 $10^{-8}M$ 磷酸组胺,10分钟后气管条收缩趋于稳定水平,即加ISO,浓度逐次增加,每次给药后观察10分钟,直至气管平滑肌舒张达最大反应,以此幅度为100%,计算每次给ISO后的最大反应%。再在半小时内用缓冲液反复冲洗5次,半小时后加入一种浓度的 β 受体阻滞剂,再测定ISO累积剂量-最大效应%曲线。如此,在每一标本重复4次,第一次为未用 β 受体阻滞剂时的ISO累积剂量-效应%曲线作为对照,后3次为用不同浓度 β 受体阻滞剂后ISO累积剂量-效应%曲线(图3)。每一标本仅试一种 β 受体阻滞剂。

pA_2 值的测定 一个单纯的竞争性拮抗剂符合公式: $\log(x-1) = \log K_2 - n pA_x^{(6)}$, x 为用拮抗剂前后产生同样反应所需激动剂的剂量比例; K_2 为拮抗剂对受体的亲和力常数; pA_x 为使某激动剂浓度提高 x 倍而效应仍达到在原水平所需拮抗剂的 $-\log M$, n 是 $\log(x-1)$ 对 pA_x 作图时的斜率。根据这一关系作图时,截于 pA_x 轴的一点即为 pA_2 (图2)。单纯的竞争性拮抗剂的斜率应等于-1, $pA_2 = \log K_2$ 。 pA_2 值越大,阻断效应也越大。因此,可根据每药的 pA_2 值比较其 β 受体阻断效应。

药物 心得安、心得宁、心得舒、氨酰心安(上海第二制药厂赠),心得静(北京大学制药厂赠),心得平(北京医药工业研究院赠)。

结果

本实验结果表明所试6药对ISO都具有竞争性拮抗作用。图1显示在应用这6药的ISO正性心率作用的剂量-效应曲线平行右移。根据图1的50%反应时,用药前、后ISO浓度比例 x ,将 $\log(x-1)$ 对 $-\log[B]$ (B 为 β 受体阻滞剂的 M)作图2(心得平、心得舒、心得

静在图上的直线与心得安接近，故未画出)。求出其 pA_2 值，并算出回归斜率。6药在兔离体右心房拮抗 ISO 正性心率的 pA_2 值列于表 1，阻断效应依次为：心得静、心得安、心得平、心得舒、氨酰心安、心得宁。

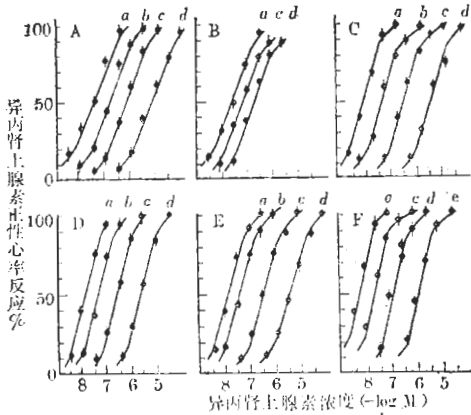


图 1 心得安(A)，心得宁(B)，心得静(C)，心得平(D)，心得舒(E)，氨酰心安(F)拮抗 ISO 正性心率的剂量-效应曲线。每一点为 5 只兔心房实验的 $\bar{x} \pm SE$ ，曲线 a 为对照，b 为 10^{-8} ，c 为 10^{-7} ，d 为 10^{-6} ，e 为 $10^{-5}M \beta$ 受体阻滞剂的浓度

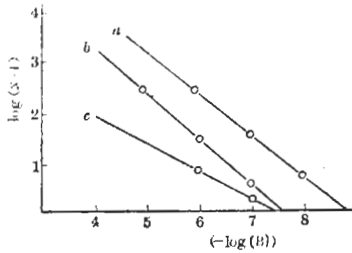


图 2 兔右心房 $\log(x-1)$ 对 $-\log[B]$ 关系图。
a: 心得安 pA_2 8.67, 斜率 -0.88; b: 氨酰心安 pA_2 7.48, 斜率 -0.96; c: 心得宁 pA_2 7.22, 斜率 -0.61

在离体豚鼠气管条，用 β 受体阻滞剂后，ISO 舒张气管平滑肌的剂量-效应%曲线也平行右移(图 3)。根据图 3，求出用药前、后 ISO 的浓度比例 x ，作图 4 (心得平、心得舒、心得静在图 4 上的直线与心得安接近，故未同时画出)。并求出 pA_2 值和回归斜率。6 药在豚鼠离体气管的阻断效应依次为：心得静、心得安、心得平、心得舒、心得宁、氨酰心安。

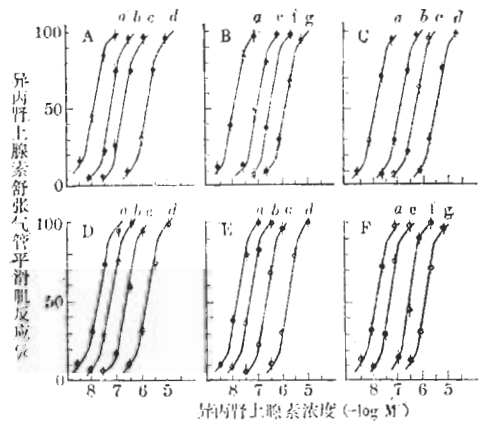


图 3 心得安(A)，心得宁(B)，心得静(C)，心得平(D)，心得舒(E)，氨酰心安(F)拮抗 ISO 舒张气管平滑肌剂量-效应曲线。每一点为 6 只豚鼠实验的 $\bar{x} \pm SE$ ，曲线 a 为对照，b 为 10^{-8} ，c 为 10^{-7} ，d 为 10^{-6} ，e 为 10^{-5} ，f 为 10^{-4} ，g 为 $10^{-3}M \beta$ 受体阻滞剂的浓度

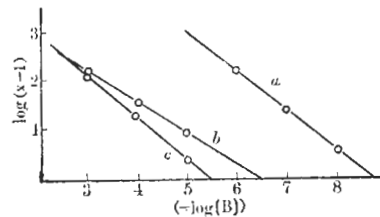


图 4 豚鼠气管 $\log(x-1)$ 对 $-\log[B]$ 关系图。
a: 心得安 pA_2 8.76, 斜率 -0.79; b: 心得宁 pA_2 6.33, 斜率 -0.65; c: 氨酰心安 pA_2 5.49, 斜率 -0.83

从表 1 可看出，心得静、心得安、心得平、心得舒对离体豚鼠气管的 pA_2 值较对兔离体右心房的 pA_2 值略大，但最大不超过 0.35 log 单位。心得宁和氨酰心安对心房的 pA_2 值比气管的 pA_2 值分别大 0.89 和 1.99 log 单位，即对心房的作用分别为对气管的作用的 7.8 和 100 倍左右。氨酰心安在心房的 pA_2 值比心得宁在心房的 pA_2 值大 0.26 log 单位 ($P < 0.01$)，故氨酰心安在心房的阻断效应约为心得宁的 1.8 倍。因而可以认为，心得宁和氨酰心安对心脏 β_1 受体有选择性阻断作用，氨酰心安对 β_1 受体的选择性阻断作用更强，且阻断效应比心得宁显著。

表 1 肾上腺素能 β 受体阻滞剂 pA_2 值的比较

药 物	组 织	文 献 记 载								本 文 $pA_2 \pm SE$	心脏选择性指数 [$pA_2(\beta_1)$ - $pA_2(\beta_2)$]	
		(7)	(8)	(9)	(10)	(5)	兔(3)	(4)	兔(11)			
心得安 (propranolol)	心房	8.32	8.35	8.02	7.88	8.51*	8.80			8.38	8.67 \pm 0.09 8.76 \pm 0.05	-0.09
	气管	8.46	8.17	8.02	8.10	8.25	8.80					
心得宁 (practolol)	心房	6.49	7.09			6.50*	6.91	6.43			7.22 \pm 0.08 6.33 \pm 0.12	0.89
	气管	4.26	6.18			4.87	5.98	5.54				
心得平 (oxprenolol)	心房										8.28 \pm 0.04 8.44 \pm 0.06	-0.16
	气管											
心得舒 (alprenolol)	心房										8.22 \pm 0.05 8.33 \pm 0.05	-0.11
	气管							(-)9.40 (+)7.90 (-)9.63 (+)8.28				
心得静 (pindolol)	心房			8.64		8.67*					8.79 \pm 0.04 9.14 \pm 0.10	-0.35
	气管			8.81		8.83						
氨酰心安 (atenolol)	心房					7.21*				7.46	7.48 \pm 0.02 5.49 \pm 0.01	1.99
	气管					5.57						

注：除注明兔外，其余动物均为豚鼠。

* 实验中指标为正性肌力，其余均为正性心率。

(-)为左旋化合物，(+)为右旋化合物。

讨 论

在本实验中，6种 β 受体阻滞剂都可使ISO的剂量-效应曲线平行右移；在所使用的剂量范围内，当加大ISO剂量时仍可达到最大效应。用 $\log(x-1)$ 对 $-\log[B]$ 作图时，除心得宁外其斜率都接近-1。因此，认为它们都具有竞争性拮抗作用。

表1列举本实验测得的 pA_2 值和其他一些文献报道的 pA_2 值的比较。文献中大多采用豚鼠心房，本文用兔心房，但实验结果相近。因此，就本实验而言，二种动物之间的差异不大。

从表1可见，在离体兔右心房，心得静的 pA_2 和心得安的 pA_2 值约相差0.12 log单位，在豚鼠离体气管条，其 pA_2 约相差0.38 log单位，如以心得安的效应为1，心得静的效应约为1.3(心房)和2.4(气管)，故心得静的效应约为心得安的1.3倍。心得平和心得舒的离体

实验报道较少，本实验表明这两药的 β 受体阻断效应非常接近，但心得平似略强一些。与心得安相比，依上法计算，如以心得安的效应为1，心得平对 β_1 受体的效应约为0.41；对 β 受体的效应约为0.48。心得舒对 β_1 受体的效应为0.35；对 β_2 受体的效应为0.37。这与Hendrika⁽¹²⁾报道的整体动物实验结果相似。

心得安、心得静、心得平、心得舒对心房和气管的 pA_2 值比较接近，其差最大也不超0.35 log单位，所以它们对心脏 β_1 受体的选择性较差，其对气管 β_2 受体的阻断效应且比心脏 β_1 受体的阻断效应略强。Singh⁽¹¹⁾报道心得平对 β_1 、 β_2 受体的阻断作用似与上述结果相符合。心得宁和氨酰心安对兔心房 β_1 受体的阻断效应比上述4药弱，但对 β_1 受体的选择性较高，这与Dunlop⁽²⁾和Barrett⁽⁷⁾的报道相一致。且氨酰心安对 β_1 受体的阻断效应比心得宁强。这一结果还表明，心房和气管的 β 受体是不同的，它们分别属于 β_1 和 β_2 受体。

虽然心得宁具有心脏选择性阻断效应,但长期应用可引起眼-粘膜-皮肤综合症等严重副作用,有些国家已停产。氨酰心安在动物实验提示无内在拟交感活性,具有选择性心脏 β_1 受体阻断效应,对气管张力和呼吸道阻力没有显著影响⁽¹³⁾, 临床试验也指出它不拮抗 ISO 舒张支气管平滑肌的作用⁽¹⁴⁾。目前正试用于高血压和心绞痛的治疗⁽¹⁵⁾, 有可能成为心得宁的代替品。但须指出,与心得宁相似,其选择作用是相对的,对支气管哮喘患者仍应慎用。

致谢 本文统计部分由徐端正同志参加意见。

参 考 文 献

- 1 Furchgott RF, *Ann NY Acad Sci* 1967 Feb 10; 139 (3):533
- 2 Dunlop D, Shanks RG, *Br J Pharmacol* 1968 Jan; 32(1): 201
- 3 Bristow M, Sherrod TR, Green RD, *J Pharmacol Exp Ther* 1970 Jan;171 (1): 52
- 4 Buckner CK, Patil PN, *J Pharmacol Exp*

- Ther* 1971 Mar; 176 (3): 634
- 5 Harms HH, *J Pharmacol Exp Ther* 1976 Nov; 199 (2): 329
- 6 Arunlakshana O, Schild HO, *Br J Pharmacol* 1959 Mar; 14 (1): 48
- 7 Barrett AM, Carter J, Fitzgerald JD, Hull R, LeCount D, *Br J Pharmacol* 1973 Jun; 48 (2): 340
- 8 Baird JRC, Jennie L, *J Pharm Pharmacol* 1972 Nov; 24 (11): 880
- 9 Moore GE, O'Donnell SR, *J Pharm Pharmacol* 1970 Mar; 22 (3): 180
- 10 Hoefle ML, Hastings SG, Meyer RF, Corey RM, Holmes A, Stratton CD, *J Med Chem* 1975 Feb; 18 (2): 148
- 11 Singh BN, Nisber HD, Harris EA, Whitlock RML, *Eur J Pharmacol* 1975 Nov;34 (1): 75
- 12 Hendrika J, Wall B, *NZ Med J* 1968 Mar; 67 (429): 291
- 13 Harms HH, Albert SJG, *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1978 Jan/Feb; 5 (1): 53
- 14 Benson MK, Berill WT, Gruickshank JM, Sterling GS, *Br J Clin Pharmacol* 1978 May; 5 (5): 515
- 15 Heel RC, Brogden RN, Speigh TM, Avery GS, *Drugs* 1979 Jun; 17 (6): 425

Acta Pharmacologica Sinica 1980 Sep; 1 (1):7—12

COMPARISON OF POTENCIES OF SIX BETA-ADRENOCEPTIVE BLOCKING DRUGS IN ISOLATED RABBIT ATRIUM AND GUINEA-PIG TRACHEA

MAO Yu-kang, YANG Zao-chen

(Department of Pharmacology, Faculty of Basic Medical Sciences, Shanghai First Medical College, Shanghai)

ABSTRACT The pA_2 values of propranolol, practolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol and atenolol were determined on isolated rabbit atrium and guinea-pig trachea preparations utilizing isoprenaline as a beta-receptor agonist. The cumulative dose-response curves of isoprenaline were shifted to the right by all the 6 drugs. When the dose ratios $\log(x-1)$ were plotted

against negative log molar values of the given β -blockers, the regression slopes, with the exception of practolol, approximated to the theoretical ones, comparable to the characteristics of competitive antagonism. In the isolated rabbit right atrium preparation, the pA_2 values of propranolol, practolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol and atenolol antagonizing the chronotropic

action of isoprenaline were 8.67, 7.22, 8.79, 8.22, 8.28 and 7.48, respectively. In the isolated guinea-pig trachea preparation, the pA_2 values of these drugs antagonizing the isoprenaline-induced relaxation were 8.76, 6.33, 9.14, 8.33, 8.44 and 5.49 respectively. The potencies of blockade by propranolol, pindolol, alprenolol and oxprenolol on β_1 and β_2 receptors were similar, suggesting no selectivity. The $[pA_2(\beta_1) - pA_2(\beta_2)]$ value of practolol was shown to be 0.89. Hence its blocking effect on cardiac β receptors was 7.8 times that of trachea β receptors, suggesting that it is a

selective antagonist of cardiac β_1 receptors. By contrast, the $[pA_2(\beta_1) - pA_2(\beta_2)]$ value of atenolol was 1.99, suggesting its β -blocking action in the atrium being nearly 100 times that in the trachea. These results give substantial support to the classification of β_1 and β_2 receptors, and atenolol is proposed to be a more effective cardiac selective β_1 blocking drug.

KEY WORDS propranolol; practolol; pindolol; alprenolol; oxprenolol; atenolol; β_1 and β_2 receptors; pA_2