

山豆根碱对主动脉条的作用

陈淑华 胡崇家 (武汉医学院药理教研室, 汉口 430033)

提要 Dau 能舒张已为 Adr、高 K^+ 和 NA 收缩的兔和大白鼠的胸主动脉条, 使 NA、KCl 和 $CaCl_2$ 的剂量-效应曲线右移, 最大效应降低, 它松弛血管

平滑肌的作用不依赖于阻断 α 受体或兴奋 β 受体, 而

1981年7月24日收稿

1981年12月15日修回

与戊脉安相似,是通过抗Ca实现的.但是它们抗Ca的方式不同. Dau可能无选择性地阻断电位依赖和受体激活的Ca²⁺通道,而Ver则选择性地阻断前者.

关键词 山豆根碱; 主动脉条; 戊脉安; 环腺苷酸

山豆根碱(dauricine, Dau)系从防己科植物蝙蝠葛(*Menispermum dauricum* DC.)根茎中提取的一种酚性生物碱.大白鼠和猫iv Dau引起降压, ia 0.3 mg/kg降低猫后肢血管阻力⁽¹⁾. Dau可能是直接扩血管药.鉴于高血压的病因与小动脉阻力增加有关,因此降低外周阻力的降压药目前被认为是较有前途的.随着对血管平滑肌收缩过程和扩血管药作用机理的研究,它可能有受体-效应的解耦联作用,可能通过不同的途径改变细胞内Ca²⁺的水平⁽²⁾,或者通过提高细胞内cAMP的含量而发挥作用⁽³⁾.本文研究Dau对血管平滑肌的作用.

材 料 和 方 法

家兔(1.5-3.0 kg),正常和高血压大鼠(200-300 g)的胸主动脉.按文献⁽⁴⁾,将胸主动脉剪成螺旋形肌条(3×30 mm).将肌条置于含有Krebs溶液的37℃浴槽中,通以95% O₂+5% CO₂, pH7.2-7.4.肌条的一端固定在通气钩上,另一端加4.0 g负荷,平衡2 h后开始实验.肌条收缩通过肌力换能器记录在WXC-200A型自动平衡记录仪上.大白鼠肌条的制备方法同兔,肌条宽2 mm,加2.0 g负荷.

Dau为粉剂,配成3×10⁻²M盐酸盐溶液,冰箱保存不超过两周.

结 果

Dau对兔和大白鼠主动脉条的松弛作用

Dau 1.5×10⁻⁵M使Adr(5×10⁻⁷M)引起兔胸主动脉条收缩而提高的张力由2.9±(SD)0.7 g (n=10)下降到2.4±0.6 g,降低17±7%;浓度为7.5×10⁻⁵M肌条张力继续下降到1.2±0.6 g,降低59±14%.用双胍苯吡嗪(DH)作

对照,浓度为5×10⁻⁵M,张力由2.5±0.5 g (n=5)下降到1.8±0.2 g,降低26±9%与1.5×10⁻⁵M Dau的作用相比P>0.05; DH的浓度为2.5×10⁻⁴M张力继续下降到1.4±0.5 g,降低44±10%,其松弛作用明显小于Dau 7.5×10⁻⁵M的作用(P<0.05).

Dau 10⁻⁵M使NA(10⁻⁸M)引起正常鼠肌条收缩而增加的张力由0.4±0.1 g(n=6)下降到0.2±0.1 g,降低了62±21%.双肾型高血压大鼠肌条张力由0.3±0.1 g(n=6)下降到0.1±0.1 g,降低69±26%.两组相比P>0.05.

Dau对血管平滑肌α和β受体的影响 用10⁻⁵M的酚妥拉明处理的家兔主动脉条对6×10⁻⁷M和6×10⁻⁸M NA的收缩效应有明显的抑制作用.用酚妥拉明处理1 h后和未用酚妥拉明的兔胸主动脉条对40 mM KCl引起的收缩反应基本相同.在有或无酚妥拉明存在的情况下,Dau对40 mM KCl收缩的兔主动脉条的松弛作用无显著差异(见图1).

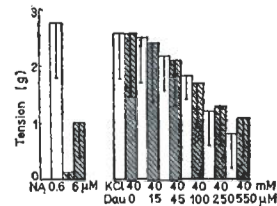


Fig 1. Effects of dauricine on rabbit aortic strips contraction caused by 40 mM KCl in the absence (white) or presence (hatched) of 10⁻⁵M phenolamine. On left, effect of phenolamine on NA-induced contraction for control, n=7, \bar{x} ±SD

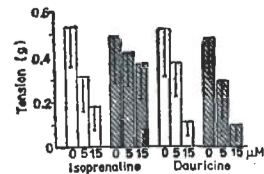


Fig 2. Effects of isoprenaline and dauricine on rat aortic strip contractions induced by 10⁻⁸M noradrenaline before (white) and after (hatched) incubation with propranolol (10⁻⁵M, 1 h). n=6, \bar{x} ±SD

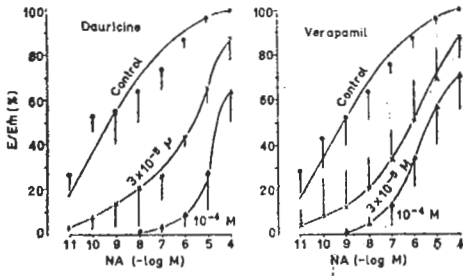


Fig 3. Effects of dauricine or verapamil on dose-response curves of rabbit aortic strips to noradrenaline. $n = 6$, $\bar{x} \pm SD$

用心得安前和用心得安 ($10^{-6}M$) 1 h 后, Dau 对 NA ($10^{-8}M$) 引起收缩的大鼠主动脉条的松弛作用相同. 而异丙肾上腺素 (Iso) 对肌条的松弛作用在用心得安后显著降低 (见图2).

Dau 对 NA、KCl 和 $CaCl_2$ 剂量-效应曲线的影响 以累积给药法制作兔胸主动脉条对 NA (10^{-11} – $10^{-4}M$), KCl (5–80 mM) 和 $CaCl_2$ (10^{-5} – $10^{-2}M$) 的剂量-效应曲线. 作 $CaCl_2$ 的剂量-效应曲线时, 先用无 Ca^{2+} 的 Krebs 溶液平衡, 然后换入无 Ca^{2+} 高 K^+ (40 mM) 液使肌条去极化, 10 min 后加入 $CaCl_2$. 给 Dau 10 min 后重复作剂量-效应曲线, 结果 Dau 使这 3 种激动剂的剂量-效应曲线右移, 最大反应降低. 右移和降低的程度随 Dau 的浓度增加而加大 (图 3–5).

此外, 观察了戊脉安 (Ver) 对 NA 和 $CaCl_2$ 剂量-效应曲线的影响. 结果表明两药的作用相似 (图 3, 5). 但是按文献方法⁽⁵⁾ 计算他们拮抗 NA 和 Ca^{2+} 的 pD_2^* 值有较大差别 (表 1).

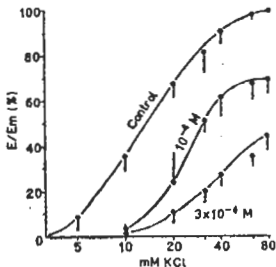


Fig 4. Influence of dauricine on dose-response curves of rabbit aortic strips to KCl. $n = 5$, $\bar{x} \pm SD$

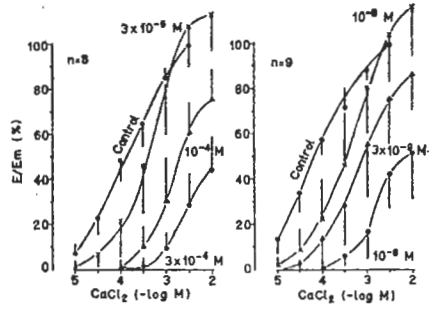


Fig 5. Effects of dauricine (left) and verapamil (right) on dose-response curves of rabbit aortic strips to $CaCl_2$. $\bar{x} \pm SD$

Table 1. pD_2^* values of dauricine and verapamil on the rabbit aortic strips against calcium and noradrenaline. Number of strips in parentheses. $\bar{x} \pm SD$

	Calcium	Noradrenaline	ΔpD_2^*
Dauricine	3.61 ± 0.26 (16)	3.66 ± 0.19 (12)	0.05*
Verapamil	7.93 ± 0.40 (15)	$3.60 \pm 0.40^{**}$ (11)	4.33***

* $P > 0.05$ as compared pD_2^* of Dau against Ca with NA ** $P > 0.05$ as compared pD_2^* of Dau against NA with that of Ver *** $P < 0.01$ as compared pD_2^* of Ver against Ca with NA, or compared the ΔpD_2^* of Dau with that of Ver.

Dau 和 Ver 对 NA 引起的兔胸主动脉条 2 种收缩成分的影响 在无 Ca^{2+} 液中 NA 引起的快而短的收缩一般认为是依赖细胞内 Ca^{2+} 的反应; 将 $CaCl_2$ 加入浴槽中引起的继续收缩, 认为是依赖细胞外 Ca^{2+} 的反应⁽⁶⁾. 按文献方法⁽⁶⁾ 研究 Dau 和 Ver ($5 \times 10^{-5}M$) 对 NA ($10^{-8}M$) 引起的兔胸主动脉条两种收缩成分的影响. 结果显示 Dau 对这两种收缩成分均抑制, 而 Ver 只抑制依赖细胞内 Ca^{2+} 的反应, 不影响依赖细胞外 Ca^{2+} 的反应 (见图 6, 表 2).

Dau 对大鼠主动脉内 cAMP 含量的影响 取大鼠 (200–250 g) 的胸主动脉条 ($n = 18$), 用 NA ($10^{-8}M$) 引起收缩后, 平分为 3 组. 其中 1 组作为对照, 另 2 组分别给 Dau 和 Iso

* pD_2^* 是非竞争性拮抗剂使激动剂剂量-效应曲线的最大反应压低 50% 时所需要的 moles 的负对数. 因此 pD_2^* 值越大其拮抗活性越强⁽⁵⁾.

Table 2. Influence of Dau and Ver on the 2 components of the noradrenaline-evoked contraction, expressed in % of the total amplitude of contraction evoked by noradrenaline. $n=7$, $\bar{x} \pm SD$

	Ca ₁ -dependent		Ca _o -dependent	
	Before	After	Before	After
Dauricine	46±7	7±5***	54±7	29±19**
Verapamil	47±9	14±8***	53±9	50±9*

* $P>0.05$, ** $P<0.05$, *** $P<0.01$ in comparison with the control

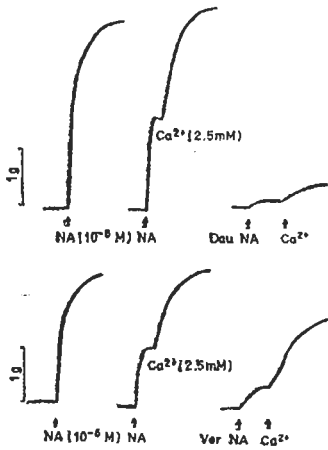


Fig 6. Effects of Dau ($5 \times 10^{-5}M$) and Ver ($5 \times 10^{-5}M$) on the 2 components of NA-evoked contraction in Ca-free medium. Right panels are the responses of strips after Dau and Ver.

($10^{-5}M$). 给药后 3 或 5 min 取出肌条, 按文献⁽⁷⁾方法处理后, 用蛋白结合法测 cAMP 含量. 对照组 cAMP 含量 0.19 ± 0.10 pmol/mg 湿重; Iso 组为 0.47 ± 0.07 ($P<0.01$); Dau 组为 0.42 ± 0.24 ($P<0.05$).

讨 论

结果表明 Dau 能直接松弛血管平滑肌, 这一作用较双胍苯哒嗪为强.

高 K^+ 引起的肌条收缩不依赖于神经末梢释放递质⁽⁸⁾或 α 受体兴奋, 而是由于跨膜 Ca^{2+} 内流增加所致⁽⁹⁾. α 阻滞剂(酚妥拉明)不影响高 K^+ 引起的收缩⁽¹⁰⁾. 我们的实验结果与之相符. Dau 能使 KCl 引起收缩的动脉条松弛.

用酚妥拉明后这一松弛作用与未用酚妥拉明组相同. 心得安亦不影响 Dau 松弛血管平滑肌的作用. 这提示 Dau 的作用与 α 受体和 β 受体无关.

Dau 对 NA 和 $CaCl_2$ 剂量-效应曲线的影响与已知 Ca^{2+} 拮抗剂 Ver 相似, 因此 Dau 可能也是一抗 Ca^{2+} 剂. 但是, Dau 抗 Ca^{2+} 和抗 NA 的 pD'_{50} 值相似, 而 Ver 抗 Ca^{2+} 比抗 NA 的 pD'_{50} 值大得多(见表 1). 基于高 K^+ 去极时 $CaCl_2$ 引起的收缩主要依赖外 Ca^{2+} 内流; NA 引起的收缩除有外 Ca^{2+} 内流, 还有内 Ca^{2+} 的释放⁽¹¹⁾. 因此推测 Dau 可能既抑制内 Ca^{2+} 释放, 又抑制外 Ca^{2+} 内流. Ver 除抑制内 Ca^{2+} 释放外, 主要是选择性地抑制外 Ca^{2+} 内流. 然而, NA 引起的依细胞内和细胞外 Ca^{2+} 的反应均可被 Dau 所抑制, 而 Ver 只抑制前者却不影响后者. 这可用两种 Ca^{2+} 通道的概念解释. 近年来的研究认为, 在平滑肌上存在两种 Ca^{2+} 通道^(12,13), 一个是电位依赖的通道 (PDC), 一个是受体激活的通道 (ROC), 二者分别被高 K^+ 和 NA 所激活. Ver 很低浓度就抑制高 K^+ 去极时 Ca^{2+} 的剂量-效应曲线, 很高浓度却不抑制 NA 引起的依外 Ca^{2+} 的收缩, 这与 Ver 不易阻断 ROC 却能阻断 PDC 的报道一致. Dau 可能对这 2 种通道均抑制.

我们实验中不能象 Haeusler⁽¹⁴⁾ 那样证明 Ver 竞争性拮抗 Ca^{2+} , 其原因可能正象文献⁽¹⁵⁾中不能证明甲氧戊脉安竞争性抗 Ca^{2+} 所分析的那样.

cAMP 在平滑肌松弛中起重要作用⁽⁸⁾. Dau 能提高大鼠动脉内 cAMP 水平, 可能是它松弛血管平滑肌的原因之一. Dau 提高 cAMP 水平的机理以及它提高 cAMP 和抗 Ca^{2+} 之间的关系有待进一步研究阐明.

致谢 山豆根碱系本院药系关雄泰同志供给; 测 cAMP 得到武医二院魏文华同志协助; 本文承蒙吕富华教授审阅.

参 考 文 献

- 1 陈淑华, 胡崇家. 武汉医学院学报 1982年9月; (3):80
- 2 Godfraind T. *Prog Pharmacol* 1978; 2 (1):57
- 3 Adelstein RS, David RH. *Am J Cardiol* 1979 Oct; 44 (5):783
- 4 Furchgott RF, Bhadrakom S. *J Pharmacol Exp Ther* 1953 Jun; 108 (2):129
- 5 van Rossum JM. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1963 Jun; 143 (3-4):299
- 6 Broekaert A, Godfraind T. *Eur J Pharmacol* 1979 Jan; 53 (3):281
- 7 Brown BL, Albano J, Elkins RP, Sgherzi AM, Tampion W. *Biochem J* 1971; 121 (3):561
- 8 Kondo K, Suzuki H, Okuno T, Suda M, Sarrula T. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1980 Jun; 245 (2):211
- 9 Kreye VAM, Baron GD, Lueth JB, Schmidt-Gauk H. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1975 Jun; 288 (4):381
- 10 Shibata S, Carrier O. *Can J Physiol Pharmacol* 1967 Jul; 45 (4):587
- 11 van Breemen C, Farinas BR, Gerba P, McNaughton ED. *Circ Res* 1972 Jan; 30 (1):44
- 12 Bolton TB. *Physiol Rev* 1979 Jul; 59 (3):606
- 13 Meisneri KD, Hwang O, van Breemen C. *J Membr Biol* 1981 Mar; 59 (1):19
- 14 Haeusler G. *J Pharmacol Exp Ther* 1972 Mar; 180 (3):672
- 15 Schuemann HJ, Goerlitz BD, Wagner J. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1975 Jul; 289 (4):409

Acta Pharmacologica Sinica 1982 Sep; 3 (3) : 178—182

ACTION OF DAURICINE ON AORTIC STRIPS

CHEN Shu-hua, HU Chong-jia

(Department of Pharmacology, Wuhan Medical College, Hankou 430033)

ABSTRACT Dauricine (Dau) inhibited both the contractions evoked by Adr or high K^+ in rabbit thoracic aortic strips and those caused by NA in normal or hypertensive rat aortic strips.

It shifted the dose-response curves for NA, KCl and $CaCl_2$ to the right, and depressed their maximal responses.

Dau produced neither α -adrenoceptive blocking nor β -adrenoceptive stimulating effects.

It antagonized NA and Ca^{2+} in a non-competitive manner. The antagonism of Dau against NA was as potent as that of verapamil (Ver), but it was much weaker than Ver against Ca^{2+} .

Dau inhibited both the fast and transitory contraction (Ca_i^{2+} -dependent) re-

sponses evoked by NA in Ca^{2+} -free medium and the slow sustained contraction (Ca_o^{2+} -dependent) response after the supplement of $CaCl_2$. On the contrary, Ver inhibited the fast and transitory contraction response, but not the slow sustained contraction response.

These results suggested that the Dau-induced relaxation on vascular smooth muscle might result from its antagonistic effect to Ca^{2+} and that the mode of this antagonism differed from that of Ver. It is possible that these 2 drugs interfere with 2 different transmembrane Ca^{2+} channels.

KEY WORDS dauricine; aortic strip; verapamil; adenosine cycle-3',5'-monophosphate