

异紫堇定对离体血管条的解痉作用

陈植和 张正仙 王懋德 王德成 张子昭 (昆明医学院药理教研室, 昆明 650031)

摘要 在离体兔主动脉条、兔门静脉条和牛冠状动脉条3种制备上,观察到右旋异紫堇定(*d*-isocorydine) 10-100 $\mu\text{g/ml}$ 能明显拮抗去甲肾上腺素 0.1-1.0 $\mu\text{g/ml}$ 和 $\text{K}^+40 \text{ mM}$ 引起的收缩,量效曲线和 ID_{50} 等比较显示其解痉作用强度与罂粟碱相近。本品的盐酸盐水溶性较罂粟碱盐酸盐为好,且植物资源丰富得率也高。

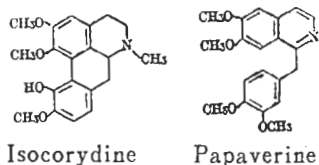
关键词 异紫堇定; 罂粟碱; 兔主动脉; 兔门静脉; 牛冠状动脉; 解痉

右旋异紫堇定(*d*-isocorydine, Isoc)化结构与罂粟碱(papaverine, Pap)相似,但有关 Isoc 的药理研究资料罕见。我们曾在豚鼠迴肠、输精管、胆总管、胆囊、子宫,兔十二指肠和大鼠子宫等离体内脏平滑肌制备上发现 Isoc 具有非特异性松弛作用⁽¹⁾。本文报告在3种离体血管制备上观察 Isoc 的解痉作用。

药 品

本文所用 Isoc 系蓝堇科 (*Fumariaceae*) 植物攀援指叶紫堇 (*Dactylicapnos scandens* Hutch.) 的根中分离得到的生物碱之一,其盐酸盐得率为生药的 5.2%, Isoc 的比旋度 $[\alpha]_D^{25} + 200 (C=4, \text{CHCl}_3)$, mp 182-3°C, UV, IR, NMR 与文献值⁽²⁾相近。药理实验用本品的盐酸盐结晶,由昆明植物所植化室提供。

盐酸罂粟碱: 青海制药厂出品,批号6641。



方 法 和 结 果

Isoc 拮抗去甲肾上腺素对兔主动脉条的作用 仿照 Furchgott 氏法⁽³⁾, 用体重 $2.5 \pm (\text{SD})0.5 \text{ kg}$ 兔, 取降主动脉, 剪成 2.5×25

mm 螺旋条置于麦氏浴管内, 盛 25 ml 修改之 Krebs 氏液 ($\text{NaCl} 7.5, \text{KCl} 0.35, \text{CaCl}_2 0.24, \text{MgCl}_2 0.025, \text{NaH}_2\text{PO}_4 0.10, \text{NaHCO}_3 1.0-1.2, \text{glucose} 1.0 \text{ g/l}$),

通 O_2 后 pH 7.4, 温度维持 $37.5 \pm 0.5^\circ\text{C}$, 等张杠杆悬挂, 负荷 3g, 放大 8 倍, 烟鼓描记。

标本装置后, 平衡 2 h 以上。激动剂用 NA 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 。拮抗剂 Isoc 与 Pap 分别依次为: 3, 10, 30, 100, 300 $\mu\text{g/ml}$ 。先作 NA 对照收缩 1-2 次, 换液后放置约 20 min, 每次加入拮抗剂温浴 5 min 后再加入 NA 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 。实验步骤结束前再作一次 NA 对照收缩。按这种单次剂量法, 每条标本只作一种拮抗剂系列, 共用兔主动脉条 18 条。由每个浓度至少 4 次实验的均值, 绘出收缩幅度抑制的量效曲线(纵座标为抑制%, 对照收缩高度作为 100%, 横座标为对数剂量)。并从图数据按比例法(中位数方法)⁽⁴⁾, 求得解痉作用的 ID_{50} (收缩高度抑制 50% 时拮抗剂之浓度 $\mu\text{g/ml}$)。

结果显示, 给予 NA 后, 主动脉条产生缓慢持久的收缩, 收缩幅度重现性好。Isos 和 Pap 两药的浓度在 30 $\mu\text{g/ml}$ 以上时即表现出明显的解痉作用。它们的量效曲线几乎重叠, 拮

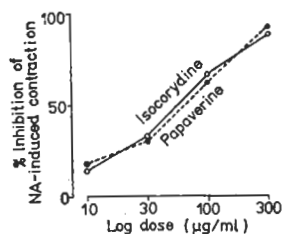


Fig 1. Antagonism of *d*-isocorydine and papaverine to the contraction of spiral strips of rabbit aorta caused by NA 0.1 $\mu\text{g/ml}$

抗NA的 ID_{50} 分别为 $56 \pm 28 \mu\text{g/ml}$ 和 $63 \pm 31 \mu\text{g/ml}$ ($P > 0.5$)

Isoc 拮抗 NA 对兔门静脉条的作用 仿 Sutter 氏法⁽⁶⁾, 体重 $2.5 \pm 0.5 \text{ kg}$ 雄兔处死后, 取门静脉长约 2.5 cm , 顺长轴剪开, 将此扁平条置于麦氏浴管内。除杠杆负荷减轻为 $250 - 500 \text{ mg}$, 放大 6 倍, 其余条件同主动脉条实验。

标本装置后平衡 0.5 h 以上。激动剂 NA $1 \mu\text{g/ml}$, 拮抗剂 Isoc 或 Pap 浓度及步骤、数据处理均同前项。共用门静脉条 18 条。

结果发现, 门静脉条正常时可见微小自发收缩, NA $1 \mu\text{g/ml}$ 引起明显持久的收缩, 重现性好。Isoc $< 100 \mu\text{g/ml}$ 时对门静脉自发收缩无明显影响, Isoc $> 10 \mu\text{g/ml}$ 可明显拮抗 NA 引起的收缩, 给予高浓度拮抗剂后, 换液并再给 NA $1 \mu\text{g/ml}$ 仍可收缩至原先对照收缩的高度, 说明 Isoc 或 Pap 高浓度时对血管条无麻痹作用(主动脉条实验亦同样)。Isoc 和 Pap 拮抗 NA 的量效曲线几乎重叠, ID_{50} 分别为 $25 \pm$

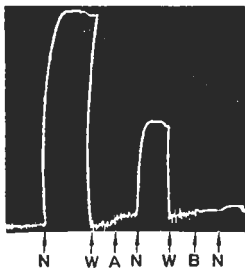


Fig 2. Antagonism of *d*-isocorydine $30 \mu\text{g/ml}$ (A) and $100 \mu\text{g/ml}$ (B) to the contraction of longitudinal strips of rabbit portal vein induced by noradrenaline (N) $1 \mu\text{g/ml}$ (W: wash)

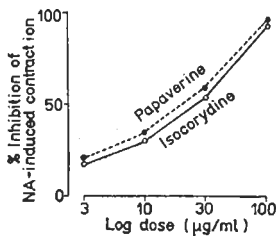


Fig 3. Antagonism of *d*-isocorydine and papaverine to the contraction of longitudinal strips of rabbit portal vein caused by NA $1 \mu\text{g/ml}$

$11 \mu\text{g/ml}$ 和 $20 \pm 9 \mu\text{g/ml}$ ($P > 0.5$). (图2, 3)

Isoc 对抗高浓度 K^+ 引起牛冠状动脉条去极化收缩 取新鲜牛心左冠状动脉前降支或旋支长约 4 cm , 剪成 $2.5 \times 25 \text{ mm}$ 螺旋条, 悬于盛 Krebs 氏液的麦氏浴管内, 杠杆负荷 2 g , 放大 8 倍, 其余条件同前。标本装置后平衡 1.5 h 以上。

冠状动脉条实验用 Krebs 氏液分 2 种: 正常 K^+ 浓度 Krebs 氏液, 除 KCl $0.3(4)$, CaCl_2 $0.12(1.1) \text{ g/l}$ (mM), 其余组成同前, 以下简称为正 K^+ 液; 高 K^+ 浓度 Krebs 氏液其中 KCl $3.0(40)$, NaCl $5.5(94) \text{ g/l}$ (mM) 余同正 K^+ 液, 以下简称为高 K^+ 液。

平衡描记正常基线后, 将正 K^+ 液换成高 K^+ 液引起去极化收缩, 待冠状动脉条充分收缩达 30 min 后即可加入试验药品。共用冠状动脉条 20 条。

结果如下, 高 K^+ 液使冠状动脉条产生非常持久的收缩, $1-3 \text{ h}$ 以上亦未见松弛。Isoc $30 \mu\text{g/ml}$ 可使高 K^+ 去极化收缩之冠状动脉条立即明显松弛, 与 Pap $30 \mu\text{g/ml}$ 解痉作用相等(图 4)。

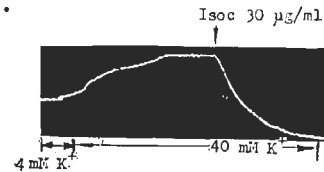


Fig 4. Antagonism of *d*-isocorydine to the contraction of spiral strips of bovine coronary artery with potassium (40 mM) depolarization

讨 论

Pap 是一个经典的非特异性血管扩张药, 属于非特异性钙拮抗剂及磷酸二酯酶抑制剂, 它对 NA 和高 K^+ 去极化等引起的血管平滑肌收缩都有松弛作用^(6,7)。我们在兔主动脉、兔门静脉和牛冠状动脉 3 种离体血管制备上发现 Isoc 与 Pap 解痉作用相似, 强度几乎相等。最近我们用豚鼠门静脉条和犬冠状动脉条, 初步发现 Isoc 和 Pap 均可以对抗哇巴因或毒毛旋花子甙 $K(1 \mu\text{g/ml})$ 引起的收缩。这些结果提

示, Isoc 也可能是一种非特异性血管解痉剂。

门静脉条实验, 激动剂 NA 浓度比主动脉条实验所用浓度大 10 倍, 但从 Isoc 和 Pap 拮抗作用的 ID_{50} 来看, 两药松弛门静脉的强度稍大于松弛主动脉的强度。是否两药对小静脉与小动脉(容量血管与阻力血管)也有这种选择性, 需要进一步实验观察。

值得注意的是, 本实验 Isoc 和 Pap 能松弛心外膜表浅部位大的冠状动脉条。这些传输血管是人类冠状动脉狭窄和痉挛的好发部位⁽⁸⁾ 近年的研究大多认为只有扩张传输血管的“扩冠药”如硝酸甘油、硝苯吡啶及罂粟碱等才能改善缺血区的供血。而那些主要使心肌内阻力小血管扩张的“扩冠药”, 可能仅使非缺血区血流量增加, 缺血区反而受到“冠脉窃流”的不利影响。由此看来, Isoc 对冠状循环及对实验性心肌梗塞模型的影响值得进一步探讨。

Acta Pharmacologica Sinica 1982 Dec; 3 (4): 240—242

SPASMOLYTIC EFFECTS OF ISOCORYDINE ON ISOLATED VASCULAR STRIPS

CHEN Zhi-he, ZHANG Zheng-xian, WANG Mao-de, WANG De-cheng, ZHANG Zi-zhao (Department of Pharmacology, Kunming Medical College, Kunming 650031)

ABSTRACT *d*-Isocorydine (Isoc) is an alkaloid isolated from *Dactylicapnos scandens*. It is similar to papaverine (Pap) in structure. Comparing with Pap, the spasmolytic effects of Isoc on the strips of aorta, portal vein and coronary artery *in vitro* have been studied.

1. Spiral strips of rabbit aorta. Noradrenaline (NA) 0.1 $\mu\text{g/ml}$ produced a strong contraction, antagonized by Isoc. Papaverine (Pap) produced an antagonism similar to that by Isoc. ID_{50} : Isoc 56 \pm 28 $\mu\text{g/ml}$, Pap 63 \pm 31 $\mu\text{g/ml}$ ($P > 0.5$).

2. Longitudinal strips of rabbit portal vein. NA 1 $\mu\text{g/ml}$ produced consistent

Isoc 毒性与 Pap 相差不大⁽¹⁾, 且前者盐酸盐比后者盐酸盐水溶性大, 用生理盐水稀释时不会浑浊, 这是 Isoc 优于 Pap 之点。

参 考 文 献

- 1 王懋德、陈植和。(待发表资料)
- 2 吴大刚. 中草药通讯. 1977年4月, 8(4):9
- 3 Furchgott RF. Spiral-cut strip of rabbit aorta for *in vitro* studies of responses of arterial smooth muscle. In: Bruner HD, ed. *Methods in medical research*, vol 8. 1st ed. Chicago: Year Book Publ, 1960:177—99
- 4 薛仲三. 医学统计方法和原理. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 1978:76
- 5 Sutter MC. *Br J Pharmacol* 1965 Jun; 24(3):742
- 6 Fleckenstein A. *Annu Rev Pharmacol* 1977; 17: 149
- 7 Betz E, ed. *Ionic actions on vascular smooth muscle*. 1st ed. Berlin: Springer, 1976:117, 124
- 8 Hillis LD, Braunwald E. *N Engl J Med* 1978 Sep 28; 299(13):695

contractions which were inhibited by both Isoc and Pap. ID_{50} : Isoc 25 \pm 11 $\mu\text{g/ml}$, Pap 20 \pm 9 $\mu\text{g/ml}$ ($P > 0.5$).

3. Spiral strips of bovine coronary artery. Isoc 30 $\mu\text{g/ml}$ caused a striking relaxation of the strips made contracted with K^+ 40 mM. This relaxant effect was similar to that of Pap 30 $\mu\text{g/ml}$.

These results suggest that Isoc is a nonspecific vasodilator.

KEY WORDS isocorydine; papaverine; rabbit aorta; rabbit portal vein; bovine coronary artery; spasmolysis