

药物的自抗作用和它抗作用

周元晏 王宏镛 (天津医学院药理教研室, 天津 300070)

提要 用3种离体平滑肌进行表面灌流实验, 证明7种药物均有自抗和它抗作用. 自抗量一般为对照量的8-32倍. 作用于同一受体药物的它/自比值接近1; 作用于不同受体药物的它/自比值相差很大. 提供一种简便的、不需要特异性拮抗剂的区分受体的新方法. 并证明DA兴奋平滑肌的受体不是 α -肾上腺素能受体, 也不是5-HT受体. 因而称DA兴奋性受体为DA α -受体, DA抑制性受体为DA β -受体.

关键词 自抗; 它抗; 乙酰胆碱; 前列腺素E₂; 5-羟色胺; 去甲肾上腺素; 受体区分; 多巴胺兴奋性受体

自抗作用(药物自身的拮抗作用)和它抗作用(作用相似药物相互之间的拮抗作用)这两个名词是否恰当有待讨论, 但这两类现象文献中并不少见⁽¹⁻⁵⁾. 例如, 大剂量儿茶酚胺、组胺和5-羟色胺(5-HT)均能使各自的作用消失或脱敏. 两种作用相似药物之间的拮抗由于缺乏定量测定常有矛盾. 例如大剂量5-HT有说拮抗组胺和烟碱, 有说无影响. 本文目的是探讨自抗与它抗的发展规律和设计区分受体的新方法.

方法与材料

大鼠胃底条表面灌流 取150-350g大鼠, 击死后制备胃底条⁽³⁾. 剪长约2cm一段, 悬挂于表面灌流套管中. 用含O₂的Krebs液进行表面灌流. 水浴保持恒温37℃. 流速每次实验固定, 一般在3-5ml/min内. 药物直接注入灌流液. 注射药的容量0.01-0.25ml, 速度保持一致. 用记纹鼓描记曲线, 杠杆放大7.5倍, 负荷1g.

兔主动脉条表面灌流 取2-4kg家兔击死后制备兔主动脉条, 置于含O₂Krebs液内浸泡1.5-2h, 灌流时保温29℃.

豚鼠输精管表面灌流 取300g以上豚鼠击死后摘出输精管直接灌流, 保温32℃.

药物 前列腺素E₂(PGE₂, 1mg/ml, 天津市药物研究所出品)、5-HT(硫酸肌酐粉剂, 瑞士出品)、氯化乙酰胆碱(ACh, 粉剂)、盐酸肾上腺素(A)、重酒石酸去甲肾上腺素(NA)、盐酸新福林(PE)和多巴胺(DA)均为注射剂. 除5-HT按盐基计算剂量外, 其余均按盐计算.

结 果

自抗与它抗作用的观察

1. 作用于不同受体的药物 以PGE₂和ACh为例, 参阅图1.

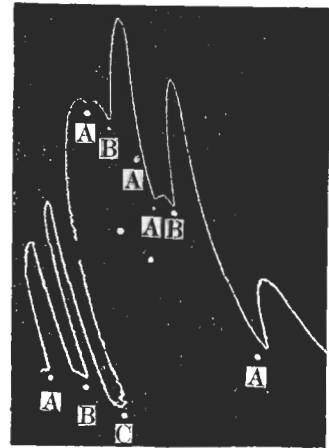


Fig 1. Auto-antagonistic (AA) & hetero-antagonistic (HA) actions of drugs acting on different receptors (rat fundus strip). A = PGE₂ 5 ng, B = ACh 2 μ g, C = PGE₂ 50 ng

在大剂量PGE₂引起胃底收缩达顶峰时, 重复给予对照量的PGE₂和ACh, PGE₂的反应消失, 发生自抗. ACh的反应减弱, 表现出部分它抗. 这两种拮抗作用在肌条收缩达顶峰时最强; 随肌条放松而减弱, 以至消失.

2. 作用于同一受体的药物 以A和NA

为例, 参阅图 2。

结果与图 1 完全不同。无论是用大剂量的 A 或 NA 来拮抗, 二药的反应同时消失, 同时

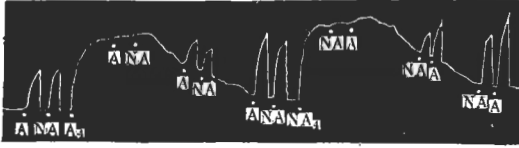


Fig 2. AA & HA actions of drugs acting on same receptor (rabbit aortic strip). Control doses: A 5 μ g, NA 16 μ g. A₄ or NA₄ indicates 4 \times control dose.

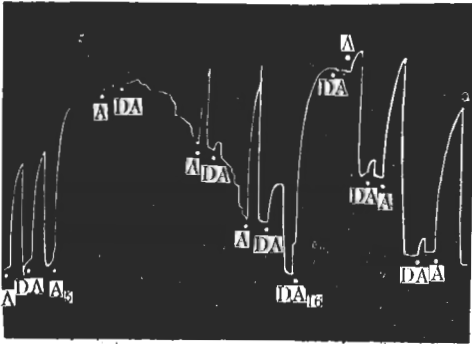


Fig 3. AA & HA actions of A & DA (rabbit aortic strip) Control doses: A 80 μ g; DA 300 μ g.

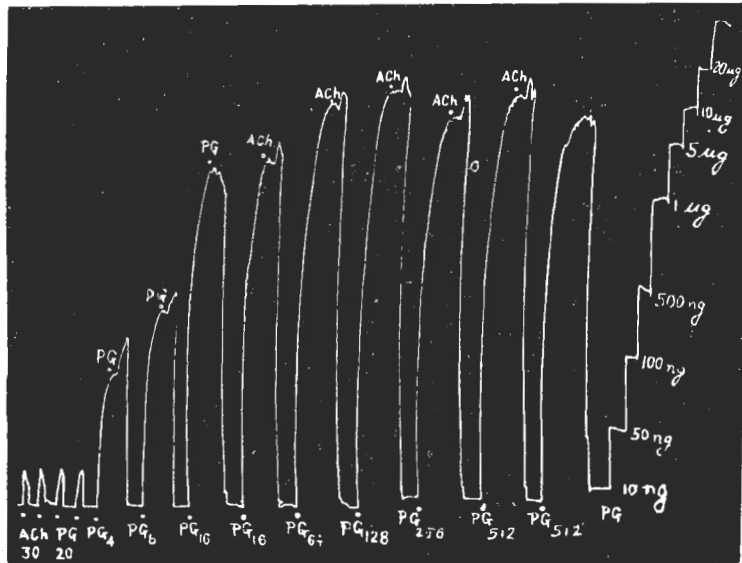


Fig 4. AA dose & HA dose determinations (rat fundus strip) 1. PGE₂ control dose 20 ng, AA dose ratio (AA dose/control dose) = 16. 2. Control doses of PGE₂ 20 ng & ACh 30 ng which give approximately equal responses. PG: ACh means PGE₂ antagonizes ACh. HA dose ratio(PGE₂ HA dose/PGE₂ control dose) > 512; HA dose ratio/AA dose ratio > 32. 3. The last muscle contraction of PG₅₁₂ is used as control and a cumulative dose-response curve of PGE₂ is given for reference.

恢复, 表现一致。一般认为 DA 兴奋平滑肌也是通过 α -肾上腺素能受体, 但按本法试验的结果与图 2 不同, 而类似图 1。唯 DA 自抗强于它抗, A 则反之(参阅图 3)。故对 DA 受体将作进一步分析。

由图 1-2 可见作用于不同受体的药物自抗与它抗的强度不等, 作用于同一受体的药物则接近相等。但如所选的拮抗量大到一定程度, 虽作用在不同受体的药物其反应亦可能同时消失, 故需要对药物的自抗和它抗强度进行定量测定。

自抗量的测定 待肌条对药物的反应稳定后, 先选一小剂量使收缩振幅约为 5-15 mm 作为对照量。测自抗量时, 从对照量开始按 2, 4, 8, 16... 倍递增。在每次收缩的顶峰重复一次对照量。如对照量的反应开始消失, 此时的拮抗量即该对照量的自抗量。用自抗量比值(自抗量/对照量)表示之。参阅图 4 中 PGE₂ 的自抗量测定。

关于对照量的标准, 以小为佳。如以产生 5-15 mm 的收缩振幅为准, 所得的自抗量比值绝大多数在 8-32 之间。且在此范围内的对照量大小与比值似无直接关系, 而与自抗量的绝对值成正比。但对照量过大时, 拮抗量易于达到量效曲线的坪值范围, 就不能测出真正的自抗量。因此, 以 A 为例, 用 10 兔主动脉条测定 A 的量效曲线, 求出最大效应来估计对照量的水平。结果如下:

剂量[A]	效应 E _A ± SD
(μ g)	(cm)
0.1	0.9 ± 0.6
0.5	1.6 ± 0.7

1.0	2.1±0.9
5.0	3.0±1.2
10.0	3.6±1.4
50.0	4.5±1.8
100.0	4.9±1.9

根据量效比式:

$$\frac{[A]}{E_A} = \frac{K_A}{E_{Amax}} + \frac{1}{E_{Amax}} \cdot [A]$$

求出回归直线方程式: $\frac{[A]}{E_A} = 0.2027 [A]$

+ 0.4415, $r = 0.999$, $E_{Amax} = 4.933 \text{ cm}$; 测定 A 自抗量时, 常用的对照量是 0.1 和 0.5 μg ; 其效应分别为 E_{Amax} 的 18% 和 33%. 如自抗量比值按 32 计算, 则自抗量的效应为 E_{Amax} 的 65% 和 76%, 均未达到坪值范围.

自抗量比值测定的结果列于表 1

它抗量测定 如图 5, 先找 PGE_2 和 ACh 的近似等效量作为对照量. 如 PGE_2 抗 ACh (以 $\text{PGE}_2:\text{ACh}$ 表示), 则先测 PGE_2 的自抗量, 再测它抗量. 为了减少误差测定在同一肌条上进行, 以便对比. 然后计算它抗量比值 ($\text{ACh}:\text{PGE}_2$ 的它抗量/ PGE_2 的对照量) 和它/自比值(它抗量比值/自抗量比值). 所得结果 Table 1. AA dose ratios(AA dose/control dose). Number of animals in parentheses. Geometric mean \pm SD.

Rat fundus strips	Rabbit aortic strips	Guinea-pig vas deferenses
ACh(12) 16.95 ± 0.27	A(26) 16.88 ± 0.19	A(17) 10.22 ± 0.24
PGE_2 (14) 16.82 ± 0.28		
5-HT(17) 11.55 ± 0.18		

Table 2. Comparison between the AA dose ratios and HA dose ratios of drugs acting on different receptors (rat fundus strips).

AA dose ratios	HA dose ratios	HA dose ratio/AA dose ratio
5-HT (8) 11.90 ± 0.15	5-HT:ACh(8) $>362.0 \pm 0.7$	>30.4
PGE_2 (8) 17.45 ± 0.19	$\text{PGE}_2:5\text{-HT}$ (8) $>279 \pm 7$	>16.0
PGE_2 (8) 20.74 ± 0.28	$\text{PGE}_2:\text{ACh}$ (8) $>279.2 \pm 0.6$	>13.5

果如下:

1. 作用于不同受体的药物 见表 2 及表 4. 它/自比值 > 1 或 < 1 , 可见受体特异性很强.

2. 作用于同一受体的药物 见表 3. 它/自 = 1. 各药之间相互它抗的强度也基本相等. 在豚鼠输精管实验中, 药物引起的收缩反应“衰落”极快. 因而, 在顶峰给药出现反应时已恢复过半. 参阅图 5.

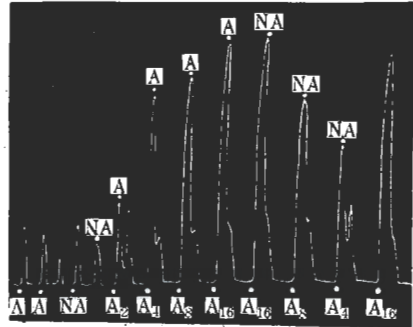


Fig 5. AA dose & HA dose determinations of drugs acting on the same receptor (guinea-pig vas deferens). A 2 μg ; NA 4 μg . HA dose ratio/AA dose ratio = 1

DA 兴奋平滑肌的受体分析 一般称 DA 受体是指抑制平滑肌的受体而言. DA 兴奋平滑肌的作用目前还认为是通过 α -肾上腺素能受体, 但已有人怀疑. 因为酚苄明拮抗 DA 的缩血管作用所需浓度甚大, 尚难完全消除其收缩⁽⁶⁾. 5-HT 拮抗剂甲基麦角酸丁醇胺(methysergide) 和赛庚啶(cyproheptadine) 能分别拮抗 DA 收缩胃底⁽⁷⁾和血管⁽⁸⁾的作用, 而认为 DA 是释放 5-HT 或直接作用在 5-HT 受体. 根据本文的方法分析结果列于表 4.

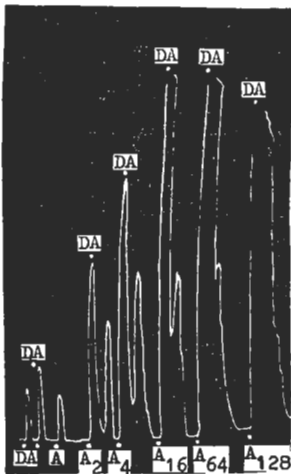
在区分 DA 与 A 受体时常见有增强现象.

Table 3. Comparison between AA dose ratios & HA dose ratios of drugs acting on same receptor.

Preparations	AA dose ratios	HA dose ratios	HA dose ratio/AA dose ratio
Rabbit aortic strips	A (10) 14.93 ± 0.17	A:NA(10) 12.12 ± 0.25	0.8
	NA (5) 18.38 ± 0.25	NA:A (5) 18.38 ± 0.25	1.0
	A (5) 24.25 ± 0.16	A:PE (5) 24.25 ± 0.16	1.0
	PE (5) 36.76 ± 0.14	PE:A (5) 27.85 ± 0.13	0.8
Guinea-pig vas deferens	A (10) 11.88 ± 0.14	A:NA(10) 11.31 ± 0.21	1.0
	A (6) 8.97 ± 0.29	A:PE (6) 8.97 ± 0.29	1.0

Table 4. Differentiation of DA receptor from A & 5-HT receptors

Preparations	AA dose ratios	HA dose ratios	HA dose ratio/AA dose ratio
Rabbit aortic strips	DA (8) 22.62 ± 0.16	DA:A (8) 107.6 ± 0.3	4.8
	A (8) 13.45 ± 0.14	A:DA (8) 6.16 ± 0.15	0.5
	DA (4) 26.90 ± 0.15	DA:5-HT (4) 608.87 ± 0.15	22.6
Guinea-pig vas deferens	A (7) 10.07 ± 0.22	A:DA (7) 86.1 ± 1.3	8.5

Fig 6. A:DA HA dose determination (guinea-pig vas deferens). DA 20 μg ; A 1.5 μg .

例如，在 7 例豚鼠输精管实验中出现 4 例。

讨 论

关于自抗与它抗名词的提出：表示一种药物先后给药作用减弱或消失的名词很多、很乱，如急性耐受、脱敏、自身抑制和自身阻断等。按急性耐受的希腊原文意是药物的快速自身阻断，Paton 认为这一现象是拮抗⁽²⁾，还有

人把 5-HT 看成自身拮抗剂⁽⁹⁾。归纳起来称为自抗是符合多数人见解的。表示两种药物拮抗的名词已有独立拮抗、竞争性与非竞争性拮抗等。前者的二药作用相反；后二者的二药一为激动剂，一为拮抗剂。但作用相似的二药之间的拮抗一般混称脱敏；也有人把作用于同一受体的二药称为竞争性协同；作用于不同受体的则无名称。它抗顾名思义应包括一切两种药物之间的拮抗，为了避免名词上的混乱，特规定为作用相似的二药之间的相互拮抗。

本文研究 7 种药物的自抗和它抗作用。自抗量一般为对照量的 8-32 倍。这意味着在受体周围达到一定的药浓度时即将发生自抗。各药的自抗量比值又很近似，可能是药物与受体相互作用的共性。推测自抗的发生是一部分受体被结合，游离受体减少之故。它抗的强度则因药而异。作用在同一受体的药物如 A、NA 和 PE，经反复证实其它/自比值 = 1。作用在不同受体的药物如 ACh、PGE₂ 和 5-HT，DA 与 5-HT 的它/自比值 $\gg 1$ 。说明有高度的受体特异性。作用在不同受体药物的它抗作用推测不是发生在受体水平，可能在兴奋-收

缩偶联的其它环节,但作用在同一受体药物的它抗作用可能还是发生在受体水平。

本文分析 DA 兴奋性受体证实:用 DA:A 和 DA:5-HT 时,它/自比值 $\gg 1$. 与作用在同一受体的药物表现不同. 故 DA 兴奋性受体与 A 及 5-HT 受体可能均不同. DA 与 A 常有相互增强现象也支持这一论断. 看来用本文的方法区分受体的能力很强,超过上述的特异性拮抗剂. 不仅如此,在兔主动脉条实验中, A:DA 的它/自比值 < 1 ; 而在豚鼠输精管实验中,它/自比值 $\gg 1$. 暗示这两种平滑肌上的 DA 受体性质可能不同,或者是产生它抗的过程不同.

既然 DA 受体有兴奋和抑制两型,与肾上腺素能受体相似,不妨把 DA 兴奋性受体称为 DA α -受体,把 DA 抑制性受体称为 DA β -受体.

实验结果表明:作用在不同受体药物的它/自比值既有 > 1 的,也有 < 1 的,就可能有等于 1 的. 此时区分受体将发生困难. 如表 4 中兔主动脉条实验 A:DA 的它/自比值 = 0.5, 自抗量比值与它抗量比值的差异也有显著性 ($P < 0.001$), 可认为二者不是同一受体. 但是它/自比值还是太接近 1. 如以 DA:A 则能明显区分. 说明二药的它抗强度不等亦有利于区分受体.

本文区分受体的方法与 Furchgott 的“交叉保护法”⁽¹⁰⁾有近似处,都是用药物来“保护”受体. Waud 曾对“交叉保护法”提出两点异议⁽¹¹⁾: 一、“交叉保护法”所用的保护

药浓度太大(对照量的 100-10,000 倍),可能影响多种受体. 本文自抗量仅为对照量的 8-32 倍,无此缺点. 至于它抗量越大,越足以说明不是同一受体. 二、兴奋药仅在一部分受体呈游离状态时即可发挥显著的作用. 意指保护药不能占领全部受体,兴奋药仍可起作用. 本文区分受体的理论基础不须占领全部受体;而是在对照量控制下,比较它/自比值. 对照量越小,占领的受体数也越少. 此外,本文的方法还有简便和不须要特异性拮抗剂的优点. 更适用于无特异性拮抗剂的药物.

致谢 宋汉英教授指导

参 考 文 献

- 1 Pardo EG, Hong E, LeLorier J. *J Pharmacol Exp Ther* 1967 Aug; 157(2):303
- 2 Paton WCM, *Proc R Soc Lond [Biol]* 1961 Apr; 154(954):21
- 3 Vane JR. *Br J Pharmacol* 1957 Sep; 12(3):344
- 4 Regoli D, Vane JR. *Ibid* 1964 Oct; 23(2):351
- 5 Adomson U, Edlasson R, Wiklund B. *Acta Physiol Scand* 1967 Jul-Aug; 70(3-4):451
- 6 Toda N, Goldberg LI. *J Pharm Pharmacol* 1973 Jul; 25(7):587
- 7 Sonnevill PF. *Eur J Pharmacol* 1968 Feb; 2(5):367
- 8 Goldberg LI. *Biochem Pharmacol* 1975 Mar; 24(6):651
- 9 Huidobro-Toro JP, Foree B. *Eur J Pharmacol* 1980 Feb; 61(4):335
- 10 Furchgott RF. *J Pharmacol Exp Ther* 1954 Jul; 111(3):256
- 11 Waud DR. *Nature* 1962 Dec 15; 196(4859):1107

Acta Pharmacologica Sinica 1982 Dec; 3 (4): 251-256

AUTO- AND HETERO-ANTAGONISTIC ACTIONS OF DRUGS

ZHOU Yuan-yan (Y Y Chou), WANG Hong-yong

(Department of Pharmacology, Tianjin Medical College, Tianjin 300070)

ABSTRACT Auto-antagonism (AA) means that a drug antagonizes its own action and hetero-antagonism (HA) means that drugs with similar action antagonize each other,

The AA and HA actions between 7 drugs (ACh, PGE₂, 5-HT, A, NA, PE and DA) were studied and new methods for determinations of AA and HA doses were

developed.

1. All of these 7 drugs exhibited AA and HA actions, but their durations were rather short. These actions occurred when the drug evoked the muscle contraction and weakened or disappeared when the muscle relaxed.

2. The magnitude of AA dose varied with that of the control dose, but the ratio of AA dose to control dose often fell within the range of 8—32.

3. For drugs acting on the same receptor, their AA doses were almost always equal to their HA doses. The ratio of HA dose to AA dose was approximately equal to 1.

4. For drugs acting on different receptors, their AA dose and HA dose differed a great deal. The ratio between HA dose and AA dose may be either >1 or <1 . The antagonizing action between two drugs, such as A and DA, may be entirely

different according to whether A antagonizes DA or DA antagonizes A. In this case, A has a stronger antagonizing action to DA, while DA has a much weaker antagonizing action to A. This finding is of advantage for the differentiation of drug receptors.

5. In view of the receptor specificity, the determination of AA dose and HA dose provides a simple and sensitive method for differentiating drug receptors without the necessity of any specific antagonists. DA stimulant action on smooth muscles was neither on the α -adrenergic nor on the 5-HT receptor. It is suggested that DA acts on the DA stimulant receptor or DA α -receptor to distinguish it from the DA inhibitory receptor (DA β -receptor).

KEY WORDS auto-antagonism; hetero-antagonism; ACh; PGE₂; 5-HT; NA; differentiation of receptors; DA stimulant receptor