

# 异丙肾上腺素对兔离体肺动脉的收缩作用

张佩文 葛欣\* 盛宝恒 (第四军医大学药理教研室, 西安 710015)

**摘要** 异丙肾上腺素(Iso)采用累积法给药时, Iso 1  $\mu M$  可舒张兔离体主肺动脉; Iso 3  $\mu M$  则出现明显的收缩作用。其收缩作用可为酚妥拉明 95  $\mu M$  和酚苄明 13  $\mu M$  所阻断; 而为心得安 100  $\mu M$  所加强。提示 Iso 1  $\mu M$  表现  $\beta$  受体兴奋效应, Iso 3  $\mu M$  表现为  $\alpha$  受体兴奋效应。高浓度 Iso 也可引起豚鼠输精管收缩。说明 Iso 收缩平滑肌的作用与  $\alpha_1$  受体有关。

**关键词** 异丙肾上腺素; 甲氧胺; 苯肾上腺素;

1983年4月20日收稿 1984年1月16日修回

\* 现在兰州军区药检所

多巴胺; 酚苄明; 肺动脉; 血管收缩; 肾上腺素能  $\alpha$  受体

大剂量 Iso(100  $\mu g$ )注入肾动脉后, 出现微弱的血管收缩效应<sup>(1,2)</sup>。在脑血管上也曾提到此效应<sup>(3)</sup>, 认为系 Iso 小剂量兴奋  $\beta$  受体, 大剂量兴奋  $\alpha$  与  $\beta$  受体<sup>(2)</sup>, 既如此, 是否大剂量 Iso 也能收缩肺动脉平滑肌, 本文采用离体兔主肺动脉段进行实验, 并分析了它对  $\alpha$  肾上腺素受体作用的机制。同时也观察了甲氧胺等拟肾

上腺素药收缩肺动脉的作用。

## 药 品

硫酸异丙肾上腺素(Iso)1 mg/2 ml, 上海第十制药厂; 盐酸甲氧胺 20 mg/ml, 上海天丰制药厂; 盐酸苯肾上腺素 10 mg/ml, 上海第十制药厂; 重酒石酸去甲肾上腺素 2 mg/ml, 天津和平制药厂; 多巴胺(DA)10 mg/ml, 北京制药厂; 酚妥拉明 10 mg/ml, 瑞士 CIBA; 盐酸酚苄明 10 mg/ml, 北京制药厂; 心得安 5 mg/5 ml, 北京制药厂。

## 方法与结果

**Iso 及甲氧胺等拟肾上腺素药对主肺动脉平滑肌的作用** 家兔♀♂兼用, 体重 2.1±(SD)0.3 kg, 按前法<sup>(4)</sup>制备标本, 置 15 ml 浴槽 37 °C Krebs-Henseleit(K-H)液中, 通入 95% O<sub>2</sub>+5 % CO<sub>2</sub>, 标本稳定 0.5 h 后, 与血管连接之吸管(0.1 ml)内液面稳定, 以此液面高度为零点, 然后开始实验。药液直接加入溶液中, 血管收缩时可见吸管内液面上升(+), 血管舒张时, 则吸管内液面下降(-), 升降幅度的精密度为 0.125 μl(液面移动 0.2 mm)。

1. 肺动脉收缩效应 兔主肺动脉标本, 按 1.43 等比级数递增药液, 每个剂量观察至效应不再增大时, 随即加入第二个药量, 直至累加的剂量使收缩幅度不再升高为止, 此时即为最大效应。以最大效应值作为 100%, 计算各剂量所引起的收缩幅度占最大效应的%, 绘图并制出 pD 剂量-收缩效应回归直线(图 1)。

Iso 组 7 兔, 剂量范围为 590 nM-490 μM, 每剂产生效应后均观察 1-2 min. 低剂量 Iso (690 nM-1 μM)引起血管扩张, 累积剂量达 3 μM 时, 血管由舒张转为收缩, 此后收缩幅度与剂量成正比, 490 μM 时接近最大效应。结果: 小剂量 Iso 扩张主肺动脉, 最大舒张值为 1.0±1.5 mm; 大剂量收缩主肺动脉, 最大收缩值可达 70±18 mm.

甲氧胺组 5 兔, 剂量范围 3-352 μM, 每剂

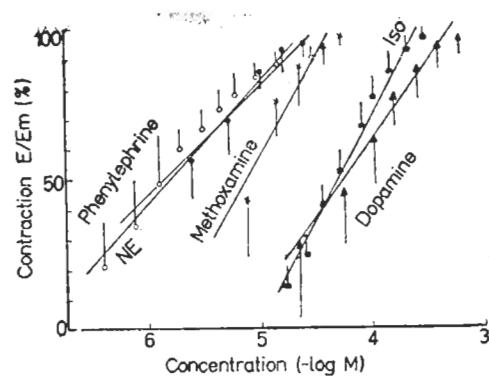


Fig 1. Constriction of isolated rabbit pulmonary artery to dopamine, isoproterenol (Iso), methoxamine, phenyl ephrine and norepinephrine (NE).

观察 10 min; 苯肾上腺素组 5 兔, 剂量范围 2-252 μM, 每剂观察 5 min; NA 组 5 兔, 剂量范围 8-38 μM, 每剂观察 1 min; DA 组 6 兔, 剂量范围 320 μM-4.24 mM, 每剂观察 1 min, 以上观察时间均为效应达坪值之时刻, 在此剂量范围内, 4 种制剂均只产生肺动脉的收缩作用。

计算 DA, Iso, 甲氧胺, 苯肾上腺素与 NA 的 pD<sub>2</sub> 值分别为 4.24, 4.29, 5.09, 5.79, 5.80; 五条直线的相关系数依次为 0.9922, 0.9908, 0.9371, 0.9881, 0.9723; 回归系数 b 除 Iso 与甲氧胺, 苯肾上腺素与甲氧胺, NA 与甲氧胺, DA 与甲氧胺, 苯肾上腺素与 NA, 苯肾上腺素与 DA 相差不显著外, 其余彼此比较差别均显著。

### 2. α 受体阻断剂对 Iso 收缩肺动脉的影响

2.1 4 兔, 取肺动脉标本与酚妥拉明(PT) 95 μM 接触 2 min 后, Iso(累积给药法)收缩血管效应的变化见表 1. 当 PT 阻断 Iso 的缩血管作用时, 加入 KCl 44 μM, 以测试血管平滑肌的直接收缩作用和标本的反应性。

表 1 显示 PT 完全阻断 Iso 的收缩效应. 接着加入 KCl 44 μM 仍产生收缩反应, 提示 Iso 的收缩作用是通过兴奋 α 受体。

2.2 5 兔, 取肺动脉标本与酚苄明(PO) 13 μM 接触 20 min 后, Iso(累积给药法)收缩肺动脉效应的变化见表 2, 前后两次给 Iso 间隔

Tab 1. K-H solution level changes (mm) after phentolamine (PT) on isoproterenol-induced constriction of rabbit pulmonary artery. n=5.  $\bar{x} \pm SD$ . \*\* $p < 0.05$ , \*\*\* $p < 0.01$

Isoproterenol	26 $\mu M$	43 $\mu M$	67 $\mu M$
Before PT	-2.6 $\pm$ 2.2	+1.0 $\pm$ 1.8	+3.6 $\pm$ 0.8
After PT	-9.1 $\pm$ 2.4	-10.8 $\pm$ 2.2	-11.2 $\pm$ 2.8

+ ascending level within pipette (vasoconstriction); - descending level within pipette (vasodilation).

9-12 h. 给 PO 后，不再引起反应，加入 KCl 以测试血管平滑肌的反应性。

表 2 可见 PO 阻断 Iso 收缩肺动脉的效应，PO 阻断  $\alpha$  受体后，显示出 Iso 对  $\beta$  受体的效应。使平滑肌弛缓，而且强度有随剂量增加而增加的趋势。此时加入 KCl 仍产生收缩反应。

3.  $\beta$  受体阻断剂对 Iso 收缩肺动脉的影响 6 兔，取肺动脉标本加入心得安(Pro) 100  $\mu M$  后 5 min，比较在用 Pro 前后，Iso(累积给药)收缩肺动脉的效应。

加入 Pro 后，Iso 收缩肺动脉的作用有所加强。当 Iso 用量为 29  $\mu M$  时，管内液面上升幅度增加 4  $\pm$  3 mm( $p < 0.01$ )；用量达 13  $\mu M$  时，增加 9  $\pm$  6 mm( $p < 0.01$ )；用量增加至 86  $\mu M$  时，增加 14  $\pm$  10 ( $p < 0.05$ )。用 Pro 后增加之数值，与用之前比较，差别均显著，表明 Pro 阻断  $\beta$  受体后， $\alpha$  受体的作用占优势因而收缩加强。

Iso 对豚鼠输精管平滑肌的作用 ♂豚鼠，体重 280-623 g，取输精管全段，冲去管腔内之 Tab 2. K-H solution level changes (mm) after phenoxybenzamine (PO) on isoproterenol-induced constriction of isolated rabbit pulmonary artery. n=5.  $\bar{x} \pm SD$ . \* $> 0.05$ , \*\* $p < 0.05$ , \*\*\* $p < 0.01$

Isoproterenol	68 $\mu M$	98 $\mu M$	138 $\mu M$	198 $\mu M$
Before PO	+7 $\pm$ 7	+22 $\pm$ 8	+32 $\pm$ 9	+37 $\pm$ 13
After PO	-0.3 $\pm$ 0.4	-1.1 $\pm$ 1.3	-1.5 $\pm$ 1.9	-2.0 $\pm$ 2.9

+ ascending level within pipette (vasoconstriction); - descending level within pipette (vasodilation).

精液，置 Krebs 溶液 15 ml 槽中，31 °C，通 95% + 5% CO<sub>2</sub>，以丝线固定下端，上端连接机械电换能器(测力 5 g)，用自动平衡记录仪记录收缩力曲线，稳定 20 min 后，以 NA 为  $\alpha$  激动剂的阳性对照药，加入 20  $\mu M$  NA，在迅速出现确切而稳定的收缩效应后，开始实验，洗去 NA，俟收缩曲线恢复至加药前之基线，分别加入 Iso 5  $\mu M$ ，47  $\mu M$ ，118  $\mu M$  观察输精管的收缩反应，每剂观察 5 min。

结果 Iso 浓度为 47 和 118  $\mu M$  时，引起豚鼠输精管平滑肌的收缩，收缩作用可以为酚妥拉明(PT) 5-14  $\mu M$  所阻断，所用 PT 的剂量亦可阻断 NA 20  $\mu M$  收缩输精管的作用。

## 讨 论

Iso 对兔肺动脉的作用，随着剂量由小增大，血管平滑肌由舒张转变为明显的收缩效应，表现出 Iso 与  $\beta$  受体亲和力强，而效能较低；与  $\alpha$  受体亲和力弱，但效能较高的特点<sup>(3)</sup>， $\beta$  效能较低的原因，也可能与兔血管平滑肌  $\beta$  受体数目，比其他一些动物少有关<sup>(5)</sup>。而肺动脉对 Iso 的反应由舒张转为收缩效应，可能由于：(1)  $\alpha$  受体效应增强：用心得安阻断  $\beta$  受体后，不仅 Iso 收缩兔肺动脉的效应较阻断前增强，而且  $\beta$  阻断后的血管收缩效应随 Iso 剂量的增加而相应增强， $\beta$  阻断后，收缩效应的净增值递增如下：Iso 浓度为 11  $\mu M$  时净增 1.3  $\pm$  1.1 mm；29  $\mu M$  时，4  $\pm$  3 mm；53  $\mu M$  时 19  $\pm$  6 mm；86  $\mu M$  时 14  $\pm$  10 mm。说明  $\alpha$  受体的效应随剂量增加而增强。(2)  $\beta$  受体的效应减弱<sup>(6)</sup>：本实验显示较大剂量时 Iso 的  $\beta$  效应仍然存在，表现在  $\alpha$  受体阻断后，Iso 收缩兔肺动脉的作用，较变为舒张效应，显露出被掩盖的  $\beta$  效应，而且血管舒张效应(即  $\beta$  兴奋效应)有随剂量增加而增加的趋势，并无  $\beta$  效应减弱的依据。

以上均说明，在兔肺动脉段上大剂量 Iso 表现的血管收缩效应，并非单一的  $\alpha$  受体效应加强，或  $\beta$  效应减弱，而是  $\alpha$ 、 $\beta$  效应同时加

强，但  $\alpha$  激动效应的增强，远远超过  $\beta$  效应的增强，所以  $\beta$  效应被掩盖， $\alpha$  效应占优势，表现为  $\alpha$  受体兴奋，血管平滑肌收缩。

突触后膜与突触前膜  $\alpha$  受体分为两型( $\alpha_1$  与  $\alpha_2$ )，输精管收缩作用系  $\alpha_1$  受体兴奋的效应<sup>(7)</sup>。曾见到肾上腺素，麻黄碱，苯丙胺，NA，DA 收缩豚鼠输精管的报道<sup>(8)</sup>，酚妥拉明可以阻断肾上腺素与 NA 的这一收缩作用。本实验进一步观察到应用产生肺动脉收缩的大剂量时，Iso 能引起豚鼠输精管全段明显地收缩，并可为酚妥拉明所阻断，此结果尚未见之于文献，这也说明大剂量 Iso 作用于  $\alpha_1$  受体。

本实验中甲氧胺收缩肺动脉。此结果与某

些文献<sup>(9)</sup>的结论不一致，可能是标本制备及实验方法不同之故。

### 参 文 文 献

- 1 Spencer MP. *J Pharmacol Exp Ther* 1956; 118: 237
- 2 Mark AL, Eckstein JW, Abboud FM, Wendling MG. *Am J Physiol* 1969; 217: 764
- 3 Edvinsson L, Owman C. *Circ Res* 1974; 35: 835
- 4 张佩文、盛宝恒. 陕西新医药 1980; 9 (6): 57
- 5 Ahlquist RP. *Am J Physiol* 1948; 153: 586
- 6 冯亦璞、曾贵云. 生理科学进展 1982; 13: 243
- 7 Drew GM. *Eur J Pharmacol* 1977; 42: 123
- 8 Minker E, Barthac *Acta Physiol Acad Sci Hung* 1981; 58: 65
- 9 Aviado DM Jr, Schmidt CF. *J Pharmacol Exp Ther* 1975; 120: 512

*Acta Pharmacologica Sinica* 1984 Dec; 5 (4): 241-244

## CONTRACTION OF RABBIT PULMONARY ARTERY BY ISOPROTERENOL

ZHANG Pei-wen, GE Xin, SHENG Bao-heng

(Dept Pharmacology, Fourth Military Medical College, Xi-an 710015)

**ABSTRACT** Isoproterenol (Iso) 1  $\mu M$  relaxed, while 3  $\mu M$  contracted the smooth muscle of isolated rabbit pulmonary artery. The constrictive effect of Iso was blocked by both phentolamine 95  $\mu M$  and phenoxybenzamine 13  $\mu M$  and enhanced by propranolol 100  $\mu M$ . These results implied that Iso 1  $\mu M$  gave a  $\beta$ -receptor stimulating effect, while Iso 3  $\mu M$  showed an

$\alpha$ -receptor stimulating effect. Iso 3  $\mu M$  also contracted the vas deferens of guinea pigs. This fact implied that Iso acted on  $\alpha_1$  receptor.

**KEY WORDS** isoproterenol; methoxamine; phenylephrine; dopamine; phenoxybenzamine; pulmonary artery; vasoconstriction; adrenergic alpha receptor