

粉防己碱对七种血管平滑肌的作用

胡文淑 周正航 胡崇家 吕富华 (武汉医学院药理教研室, 汉口 430033)

摘要 兔离体血管条, 以收缩张力(g)为指标, 比较 Tet、Ver 和 Phen 对 NA 量-效曲线的影响; Tet 和 Ver 对 Ca 量-效曲线的影响。Tet 均抑制高 K⁺引起胸主动脉及肠系膜动脉的收缩, 对后者的抑制作用更显著。Tet 与 Ver 相似, 以非竞争性拮抗 NA 的缩血管作用, Phen 能竞争性拮抗 NA 的缩血管作用。Tet 和 Ver 对 Ca 亦具有非竞争性拮抗作用。实验结果提示 Tet 的作用和 Ver 的作用相似, 阻断电压依赖性 Ca 通道的作用较强于受体操纵的 Ca 通道。

关键词 粉防己碱; 戊脉安; 酚妥拉明; 动脉条; 静脉条; 量-效曲线; 钙通道阻滞剂

粉防己碱(Tet)对血管平滑肌的松弛作用与 Ca 拮抗作用有关⁽¹⁾。为进一步阐明 Tet 对钙的拮抗性质及对不同血管的作用, 本文采用家兔的胸主动脉、肺动脉、股动脉、肾动脉、肠系膜动脉、腔静脉及门静脉标本进行研究, 以戊脉安(Ver), 酚妥拉明(Phen)为对照药, 并与山豆根碱(Dau)作比较。

方 法

将家兔击毙取出各种血管段, 做成长 2.5-3 cm, 宽 2.5-3 mm 的螺旋条, 实验前肌条负荷, 主动脉 4 g, 肺及股动脉 3 g, 余为 2 g. 通

过肌力换能器接 WXC-200A 型自动平衡记录仪，记录肌条收缩，其它条件同前文⁽¹⁾。Tet 为粉剂，加 1 N 盐酸溶解。

高 K⁺ 引起的肌条收缩 标本稳定 2 h 后给 KCl 60 mM，使肌条产生收缩反应，并继续观察 30 min，然后用 Krebs 液冲洗至肌张力恢复到给药前水平，稳定 30 min 后，重复加入上述浓度 KCl，待肌条收缩达峰值时，加入不同浓度 Tet 作用 30 min，以给药 30 min 后的肌张力下降值进行比较。

NA 量-效曲线 兔胸主动脉、肺动脉、腔静脉及门静脉条，按文献⁽²⁾测定 NA 量-效曲线，在重复做量-效曲线前 10 min 加入 Tet、Ver 和 phen，测定给药后曲线的变化，分别计算 pD'₂ 或 pA₂ 值。

CaCl₂ 量-效曲线 胸主动脉、肺动脉、股动脉、肾动脉及肠系膜动脉条，按文献⁽²⁾测 Ca 量-效曲线，观察给 Tet 和 Ver 后，Ca 量-效曲线的变化，分别计算 pD'₂ 值。

结 果

Tet 对高 K⁺ 引起收缩的胸主动脉及肠系膜动脉作用的比较 兔胸主动脉条，单给 KCl 60 mM 引起收缩而增加的肌张力，30 min 后无明显变化。同量 KCl 引起最大反应时加入 Tet 10 和 30 μM，30 min 后肌张力由 3.4±1.5 g 和 3.8±2.9 g 分别下降到 2.5±1.5 g 和 2.2±1.7 g，下降了 27±18 和 42±17% (n=9)。肠系膜动脉单给 KCl 60 mM 引起收缩的肌张力 30 min 后亦无明显变化。给同量 KCl 引起最大反应时加入 Tet 1 和 3 μM，30 min 后，肌张力由 1.4±0.7 g 和 1.5±1.1 g，分别下降到 1.1±0.7 g 和 0.7±0.7 g，下降了 34±17 和 57±19% (n=7)。两给药组 30 min 后与单给 KCl 60 mM 30 min 后肌张力下降%比较，差异非常显著 (p<0.01)。Tet 10 和 30 μM 对主动脉及 1 和 3 μM 对肠系膜动脉所引起的张力下降%相比较，无显著差异 (p>0.05) (图 1)。

Tet 对 NA 量-效曲线的影响 对由 NA

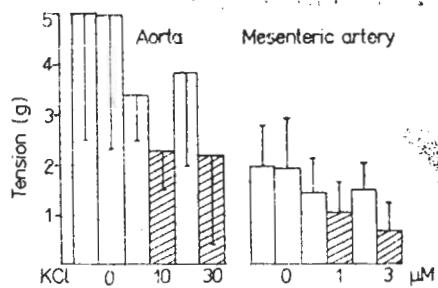


Fig 1. Effects of tetrandrine on isolated vascular smooth muscles contracted by KCl 60 mM (clear) or KCl + tetrandrine (hatched). n = 7 ± SD

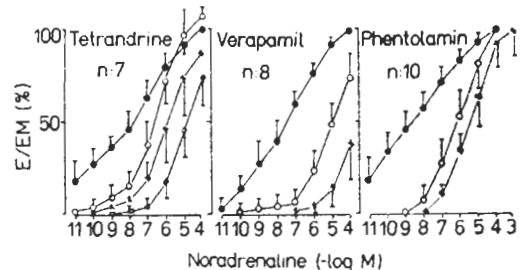


Fig 2. Effects of tetrandrine, verapamil and phentolamine on dose-response curves of rabbit aortic strips to noradrenaline. (●) NA; (○) NA + Tet 10 μM, Ver 100 μM, Phen 1 nM; (×) NA + Tet 30 μM, Ver 300 μM, Phen 0.01 μM; (□) NA + Tet 100 μM. ± SD

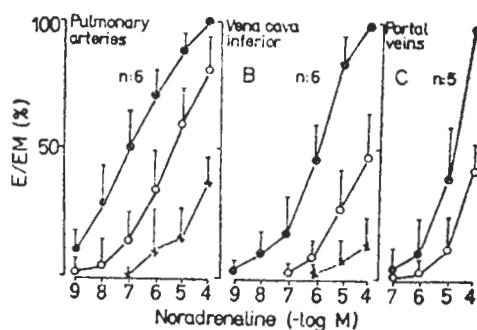


Fig 3. Effects of tetrandrine on dose-response curves of rabbit vascular strips to noradrenaline. (●) NA; (○) NA + Tet 100 μM (A, C) or 10 μM (B); (×) NA + Tet 300 μM. ± SD

引起收缩的主动脉，Tet 使 NA 量-效曲线右移，最大反应压低，右移与压低的程度与给药剂量成正比，Tet 和 Ver 对 NA 量-效曲线的影

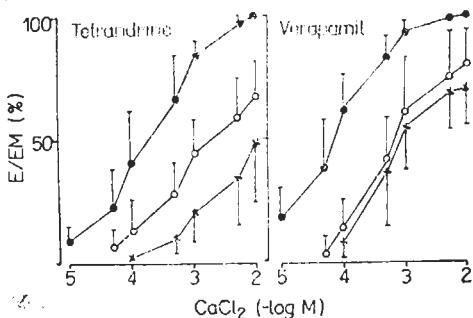


Fig 4. Effects of tetrandrine and verapamil on dose-response curves of aortic strips to CaCl_2 . (●) CaCl_2 ; (○) $\text{CaCl}_2 + \text{Tet}$ 10 μM or Ver 4 nM; (\times) $\text{CaCl}_2 + \text{Tet}$ 30 μM or Ver 0.01 μM . $n = 10 \pm \text{SD}$

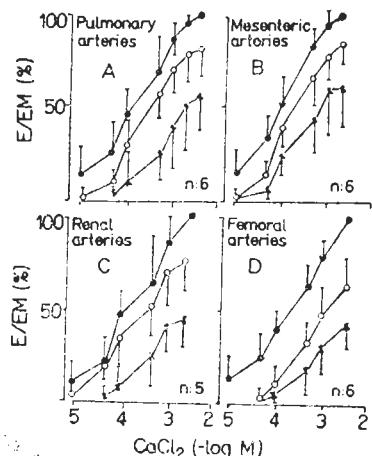


Fig 5. Effects of tetrandrine on dose-response curves of rabbit vascular strips to CaCl_2 . (●) CaCl_2 ; (○) $\text{CaCl}_2 + \text{A}$ 0.1 μM , B 3 nM, C 0.01 μM , D 0.1 μM ; (\times) $\text{CaCl}_2 + \text{A}$ 3 μM , B 0.01 μM , C 0.03 μM and D 0.3 μM . $\bar{x} \pm \text{SD}$

响相似。以 $-\log(A)$ 为x, $\log[(D_A/D_0)-1]$ 为y, 求得Tet的回归斜率为-1.62, 结果呈非竞争性拮抗, pD'_2 值Tet为3.5, Ver为3.7。而Phen使NA量-效曲线平行右移, 最大反应不压低, 呈竞争性拮抗, pA_2 值为11.4(图2)。Tet对NA引起收缩的肺动脉、腔静脉及门静脉量-效曲线的影响, 结果均呈非竞争性拮抗, pD'_2 值依次为3.7, 4.3和3.6(图3)。

Tet对Ca量-效曲线的影响 对由 CaCl_2 引起收缩的家兔主动脉条Tet与Ver使Ca量-效曲线右移, 最大反应压低, pD'_2 值Tet为4.6,

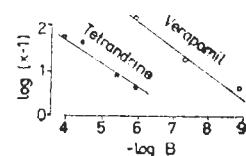


Fig 6. Antagonistic action of Tet and Ver with CaCl_2 on rabbit aortic strips. x: dose ratio of CaCl_2 with/without antagonist

Ver为7.6(图4)。由 CaCl_2 引起收缩的肺动脉、股动脉、肾动脉及肠系膜动脉, Tet使Ca量-效曲线右移, 最大反应压低, pD'_2 值依次为6.4, 6.6, 7.6和7.7(图5)。

讨 论

Tet和Ver对NA量-效曲线的影响相同, 都呈非竞争性拮抗, 而不同于竞争性拮抗Phen, 由此进一步证明Tet松弛曲管平滑肌, 并非通过阻断 α 受体所致。

Tet和Ver使Ca量-效曲线平行右移, 在增加两药浓度时使曲线更右移, 且都伴有最大反应的压低。以 $\log(x-1)$ 对 $-\log B$ 作图(图6), 求得Tet和Ver的回归斜率分别为-0.5, -0.4, 与文献报道^(3,4)相似, 两药不能满足竞争性拮抗剂回归斜率应近于-1的要求。由此表明Tet和Ver对钙的拮抗方式亦为非竞争性的, 在我们的实验条件下未能证明Ver对Ca的竞争性拮抗, 原因可能同文献中对甲氧戊安非竞争性拮抗Ca所分析的那样⁽⁶⁾。

由Tet和Ver抗Ca与抗NA的 pD'_2 值计算出对Ca的拮抗作用强度分别为对NA的12.6和7943倍, 却不同于Dau⁽⁷⁾(表1)。

血管平滑肌膜上存在电压依赖性钙通道(PDC), 通过高 K^+ 去极化所激活^(8,9), 高 K^+ 去极化时 Ca^{2+} 引起的平滑肌收缩, 主要依赖外钙内流; 而NA引起的收缩, 除因激活受体操纵钙通道(ROC), 由外钙内流所引起, 还有内钙的释放起作用⁽¹⁰⁾。从本组实验结果可知, Tet和PDC的作用比对ROC的作用更强, 但其差值明显小于Ver, 这和Ver不易阻断ROC却

Tab 1. pD'2-values of tetrandrine, verapamil and dauricine on the aortic strips of rabbit against calcium and noradrenaline. Number of strips in parenthesis. *** $p < 0.01$ as compared pD'2 of Tet and Ver against Ca with NA.

	Calcium	Noradrenaline	pD'2
Tetrandrine	4.6(10)	3.5(7)	1.1***
Verapamil	7.6(10)	3.7(8)	3.9***
Dauricine	3.6(16)	3.7(12)	0.1

易阻断 PDC 的报道⁽¹¹⁾ 相符。

从图 1 可知, Tet 对不同血管作用强度有差异, 以对小血管的松弛作用更加明显。用所求得的 pD'₂ 值, 计算 Tet 对各种血管作用的强度比, 以对胸主动脉的作用强度为 1, 对肺、股、肾及肠系膜动脉的作用强度分别为 63, 100, 1000, 1259。表明 Tet 对肾动脉及肠系膜动脉的作用强度为对胸主动脉的 1000 倍以上, 可能由于肾及肠的血管平滑肌内 Ca^{2+} 贮备特别少, 对胞外 Ca^{2+} 的依赖性特别大⁽¹²⁾, 所以对钙通道阻滞剂更为敏感, 上述作用特点说明该药用于高血压病的治疗是很有意义的。

致谢 江明性教授和方达超教授提出宝贵意见, 陈信理和杨晓明参加部分工作。

参 考 文 献

- 胡文淑、庞雪冰、王玉、胡崇家、吕富华. 中医杂志 1982; 23: 67
- Van Rossum JM. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1963; 143: 299
- Briston MR, Green RD. *Eur J Pharmacol* 1977; 45: 267
- 金满文、方达超、江明性. 中国药理学报 1982; 3: 97
- Haeusler G. *J Pharmacol Exp Ther* 1972; 180: 672
- Schuemann HJ, Goerlitz BD, Wagner J. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1975; 289: 409
- 陈淑华、胡崇家. 中国药理学报 1982; 3: 178
- Meisheri KD, Hwang O, Van Breemen C. *J Membr Biol* 1981; 59: 19
- Van Breemen C, Aaronson P, Loutzenhiser R, Meisheri K. *Chest* 1980; 78: 157
- Van Breemen C, Farinas BR, Gerba P, McNaughton ED. *Circ Res* 1972; 30: 44
- Bolton TB. *Physiol Rev* 1979; 59: 606
- 吴保杰. 药学通报 1980; 15: 31

Acta Pharmacologica Sinica 1984 Dec; 5 (4): 257-260

EFFECTS OF TETRANDRINE ON SEVEN VASCULAR SMOOTH MUSCLES

HU Wen-shu, ZHOU Zheng-hang, HU Chong-jia, LU Fu-hua

(Dept Pharmacology, Wuhan Medical College, Hankou 430033)

ABSTRACT The effects of tetrandrine (Tet) on seven isolated vascular strips of rabbit were compared. The influence of Tet, verapamil (Ver) and phentolamine (Phen) on noradrenaline (NA) dose-response curves were studied. Tet inhibited the contraction evoked by high K^+ (60 mM) in thoracic aortic strips and more prominently in mesenteric arterial strips. Phen competitively antagonized NA. Tet and Ver also antagonized NA but in a noncompetitive man-

ner. Calcium was antagonized by Tet and Ver noncompetitively.

The findings suggest that the Tet-induced relaxation on vascular smooth muscle results from its antagonism to calcium, similar to verapamil.

KEY WORDS tetrandrine; verapamil; phenolamine; vascular strips; drug dose-response relationship; calcium channel blockers