

小鼠子宫平滑肌的肾上腺素受体性质与性功能状态的关系

徐端正 贡沁燕 杨藻家 (上海第一医学院基础医学部药理教研室, 上海 200032)

提要 心得安可逆转肾上腺素(EPI)、去甲肾上腺素(NE)及苯肾上腺素(PE)对早孕及雌激素处理的离体小鼠子宫的松弛效应。 pD_2 顺序为EPI>NE>PE>ISO。用酚妥拉明后,对早孕、雌激素处理、晚孕及产后子宫皆表现松弛效应。 pD_2 顺序为ISO>EPI>NE>PE。提示早孕及雌激素处理的小鼠子宫有肾上腺素 α 与 β 受体,晚孕及产后子宫可能仅存在 β 受体。

关键词 药物剂量-效应关系; 肾上腺素受体; 小鼠; 子宫; 肾上腺素; 去甲肾上腺素; 苯肾上腺素; 异丙肾上腺素

大鼠和家兔的子宫平滑肌除存在抑制效应的 β 受体外,尚有兴奋效应的 α 受体,后者与性功能状态有关⁽¹⁻⁴⁾。小鼠子宫有抑制性效应的 β 受体,但未提及有 α 受体。本文用拟交感胺药物为肾上腺素受体激动剂,酚妥拉明与心得安分别为肾上腺素 α 与 β 受体阻断剂,分析在不同性功能状态下的小鼠子宫肾上腺素受体的性质。

材料与方 法

小鼠 ♀,原体重为 $27 \pm SD 1.5 g$ 。

早孕期:选用2♀和1♂合笼交配。自发现阴栓之日起d6进行实验。

晚孕期:自发现阴栓之日起d18-20进行实验。

产后期:在分娩后24-36h内进行实验。

雌激素处理:实验前24h,小鼠ip苯甲酸雌二醇500 $\mu g/kg$ 。

标本制备 用颈椎脱臼法处死小鼠,取出子宫,分离附着于子宫的脂肪及结缔组织,对晚孕子宫并剥离胎盘及胎鼠。在近卵巢端取长1.5cm子宫段,移置盛有Krebs液通95%O₂与5%CO₂的37 $\pm 0.5^\circ C$ 浴槽内,联于张力换能

器,描记于自动记录平衡仪上。

药物 盐酸肾上腺素注射液(EPI)、重酒石酸去甲肾上腺素注射液(NE)、苯肾上腺素注射液(PE),硫酸异丙肾上腺素注射液(ISO),皆为上海第十制药厂产品;心得安注射液,北京制药厂产品;酚妥拉明注射液,上海第十三制药厂产品。

实验方法 标本置于浴槽内Krebs液中,稳定30min(中间换一次Krebs液),然后换以K⁺-Krebs液(用K⁺代替Na⁺),使子宫平滑肌去极化。在K⁺-Krebs液中,子宫迅速呈现收缩,继而缓慢松弛,15min后趋于稳定,且自发节律消失,此时可调节基线张力在1g左右,待基线稳定后用药。

四种拟交感胺的浓度-效应曲线 以EPI, NE, PE与ISO为激动剂,分别在同一标本上用累积浓度给药法得出浓度-效应曲线、两次加药间隔由反应最大值时间而定,即前一剂量的作用达平衡后再加入第二剂量,当一个激动剂的浓度-效应曲线完成后,要更换另一激动剂时,需用新鲜Krebs液洗3次,待子宫自发节律恢复后,再加入K⁺-Krebs液以试验另一激动剂,过程同前。

加 α 阻断剂或 β 阻断剂后的浓度-效应曲线 在置有标本的K⁺-Krebs液浴槽内,用累积浓度给药法求每一拟交感胺药的浓度-效应曲线前15min加入心得安0.1mM或酚妥拉明0.01mM以后过程同前。

指标与统计 以子宫平滑肌的静止张力为0,药物累积剂量加入至松弛效应达最大值时为-100%;收缩效应达最大值时为+100%,分别计算松弛或收缩%。以药物的克分子浓度的对数为横坐标,张力松弛或收缩%为纵坐标绘出浓度-效应曲线。

根据Ariëns理论⁽⁵⁾,用Lineweaver-Burk

的双倒数作图求出代表 $1/E_A = K_A/E_{Amax}[A] + 1/E_{Amax}$ 的回归方程,由此得出激动剂的最大效应 E_{Amax} , 并由回归方程得出离解常数 $K_A = \text{斜率}/\text{截距}$ 以及 $pD_2 = -\log K_A$, 对 pD_2 的显著性检验用 $Z = (\overline{pD_{2A}} - \overline{pD_{2B}}) / \sqrt{S_{pD_{2A}}^2 + S_{pD_{2B}}^2}$ $Z \geq 1.96$ 或 2.58 可分别得出两个平均 pD_2 有显著或非常显著差别。

结 果

四种拟交感胺的浓度-效应曲线比较 图 1 A 为在不同性功能状态下未用阻断剂的 4 种拟交感胺的累积浓度-效应曲线, 在用雌激素处理及早孕小鼠子宫, EPI, NE 与 PE 皆在低浓度时有松弛效应, 至高浓度时使子宫原来在松弛的基础上产生收缩效应。而 ISO 为纯粹松弛效应。对产后小鼠子宫, 仅 EPI 在 0.01 mM 有微弱的收缩效应, 其他药物纯粹为松弛效应 (包括最高浓度 0.1 mM)。对晚孕小鼠子宫, 四种拟交感胺药不论低或高浓度皆表现为松弛效应。

用心得安后的浓度-效应曲线比较 图 1 B 为用心得安 0.1 mM 后的拟交感胺浓度-效应曲线。对雌激素处理及早孕小鼠子宫, 在浓度 $10^{-8} - 10^{-4} \text{ M}$ 范围内, EPI, NE 与 PE 皆表现为收缩效应, 而 ISO 无可见效应。对于晚孕与产后小鼠子宫, 用心得安 0.1 mM 后, 四种拟交感胺药皆无可见效应。表 1 为根据图 1 B 的浓度-效应曲线求出的 pD_2 , 不论是雌激素处理或早孕子宫, 四种拟交感胺的 pD_2 顺序皆为 $EPI > NE > PE > ISO$, 如果按顺序的两相邻 pD_2 比较, 除雌激素处理的 EPI 与 NE 无显著差别外, 其他两相邻 pD_2 皆有非常显著差别。对于每一药物在雌激素处理及早孕两种不同性功能状态的 pD_2 比较, 其结果皆无显著差别。

用酚妥拉明后的浓度-效应曲线比较 图 1 C 为用酚妥拉明 0.01 mM 后的四种拟交感胺的浓度-效应曲线。在雌激素处理、早孕、晚孕及产后 4 种不同性功能状态下的 4 种拟交感胺

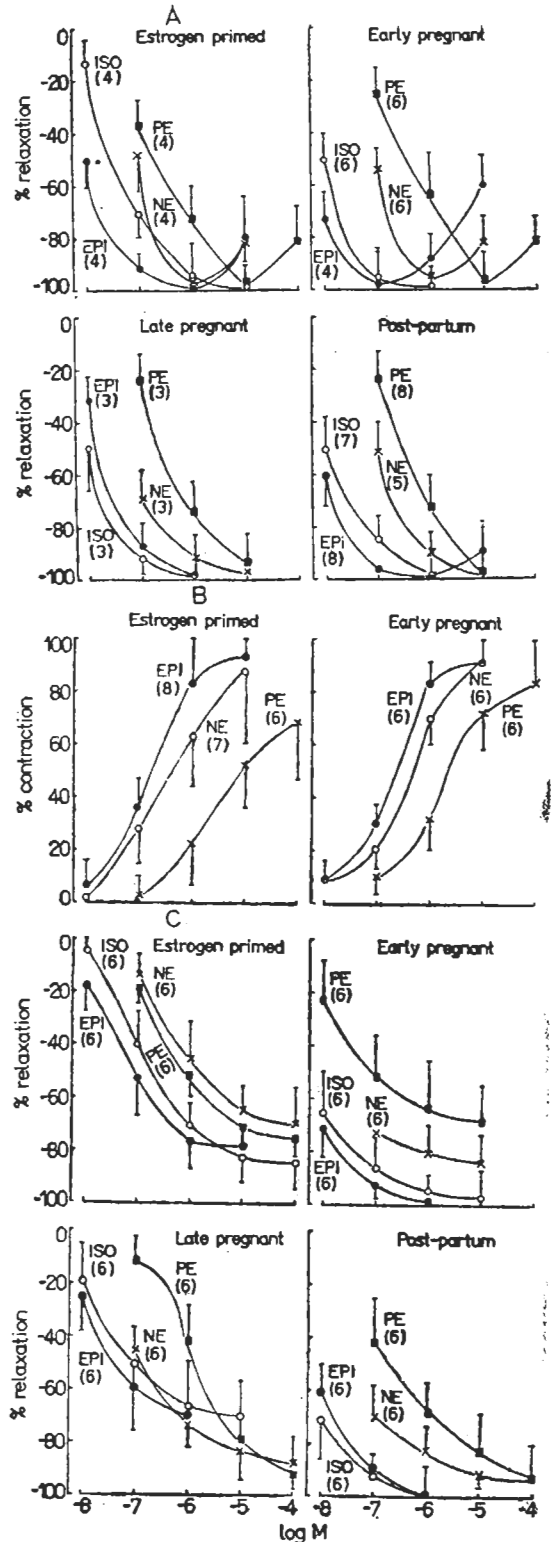


Fig 1. Cumulative log dose-response curves for 4 sympathomimetic amines on isolated mice uteri. (A) In different hormonal states; (B) After propranolol 10^{-4} M ; (C) After phenolamine 10^{-5} M ($\bar{x} \pm \text{SD}$).

Tab 1. pD_2 of EPI, NE, PE and ISO on mice uteri after propranolol (0.1 mM), $\bar{x} \pm SD$

	EPI	NE	PE	ISO
Estrogen primed	5.7±0.4*	5.5±0.6***	4.6±0.4***	<3
Early pregnant	5.6±0.2***	5.4±0.2***	4.7±0.2***	<3

* $p > 0.05$, *** $p < 0.01$, compared with the next lower pD_2 in row.

皆表现为松弛效应.表2为根据图1C的浓度-效应曲线计算的 pD_2 。对于早孕及产后小鼠子宫,4种拟交感胺的 pD_2 顺序为ISO>EPI>NE>PE;雌激素处理为ISO>EPI>PE>NE;晚孕为EPI>ISO>NE>PE。表2并表示在一定性功能状态下,按大小顺序的两相邻 pD_2 比较的统计检验结果以及在一定药物下,按各种性功能状态下的 pD_2 大小顺序,用相邻 pD_2 比较的统计检验结果。

讨 论

对雌激素处理和早孕小鼠子宫,在用心得安阻断 β 受体后,可逆转EPI,NE和PE在低浓度时的抑制效应。 pD_2 顺序为EPI>NE>PE>ISO。根据Furchgott⁽⁶⁾理论可说明EPI,NE与PE对小鼠子宫的兴奋效应系与 α 受体的作用。用酚妥拉明阻断 α 受体后,可使EPI,NE,PE及ISO对4种不同性功能状态下

的小鼠子宫皆表现为抑制效应,其 pD_2 顺序主要为ISO>EPI>NE>PE,可以认为4种拟交感胺的抑制效应系与 β 受体的作用。由表1与2可知:EPI,NE与PE的 α 受体效应要比 β 受体效应小,提示小鼠子宫平滑肌的 β 受体数量大于 α 受体。

子宫平滑肌对 β 受体激动剂ISO总是表现为抑制效应,且 β 受体的数量或活性与性功能状态有关^(3,7),本实验表2所列ISO的 pD_2 随不同性功能状态而异与这相符。表2表示早孕及产后的 pD_2 较大,晚孕及雌激素处理的 pD_2 较小,因此可提示拟交感胺对小鼠子宫 β 受体效应的 pD_2 值大小也可能与体内孕激素水平有关。

文献^(1-3,8)报道由大鼠及家兔实验得出只有在自然动情期,雌激素处理或晚孕子宫才有兴奋性 α 效应出现,并认为 α 受体与体内雌激素水平有关。但由本实验结果得出小鼠的 α 受体效应是在雌激素处理及早孕期最明显。Yoshinaga⁽⁷⁾认为早孕大鼠有周期性雌激素分泌,本实验所用早孕小鼠是否恰逢雌激素分泌高峰尚待实验证实,Yoshinaga从晚孕大鼠测得有较高水平的雌激素,但本实验未见有晚孕小鼠子宫有 α 受体效应。此现象是否系种属差异抑或 α 效应与雌激素水平不一定是必然联系,尚待研究。

Tab 2. pD_2 of EPI, NE, PE and ISO on mice uteri at different hormonal states after phentolamine (0.01 mM), $\bar{x} \pm SD$

	EPI	NE	PE	ISO
Estrogen primed	6.6±0.3*	6.3±0.2	6.4±0.3 Δ	7.4±0.4***
Early pregnant	8.3±0.2 Δ **	7.5±0.3 Δ ***	6.7±0.1 Δ Δ	8.4±0.1 Δ Δ *
Late pregnant	8.0±0.3 Δ Δ	6.9±0.4 Δ *	6.2±0.7	7.6±0.4 Δ **
Post partum	8.2±0.3 Δ **	7.6±0.3 Δ ***	6.7±0.2 Δ	8.4±0.2 Δ *

* $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$, compared with the next lower pD_2 in row;

Δ $p > 0.05$, $\Delta\Delta p < 0.05$, $\Delta\Delta\Delta p < 0.01$, compared with the next lower pD_2 in column.

参 考 文 献

- 1 Chaud M, Borka E, Franchi AM, Sterin-Borda L, Gimeno MF, Gimeno AL. *Eur J Pharmacol* 1982;78:449
- 2 Hoffman BB, Lavin TN, Lefkowitz RJ, Ruffolo RR. *J Pharmacol Exp Ther* 1981; 219:190
- 3 Butterworth KR, Randall MJ. *Br J Pharmacol* 1970; 40:160 P
- 4 Abdel-Aziz A, Bakry N. *Br J Pharmacol* 1972; 45:504
- 5 Ariëns EJ, van Rossum JM. *Pharmacol Rev* 1957;9:218
- 6 Furchgott RF. *Fed Proc* 1970; 29:1352
- 7 Yoshinaga K, Hawkins RA, Stocher JG. *Endocrinology* 1969; 85:103
- 8 Miller MD, Marshall JM. *Am J Physiol* 1965; 209:859

Acta Pharmacologica Sinica 1985 Jun; 6 (2) : 117-120

RELATION BETWEEN PROPERTIES OF ADRENOCEPTORS IN MOUSE UTERINE SMOOTH MUSCLE AND HORMONAL STATES

XU Duan-zheng, GONG Qin-yan, YANG Zao-chen

(Dept Pharmacology, Faculty of Basic Medical Sciences, Shanghai First Medical College, Shanghai 200032)

ABSTRACT Dose-response relationships of epinephrine (EPI), norepinephrine (NE), phenylephrine (PE) and isoproterenol (ISO) on isolated mice uteri at 4 hormonal states (estrogen primed, early pregnancy, late pregnancy and post-partum) were investigated.

At estrogen primed and early pregnant states after propranolol (0.1 mM), the inhibitory effects of ISO were blocked whereas those of EPI, NE and PE reversed, leaving only the excitatory effect (Fig 1 B) with pD_2 values in the order of EPI > NE > PE > ISO (Tab 1).

These results indicate the existence of α -adrenoceptor in mice uteri during these 2 states. No effects of these 4 sympathomimetic amines were observed in late pregnant and post-partum uteri after propranolol.

In the presence of phentolamine (0.01 mM), these 4 amines only evoked inhibitory effects

(Fig 1 C) and the order of the pD_2 values was ISO > EPI > NE > PE, indicating the existence of β -adrenoceptor in the mice uteri during 4 hormonal states.

The pD_2 values of the inhibitory effects of these 4 amines in early pregnant and post-partum mice uteri are greater than those in estrogen primed and late pregnant ones (Tab 2), suggesting that the number and/or the activity of β -adrenoceptor is related to progesterone. Excitatory effects were elicited by EPI, NE and PE only during estrogen treatment and early pregnancy indicating that the presence of α -adrenoceptor may be related to estrogen.

KEY WORDS drug dose-response relationship; adrenergic receptors; mice; uterus; epinephrine; norepinephrine; phenylephrine; isoproterenol