

# 盐酸异紫堇定对小鼠输精管的作用

束怀德、黄国平<sup>1</sup> (上海医科大学基础部药理教研室, 上海 200032)

**提要** 异紫堇定(Isoc)对电场刺激小鼠输精管所致收缩, 表现为低浓度兴奋, 高浓度抑制. 维拉帕米(Ver)也有类似作用. 罂粟碱(Pap)对电场刺激所致收缩, 则表现为单向抑制. 对于NE和KCl所致时相性和张力性收缩, Isoc、Ver和Pap均有抑制作用. 而Isoc对NE所激发的节律性收缩则有独特的增强作用, 此作用系肌源性的.

**关键词** 异紫堇定; 输精管; 维拉帕米; 罂粟碱; 去甲肾上腺素; 氯化钾

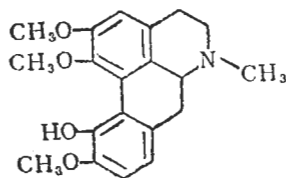
异紫堇定(*d*-isocorydine, Isoc)的化学结构与罂粟碱(Pap)相似, 对离体血管及多种内脏平滑肌均有解痉作用, 可能是一种非特异性钙拮抗剂<sup>(1,2)</sup>. 本文就其对离体小鼠输精管的作用

与Pap和钙通道阻断剂维拉帕米(原名戊脉安Ver)进行了比较研究, 以进一步阐明Isoc对平滑肌的作用特点.

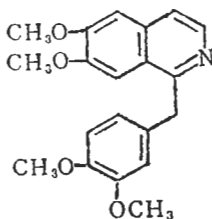
## 材料与方 法

**药品** 盐酸异紫堇定(昆明医学院药理教研组王懋德教授提供); 盐酸维拉帕米(天津医药工业研究所提供); 盐酸罂粟碱(美国Sigma); 重酒石酸去甲肾上腺素(武汉制药厂); 盐酸育亨宾(日本半井化学药品株式会社); 氯化钾(天津化学试剂一厂); 河豚毒素(TTX, 河北省水产研究所).

**方法** 小鼠体重  $37 \pm SD 6 g$ , 取两侧输精管, 悬于含有 5 ml 无镁 Krebs 液的水浴管中. 水浴  $37^{\circ}C$ , 通  $95\% O_2 + 5\% CO_2$ . 张力负荷 500 mg. 收缩活动通过张力换能器, 描记于台式平衡记录仪上. 电场刺激通过一对平行的铂环电极, 方波刺激: 波宽 2 ms, 频率 0.1 Hz, 电流 100 mA. 电场刺激所致收缩, 以给药前的收缩高度为 100%. 实验结果用药物累积浓度的对数为横坐标, 相应的收缩高度%为纵坐标, 作图表示,



Isocorydine



Papaverine

1985年1月5日收稿 1985年6月7日修回

<sup>1</sup>本校药理学系79级药理专业班学生

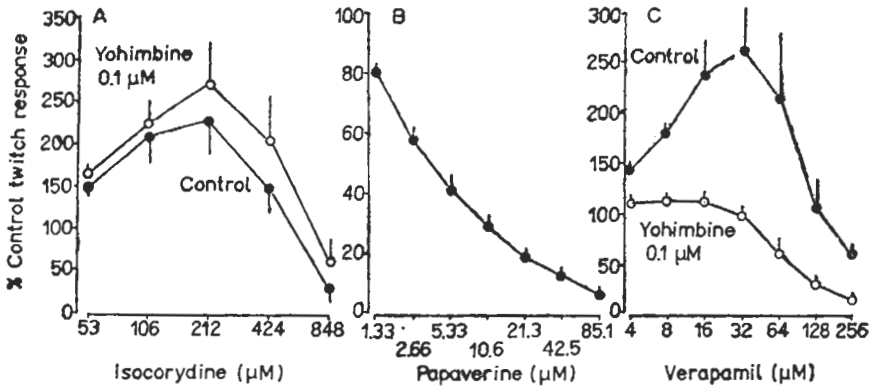


Fig 1. Effect of *d*-isocorydine-HCl ( $n=10$ ), papaverine-HCl ( $n=6$ ) and verapamil-HCl ( $n=4$ ) on the twitch response of mouse vas deferens to field stimulation.  $\bar{x} \pm SD$

## 结 果

**对电场刺激所致收缩的作用** Isoc 53-212  $\mu M$  对电场刺激所致小鼠输精管收缩有明显兴奋作用, 表现为收缩幅度随药物浓度的增高而逐渐增大。浓度增至 424  $\mu M$  时, 收缩幅度开始降低; 当累积浓度达 848  $\mu M$  时, 收缩幅度已显著低于对照水平。药物洗掉后, 标本休息 30 min, 然后用育亨宾 0.1  $\mu M$  处理, 再重复上述试验, 结果育亨宾对 Isoc 的作用无明显影响(图 1 A)。

Pap 于累积浓度 1.33-85  $\mu M$  时, 对电场刺激致收缩表现为单向抑制, 随浓度逐渐加大, 收缩幅度的减低程度愈加明显(图 1 B)。

Ver 的作用与 Isoc 相似, 对电场刺激致收缩也表现为低浓度(4-32  $\mu M$ )兴奋, 高浓度(128-256  $\mu M$ )抑制。经育亨宾 0.1  $\mu M$  处理后,

Ver 在低浓度时所表现的兴奋作用被完全取消; 而高浓度的抑制作用则有所增强(图 1 C)。

**对 NE 致收缩的影响** NE 47  $\mu M$  对小鼠输精管所产生的收缩, 包括开始迅速发生而短暂的张力高峰(时相性收缩)及随后的持续性张力提高(张力性收缩), 在张力性收缩波上往往还叠加有轻微的、不规则的节律性收缩。

Isoc 133  $\mu M$  处理, 可使 NE 的时相性收缩成分明显抑低, 张力性收缩稍有降低, 而使叠加在张力性收缩上的节律性收缩显著加强, 表现为不规则的高频率、大幅度收缩。预以 TTX 1  $\mu g/ml$  处理, 对 Isoc 加强节律性收缩的作用没有影响(图 2)。加大 Isoc 浓度, 则其对 NE 致三种收缩成分的影响均更为显著。

Pap 26.6-215  $\mu M$  可使 NE 致收缩产生浓度依赖性抑制(图 3), 其中以对时相性收缩的抑制最为明显, 节律性收缩也受抑制, 而张力

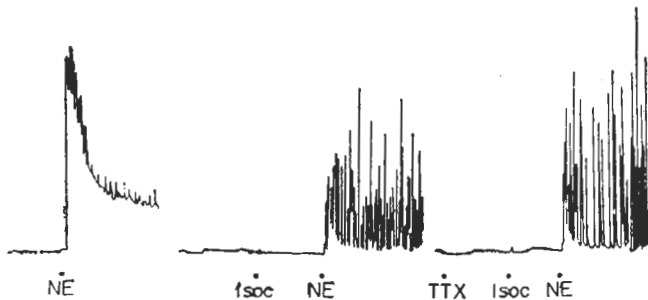


Fig 2. Effect of *d*-isocorydine-HCl 133  $\mu M$  (Isoc) on the contractile response of mouse vas deferens to norepinephrine 47  $\mu M$  (NE), TTX: tetrodotoxin 1  $\mu g/ml$

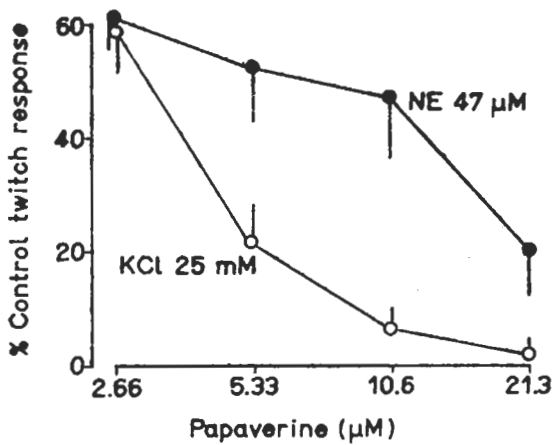


Fig 3. Effects of papaverine-HCl on the contractile response of mouse vas deferens to norepinephrine ( $n=7$ ) and KCl ( $n=6$ ).

性收缩的抑制程度则较轻。

Ver  $1\ \mu\text{M}$  可明显抑制 NE 引起的时相性收缩, 对张力性收缩及节律性收缩, 也有一定抑制作用。

**对 KCl 致收缩的影响** KCl  $25\ \text{mM}$  所引起的小鼠输精管收缩, 大多仅表现为时相性和张力性两种收缩成分, 而没有在张力性收缩基础上的节律性收缩。

Isoc  $133\text{--}424\ \mu\text{M}$  可明显抑制 KCl 致收缩的时相性成分, 而对张力性收缩的抑制程度较轻。在更高浓度 ( $848\ \mu\text{M}$ ) 时, Isoc 在有些标本也能诱发产生明显的节律性收缩。

Pap  $26.6\text{--}215\ \mu\text{M}$  及 Ver  $1\ \mu\text{M}$  均能抑制 KCl 所致收缩, 并以对时相性收缩成分的抑制较为明显。

**对自发收缩的影响** 离体小鼠输精管平滑肌的自发收缩一般均很微弱, 但也有些标本表现较明显的自发收缩。本项试验是在有较明显自发收缩的标本上进行。

Isoc  $26.5\text{--}133\ \mu\text{M}$  对于自发收缩的影响一般是先有一个张力升高的现象, 随后是使自发收缩的频率加快, 而使幅度降低。随浓度递增, 频率加快和幅度减低现象也更显著。高浓度 ( $424\ \mu\text{M}$ ) 时, 完全抑制自发性收缩。

Pap 在  $2.66\ \mu\text{M}$  时, 明显抑制输精管的自

发收缩, 使收缩幅度降低, 频率变慢; 至  $21.3\ \mu\text{M}$  时, 完全抑制自发收缩。Ver 在  $1\ \mu\text{M}$  时也明显或完全抑制输精管的自发收缩。

## 讨 论

上述结果表明, Isoc 对小鼠输精管平滑肌的作用与 Ver 和 Pap, 既有相似之处, 又有显著差别。Isoc 抑制 NE 和 KCl 所致时相性及张力性收缩的作用, 与 Ver 和 Pap 相似; 而其增强 NE 激发输精管节律性收缩的作用, 则为其特有。Isoc 的后一作用不能被钠通道阻断剂 TTX 所取消, 提示此作用不是通过神经兴奋传导激发末梢递质释放的机制, 而可能系肌源性的。本实验室的初步工作表明, 在无钙去极化液中, 小鼠输精管对  $\text{CaCl}_2$  的收缩反应可被 Isoc 增强, 而被 Ver 抑制, 说明 Isoc 对输精管平滑肌细胞 Ca 内流有易化作用, 可部分解释其增强 NE 所致节律性收缩的现象。

Isoc 对电场刺激所致收缩的影响, 与 Ver 相似, 表现为低浓度时增强, 高浓度时抑制。所不同的是, Ver 的兴奋作用可被育亨宾取消, 而抑制作用反而增强; Isoc 的作用则不明显受育亨宾影响。Song 等报道低浓度 Ver 增强电场刺激大鼠输精管所致收缩, 可能是选择性作用于接头前  $\alpha_2$  受体, 从而阻断对递质释放的反馈抑制<sup>(3)</sup>。本工作则提示低浓度 Ver 的兴奋作用, 是由于激动输精管平滑肌上的  $\alpha$  受体 ( $\alpha_1$  或  $\alpha_2$  受体), 它可被育亨宾所对抗。育亨宾的上述作用部位似不在接头前, 因为它阻断接头前  $\alpha_2$  受体, 应能产生兴奋性效应<sup>(4)</sup>, 而增强 Ver 的兴奋作用。这与实验结果是不相符的。Isoc 的兴奋和抑制作用均不受育亨宾的影响, 提示其作用不是通过激动  $\alpha$  受体产生, 而有别于 Ver。

Pap 为非特异性钙拮抗剂, 可抑制磷酸二酯酶, 使细胞内 cAMP 水平增高, 促进线粒体摄取和深藏  $\text{Ca}^{++}$ , 降低细胞内游离  $\text{Ca}^{++}$  浓度<sup>(5)</sup>, 故 Pap 对自发收缩、NE 和 KCl 所致收缩以及电场刺激致收缩, 均呈现明显抑制作用。

## 参 考 文 献

- 1 陈植和、张正仙、王懋德、王德成、张子昭。  
中国药理学报 1982; 3 : 240
- 2 陈植和、张正仙、王懋德。同上 1985; 6 : 45
- 3 Song XY, Nott MW, Rand MJ. Effects of

- verapamil on neurotransmission in rat isolated vas deferens. In: IUPHAR 9th international congress of pharmacology. Abstracts. London: Macmillan Press, 1984 : 1642 P
- 4 Marshall I, Nasmyth PA, Nicholl CG, Shep-person NB. *Br J Pharmacol* 1978; 62 : 147
- 5 Bolton TB. *Pharmacol Rev* 1979; 59 : 606

*Acta Pharmacologica Sinica* 1986 May, 7 (3) : 198-201

## Effects of *d*-isocorydine on mouse vas deferens

SHU Huai-de, HUANG Guo-ping

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

**ABSTRACT** On isolated mouse vas deferens preparations, *d*-isocorydine hydrochloride (53-212  $\mu\text{M}$ ) enhanced the twitch response to field stimulation. However, 424  $\mu\text{M}$ , caused an inhibition. Yohimbine 0.1  $\mu\text{M}$  had no influence on the action of *d*-isocorydine.

Verapamil-HCL 4-256  $\mu\text{M}$  showed similar actions as that of isocorydine. On electrically induced twitch responses it revealed an excitation at 4-32  $\mu\text{M}$  but an inhibition at 128-256  $\mu\text{M}$ . Paraverine 1.33-85.1  $\mu\text{M}$  exhibited only inhibitory action

on the twitch response to field stimulation.

Both phasic and tonic contractions of vas deferens induced by norepinephrine and KCL were inhibited by *d*-isocorydine, papaverine and verapamil. But the rhythmic contraction triggered by norepinephrine was enhanced by isocorydine. The above-mentioned action was probably myogenous since.

**KEY WORDS** *d*-isocorydine; vas deferens; verapamil; papaverine; norepinephrine; potassium chloride