

阿托品对基底动脉、肠系膜动脉环和门静脉条的作用

刘元斌、可君、翁世艾 (河南医科大学药理教研室, 郑州 450052)

摘要 Atr 可抑制高 K⁺ 导致的兔基底动脉和肠系膜动脉环的收缩, IC_{50} 分别为 0.08 ± 0.04 和 0.23 ± 0.09 mmol/L, 对脑血管有选择性作用 ($p < 0.01$)。Atr 和 Ver 对钙均有非竞争性拮抗作用, 均能抑制大鼠门静脉条的自律性收缩, 而实验证明这种收缩是钙依赖性的。提示较大剂量的 Atr 可能对外钙内流有阻滞作用。

关键词 阿托品; 维拉帕米; 基底动脉; 肠系膜动脉; 门静脉; 氯化钾; 氯化钙; 血管收缩

大剂量阿托品(atropine, Atr)对感染性休克有良效。其作用机理是解除血管痉挛, 改善微循环。但何以能解除血管痉挛则看法不尽相同。以前多将注意力放在莨菪类药物能否阻断某种受体上, 然其所用剂量似已超过特异性阻断受体的范围。大剂量莨菪类药物对血管平滑肌可能有直接作用, 特别是有可能影响血管平滑肌收缩必需的钙内流, 因而本文采用维拉帕米(verapamil, Ver)对比研究了 Atr 对几种血管平滑肌的作用。

材料和方法

Atr 系南京医药分公司产品; Ver 为芬兰 Orion-yhtymä Oy 产品; KCl 和 CaCl₂ 均为 AR, 系北京化工厂产品。

兔♀♂兼用, 体重 $2.4 \pm SD 0.4$ kg, 按文献(1) iv 戊巴比妥钠(60 mg/kg)处死。将基底动脉和肠系膜动脉做成 4-5 mm 长的动脉环, 穿入两根直径为 0.2 mm 的银丝, 做成三角环状, 置于有钙或无钙的 Krebs-Henseleit (K-H) 溶液中, 两端分别连在张力换能器和浴槽底部的钩上, 通 $95\% O_2 + 5\% CO_2$, 37℃ 温浴, 张力换能器连于 WXT-206 型自动台式平衡记录

仪。门静脉剪成长 2 cm, 宽 0.5 cm 的纵形条, 条件同上。基底动脉环负荷 0.5 g, 肠系膜动脉环和门静脉条负荷 1 g。

高 K⁺ 引起的肌环收缩 向浴槽内加入 KCl 使其终浓度达 45.6 mmol/L 可导致肌环的亚最大收缩。待收缩张力稳定后, 用累积法求 Atr 或 Ver 的量-效曲线, 在上一个浓度不再继续导致松弛时才加下一个浓度, 用直线回归法求 $IC_{50}^{(2)}$ 。

CaCl₂ 量-效曲线 按文献(3)测上述 3 种血管平滑肌的 CaCl₂ 量-效曲线。观察 Atr 和 Ver 对 CaCl₂ 量-效曲线的影响, 分别计算 pD₂ 值。

大鼠门静脉条的自律性收缩 大鼠♀♂不拘, 体重 270 ± 40 g。门静脉剪成长 1.5 cm, 宽 0.5 cm 的纵形条, 置于 K-H 液中, 负荷 0.5 g, 其他条件同上。待出现稳定的自律性收缩后, 分别观察 Atr 和 Ver 对这种自律性收缩的影响。

结 果

Atr 对高 K⁺ 所致肌环收缩的抑制作用 兔基底动脉和肠系膜动脉环, 给予 KCl 45.6

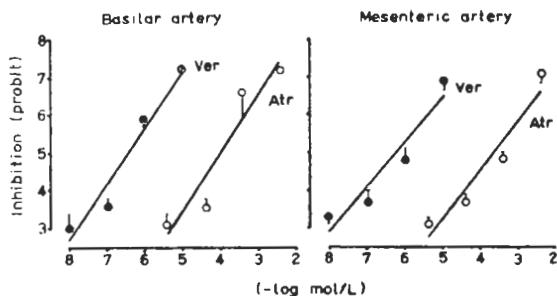


Fig 1. Effects of atropine ($n=6$) and verapamil ($n=5$) on high K⁺-depolarized rabbit basilar and mesenteric artery rings. $\bar{x} \pm SD$

Tab 1. Effects of atropine and verapamil on isolated rabbit basilar and mesenteric arteries contracted with K^+ (45.6 mmol/L). ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$, when basilar artery compared with mesenteric artery.

	Artery	n	-log IC ₅₀	IC ₅₀	95% fiducial limits
Atr	Mesenteric	6	3.65	0.22 mmol/L	0.14-0.35 mmol/L
	Basilar	6	3.98	0.10 mmol/L***	0.05-0.20 mmol/L
Ver	Mesenteric	5	6.25	0.56 μmol/L	0.17-1.83 nmol/L
	Basilar	5	6.44	0.36 μmol/L**	0.15-0.88 nmol/L

mmol/L 可产生亚最大收缩，其收缩张力在 30 min 后无明显变化。加入 Atr 或 Ver 则引起剂量依赖性的松弛(图 1, 表 1)。Atr 对基底动脉的作用比对肠系膜动脉的作用强($p < 0.01$)，Ver 亦如此($p < 0.05$)。山莨菪碱和东莨菪碱也能抑制高 K^+ 所致肌环收缩，但均较 Atr 弱。

Atr 对 $CaCl_2$ 量-效曲线的影响 Atr 和 Ver 均使兔基底动脉、肠系膜动脉和门静脉条

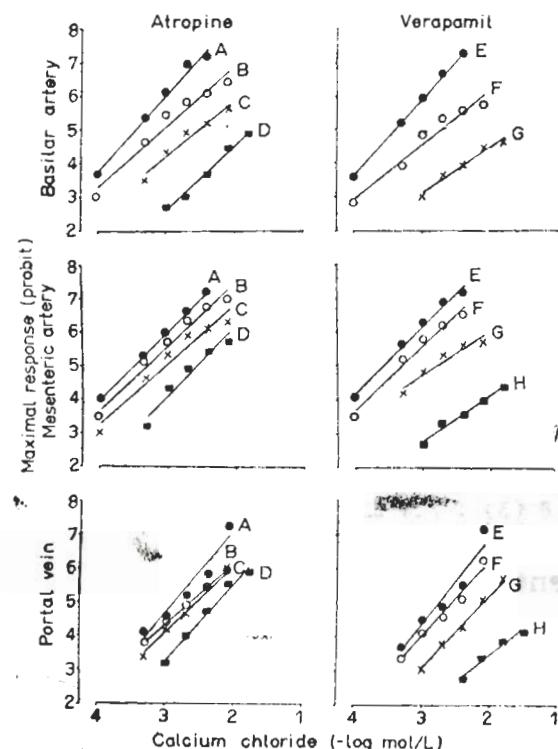


Fig 2. Effects of atropine and verapamil on rabbit vascular rings or strips to $CaCl_2$. 1) $CaCl_2$ A, E; 2) $CaCl_2 + Atr$, B 4 μmol/L, C 0.04 mmol/L, D 0.4 mmol/L; 3) $CaCl_2 + Ver$, F 0.01 μmol/L, G 0.1 μmol/L, H 1 μmol/L.

的 $CaCl_2$ 量-效曲线右移，最大反应压低，呈非竞争性拮抗(图 2)。Atr 对基底动脉、肠系膜动脉的 pD_2' 值分别为 4.3 ± 0.3 , 3.4 ± 0.3 ，二者差异显著($p < 0.01$)；Ver 对此二动脉的 pD_2 值分别为 7.7 ± 0.1 , 6.9 ± 0.2 ，亦有显著性差异($p < 0.01$)。Ver 对门静脉的 pD_2' 值为 7.05 ± 0.11 ，而 Atr 在 $0.04-0.4$ mmol/L 的范围内使曲线近似平行右移，而最大反应压低不明显，不能得出一较恒定 pD_2' 值。

对大鼠门静脉条自律性收缩的影响 大鼠门静脉条的自律性收缩是钙依赖性的⁽⁸⁾，将有钙 K-H 液换为无钙 K-H 液，自律性收缩即消失，再换为无钙液，自律性收缩又恢复，Ver 0.01 mmol/L 几乎完全模拟无钙液的作用，使自律性收缩消失，加入 $CaCl_2$ 10 mmol/L 则可对抗其作用使自律性收缩恢复；Atr 0.4 mmol/L 使自律性收缩幅度明显降低，Atr 4 mmol/L 则使之完全消失，加入 $CaCl_2$ 16 mmol/L 可对

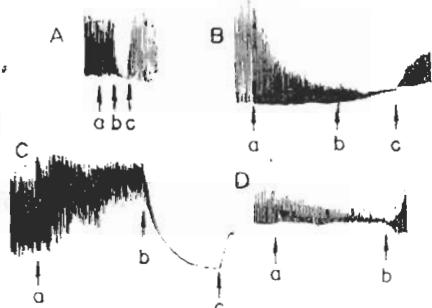


Fig 3. Effects of calcium withdrawal, Atr and Ver on myogenic activity of rat portal vein strips. A-a) and A-c) KH solution with $CaCl_2$ 2.5 mmol/L; A-b) calcium withdrawal; B-a) Ver 1 μmol/L; B-b) Ver 10 μmol/L; B-c) $CaCl_2$ 10 mmol/L; C-a) and D-a) Atr 0.4 mmol/L; C-b) Atr 4 mmol/L; C-c) and D-b) $CaCl_2$ 16 mmol/L.

抗 Atr 0.4 mmol/L 的作用使自律性收缩恢复，但却未能对抗 Atr 4 mmol/L 的作用而恢复这种自律性收缩(图 3)。上述现象提示较大剂量 Atr 可能阻滞了自律性收缩所需的钙内流，但它在抑制自律性收缩的同时却使基线抬高，而在 Ver 却不明显，说明两者机理有所不同。

讨 论

证明药物具有钙内流阻滞作用的最简单的间接方法是观察其对血管平滑肌 CaCl_2 量-效曲线或对高 K^+ 所致收缩的影响⁽⁴⁾。本文用兔 3 种血管平滑肌显示，Atr 在 0.004-4 mmol/L 范围内可抑制高 K^+ 所致血管平滑肌收缩和使 CaCl_2 量-效曲线右移，它对脑血管的选择性作用也符合钙通道阻滞剂的作用特点(见 IC_{50} 及 pD_2' 值)，钙通道阻滞剂对脑血管的选择性作用已得到证实^(1,5,6)，而罂粟碱则无这种作用⁽⁶⁾。Atr 对大鼠门静脉条自律性收缩的抑制作用提示 Atr 0.4 mmol/L 可能已具有钙内流阻滞作用。另外，40% LD_{50} 的 Atr 使钙对大鼠的 LD_{50} 增大 1.3 倍，差别显著⁽⁷⁾，这个结果也支持上述看法。

Atr 显然不是一个特异的钙内流阻滞剂，其具有明显钙内流阻滞作用的剂量是较大的，但重要的是临幊上有时可以达到这样的剂量。

笔者认为钙内流阻滞作用可能是大剂量阿托品解除血管痉挛、改善微循环的机理之一。

参 考 文 献

- Towart R. The selective inhibition of serotonin-induced contraction of rabbit cerebral vascular smooth muscle by calcium-antagonistic dihydropyridines: An investigation of the mechanism of action of nimodipine. *Circ Res* 1981; 48 : 650
- 薛仲三. 医用统计方法和原理. 第 1 版. 北京: 人民卫生出版社, 1978 : 196-7
- van Rossum JM. Cumulative dose-response curves. Techniques for the making of dose-response curves in isolated organs and the evaluation of drug parameters. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1963; 143 : 299
- Godfraind T. Mechanism of calcium entry blockers. *Fed Proc* 1981; 40 : 2866
- Shimizu K, Ohta T, Toda N. Evidence for greater susceptibility of isolated dog cerebral arteries to Ca antagonists than peripheral arteries. *Stroke* 1980; 11 : 261
- Hayashi S, Toda N. Inhibition by Cd^{2+} , verapamil and papaverine of Ca^{2+} -induced contractions in isolated cerebral and peripheral arteries of the dog. *Br J Pharmacol* 1977; 60 : 35
- 刘世芳、杨毓章. 氯化钙和阿托品对抗乌头碱的作用. 中国药理学报 1983; 4 : 110
- Van Nueten JM, Vanhoutte PM. Calcium entry blockers and vascular smooth muscle heterogeneity. *Fed Proc* 1981; 40 : 2862

Acta Pharmacologica Sinica 1987 May; 8 (3) : 224-227

Effects of atropine on basilar, mesenteric artery rings and portal vein strips

LIU Yuan-Bin, KE Jun, WENG Shi-Ai

(Dept Pharmacology, Henan Medical University, Zhengzhou 450052)

ABSTRACT The effects of atropine (Atr) on isolated rabbit basilar, mesenteric artery

rings, portal vein strips and myogenic activity of rat portal vein strips were studied

and compared with verapamil (Ver). Atr inhibited the contraction of rabbit basilar and mesenteric artery rings evoked by K⁺ (45.6 mmol/L) with an IC₅₀ of 0.08±0.04 and 0.23±0.09 mmol/L, respectively.

Atr inhibited contraction of cerebral artery selectively ($p<0.01$). Both Atr and Ver antagonized calcium noncompetitively. The myogenic activity of rat portal vein

strips, which was proved to be Ca-dependent, was also inhibited by Atr and Ver.

The findings suggest that Atr 0.04–4 mmol/L may block calcium channels.

KEY WORDS atropine; verapamil; basilar artery; mesenteric arteries; portal vein; potassium chloride; calcium chloride; vasoconstriction

