

甲基橙皮甙的扩血管作用

陈青明 冯高闵 (江西医学院药理教研组, 南昌 330006)

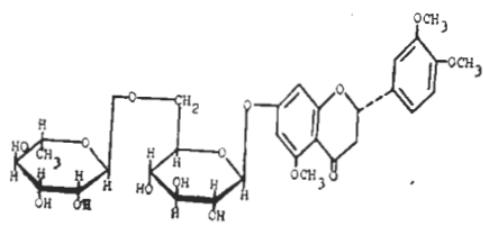
摘要 麻醉犬下肢血管恒速灌流实验, 提示 ivMH 40 mg/kg 可同时降低血管阻力和血压, ia MH 1.6 mg/kg 能明显降低血管阻力。普萘洛尔(20 μg/kg, ia)可部分阻断 MH 的扩血管作用。MH 抑制 NA 及 KCl 引起的离体兔主动脉条收缩, 并使动脉条对 CaCl₂ 的累积浓度-反应曲线非平行右移, 抑制 NA 引起的主动脉条依内 Ca²⁺ 收缩。

关键词 甲基橙皮甙; 后肢; 血管阻力; 主动脉; 血管舒张药; 犬

甲基橙皮甙 (methylhesperidin, MH) 是橙皮甙(hesperidin) 经甲基化而成的一种黄酮化

1986年3月20日收稿 1986年7月19日修回
本文曾参加全国第二届神经药理学术会议, 南宁 1985
年11月

合物(**flavonoid**)。MH 具有扩张冠脉、松弛多种平滑肌的作用⁽¹⁾。本文用麻醉犬下肢血管恒速灌流实验及离体兔主动脉条标本进一步研究 MH 的扩血管作用。



材 料

MH 由江西南丰制药厂赠给, 系从南丰蜜桔皮中提取合成。重酒石酸去甲肾上腺素注射

液(广州明兴制药厂), 维拉帕米注射液(verapamil, Ver, 上海第十制药厂), 硫酸异丙肾上腺素注射液(北京制药厂)。

方法和结果

对麻醉犬下肢血管阻力的影响 体重 $11.9 \pm SD 0.9\text{ kg}$ 的杂种犬 5 只, ♀♂兼用, 戊巴比妥钠 iv 麻醉。将待灌流后肢的坐骨神经及股神经切断。分离动脉, iv 肝素 5 mg/kg 抗凝。管道系统内充满 0.01% 肝素盐水。引一侧股动脉血经 SYB-Z 输液泵灌流对侧股动脉, 泵后连玻璃三通管, 一端插入待灌流的股动脉, 侧管连水银检压计记录血管阻力。调节泵速使阻力与血压相近。经泵前三通管动脉内给药(ia), 股静脉插管 iv。

iv MH 40 mg/kg 后, 下肢血管阻力比给药前降低 $25 \pm 4\%$ ($p < 0.01$), 血压降低 $36 \pm 6\%$ ($p < 0.01$)。降压及降阻力作用在给药后 1-2 min 最明显, 5 min 后渐恢复, 约经 40-90 min 恢复到给药前水平。(见图 1)

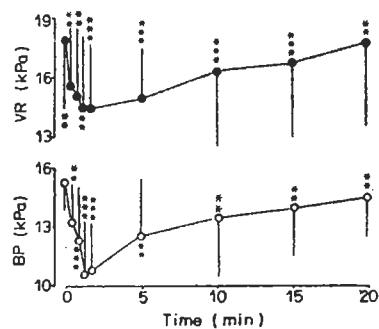


Fig 1. Effect of MH (40 mg/kg iv) on systemic blood pressure (BP) and vascular resistance (VR) in perfused femoral arteries in anesthetized dogs. $n = 4$, $\bar{x} \pm SD$. * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$

ia MH 1.6, 3.2, 6.4 mg/kg(容量为 0.02 ml/kg)分别使下肢血管阻力降低 10 ± 5 , 14 ± 9 , $17 \pm 10\%$ (p 均 < 0.05)。(见图 2)

MH 扩张下肢阻力血管与受体的关系 麻醉犬 5 只, 装置同上述。按阳性对照药, MH, 受体阻断药+生理盐水, 阻断药+阳性对照药, 阻断药+MH 的组合, 按拉丁方设计顺序 ia

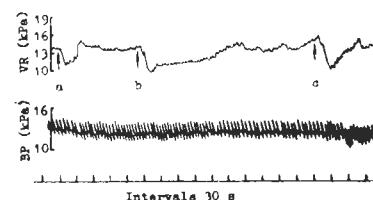


Fig 2. Effect of intra-arterial MH on vascular resistance (VR) in perfused femoral arteries in anesthetized dog. a: 1.6 mg/kg ; b: 3.2 mg/kg ; c: 6.4 mg/kg .

(0.02 mg/kg)。以单给生理盐水 0.02 ml/kg 作为阴性对照, 每次给药间隔 5-10 min, 最后结果用方差分析处理(见表 1)。

Tab 1. Receptor mechanisms of methylhesperidin (MH) on vascular resistance in the perfused hindlimbs in anesthetized dogs. Drugs were injected into the perfused femoral artery. ($\bar{x} \pm SD$)

Receptor	Drugs	n	Change in vascular resistance kPa
β	Iso $0.1\text{ }\mu\text{g/kg}$ Pro $20\text{ }\mu\text{g/kg} + \text{Iso}$	4	7.1 ± 4.0 $2.4 \pm 1.7^{**}$
	MH 1.6 mg/kg Pro $20\text{ }\mu\text{g/kg} + \text{MH}$	5	5.5 ± 2.9 $1.7 \pm 0.7^{**}$
M	ACh $0.5\text{ }\mu\text{g/kg}$ Atr $50\text{ }\mu\text{g/kg} + \text{ACh}$	5	5.2 ± 3.2 $1.9 \pm 2.0^{**}$
	MH 1.6 mg/kg Atr + MH	5	3.7 ± 1.7 $3.2 \pm 1.9^*$
H	His $0.2\text{ }\mu\text{g/kg}$ Benadryl 0.3 mg/kg + His	5	5.1 ± 2.4 $1.7 \pm 1.3^{**}$
	MH 1.6 mg/kg Benadryl + MH	5	4.7 ± 2.7 $3.9 \pm 3.3^*$
α	Met $2.5\text{ }\mu\text{g/kg}$ Phen $200\text{ }\mu\text{g/kg} + \text{Met}$	3	4.1 ± 1.3 $0.5 \pm 0.4^{**}$
	Met $2.5\text{ }\mu\text{g/kg}$ MH $3.2\text{ mg/kg} + \text{Met}$	3	4.1 ± 1.3 $4.1 \pm 1.9^*$

ACh = acetylcholine; Atr = atropine; Iso = isoprenaline; Met = methoxamine; Phen = phentolamine; Pro = propranolol; β = Beta-adrenoceptor; α = alpha-adrenoceptor; H = histamine receptor; M = Muscarinic receptor * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$ compared with before antagonist.

β 受体阻断剂普萘洛尔可部分阻断 MH 的降血管阻力作用，但胆碱能 M 受体阻断剂阿托品及组胺 H₁ 受体拮抗剂苯海拉明则无阻断作用，MH 不影响 α_1 受体激动剂甲氧胺的升高阻力作用。

对离体兔主动脉条的影响 兔 10 只，体重 2.0 ± 0.3 kg， ♀♂ 兼用。按文献(2)法取胸主动脉，剪成 0.3×3 cm 螺旋条。一端固定于通气钩上，移入含有 10 ml Krebs 液的浴槽中，恒温 37°C ，pH 7.2-7.4，通以 95% $\text{O}_2 + 5\%$ CO_2 。动脉条一端加负荷 3-4 g 平衡。肌条的收缩通过张力换能器输入二道生理记录仪 (LMS-ZA 型，成都仪器厂) 记录。

1. MH 对去甲肾上腺素 (NA) $0.6 \mu\text{mol/L}$ 及高 K^+ 引起兔主动脉条收缩的影响 肌条在 Krebs 液中平衡 2 h，加入 NA $0.6 \mu\text{mol/L}$ (文中浓度均指浴槽中浓度)，肌条处于中等张力状态，待收缩达最高点并稳定 2 min 后，分别给 MH $0.32, 1.6, 6.4 \mu\text{mol/L}$ ，观察并记录给药后 30 min 内肌张力的变化。以单给 NA $0.6 \mu\text{mol/L}$ 同等时间内的肌张力变化作对照。结果加入上述三个浓度的 MH，分别使 NA 引起主动脉条收缩的肌张力降低 $34 \pm 17\% (p < 0.05)$ ， $67 \pm 19\% (p < 0.01)$ ， $83 \pm 7\% (p < 0.001)$ 。

另一组动脉条平衡 2 h 后，用含 KCl 40 mmol/L 的 Krebs 液使肌条去极化，待达坪值分别加入 MH $0.32, 1.6, 3.2, 8.0 \mu\text{mol/L}$ 。结果肌张力分别降低 $12 \pm 7\% (p > 0.05)$ ， $39 \pm 9, 46 \pm 4, 58 \pm 16\% (p < 0.01)$ ，见图 3。

2. MH 对 CaCl_2 量-效曲线的影响 用无 Ca^{2+} Krebs 液平衡动脉条 1 h，每 15 min 换一次营养液，再换入无 Ca^{2+} 高 K^+ (40 mmol/L) 液使肌条去极化 10 min 后加入累积浓度的 CaCl_2 ($0.01-10 \mu\text{mol/L}$) 作量效曲线。加入 MH $6.4 \mu\text{mol/L}$ 及 Ver $1 \mu\text{mol/L}$ ，10 min 后分别重复作 CaCl_2 的量-效曲线。结果 MH 使 CaCl_2 的量-效曲线非平行右移，最大反应降低，与 Ver 的作用相似(图 4)。

3. MH 和 Ver 对 NA 引起的兔胸主动脉

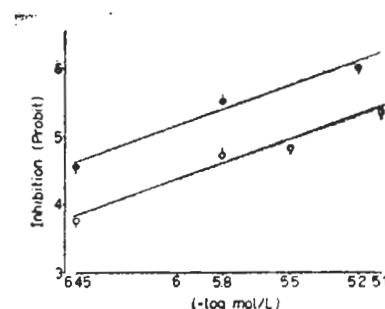


Fig 3. Effects of MH on the response of rabbit aortic strips to nonadrenaline (NA) $0.6 \mu\text{mol/L}$ and KCl 40 mmol/L . $n = 5$, $\bar{x} \pm \text{SD}$

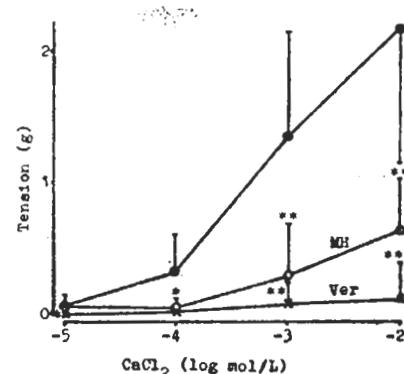


Fig 4. Rabbit aortic strips. Cumulative concentration-response curves for calcium ($0.01-10 \text{ mmol/L}$) in the presence of MH $6.4 \mu\text{mol/L}$ (\circ)，verapamil $1 \mu\text{mol/L}$ (\times) and control (\bullet) $n = 5$, $\bar{x} \pm \text{SD}$. * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$

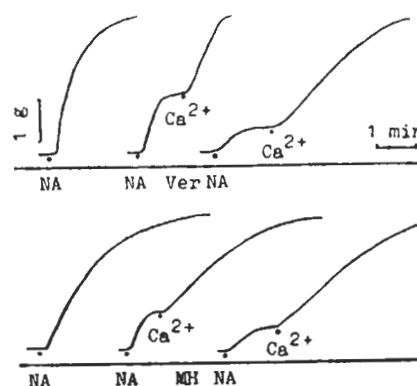


Fig 5. Effect of verapamil (Ver, $50 \mu\text{mol/L}$) and MH ($6.4 \mu\text{mol/L}$) on the 2 components of NA ($1 \mu\text{mol/L}$)-evoked contraction of rabbit aortic strips in Ca^{2+} -free Krebs solution. The concentration of added Ca^{2+} was 2.5 mmol/L . Right curve are the response of strips after Ver and MH.

条两种收缩成份的影响。标本在 Krebs 液中平衡 1 h, 记录 NA 1 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 引起的主动脉条收缩曲线。用无 Ca^{2+} Krebs 液冲洗动脉条 3 次, 再平衡 30 min, 加入 NA 1 $\mu\text{mol}/\text{L}$, 主动脉条出现快而短暂的收缩反应(快反应)。恢复溶液中 Ca^{2+} 浓度(2.5 mmol/L)继而出现慢而持久的收缩(慢反应)。MH 6.4 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 及 Ver 50 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 分别使快反应收缩降低 47 \pm 30% ($p < 0.05$), 81 \pm 18% ($p < 0.001$)。两药对慢反应收缩都无明显影响(见图 5)。

讨 论

麻醉犬下肢血管恒速灌流实验证明 MH 经动脉给药有降低下肢血管阻力作用(图 3), 40 mg/kg iv 在降压的同时, 使切除神经的下肢血管阻力降低(图 1)。提示 MH 通过扩张外周血管阻力而降压。用四种受体的激动剂和阻断剂研究 MH 扩血管机理, 可知其可能与 β_2 受体有关(表 1)。

离体兔主动脉条实验证明 MH 对高 K^+ 及 NA 0.6 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 所引起的兔主动脉条收缩均有抑制作用, 抑制程度随药物浓度加大而增加(图 4)。据文献报道, 高 K^+ 和 NA 引起的肌条收缩通过两种不同的 Ca^{2+} 通道^(3,4)。前者是因膜上的电位依赖性 Ca^{2+} 通道(PDC)受激活⁽⁵⁾。故 MH 可能通过阻断 Ca^{2+} 经 PDC 内流, 松弛高 K^+ 引起的肌条收缩, 并使肌条对 CaCl_2 的累积量-效曲线右移。NA 则兴奋膜上的 α 受体(兔胸主动脉条上为 α_1 受体⁽⁸⁾), 使受体控制的 Ca^{2+} 通道(ROC)开放并促使肌浆网内及膜上紧密结合的 Ca^{2+} 释放⁽⁷⁾。据此可用无 Ca^{2+} 液和有 Ca^{2+} 液将 NA 引起的肌条收缩分为依细胞内 Ca^{2+} 反应(快反应)及依细胞外 Ca^{2+} 反应(慢反应)⁽⁸⁾。MH 对在无 Ca^{2+} 液中 NA 引起的主动脉条依细胞内 Ca^{2+} 反应有阻断作用, 同等剂量不影响 NA 引起的依细胞外 Ca^{2+} 反应。提示 MH 只抑制 NA 引起的内 Ca^{2+} 释放而不阻断受体操纵的 Ca^{2+} 通道。麻醉犬瞬膜实验(未发表资料)及后肢血管恒速灌流实

验排除了 MH 阻断 α_1 肾上腺素能受体的可能。

本实验中 Ver 和 MH 非竞争性拮抗 Ca^{2+} 而不是竞争性的, 其原因正如 Van Breemen 分析的那样⁽⁹⁾。

总之, 从整体和离体实验可知 MH 有明显的扩血管作用, 其机理可能与抑制 Ca^{2+} 经电压依赖性 Ca^{2+} 通道内流及内 Ca^{2+} 释放有关, 还可能与兴奋 β_2 受体有关。

参 考 文 献

- 菊地健三, 平田尚子, 小松 稔, 横谷 策, 西田秀枝, 荒村義知。Methylhesperidin の生物学的活性 第四報 血圧, 後肢血管, 摘出心脏および摘出平滑筋に対する作用。日薬理誌 1960; 56: 1387
- Furchtgott RF, Bhadrakom S. Reactions of strips of rabbit aorta to epinephrine, isopropyl-arterenol, sodium nitrite and other drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 1953; 108: 129
- Meissner KD, Hwang O, Van Breemen C. Evidence for two separate Ca^{2+} pathways in smooth muscle plasmalemma. *J Membr Biol* 1981; 59: 19
- Bolton TB. Mechanisms of action of transmitters and other substances on smooth muscle. *Physiol Rev* 1979; 3: 606
- Van Breemen C, Farinas BR, Gerba P, McNaughton ED. Excitation-contraction coupling in rabbit aorta studied by the lanthanum method for measuring cellular calcium influx. *Circ Res* 1972; 30: 44
- Docherty JR, Constantine JW, Starke K. Postsynaptic α -adrenoceptor subtypes in rabbit blood vessels and rat anococcygous muscle studied *in vitro*. *J Cardiovasc Pharmacol* 1981; 3: 854
- Broekaert A, Godfraind T. A comparison of the inhibitory effect of cinnarizine and papaverine on the noradrenaline and calcium-evoked contraction of isolated rabbit aorta and mesenteric arteries. *Eur J Pharmacol* 1979; 53: 281
- Steinsland OS, Furchtgott RF, Kirpekar SM. Biphasic vasoconstriction of the rabbit ear artery. *Circ Res* 1973; 32: 49
- Van Breemen C, Hwang O, Meissner KD. The mechanism of inhibitory action of diltiazem on vascular smooth muscle contractility. *J Pharmacol Exp Ther* 1981; 218: 459

Vasodilating action of methylhesperidin

CHEN Qing-Ming, FENG Gao-Hong

(Department of Pharmacology, Jiangxi Medical College, Nanchang 330006)

ABSTRACT The vascular resistance in the hindlimb of anesthetized dogs was measured by constant-rate perfusion. It showed that methylhesperidin (MH) 40 mg/kg iv reduced both vascular resistance and blood pressure. MH 1.6, 3.2, 6.4 mg/kg ia caused a dose-dependent reduction of vascular resistance. The vasodilating action of MH was partially prevented by propranolol 20 μ g/kg only but neither affected by atropine 50 μ g/kg nor by diphenhydramine 0.3 mg/kg. MH 3.2 mg/kg did not affect the vasoconstrictive action of methoxamine 2.5 μ g/kg. NA- and KCl-induced contraction

of the rabbit aortic strip was inhibited by MH which made the cumulative dose-response curve of the aortic strip to CaCl₂ unparallelly shift rightward. MH inhibited intracellular Ca²⁺-dependent contraction of the aortic strip induced by NA but failed to suppress the extracellular Ca²⁺-dependent contraction. It is suggested that MH inhibited the voltage-dependent Ca²⁺ channel and the release of intracellular Ca²⁺ by NA.

KEY WORDS methylhesperidin; hindlimb; vascular resistance; aorta; vasodilator agents; dogs