

## 钩藤碱对兔主动脉收缩反应的影响

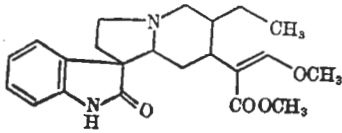
张 炜、刘国雄、黄燮南 (遵义医学院药理教研室, 遵义 552000)

**提要** 用离体兔胸主动脉条, 探讨 Rhy 扩张血管的机理, 并与 Ver 相比较。Rhy 和 Ver 使  $K^+$  和 NA 所致的收缩张力下降,  $K^+$  收缩的抑制作用显著大于 NA。两药明显减弱 NA 收缩反应中内  $Ca^{2+}$  释放部分, Rhy 和 Ver 使  $K^+$ , NA 和  $Ca^{2+}$  量-效曲线右移, 最大反应压低。提示 Rhy 阻滞外  $Ca^{2+}$  内流和内  $Ca^{2+}$  释放, 其特点与 Ver 相似。

**关键词** 钩藤碱; 维拉帕米; 氯化钾; 去甲肾上腺素; 钙; 主动脉

钩藤碱(rhynchophylline, Rhy)是从钩藤总碱中分离的主要成分。钩藤总碱和 Rhy 都有显著的降压作用。血管扩张、外周阻力下降是其降压的主要原因<sup>(1,2)</sup>。两者扩血管作用的机理尚不清楚。本文采用兔主动脉条, 以维拉帕

米(verapamil)作对比, 研究 Rhy 扩张血管降低外周阻力的机理. Rhy 的结构式如下:



Rhynchophylline

## 材料和方法

兔, 体重  $2.3 \pm SD 0.4$  kg, 雌雄兼用. 击昏后取出胸主动脉, 按文献(3)剪成宽 3 mm, 长 2.5 cm 的螺旋条, 将其置于含有 Krebs 溶液的  $37^\circ\text{C}$  浴槽中, 通以  $95\% \text{O}_2 + 5\% \text{CO}_2$ , pH 7.2-7.4. 负荷 3 g, 每 20 min 换液一次, 平衡 2 h 后试药( $\text{CaCl}_2$  量效曲线实验例外). 血管张力经 TB 611 T 换能器连接于 RM-6000 型多导生理记录仪描记. 实验所用药物均按最终浴槽浓度计算.

Rhy 为粉剂, 用稀盐酸液溶解, 调至 pH 为 5-6. Ver 注射液为天津市和平制药厂出品, 重酒石酸去甲肾上腺素注射液由广州明兴制药厂出品, 用时以水稀释.  $\text{KCl}$  和  $\text{CaCl}_2$  均系 CP.

正常 Krebs 保养液组成 (mmol/L):  $\text{NaCl}$  119,  $\text{KCl}$  4.6,  $\text{NaHCO}_3$  20,  $\text{CaCl}_2$  1.5,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  1.2,  $\text{MgCl}_2$  1.2, 葡萄糖 11, pH 7.4. 高  $\text{K}^+$  去极化液按正常 Krebs 液用  $\text{KCl}$  60 mmol/L 替换同量的  $\text{NaCl}$ . 无  $\text{Ca}^{2+}$  液按正常 Krebs 液中除去  $\text{CaCl}_2$  加 EGTA 0.01 mmol/L. 无  $\text{Ca}^{2+}$  高  $\text{K}^+$  液为无  $\text{Ca}^{2+}$  液中加  $\text{KCl}$  60 mmol/L 替换同量  $\text{NaCl}$ .

## 结果

**Rhy 对高  $\text{K}^+$  去极化所致收缩的影响** 高  $\text{K}^+$  诱发肌膜去极化与电刺激相似, 是激活依赖电位的  $\text{Ca}^{2+}$  通道, 使  $\text{Ca}^{2+}$  内流增加, 导致平滑肌收缩. 在浴槽内加入  $\text{KCl}$  60 mmol/L 后, 肌条迅速收缩至最高峰且能持续 30 min 以上. 以此为对照, 冲洗后稳定 1 h 再加同量  $\text{KCl}$ ,

待收缩至坪值时加入试药, 观察 30 min. Rhy 0.05 和 0.5 mmol/L 使高  $\text{K}^+$  引起动脉条收缩幅度随时间逐渐下降, 在 30 min 时, 该二浓度分别使动脉条的收缩幅度降低 67% 和 92% ( $p < 0.01$ ) (图 1). Ver 0.15 mmol/L 的作用强度与 Rhy 0.5 mmol/L 的作用相近 (图 1).

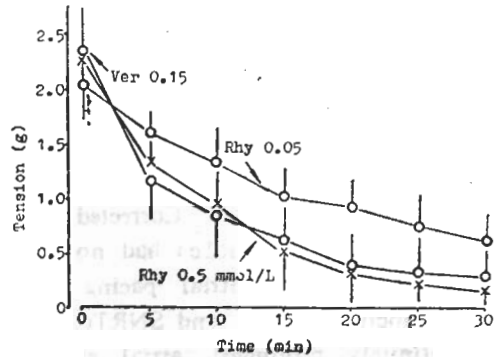


Fig 1. Relaxation of  $\text{KCl}$  (60 mmol/L)-induced contractions of isolated rabbit aorta after addition of rhynchophylline (Rhy) and verapamil (Ver).  $n = 7$ ,  $\bar{x} \pm SD$

**Rhy 对 NA 所致收缩的影响** 浴槽中加入 NA  $1 \mu\text{mol/L}$  使在正常 Krebs 液中的肌条出现快速而明显的收缩, 以收缩高峰为对照峰值. 而后用无  $\text{Ca}^{2+}$  Krebs 液冲洗三次, 稳定 30 min, 再给等量 NA 使其收缩 (依赖内  $\text{Ca}^{2+}$  的收缩), 收缩幅度稳定后再加入  $\text{Ca}^{2+}$  以恢复 Krebs 液中的  $\text{Ca}^{2+}$  浓度, 此时肌条进一步收缩 (依赖外  $\text{Ca}^{2+}$  的收缩), 并达峰值, 以上作为药前对照, 然后再用无  $\text{Ca}^{2+}$  Krebs 液冲洗三次, 稳定后分别加入 Rhy, Ver 和溶媒对照液, 30 min 后重复上述实验. Rhy 0.05 和 0.5 mmol/L 对 NA 依赖内  $\text{Ca}^{2+}$  的收缩有明显抑制 ( $p < 0.01$ ), 抑制程度随 Rhy 浓度增加而增加, 但对 NA 依赖外  $\text{Ca}^{2+}$  的收缩无明显影响 ( $p > 0.05$ ). Ver 0.5 mmol/L 的作用与 Rhy 0.5 mmol/L 相似 (图 2, 表 1). 溶媒对照液对 NA 的两种收缩均无影响.

**Rhy 对 NA 和  $\text{K}^+$  所致收缩抑制强度的比较** 以  $\text{KCl}$  60 mmol/L 和 NA  $0.59 \mu\text{mol/L}$  引起

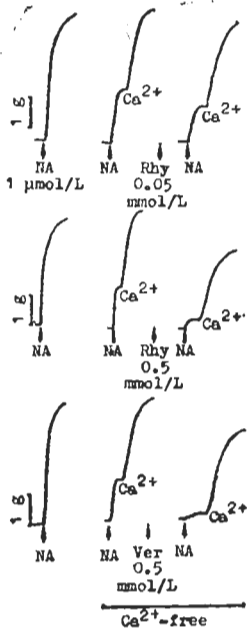


Fig 2. Effects of Rhy and Ver on the 2 components of norepinephrine (NA)-evoked contraction. Right panels are the responses of strips after Rhy or Ver.

Tab 1. Influences of Rhy and Ver on the 2 components of noradrenaline-evoked contraction. (% of the total amplitude of contraction evoked by noradrenaline) n=9;  $\bar{x} \pm SD$ ; \*p>0.05; \*\*p<0.05; \*\*\*p<0.01

mmol/L	Intracellular Ca <sup>2+</sup> Before	Intracellular Ca <sup>2+</sup> After	Extracellular Ca <sup>2+</sup> Before	Extracellular Ca <sup>2+</sup> After
Rhy 0.05	48±6	32±7 <sup>***</sup>	51±7	52±8 <sup>*</sup>
Rhy 0.5	43±12	17±10 <sup>***</sup>	55±12	51±12 <sup>*</sup>
Ver 0.5	50±12	11±5 <sup>***</sup>	55±12	55±11 <sup>*</sup>

的收缩反应为对照，冲洗使张力恢复后分别加入 Rhy 或 Ver，二药浓度均分别为 0.01, 0.03, 0.06 和 0.09 mmol/L。30 min 后再测定 NA 和 K<sup>+</sup> 的收缩反应，按下式求出 Rhy 或 Ver 各浓度的抑制%。

$$\text{抑制\%} = \frac{\text{药前收缩张力} - \text{药后收缩张力}}{\text{药前收缩张力}} \times 100\%$$

结果表明 Rhy 和 Ver 各浓度对高 K<sup>+</sup> 所致收缩的抑制作用明显大于对 NA 所致收缩的抑制作

用(p<0.05 和 p<0.01)，抑制%均随试药浓度增加而增加，二药同浓度的抑制作用无显著差异(p>0.05)，提示强度相近(图 3)。

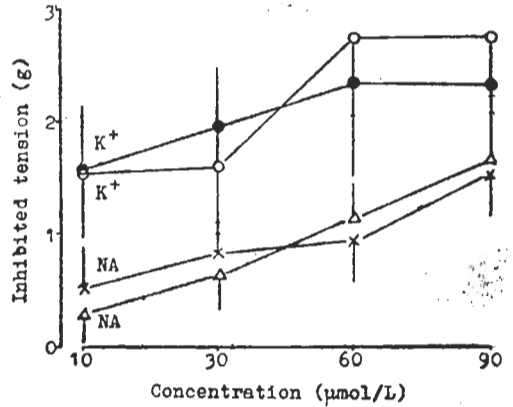


Fig 3. Effects of Rhy (●, x) and Ver (○, △) on the response of isolated rabbit aortic strips to KCl 60 mmol/L and NA 0.59 μmol/L. n=8,  $\bar{x} \pm SD$

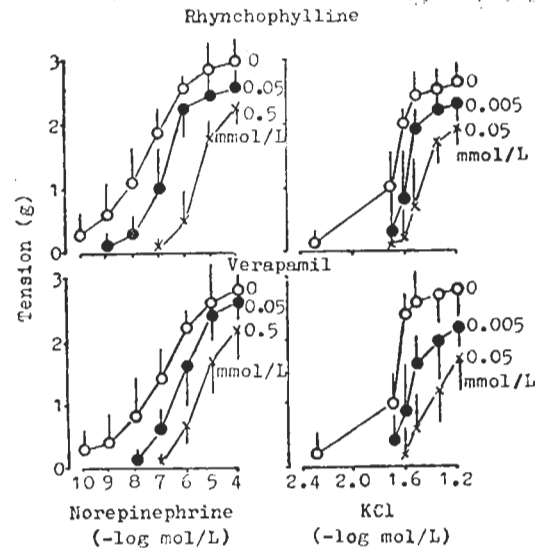


Fig 4. Effects of NA and KCl on rabbit aortic strips in the presence of Rhy (upper) and Ver (lower). n=9,  $\bar{x} \pm SD$

Rhy 对 NA 和 KCl 量-效曲线的影响 图 4 表示 Rhy 0.01 和 0.1 mmol/L 和同浓度 Ver 对 NA 与 KCl 量-效曲线的影响。Rhy 使 NA 及 KCl 引起肌条收缩的量-效曲线非平行右移，最

大收缩反应减小, 右移与最大反应减小的程度随给药量的增加而增大。Ver 对 NA 及 KCl 引起肌条收缩的抑制作用和形式与 Rhy 一致。比较同等抑制收缩%, 阻滞 NA 的剂量约是阻滞 KCl 剂量的10倍以上, 说明二药对 KCl 的阻滞作用更强而敏感。

**Rhy 对  $\text{CaCl}_2$  量-效曲线的影响** 先用无  $\text{Ca}^{2+}$  Krebs 溶液平衡 1 h, 然后换入无  $\text{Ca}^{2+}$  高  $\text{K}^+$  (40 mmol/L) 液, 稳定 30 min 后再加入递增的  $\text{CaCl}_2$  作量-效曲线为对照。冲洗并分别给以 Rhy 或 Ver, 15 min 后重复作量-效曲线。图 5 结果表明 Rhy 2.5  $\mu\text{mol/L}$  和 Ver 25 nmol/L 能使曲线右移, 当二药浓度按 10 倍依次加大时, 曲线进一步右移, 且最大反应压低。求得 Rhy 和 Ver 的  $\text{pD}'_2$  值分别为 3.67 和 5.37。

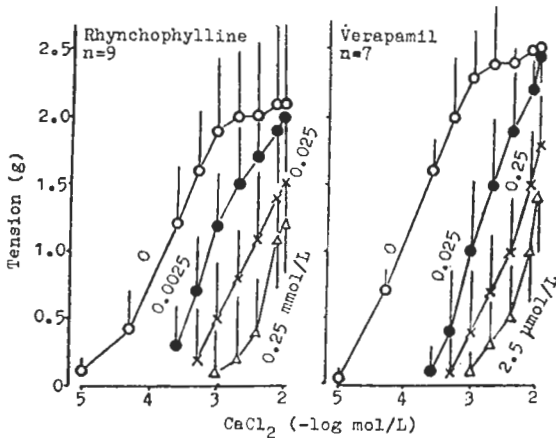


Fig 5. Effects of Rhy (upper) and Ver (lower) on cumulative concentration-response curves of rabbit aortic strips agonized by  $\text{CaCl}_2$ .  $\bar{x} \pm \text{SD}$

## 讨 论

在离体血管平滑肌标本, 用高  $\text{K}^+$  开放“电位依赖  $\text{Ca}^{2+}$  通道”(PDC), 并结合受体激动剂激动“受体操纵  $\text{Ca}^{2+}$  通道”(ROC) 进行研究, 是适宜于评定  $\text{Ca}^{2+}$  通道阻滞剂的方法<sup>(4)</sup>。本实验采用这种方法, 证明 Rhy 和 Ver 一样能明显抑制高  $\text{K}^+$  去极化所致动脉条的收缩, 且抑制作用显著大于对 NA 所致收缩的抑制, 提示 Rhy 对 PDC 可能有选择性阻滞作用, 对阻

止电位依赖性  $\text{Ca}^{2+}$  内流比较敏感, 对受体依赖性  $\text{Ca}^{2+}$  内流相对不敏感。此结果与文献报道 Ver 在兔主动脉条标本的结果<sup>(5,6)</sup>一致。Ver 除选择性地抑制外  $\text{Ca}^{2+}$  内流, 还抑制内  $\text{Ca}^{2+}$  释放<sup>(7)</sup>。本实验观察到, Rhy 和 Ver 一样, 明显抑制 NA 促胞内贮存  $\text{Ca}^{2+}$  释放所致的快速收缩反应, 它们不抑制 NA 促进胞外  $\text{Ca}^{2+}$  内流所致的  $\text{Ca}^{2+}$  依赖性收缩反应。

Rhy 和 Ver 使  $\text{CaCl}_2$  量-效曲线右移, 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, 表明 Rhy 和 Ver 对钙的拮抗方式均为非竞争性的, Ver 非竞争拮抗  $\text{Ca}^{2+}$  的原因可能同文献所分析的<sup>(5)</sup>一致。本实验 Ver 在兔主动脉条抗钙的  $\text{pD}'_2$  值只有文献<sup>(8)</sup>的 1%, 差异有待研究。

传统中草药中已发现有钙拮抗作用的单体成分尚少。本实验结果初步证明 Rhy 对兔主动脉条的收缩影响与 Ver 相似, 两者抑制 NA 和 KCl 收缩反应强度相近。Rhy 是否亦是类同 Ver 的钙拮抗剂尚需研究。

## 参 考 文 献

- 1 张昕新、李焕亭、李 萌、王玉芬、吴 亮、李德华. 钩藤总碱和钩藤碱的降压作用. 中华医学杂志 1978; 58: 408
- 2 刘国雄、黄燮南、彭 岩. 钩藤总碱对麻醉狗血流动力作用. 中国药理学报 1983; 4: 114
- 3 Broekaert A, Godfraind T. A comparison of the inhibitory effect of cinarrizine and papaverine on the noradrenaline- and calcium-evoked contraction of isolated rabbit aorta and mesenteric arteries. *Eur J Pharmacol* 1979; 53: 281
- 4 Hof RP, Vuorela HJ. Assessing calcium antagonism on vascular smooth muscle: a comparison of three methods. *J Pharmacol Methods* 1983; 9: 41
- 5 Schuman HJ, Gorlitz BD, Wagner J. Influence of papaverine, D 600 and nifedipine on the effects of noradrenaline and calcium on the isolated aorta and mesenteric artery of the rabbit. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1975; 289: 409
- 6 李汉青、陈维洲、丁光生. 常咯啉对去甲肾上腺

- 素、氯化钾和氯化钙引起兔主动脉环收缩的拮抗作用. 中国药理学报 1985; 6 : 93
- 7 陈淑华、胡崇家. 山豆根碱对主动脉条的作用.

- 同上 1982; 3 : 178
- 8 胡文淑、周正航、胡崇家、吕富华. 粉防己碱对七种血管平滑肌的作用. 同上 1984; 5 : 257

*Acta Pharmacologica Sinica* 1987 Sep, 8 (5) : 425-429

## Effect of rhynchophylline on contraction of rabbit aorta

ZHANG Wei, LIU Guo-Xiong, HUANG Xie-Nan

(Department of Pharmacology, Zun-yi Medical College, Zun-yi 552000)

**ABSTRACT** The effects of rhynchophylline (Rhy) on the contraction induced by high  $K^+$ , noradrenaline (NA) and  $Ca^{2+}$  were studied on the rabbit aortic strips, and the calcium antagonist verapamil (Ver) was used for comparison. Rhy and Ver inhibited both the contractions evoked by high  $K^+$  and NA; they shifted the concentration-response curves for KCl, NA and  $CaCl_2$  to the right, and depressed their maximal responses; the degree inhibited to high  $K^+$  was more potent than to NA. Rhy and Ver inhibited selectively potential-dependent

$Ca^{2+}$  channel (PDC). Both Rhy and Ver inhibited the fast contraction responses evoked by NA in  $Ca^{2+}$ -free medium and did not cause any reduction of the slow sustained contraction response. This shows that both Rhy and Ver block the release of calcium from intracellular storage. These results suggest that Rhy, like Ver, may be a new calcium antagonist.

**KEY WORDS** rhynchophylline; verapamil; potassium chloride; norepinephrine; calcium; aorta