

粉防己碱对兔输卵管内卵转运的影响

李永青、徐元秀 (西安医科大学药理教研室, 西安 710033)

摘要 粉防己碱(Tet) 可抑制离体兔输卵管峡部肌自发性收缩且对抗去氧肾上腺素(PE) 所致的收缩, 其 pD_2' 值在苯甲酸雌二醇或甲地孕酮处理的兔分别为4.19和4.74。在整体动物, Tet可拮抗PE诱发的兔输卵管腔内压的升高和延缓免卵运行, 并拮抗小剂量环戊烷丙酸雌二醇(ECP)加速卵运行的作用。

关键词 粉防己碱; 钙通道阻断剂; 去氧肾上腺素; 雌二醇; 甲地孕酮; 输卵管; 子宫; 卵输送

粉防己碱(tetrandrine, Tet) 为阻滞 Ca^{2+} 跨膜转运的药物⁽¹⁾。为了探讨钙拮抗剂Tet在输卵管生理中的作用及寻找抗生育药的新途

径, 本文观察了: (1) Tet对离体兔输卵管峡部肌自发性收缩的影响及其与 Ca^{2+} 、去氧肾上腺素(PE)、性激素的关系, (2) Tet对在体兔输卵管腔内压的影响, (3) Tet对兔卵输卵管转运的影响及其与小剂量的环戊烷丙酸雌二醇(ECP)的关系。

实验材料

药品 Tet(江西彭泽制药厂); PE(上海第十制药厂); 苯甲酸雌二醇(上海第九制药厂); 甲地孕酮(上海第十二制药厂); ECP(上海市计划生育科学研究所杨丽珍惠赠),

动物 兔，♀，体重 $2.5 \pm SD 0.3$ kg，本校动物实验中心供给。

方法和结果

对离体兔输卵管峡部肌自发性收缩的影响及其与 Ca^{2+} 、PE、性激素的关系 成年♀兔 15 只，事先用苯甲酸雌二醇或甲地孕酮处理⁽²⁾，d 4 处死，取出两侧输卵管，进行离体机械收缩实验⁽²⁾，描记峡部纵行肌活动于 XWT-204 型台式自动平衡记录仪。

1. 对自发性收缩的影响及其与 Ca^{2+} 的关系 峡部纵行肌在 Krebs 液里产生自发性收缩，雌二醇处理较甲地孕酮处理的兔收缩幅度高、频率快。当加入 Tet 1, 3, 10 $\mu\text{mol/L}$ 时，自发性收缩有不同程度的抑制，甲地孕酮处理后此项抑制较雌二醇处理者为强。加入 CaCl_2 0.4 mmol/L 后，雌二醇处理兔其幅度增加、频率加快，而甲地孕酮处理兔无明显变化。结果说明，Tet 可抑制峡部肌的自发性收缩， Ca^{2+} 对此有一定的拮抗作用，两者对峡部肌的相互作用可能与性激素有关。在雌二醇水平占优势时，Tet 的抑制作用不明显，而 Ca^{2+} 对 Tet 的拮抗作用明显；在甲地孕酮水平占优势时，Tet 的抑制作用明显，而 Ca^{2+} 的拮抗作用不明显。

2. 对 PE 所致收缩量-效曲线的影响 给药前先描记一段正常曲线，而后依次累加不同浓度的 PE，直至获得最大反应。此量-效曲线作为对照，随后用 Krebs 液冲洗 3 次，每次间隔 10-15 min，俟肌张力恢复到给 PE 前水平，再分别加入不同浓度的 Tet(3, 10, 30 $\mu\text{mol/L}$)，重复测定 3 条 PE 的累积量-效曲线。结果表明，Tet 可拮抗 PE 对输卵管的兴奋作用，使 PE 量-效曲线右移，最大反应降低(图 1)。

按量效比式⁽³⁾，计算出最大反应(E_{\max})。结果发现，随 Tet 浓度增加， E_{\max} 渐次减小。在 Tet 浓度为 10 和 30 $\mu\text{mol/L}$ 时，无论雌二醇或甲地孕酮处理的兔，给药前后的 E_{\max} 相差均显著($p < 0.05$ 和 $p < 0.01$)。此表明，Tet 对

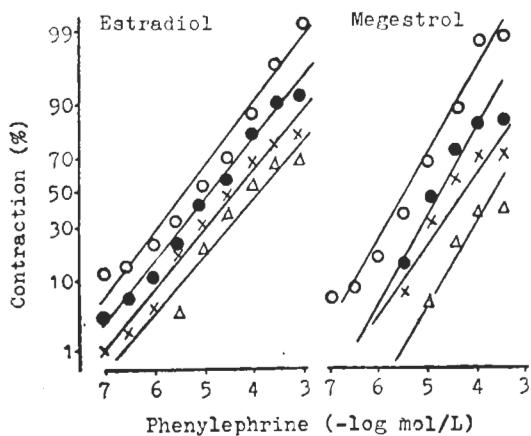


Fig 1. Effects of tetrandrine on contraction of oviduct induced by phenylephrine in rabbits pretreated with estradiol ($n = 7$) or megestrol ($n = 8$)。 (○) control; (●) Tet 3 $\mu\text{mol/L}$; (×) Tet 10 $\mu\text{mol/L}$; (△) Tet 30 $\mu\text{mol/L}$ 。

PE 有非竞争性拮抗作用。

3. Tet 拮抗 PE 的 pD_2' 值及其与性激素的关系 回归求得经雌二醇或甲地孕酮处理兔 Tet 拮抗 PE 的 pD_2' 值⁽⁴⁾。用 t 检验处理，两者相差非常显著($p < 0.01$)。说明，在激素水平不同的情况下，钙拮抗剂 Tet 的拮抗效力是不同的。雌激素水平占优势时，拮抗效力较弱；孕激素水平占优势时，则拮抗效力较强。

对在体兔输卵管腔内压的影响 成年♀兔 7 只，im ECP 25 μg 2 d 后，iv 20% 乌拉坦(1 g/kg)麻醉，按在体微囊法⁽⁵⁾，记录输卵管腔内压、并加记动脉血压变化于 Nihon Koden RM-6000 型多道生理记录仪。

先开机稳定 20-30 min，再进行对照给药：(1) iv PE 0.2 $\mu\text{g/kg}$ ，(2) iv 生理盐水 0.5 ml/kg，(3) 重复(1)。

待输卵管腔内压与血压恢复到给药前水平后，按下列顺序给药：(1) iv PE 0.2 $\mu\text{g/kg}$ ，(2) iv Tet 2.5 mg/kg，(3) 重复(1)，(4) iv Tet 5 mg/kg，(5) 重复(1)。以上每步间隔 30 s 至 1 min。观察给药前后输卵管腔内压与动脉血压的变化。

iv PE 后，输卵管腔内压升高 133-267 Pa

(1~2 mm Hg), 动脉血压升高 5.3 kPa(40 mm Hg), 持续时间 3~5 min。生理盐水对输卵管腔内压与动脉血压无作用, 也不影响 PE 的作用。Tet 可降低输卵管腔内压和动脉血压, 并可拮抗 PE 的作用, 使输卵管腔内压由单给 PE 时的 732 ± 68 Pa(5.5 ± 0.5 mm Hg) 降至 252 ± 40 Pa(1.9 ± 0.3 mm Hg)。单用 PE 所致输卵管腔内压变化, 与用 Tet 5 mg/kg 后再用 PE 所致输卵管腔内压变化, 相差非常显著($p < 0.01$)。说明, Tet 可拮抗 PE 所致输卵管腔内压升高。

对免卵通过输卵管转运的影响 选用与♂免隔开喂养至少一月的动情期♀兔 32 只, iv HCG 100 IU, 以诱发排卵, 而后分为 4 组, 立即注射不同药物: (1) 对照组(8 只): iv 生理盐水 0.5 ml/kg, q 2 h, 共 10 次; (2) Tet 组(9 只): iv Tet 4 mg/kg, q 2 h, 共 10 次; (3) ECP 组(8 只): 每只 im ECP 25 μg; (4) ECP + Tet 组(7 只): 每只 im ECP 25 μg, 同时 iv Tet 4 mg/kg, q 2 h, 共 10 次。(3), (4) 组兔在 iv HCG 前 1 wk 用线结扎子宫颈端⁽⁸⁾。各组兔于 iv HCG 后 48 h 处死。

记录卵巢上的排卵点。将输卵管等分为 6 段, 将子宫等分为 2 段, 冲卵后在 XTB-C 型连续变倍体视显微镜下检查卵子数。

1. Tet 对免卵运行的影响 排卵后 48 h, Tet 组的卵子分布在输卵管的第 3, 4, 5 段, 其中主要分布在第 4 段; 而对照组卵子分布在第 4, 5, 6 段, 其中主要分布在第 5 段(图 2)。两组均未在子宫内回收到卵子, 其回收率分别为 97 ± 11 与 $95 \pm 8\%$ 。将两组兔于输卵管、子宫内各段的卵分布情况用 ridit 检验, 相差非常显著($p < 0.01$)。结果说明, Tet 可影响免卵通过输卵管的运行, 在排卵后 48 h 内, 使卵运行明显延缓。

2. Tet 与性激素在卵运行中的关系 据报道⁽⁸⁾, 25 μg 的 ECP 可加速卵运行。本实验发现, ECP 组在排卵后 48 h 有相当一部分卵子已运行至宫腔, 其余部分则分布在输卵管第

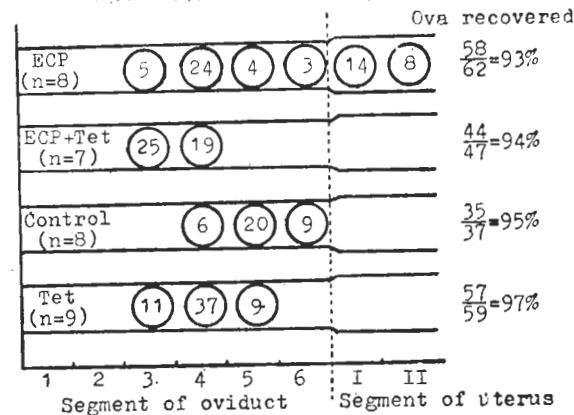


Fig 2. Effects of tetrandrine on transport of ova through oviduct before and after estradiol cyclopentylpropionate (ECP) at 48 h after ovulation.

3, 4, 5, 6 段, 其结果与文献报道⁽⁸⁾一致; 而 ECP + Tet 组的卵子则全部滞留在输卵管的第 3, 4 段(图 2)。两组卵回收率分别为 93 ± 17 和 $94 \pm 14\%$ 。将 ECP 组与 ECP + Tet 组于输卵管、子宫内各段的卵分布情况用 ridit 检验, 相差非常显著($p < 0.01$)。结果说明, Tet 可拮抗 ECP 加快卵子运行的作用。

讨 论

本实验结果表明, Tet 无论对离体兔输卵管平滑肌自发性收缩, 还是对在体兔输卵管腔内压与卵转运, 均显示出一致的抑制效应; 其作用可能与性激素有关。

输卵管平滑肌收缩是形成输卵管腔内压的重要因素。已知 Tet 主要通过抑制电位依赖性钙通道使钙内流减少, 细胞内缺钙, 从而使平滑肌收缩无力和输卵管腔内压降低。

生殖道腔内压的变化与卵转运有关。Suzuki⁽⁸⁾发现, 在兔正常交配后 36 h 左右, 输卵管活动的幅度增加, 管腔内压上升, 出现一高峰。此时卵子正通过输卵管峡部转运⁽⁸⁾。由于 Tet 抑制输卵管平滑肌收缩, 降低输卵管腔内压, 致排卵后 48 h 时卵子仍滞留在输卵管第 4 段(壶-峡交接部⁽¹⁰⁾)前后。

Tet 对兔输卵管的作用可能受性激素水平

的影响。 pD_1' 是用来表示非竞争性拮抗效力的， pD_1' 值越大，则效力越大。本实验甲地孕酮水平占优势时 Tet 的拮抗效力较雌二醇占优势时为大，可能是由于雌二醇促进峡部肌对 Ca^{2+} 的摄取⁽¹¹⁾。这便可解释：在雌二醇处理兔的峡部肌， Ca^{2+} 可解除或部分解除 Tet 对平滑肌收缩的抑制，而在甲地孕酮处理的兔， Ca^{2+} 的这一作用不明显。此亦表明，雌激素或孕激素处理的兔，其峡部肌对肾上腺素受体激动剂反应的差异不仅仅是由于孕激素减少 α 受体的数目或减低肾上腺素受体激动剂与 α 受体的亲和力所致⁽²⁾，另一不可忽视的原因可能是峡部肌对钙摄取量的不同。同样，小剂量的 ECP 加速卵运行的机理，除了肾上腺素能神经机制参与外⁽⁷⁾，可能尚有钙摄取量增加，输卵管平滑肌收缩加强的原因。本实验中钙拮抗剂 Tet 对抗 ECP 加速卵运行的结果间接表明了此点。

Tet 延缓兔卵在输卵管的运行，是否具有抗着床作用，尚待研究。

参 考 文 献

- 1 方达超、江明性。粉防己碱抗钙作用的研究。中华医学杂志 1983; 63 : 772
- 2 束怀德、王锦平、曹伟。兔输卵管平滑肌的肾上腺素受体与收缩活性。生殖与避孕

1985; 5 (3) : 31

- 3 金正均、余禹瑶。Scatchard 式与量效比式的比较。中国药理学报 1983; 4 : 73
- 4 Schild HO. *Applied pharmacology*. 12 th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1980 : 16
- 5 Spilman CH, Harper MJK. Comparison of the effects of adrenergic drugs and prostaglandins on rabbit oviduct motility. *Biol Reprod* 1974; 10 : 549
- 6 Greenwald GS. A study of ova through the rabbit oviduct. *Fertil Steril* 1961; 12 : 80
- 7 Pauerstein CJ, Fremming BD, Martin JE. Estrogen-induced tubal arrest of ovum: antagonism by alpha adrenergic blockade. *Obstet Gynecol* 1970; 35 : 671
- 8 Suzuki H, Tsutsumi Y. Intraluminal pressure changes in oviduct, uterus, and cervix of the mated rabbit. *Biol Reprod* 1981; 24 : 723
- 9 Hodgson BJ, Pauerstein CJ. Effects of hormonal treatments which alter ovum transport on β -adrenoceptors of the rabbit oviduct. *Fertil Steril* 1975; 26 : 573
- 10 Pauerstein CJ. Effect of estrogen and progesterone on the time-course of tubal ovum transport in rabbit. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 120 : 299
- 11 Hodgen BJ, Daly S. The role of calcium in contraction of the oviduct. In: Harper MJK, Pauerstein CJ, Adams CE, Coutinho EM, Croxatto HB, Paton DM, eds. *Ovum transport and fertility regulation*. Copenhagen: Scriptor, 1976: 182

Acta Pharmacologica Sinica 1987 Nov; 8 (6) : 529-532

Effects of tetrrandrine on ovum transport in rabbit oviduct

LI Yong-Qing, XU Yuan-Xiu

(Department of Pharmacology, Xi-an Medical University, Xi-an 710033)

ABSTRACT On isolated oviductal isthmus of rabbits, tetrrandrine (1-3 $\mu\text{mol/L}$) inhibited the spontaneous contraction and the contraction caused by phenylephrine. The pD_1' values of tetrrandrine, measured on the oviduct of the rabbits pretreated with estradiol or megestrol, were 4.19 and 4.74, respectively. Tetrrandrine 5 mg/kg iv suppressed the increasing intraluminal pressure

in situ induced by phenylephrine (0.2 $\mu\text{g/kg}$). At 48 h after ovulation, tetrrandrine delayed the ovum transport through the oviduct and suppressed the activity of ova accelerated by estradiol cyclopentylpropionate (25 μg).

KEY WORDS tetrrandrine; calcium channel blocker; phenylephrine; estradiol; megestrol; oviduct; uterus; ovum transport