

小檗碱对大鼠肛尾肌和兔主动脉条肾上腺素 α 受体的阻断作用罗来源¹、程斌、方达超、江明性 (同济医科大学药理教研室, 汉口 430033)

提要 用大鼠肛尾肌和兔主动脉条标本观察了小檗碱(Ber)的 α 受体阻断作用。发现 Ber(0.3, 1, 3 $\mu\text{mol/L}$)与哌唑嗪(Pra 0.01, 0.03, 0.1 $\mu\text{mol/L}$)一样, 使去氧肾上腺素的累积量-效曲线平行右移, 不压低最大反应。在以上两种标本的实验中, 测得 Ber 的 pA_2 值分别为 6.6 和 6.5。结果表明, Ber 和 Pra 相似, 对肾上腺素 α 受体具有竞争性阻断作用。

关键词 小檗碱; 哌唑嗪; 去氧肾上腺素; 肾上腺素 α 受体阻断剂; 肛尾肌; 主动脉; 药剂量效关系

Ber 除对多种细菌有抑制作用外, 对心血管系统亦有明显作用。动物实验表明, Ber 能降低血压和直接扩张血管, 使肾上腺素的升压作用减弱甚至不出现⁽¹⁻³⁾; 并能拮抗 iv 甲氧胺和去氧肾上腺素引起的心动过缓、心律失常及心电图的改变⁽⁴⁾。大鼠肛尾肌的肾上腺素能神经支配极为丰富, 其受体主要是 α_1 肾上腺素受体, 几乎没有 α_2 受体及 β 受体⁽⁵⁻⁹⁾。据此, 本实验用大鼠肛尾肌和兔主动脉条标本, 以 Pra 作对照, 对 Ber 是否有 α 受体阻断作用进行探讨。

材料和方法

大鼠肛尾肌实验 σ 大鼠, 体重 $300 \pm \text{SD } 49 \text{ g}$, 分离肛尾肌⁽⁵⁾, 将一对标本取下分别悬吊于盛有 Krebs 液的两个浴槽(10 ml, $37 \pm 1^\circ\text{C}$)内, 通 $95\% \text{O}_2 + 5\% \text{CO}_2$ 。标本静止张力 0.5 g, 稳定 0.5 h 后开始实验。稳定期间用营养液冲洗 6-8 次。收缩张力经肌力换能器输入双笔自动平衡记录仪。

按文献⁽¹⁰⁾以去氧肾上腺素(phenylephrine, Phe)为 α 受体激动剂, 作累积量-效曲线, 然

后在甲浴槽内加入 Ber(浴槽内终浓度为 0.3, 1, 3 $\mu\text{mol/L}$, 下同), 浸泡 10 min; 乙浴槽内加入 α 受体拮抗剂 Pra (0.01, 0.03, 0.1 $\mu\text{mol/L}$), 浸泡 30 min, 再重复 Phe 的累积量-效曲线。每一标本测定 4 次, 即第 1 次为无拮抗剂时 Phe 的量-效曲线, 后 3 次分别为三种不同浓度的同一拮抗剂(Ber 或 Pra) 时 Phe 的量-效曲线。每次重复实验前, 用营养液冲洗 8-10 次, 以待张力恢复到实验前水平。

兔主动脉条实验 兔, $2.5 \pm \text{SD } 0.5 \text{ kg}$, 将胸主动脉剪成螺旋形肌条($3 \times 30 \text{ mm}$), 悬吊于 Krebs 液中, 浴槽条件及通气同前。静止张力 4.0 g, 稳定 2 h 后开始实验。平衡期间换液 5 次。每根胸主动脉条作成一对标本, 分别供 Ber 和 Pra 实验用。Phe 累积量-效曲线作法与肛尾肌同。

药品, 盐酸黄连素 2 mg/2 ml 为桂林第二制药厂生产。盐酸哌唑嗪由北京制药工业研究所供给。去氧肾上腺 10 mg/ml 为上海第十制药厂生产。

结果

Ber 和 Pra 对 Phe 引起大鼠肛尾肌收缩反应的影响 Ber (0.3, 1, 3 $\mu\text{mol/L}$ 使 Phe 累积量-效曲线平行右移, 最大效应不压低(图 1)。对照组及 Ber 组最大效应分别为 6.56 ± 0.66 , 6.51 ± 0.55 , 6.60 ± 0.56 , $6.33 \pm 0.56 \text{ g}$ ($n=7$, $p>0.05$)。以 $\log(x-1)$ 对 $-\log[B]$ 作图⁽¹¹⁾ x 为有/无拮抗剂时 Phe 的 EC_{50} 之比, $[B]$ 为拮抗剂的 mol/L 浓度(图 2), 求得 $pA_2=6.6$, 斜率 $b=-0.87$, 相关系数 $r=-0.9991$ 。

Pra 同样使 Phe 量-效曲线平行右移, 最大效应不变(图 1), 从图 2 求得其 $pA_2=8.46$, $b=-1.14$, $r=-0.9999$ 。

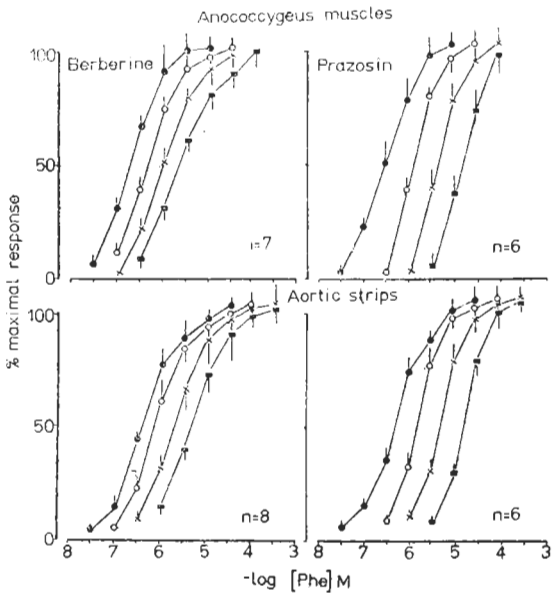


Fig 1. Dose-response curves of phenylephrine in the absence (●) or presence of 0.3 (○), 1 (×) and 3 (■) berberine mol/L and of 0.01 (○), 0.03 (×) and 0.1 (■) prazosin μmol/L in isolated rat anococcygeus muscles and rabbit aortic strips. $\bar{x} \pm SD$. M = mol/L

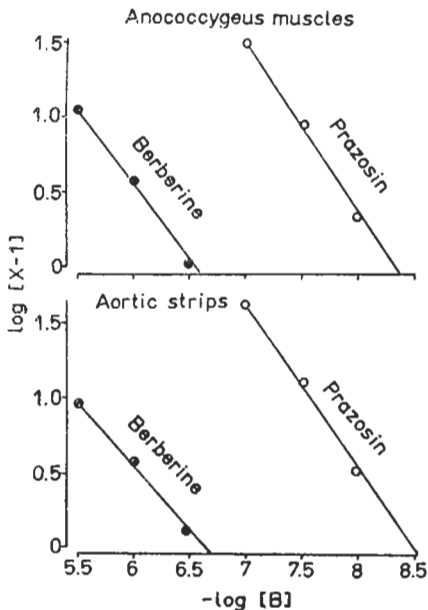


Fig 2. Schild plots for berberine-phenylephrine and prazosin-phenylephrine in rat anococcygeus muscles and rabbit aortic strips.

Ber 和 Pra 对 Phe 引起兔胸主动脉条收缩反应的影响 在加有可卡因 (10 μmol/L) 和心得安 (1 μmol/L) 的 Krebs 液中, Ber (0.3, 1, 3 μmol/L) 和 Pra (0.01, 0.03, 0.1 μmol/L) 一样, 均使兔胸主动脉条对 Phe 的量-效曲线平行右移, 最大效应不压低。按 Schild 法作图 1 和 2, 求得 Ber 和 Pra 的 pA_2 分别为 6.54 和 8.31, b 分别为 -1.03 和 -1.15, r 分别为 -0.9984 和 -0.9997。

Ber 对肛尾肌和主动脉条的直接作用 用 4 条兔主动脉条和 4 条大鼠肛尾肌实验, 均在标本平衡后单独加入 Ber (0.1 - 10 μmol/L), 未见收缩或舒张反应。

讨 论

本次肛尾肌实验结果表明, Ber 和 Pra 一样都使 Phe 的量-效曲线平行右移, 最大反应不压低。在离体兔主动脉条上亦得到类似结果。所求得的斜率均接近于 -1 ($P > 0.05$)。据此, 推断 Ber 与 Pra 相似, 对 α_1 受体有竞争性拮抗作用。但 Ber 强度不及 Pra。Greco 等⁽¹²⁾ 用离体兔肺动脉和猫冠状动脉实验也提示, Ber 的血管舒张作用与 α 受体阻断作用有关。Ber 阻断 α_1 受体的作用可以解释其降压作用及抗甲氧胺和 Phe 所引起的心律失常作用⁽⁴⁾。

肛尾肌对 Phe 的敏感性较主动脉稍低, 但在浴槽中加可卡因不影响肛尾肌对肾上腺素类药物的最大反应⁽¹⁰⁾, 我们的对照实验 ($n = 4$) 也表明了这一点, 故在肛尾肌实验中未加用可卡因。

参 考 文 献

- 1 张鸿德、朱恒璧、张昌绍。“黄连素降压作用之翻转”之机构。中华医学杂志 1937; 23 : 789
- 2 Jang CS. The action of berberine on mammalian hearts. *J Pharmacol Exp Ther* 1941; 71 : 178
- 3 内炭精一。Berberine の薬理作用知見補遺。日本薬理学雑誌 1957; 53 : 63
- 4 古敏家夫。Berberine の家兔心电图变化に及ぼす影响第 1 篇 各种体液性物的心电图变化に及ぼ

- す影响。同上 1959; 55 : 1162
- 5 Gillespie JS. The rat anococcygeus muscle and its response to nerve stimulation and to some drugs. *Br J Pharmacol* 1972; 45 : 404
 - 6 Coates J, Jahn V, Weetman DF. The existence of a new subtype of α -adrenoceptor on the rat anococcygeus is revealed by SGD 101/75 and phenoxybenzamine. *Ibid* 1982; 75 : 549
 - 7 Doxey JC, Smith CFS, Walker JM. Selectivity of blocking agents for pre- and post-synaptic α -adrenoceptors. *Ibid* 1977; 60 : 91
 - 8 Gibson A, Pollock D. The effects of drugs on the sensitivity of the rat anococcygeus muscle to agonists. *Ibid* 1973; 49 : 506
 - 9 Docherty JR, Starke K. An examination of postsynaptic α -adrenoceptor subtypes in rabbit blood vessels and rat anococcygeus. *J Cardiovasc Pharmacol* 1981; 3 : 854
 - 10 Van Rossum JM. Cumulative dose-response curves II. Technique for the making of dose-response curves in isolated organs and the evaluation of drug parameters. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1963; 143 : 299
 - 11 Arunlakshana O, Schild HO. Some quantitative uses of drug antagonists. *Br J Pharmacol* 1959; 14 : 48
 - 12 Greco RJ, Lefer AM, Maroko PR. Action of a new inotropic agent, berberine, on vascular smooth muscle. *IRCS Med Sci : Libr Compend* 1983; 11 : 507

Acta Pharmacologica Sinica 1986 Sep; 7 (5) : 407-409

α -adrenoceptor blocking effect of berberine in isolated rat anococcygeus muscles and rabbit aortic strips

LUO Lai-yuan, CHENG Bin, FANG Da-chao, JIANG Ming-xing
(Dept Pharmacology, Tongji Medical University, Hankou 430033)

ABSTRACT The cumulative dose-response curve for phenylephrine was shifted to the right parallelly by berberine (0.3, 1 and 3 $\mu\text{mol/L}$) and prazosin (0.01, 0.03 and 0.1 $\mu\text{mol/L}$) without change in the maximal response. The pA_2 values of berberine in the 2 preparations were 6.6 and 6.5, respectively. The results indicate that berberine,

like prazosin, shows a competitive α -adrenoceptor blocking action.

KEY WORDS berberine; prazosin; phenylephrine; adrenergic alpha receptor blockers; anococcygeus muscles; aorta; drug dose-response relationship