

小檗碱对大鼠输精管及肛尾肌中 α_2 及 α_1 肾上腺素受体的阻断作用

姚伟星、凌保东、程斌、韩虹、方达超、江明性 (同济医科大学药理教研室, 汉口 430033)

提要 小檗碱(Ber)及育亨宾(Yoh)可明显减弱可乐定(Clo)对电刺激输精管前列腺端所引起兴奋的抑制作用, Ber 10 $\mu\text{mol/L}$ 及 Yoh 1 $\mu\text{mol/L}$ 可使 Clo 累积量效曲线平行右移, 最大反应不变, pA_2 值分别为 5.3 和 7.8. Ber 1 $\mu\text{mol/L}$ 及 Pra 10 nmol/L 在肛尾肌标本

可使 Phe 量效曲线平行右移, 最大反应不变, pA_2 值分别为 6.4 和 8.5. 说明 Ber 对 α_1 及 α_2 肾上腺素受体均有阻滞作用, 阻滞作用的选择比率(α_1/α_2)为 8.

1985年9月30日收稿 1986年2月20日修回

关键词 小檗碱; 哌唑嗪; 育亨宾碱; 去氧肾上腺素; 可乐定; 肛尾肌; 输精管; 剂量效应关系

我组曾用♂性 Wistar 大鼠肛尾肌为标本, 证明 Ber 的竞争性阻滞 α 受体的作用⁽¹⁾。为进一步阐明 Ber 对 α 受体二个亚型 α_1 及 α_2 的作用, 我们用同一大鼠的输精管(α_2)标本及肛尾肌(α_1)标本, 分别以 Yoh 及 Pra 作对照, 对 Ber 进行研究。

材 料 和 方 法

♂性 Wistar 大鼠, 体重 $256 \pm SD$ 10 g, 击头处死, 取出输精管及肛尾肌标本⁽²⁾, 置入连续通入混合气体(95% O_2 + 5% CO_2)的 Krebs 溶液内, 输精管标本的营养液为 $32 \pm 1^\circ C$, 肛尾肌标本保持在 $37^\circ C$, 通过肌力换能器将标本的收缩张力记录于双笔自动平衡记录仪上。

大鼠输精管前列腺端量效曲线实验 大鼠输精管等分成两段, 取输精管的前列腺端, 悬吊于盛有 10 ml Krebs 溶液的浴槽内, 静息张力 1 g, 平衡 1 h(平衡阶段标本用营养液冲洗 8-10 次)。实验开始前 15 min, 在溶液内加入可卡因 30 nmol/L, 氢化可的松 40 μ mol/L 及 Pra 5 nmol/L。电刺激输精管可引起兴奋性收缩反应(波宽 3 ms, 0.5 Hz, 次大电压 9-10 V), Clo 可抑制这种收缩反应。以给拮抗剂前的 Clo 的累积量效曲线作为对照, 加拮抗剂后, 再重复上述量效曲线, α_2 拮抗剂的效价强度用 PA_2 表示, 按 Van Rossum⁽³⁾法计算。

大鼠肛尾肌实验 从同一大鼠获得的两条肛尾肌标本⁽⁴⁾, 悬吊在 10 ml 浴槽内, 静息张力 0.5 g, 平衡 1 h(同上), 实验开始前 15 min, 在溶液中加入可卡因 30 nmol/L, 氢化可的松 40 μ mol/L 及普萘洛尔 (propranolol) 100 nmol/L, 在加拮抗剂前后分别制得二条 Phe 的累积量效曲线, 前者为对照, α_1 拮抗剂的效价强度用 PA_2 表示, 计算方法同上。

大鼠输精管副睾端(α_1)实验 输精管的副睾端加 α_1 激动剂 Phe 引起收缩反应至最大值时, 冲洗标本, 直至收缩张力恢复到基础水平。然后先加拮抗剂, 5 min 后, 按上法加入

同量的激动剂, 观察加拮抗剂前后, 标本对激动剂的反应。

大鼠输精管前列腺端(α_2)实验(时效关系) 输精管前列腺端, 用电刺激引起的收缩反应, 以一次加入一定量的激动剂, 按 1, 2, 4, 6, 8, 10 min 连续观察和记录, 以了解药物的时效关系, 俟反应达最大时, 累积加入拮抗剂 Ber 及 Yoh。

药品 盐酸小檗碱(berberine, Ber)为湖北民康制药厂供给; 盐酸哌唑嗪(prazosin, Pra)和可乐定(clonidine, Clo)为北京制药工业研究所提供; 去氧肾上腺素(phenylephrine, Phe)上海天丰制药厂生产; 育享宾(yohimbine, Yoh)为 Sigma 产品。

结 果

Ber, Yoh 对 Clo 所致输精管前列腺端抑制作用的影响(量效曲线) 在输精管前列腺端, 累积量的 Clo(0.1-30 nmol/L)对电刺激所致的收缩反应, 可产生依剂量的抑制, 直至最大。Ber 10 μ mol/L 及 Yoh 1 μ mol/L 使 Clo 累积量效曲线平行右移, 最大反应不变(图 1 C, 1 D)。其 pA_2 值分别为 5.3 和 7.8。

从实验可见 Ber 及 Yoh 都能阻滞 α_2 受体, 且 Yoh 的阻滞作用远较 Ber 为强。

Ber 对输精管没有直接作用, 故不引起可见反应。

Ber 和 Pra 对 Phe 引起肛尾肌收缩反应的影响(量效曲线) 在肛尾肌 Ber 1 μ mol/L 及 Pra 10 nmol/L 能使 Phe 的量效曲线平行右移, 最大反应(E_{max})不变, 测得的 pA_2 值分别为 6.4 和 8.5。(图 1 A, 1 B), 可见 Pra 阻滞 α_1 受体的作用远较 Ber 为强。

Ber 及 Yoh 对输精管副睾端的影响 Phe 可使输精管副睾端发生明显的收缩反应, 此反应可被 Ber (1 μ mol/L, 10 μ mol/L)及 Pra (10 nmol/L, 100 nmol/L)所减弱⁽⁵⁾, 说明 Ber 和 Pra 一样, 具有 α_1 受体阻滞作用, 但作用比 Pra 弱。

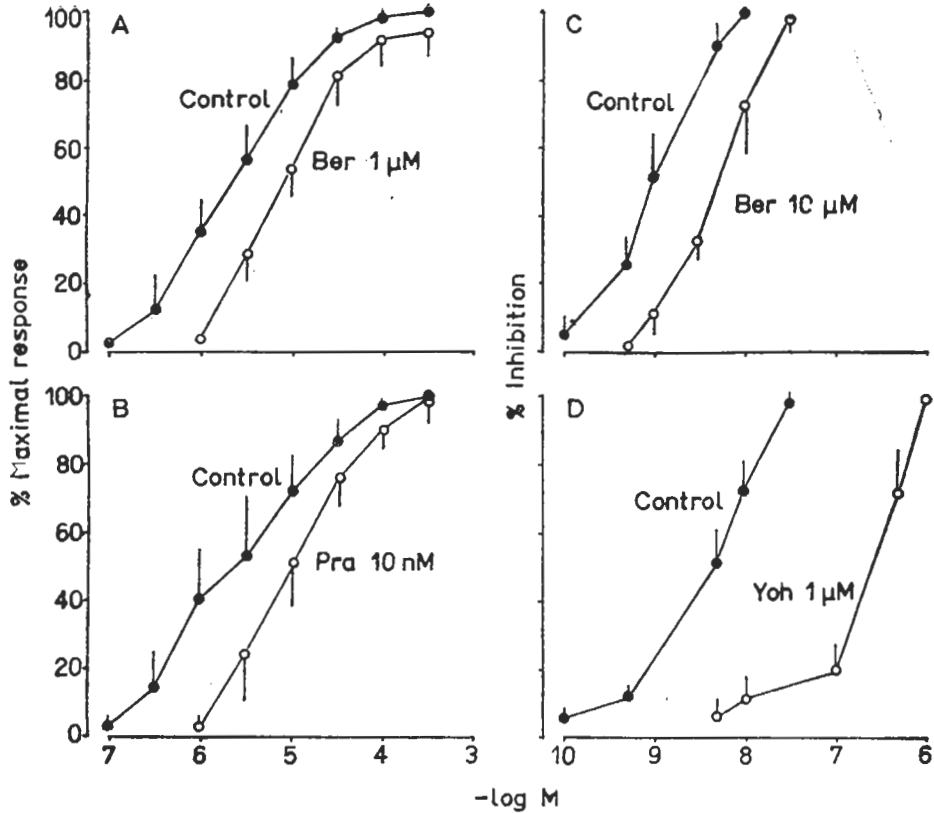


Fig 1. Dose-response curve for either the contractile effects of phenylephrine in the rat anococcygeus muscle (A & B) or the inhibitory effects of clonidine in the stimulated (10 V, 3 ms, 0.5 Hz) rat vas deferens (C & D), M = mol/L

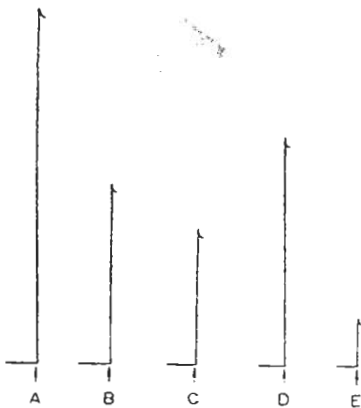


Fig 2. Effects of berberine and prazosin on the contractile response to phenylephrine in epididymal portion of rat vas deferens. A) phe 5 μ mol/L; B) Ber 10 μ mol/L + Phe 5 μ mol/L; C) Ber 20 μ mol/L + Phe 5 μ mol/L; D) Pra 10 nmol/L + Phe 5 μ mol/L; E) Pra 100 nmol/L + Phe 5 μ mol/L

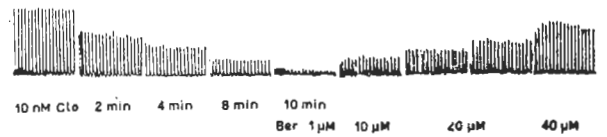


Fig 3. Change of tension to electrical stimulation in prostatic portion of rat vas deferens after clonidine and berberine.

Ber 及 Yoh 对输精管前列腺端的影响

Clo能抑制电刺激输精管所致的收缩反应,且有显著的时效关系,给药 10 min 左右,抑制作用达高峰,此时分别累加 Ber (1, 10, 20, 40 μ mol/L)及 Yoh (10, 100 nmol/L, 1 μ mol/L),能使受 Clo 10 nmol/L 抑制的收缩反应很快恢复,再次证明 Ber 与 Yoh 的作用相似性。

此外,用薤薹液冲洗标本,即使多次冲洗,标本的收缩反应也恢复极慢,需在 30 min 以

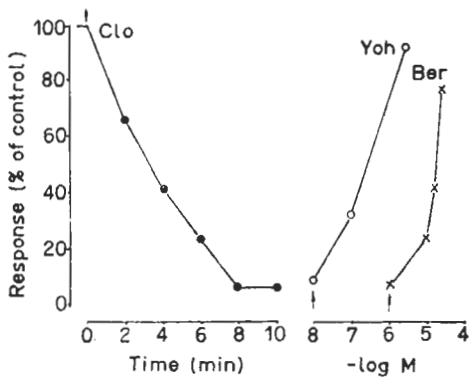


Fig 4. Time course of clonidine (\bullet 10 nmol/L) induced inhibition of twitch response in prostatic portion of rat vas deferens and the suppression of this inhibition after yohimbine (\circ 10 nmol/L-1 μ mol/L) and berberine (\times 1-40 μ mol/L) ($M = \text{mol/L}$)

后,才得以明显恢复,结果与文献(6,7)相同,说明在大鼠输精管上存在着 Clo 的高亲和力的结合部位,即 α_2 受体。

讨 论

大鼠输精管及肛尾肌是研究药物对 α_2 及 α_1 受体作用的良好标本,在实验前预先在标本液中加入一定浓度的可卡因及氢化可的松,可以防止神经原及神经原外组织对递质去甲肾上腺素的再摄取,使递质及某些外源性激动剂的浓度更为稳定,精确。此外,在输精管标本中加入哌啶嗪,在肛尾肌标本中加普萘洛尔,目的是防止高浓度的激动剂在突触后膜对 α_1 或 β_1 受体发生作用而中介收缩反应,使实验结果更准确,可靠。

用氟标记的 Clo 进行的配体结合实验表明⁽⁸⁾, Clo 能选择性地与大鼠输精管前列腺端的 α_2 受体相结合,本实验所见 Clo 对电刺激输精管前列腺端致收缩反应的抑制作用与此相符,也证明了突触前 α_2 受体兴奋时通过负反馈减少递质释放的特性。Ber 及 Yoh 可以减弱或取消 Clo 的这一作用,证明两者对突触前 α_2 受体都有阻滞作用,电刺激输精管的这一方法是研究药物对突触前 α_2 受体的一个有用手段。

用上述两种标本(得自同一动物大鼠的输

精管和肛尾肌)进行的实验,表明 Ber 与 Yoh 或 Pra 一样,分别使 Clo 或 Phe 的量效曲线平行右移,而最大反应不变。根据所得的 PA_2 值,可以认为 Ber 对 α_2 或 α_1 受体都有竞争性拮抗作用,但作用强度却均比 Yoh 及 Pra 为弱。

Ber 对 α_1 及 α_2 受体的阻滞可出现两种相反的效果,即对突触前 α_2 受体的阻滞可以增加去甲肾上腺素的释放,加强其效应。反之,阻滞 α_1 受体,则可降低内源性递质的效应,这种双相性效果对 Ber 最终作用的影响有待探讨。

Ber 有降压和血管扩张作用⁽⁹⁻¹¹⁾,我室在豚鼠血流动力学实验中也见到有降压及减慢心率的作用,这些作用是否由其抗 α_1 受体的作用所引起,值得研究。

参 考 文 献

- 1 罗来源、程 斌、方达超、江明性. 小碱碱对大鼠肛尾肌和兔主动脉条肾上腺素 α -受体阻断作用. 中国药理学报 1986; 7 : 407
- 2 Dexey JC, Lane AC, Roach AG, Virdee NK. Comparison of the α -adrenoceptor antagonist profiles of idazoxan (RX 781094), yohimbine, rauwolscine and corynanthine. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1984; 325 : 136
- 3 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
- 4 Gillespie JS. The rat anococcygeus muscle and its response to nerve stimulation and to some drugs. *Br J Pharmacol* 1972; 45 : 404
- 5 Muramatsu I, Oshita M, Yamanaka K. Selective alpha-2 blocking action of DG-5128 in the dog mesenteric artery and rat vas deferens. *J Pharmacol Exp Ther* 1983; 227 : 194
- 6 Fiszman ML, Stefano FJE. Amphetamine-clonidine interaction on neurotransmission in the vas deferens of the rat. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1984; 328 : 148
- 7 Mottram DR. Pharmacological evidence for high affinity and low affinity α_2 -adrenoceptor binding sites in rat vas deferens. *Arch int Pharmacodyn Ther* 1983; 264 : 28
- 8 Lai RT, Watanabe Y, Kamino Y, Yoshida H.

- Interaction between α -chloroadenosine and adrenoceptors in rat vas deferens. *Life Sci* 1984; 34 : 409
- 9 Shaffer JE, Vuong A. Inotropic effect of berberine on isolated guinea pig left atria. *Fed Proc* 1983; 42 : 1131
- 10 内炭精一。 Berberine の薬理作用知見補遺。日本薬理学雑誌 1957; 53 : 63
- 11 Kroi R, Zalewski A, Maroko PR. Beneficial effects of berberine, a new positive inotropic agent, on digitalis-induced ventricular arrhythmias. *Circulation* 1982; 66 (suppl II): II-56

Acta Pharmacologica Sinica 1986 Nov; 7 (6) : 511-515

Blocking action of berberine on α_2 and α_1 adrenoceptors in rat vas deferens and anococcygeus muscle

YAO Wei-xing, LING Bao-dong, CHEN Bin, HAN Hong, FANG Da-chao, JIANG Ming-xing

(Dept of Pharmacology, Tongji Medical University, Hankou 430033)

ABSTRACT Clonidine produced an inhibition of the electrical stimulation-evoked contraction of the prostatic portion [of the rat vas deferens. Berberine and yohimbine suppressed markedly the effect of clonidine. However, washing away the clonidine by Krebs' solution produced a slow recovery of the responses.

Both berberine and yohimbine shifted clonidine cumulative dose-response curve rightward parallelly without decreasing the maximal response in rat vas deferens. The pA_2 values of berberine and yohimbine were 5.3 and 7.8, respectively.

The contractile response to phenylephrine was competitively inhibited by berberine and prazosin in anococcygeus

muscle from the same rat. The pA_2 values of berberine and prazosin were 6.4 and 8.5, respectively.

The results indicate that berberine possessed competitive α_1 and α_2 blocking action as prazosin and yohimbine and its selective ratio (α_1/α_2) was 8. As compared with these 2 drugs, the selectivity of berberine was much poorer. pD_2 values were 8.8 for clonidine and 5.6 for phenylephrine.

KEY WORDS berberine; prazosin; yohimbine; phenylephrine; clonidine; anococcygeus muscle; vas deferens; drug dose-response relationship