

药根碱对肾上腺素 α 受体的阻断作用及部分激动作用

韩 虹、方达超 (同济医科大学药理教研室, 汉口 430033, 中国)

The blocking and partial agonistic actions of jatrorrhizine on α -adrenoceptors

HAN Hong, FANG Da-Chao

(Department of Pharmacology, Tongji Medical University, Hankou 430033, China)

ABSTRACT Jatrorrhizine (Jat) competitively antagonised the effects of phenylephrine on rabbit aortic rings and clonidine on electrically stimulated rat vas deferens with pA_2 values of 5.73 and 5.86, respectively. It (5 mg/kg iv) also diminished the pressor responses induced by either thoracic sympathetic stimulation (T_7-T_9) or noradrenaline (2 μ g/kg iv) in pithed rats. Furthermore the dose-response curves for methoxamine and B-HT 920 were shifted parallelly to the right by iv Jat 10 mg/kg.

Below 1 μ mol/L, Jat alone showed the depression of the contraction of rat vas deferens stimulated electrically. This effect, however, was less evident at higher concentrations of Jat and was reversed by yohimbine (0.1 μ mol/L). Similarly, at very low concentration (1 nmol/L), Jat shifted the dose-response curves for clonidine parallelly to the left. In pithed rats, the increase of heart rate evoked with electrical stimulation of spinal segment (C_7-T_1) was attenuated by Jat (1 mg/kg) and clonidine (30 μ g/kg), but argued by large doses of Jat (10 mg/kg) and yohimbine (50 μ g/kg).

The above results showed that: firstly, Jat has blocking actions on both α_1 - and α_2 -adrenoceptors, which may be relevant to

its hypotensive and anti-arrhythmic actions; secondly, the demonstration of dualistic actions of Jat on adrenoceptors, which has never been documented before, may be also present in other homologues of the protoberberines.

KEY WORDS jatrorrhizine; berberine; thoracic aorta; vas deferens; adrenergic α receptor blockers; adrenergic α receptor agonists

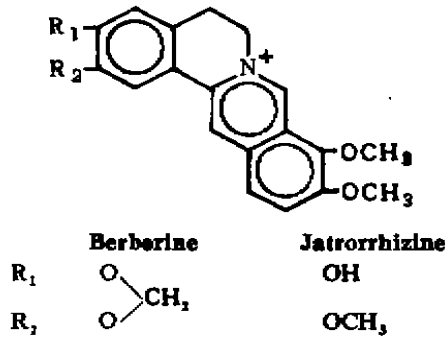
摘要 药根碱(Jat)拮抗去氧肾上腺素(兔主动脉)及可乐定(大鼠输精管)量-效反应曲线,其 pA_2 值分别为5.73和5.86。在毁脊髓大鼠Jat可使甲氧胺、B-HT 920 累积升压反应曲线平行右移。Jat对电刺激大鼠输精管所致收缩以及刺激大鼠 C_7-T_1 脊神经所致心率增快均呈现双向影响。结果提示Jat能阻断肾上腺素 α_1 受体,且对 α_2 受体呈现部分激动作用。

关键词 药根碱, 小檗碱, 胸主动脉, 输精管, 肾上腺素 α 受体阻断剂, 肾上腺素 α 受体兴奋剂

小檗碱(berberine, Ber)具有降压及抗心律失常等作用,且这些作用可能与其对肾上腺素 α_1 和 α_2 受体的阻断作用有关⁽¹⁻³⁾。药根碱(jatrorrhizine, Jat)与Ber化学结构相似,由于它在植物中的天然含量较低,对其纯品的药理研究尚未见报道。我们利用中国科学院武汉植物研究所经植物细胞培养方法所得的Jat纯品,对其心血管作用作了初步探讨。发现Jat对麻

Received 1988 Jun 28 Accepted 1989 Apr 6

醉、清醒以及肾型高血压大鼠均具有一定程度的降压作用,但其作用不及 Ber 持久(未发表资料)。为了比较 Jat 与 Ber 的作用及其机理的异同,本文就其对肾上腺素 α 受体的作用进行了初步研究。



MATERIALS

Jat 系九连小檗(*Berberis julianae* Schneid) 叶片经植物细胞培养并提取纯化所得(含量为 99.9%)。哌唑嗪(prazosin)及可乐定(clonidine)为北京制药工业研究所提供。去氧肾上腺素(phenylephrine, Phe)以及育亨宾(yohimbine)为 Sigma 公司产品。

METHODS AND RESULTS

药根碱对 α 受体的阻断作用

1 在兔主动脉环上对突触后 α_1 受体的阻断作用 兔, ♀ ♂ 不拘, 体重 $2.3 \pm \text{SD } 0.3 \text{ kg}$ 。击头致昏, 开胸取出胸主动脉置入通 O_2 的 K-H 液中, 剪成 5-6 mm 宽的环⁽⁴⁾。用 L 型不锈钢丝钩将环两端套起, 一端固定在标本钩上, 另一端与力位换能器相连。以平衡记录仪记录血管收缩张力的变化。浴槽内温度 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$, 通以 $95\% \text{O}_2 + 5\% \text{CO}_2$ 。在 2g 负荷下平衡 1 h。先做两条 Phe 累积反应量-效曲线, 以第二条作为对照。冲洗标本回复基线后, 分别在 Phe 量-效反应曲线以前 20 min 依次加入 Jat 3, 10, 30 $\mu\text{mol/L}$ 。在另一组标本上则以哌唑嗪 10, 30 nmol/L 作标准对照。

从 Fig 1 可见, Jat 与哌唑嗪相似, 通过阻断突触后 α_1 受体从而使得 Phe 的量-效反应曲

线平行右移, 最大反应不变。以 Schild 法计算得 Jat 与哌唑嗪拮抗 Phe 的 pA_2 值分别为 5.73 和 8.41。

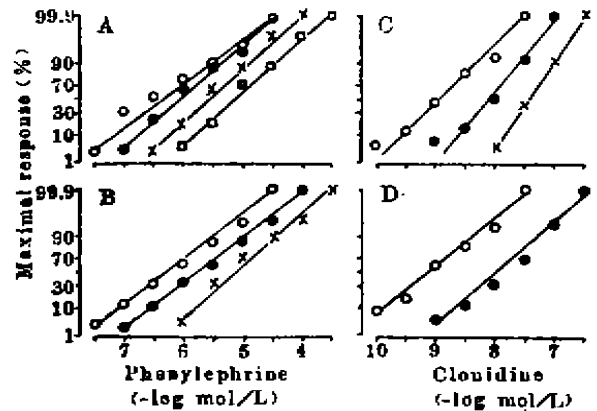


Fig 1. Effects of phenylephrine on the contraction of rabbit aortic rings (A, B) or of clonidine on the stimulated rat vas deferens (C, D). $n=6$. (\circ) Control, A) (\bullet , \times , \square) Jatrorrhizine (Jat) 3, 10, 30 $\mu\text{mol/L}$, B) (\bullet , \times) Prazosine 0.01, 0.03 $\mu\text{mol/L}$, C) (\bullet , \times) Jat 10, 30 $\mu\text{mol/L}$, D) (\bullet) Yohimbine 0.1 $\mu\text{mol/L}$, respectively.

2 在电刺激大鼠输精管对突触前 α_2 受体的阻断作用 ♂ Wistar 大鼠, 体重 $200 \pm 20 \text{ g}$ 。取两侧近前列腺端的输精管(约 15 mm)固定于浴槽内。肌肉收缩张力变化的记录方法同上。槽内温度 $32 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 。刺激仪用 YSD-4 型药理生理多用仪。标本放置在两块铂金板状电极之间, 电刺激参数为 30 V, 0.1 Hz, 0.3 ms⁽⁵⁾。负荷 1g, 在电刺激下平衡 1 h 先作可乐定对电刺激所致收缩的抑制反应量-效曲线, 冲洗标本回复至给药前高度后, 分别在给予可乐定以前 20 min 依次加入 Jat 10, 30 $\mu\text{mol/L}$ 。在另一组标本上则以育亨宾 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 作标准对照。

结果发现 Jat 与育亨宾作用相似, 即可使可乐定量-效反应曲线平行右移。计算得其 pA_2 值分别为 5.86 和 8.38。

3 在毁脊髓大鼠对突触后 α_1 和 α_2 受体的阻断作用 ♂ Wistar 大鼠, 体重 $250 \pm 23 \text{ g}$, 乙醚麻醉下分离并切断双侧迷走神经, 作气管及右侧颈总动、静脉插管。动脉插管接压力换

能器记录血压, 静脉备给药。以一金属通针毁脊髓后立即给予人工呼吸。待血压稳定后即可开始实验⁽⁶⁾。

大鼠分4组, 每组6只。其中两组分别作甲氧胺, azepexole (B-HT 920) 累积升压反应量-效曲线。另两组则在给予激动剂以前10 min, iv Jat 10 mg/kg。实验均以舒张压力为指标(本实验条件下毁脊髓后舒张压力为 5.5 ± 0.4 kPa, 41.3 ± 3 mm Hg, $n = 25$)。结果表明 Jat 10 mg/kg 能使甲氧胺, azepexole 之累积升压反应量-效曲线平行右移, 最大反应不压低。

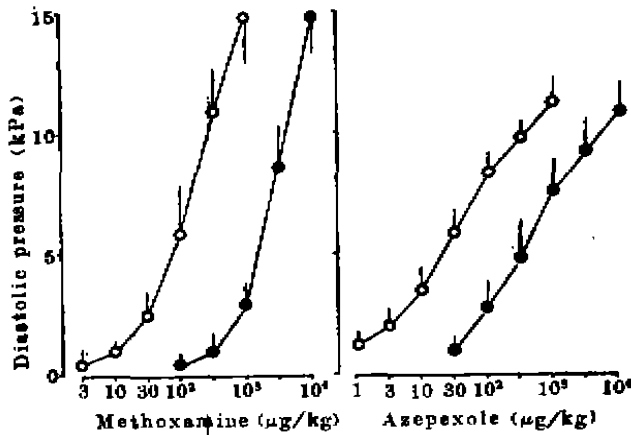


Fig 2. Influences of jatrorrhizine 10 mg/kg iv (●) on the effects of methoxamine or azepexole (B-HT 920) in pilthed rats. (○) Control, $n = 8$, $\bar{x} \pm SD$.

4 在毁脊髓大鼠对内、外源性去甲肾上腺素 (NE) 升压反应的抑制作用 实验方法基本同上, 只是脊髓通针同时又作为一刺激电极。电极除需刺激的部分外, 其它部分均涂以绝缘漆^(7,8)。刺激参数为 50 V, 2 ms, 2 Hz。每次刺激持续 10 s。每次间隔大于 15 min。(本实验条件下, 2 h 以内大鼠血压是稳定的)。先以电刺激脊髓 T_{10} 节段引起一个升压反应(舒张压从 5.7 ± 0.4 增至 13.7 ± 2.1 kPa)。15 min 后从颈静脉 iv NE $2 \mu\text{g}/\text{kg}$ (舒张压从 5.7 ± 0.4 增至 13.2 ± 1.7 kPa)。两种因素所致的升压反应强度大致相等 ($P > 0.05$)。20 min 后, Jat 5 mg/kg iv (血压稍有下降, 3 min 左右恢

复)。给药后 1, 5 min 分别再次给予电刺激, 7-8 min 再次 iv NE。结果显示, Jat iv 后 1 min, 电刺激所致升压反应完全被取消, 5 min 时虽有一定程度的恢复, 但仍仅为对照组的 70% (血压仅增至 9.6 ± 2.7 kPa)。NE 所致升压反应亦被明显抑制, 仅为对照组的 58% (血压仅增至 7.6 ± 1.6 kPa)。Jat 对 NE 所致升压反应的抑制程度强于对电刺激的抑制程度 ($P < 0.05$)。

药根碱对 α_2 受体的双向作用

1 对电刺激大鼠输精管所致收缩反应的双向影响 实验方法同大鼠输精管。Jat 1 nmol/L-100 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 对电刺激所致收缩反应呈现低浓度 ($< 1 \mu\text{mol}/\text{L}$) 抑制作用依浓度性加强, 高浓度 ($> 1 \mu\text{mol}/\text{L}$) 抑制作用依浓度性减弱的双向影响, 且这一现象可被育亨宾 0.1 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 所取消 (Fig 3, A)。Jat 1 nmol/L 可使可乐定抑制反应量-效曲线平行左移, 最大反应不变。

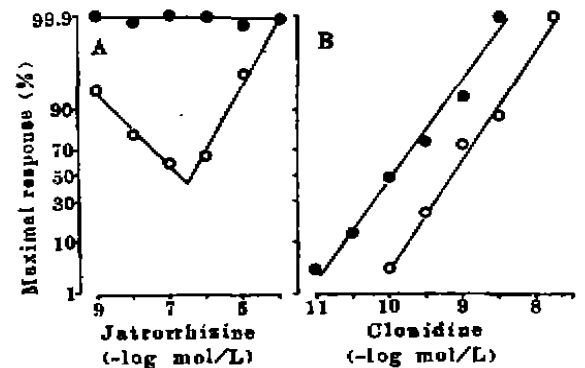


Fig 3. Effects of Jat on the stimulated rat vas deferens, $n = 6$. A) Effects of Jat in the absence (○) and presence (●) of yohimbine 0.1 $\mu\text{mol}/\text{L}$. B) Effects of clonidine in the absence (○) and presence (●) of Jat 1 nmol/L.

2 对毁脊髓大鼠心率的双向影响 实验方法基本同毁脊髓大鼠, 只是使相当于 C_7 - T_1 位置的刺激电极不被绝缘漆覆盖。给药前每只大鼠均需重复刺激 2-3 次以产生较为稳定的心率增加为准 (> 90 bpm)。然后分别在刺激前 10 min iv 育亨宾 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$, Jat 10 mg/kg; 刺

激前 2 min iv 可乐定 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$, Jat 1 mg/kg. 另组则以同样的方法 iv 生理盐水作空白对照. 由 Tab 1 可知, 与盐水组比较 Jat 10 mg/kg 能产生与育亨宾相似的作用, 即增强电刺激引起的心率增快作用; 而 Jat 5 mg/kg 则与可乐定相似, 削弱这一心率增快作用.

Tab 1. Effects of Jat on the increase of heart rate (HR) induced by stimulation of sympathetic nerve (C_7-T_1) in the pithed rats. $n=8$, $\bar{x}\pm\text{SD}$. * $P>0.05$, ** $P<0.05$, *** $P<0.01$.

Drug	Increase of HR (bpm)
Saline	95 \pm 29
Clonidine 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$	0***
Yohimbine 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$	126 \pm 32**
Jatrorrhizine 1 mg/kg	67 \pm 16**
10 mg/kg	123 \pm 14**

DISCUSSION

我们利用兔主动脉, 大鼠输精管以及毁脊髓大鼠证实了 Jat 对肾上腺素 α_1 和 α_2 受体的竞争性拮抗作用. 与 Ber 相比, Jat 对 α_1 受体的作用较弱 (pA_2 值: Ber 6.4, Jat 5.73), 对 α_2 受体的作用较强 (pA_2 值: Ber 5.3, Jat 5.86), 且对 α_1 , α_2 受体阻断作用的选择性不高, 对突触前 α_2 受体的阻断作用稍强于对突触后 α_1 受体的作用. 这可能是其降压作用及抗心律失常作用不及 Ber 的部分原因. 造成这种差别的原因, 可能与两者化学结构的差异有关.

在电刺激大鼠输精管时, Jat 本身对电刺激所致收缩呈现低浓度抑制作用依浓度加强、高浓度抑制作用依浓度减弱的双向影响. 重要的是这一作用可被育亨宾 0.1 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 所取消, 后者在此浓度被认为是纯的 α_2 受体阻断作用⁽⁹⁾. 因而推想此双向作用中的依浓度性抑制作用, 可能与其对突触前 α_2 受体兴奋作用有关, 而以后随着浓度增大抑制作用的逐渐减弱, 则可能与其较大浓度时出现的对突触前 α_2 受体阻断作用的参入有关. 进一步实验证实的 Jat 1 nmol/L 对可乐定量-效反应曲线平行左移效应, 支持了这一推测. 加之 Jat 10,

30 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 使可乐定量-效反应曲线平行右移的现象, 就更进一步佐证了关于 Jat 对 α_2 受体低浓度兴奋, 高浓度阻断的设想.

在毁脊髓大鼠刺激 C_7-T_1 脊髓节段, 可选择地引起心率增加而对血压影响很小. 可乐定由于兴奋突触前 α_2 受体, 加强负反馈调节机理, 从而使得这一心率增快作用得以削弱, 甚至完全取消⁽¹⁰⁾. Jat 1 mg/kg 对心率的影响与可乐定相似, 只是作用较弱. 因而推测此作用与 Jat 在此浓度时对突触前 α_2 受体的兴奋作用有关. 而育亨宾则通过与可乐定相反的机理使这一心率增快作用得以加强. Jat 10 mg/kg 对心率的影响恰好与育亨宾相似. 故认为 Jat 在此浓度下的作用可能与其对突触前 α_2 受体的阻断作用有关. 此结果与在输精管上获得的结果也是相互支持的.

总之, Jat 对肾上腺素 α_1 及 α_2 受体具有一定程度阻断作用, 但其作用较弱. Jat 对 α_2 受体低浓度兴奋, 高浓度阻断作用的发现, 提示本类药物对肾上腺素 α 受体可能存在部分激动作用. 这对于解释本类药物的一些矛盾, 双向作用, 可能有一定意义.

致谢 中国科学院武汉植物研究所侯嵩生教授提供药根碱.

REFERENCES

- 1 Maroko PR, Ruzyllo W. Hemodynamic effects of berberine, a new inotropic drug, in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1983; 68 (Suppl 3): 374
- 2 Shaffer JE. Inotropic and chronotropic activity of berberine on isolated guinea pig atria. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985; 7: 307
- 3 Fang DC, Jiang MX, Yao WX, Cheng B, Xia GJ. Blocking action of berberine on alpha-adrenoceptors. *Acta Univ Med Tongji* 1987; 16: 159
- 4 Scarborough NL, Carrier GO. Nifedipine and alpha adrenoceptors in rat aorta. I. Role of extracellular calcium in alpha₁- and alpha₂-adrenoceptor-mediated contraction. *J Pharmacol Exp Ther* 1984; 231: 597
- 5 Mattram 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
- 6 Timmermans PBMWM, Van Zwieten PA. Postsynaptic α_1 - and α_2 -adrenoceptors in the circulatory system of the pithed rat: selective stimulation of the α_2 -type by B-HT 933. *Eur J Pharmacol* 1980; 63 : 199
- 7 Yang C, Wang ZG. Preparation and applications of the pithed rat model in pharmacological experiments. *Chin Pharmacol Bull* 1987; 3 : 249
- 8 Zhang FL, Chen X. Effects of ginsenosides on sympathetic neurotransmitter release in pithed rats. *Acta Pharmacol Sin* 1987; 8 : 217
- 9 Medgett IC, Hicks PE, Langer SZ. Smooth muscle α -2 adrenoceptors mediate vasoconstrictor responses to exogenous norepinephrine and to sympathetic stimulation to a greater extent in spontaneously hypertensive than in Wistar Kyoto rat tail arteries. *J Pharmacol Exp Ther* 1984; 231 : 159
- 10 Gavero I, Gomeni R, Lefèver-Borg F, Roach AG. Effects of mianserin on noradrenaline uptake, cardiac presynaptic and vascular postsynaptic α -adrenoceptors in rats. *Br J Pharmacol* 1979; 66 : 132 P

* * * * *

中国药理学报 *Acta Pharmacologica Sinica* 1989 Sep, 10 (5) : 389-393

Anti-arrhythmic action of cycloprotobuxine-A

WANG Yong-Xiao, LIU Jin-Wen¹, TAN Yue-Hua, SHENG Bao-Heng

(Department of Pharmacology, The Fourth Military Medical University, Xi-an 710033, China)

ABSTRACT Cycloprotobuxine-A (CPB-A) 1-4 mg/kg (1/100-1/25 LD₅₀) produced therapeutic and prophylactic effects which were found to be dose-dependent on experimental arrhythmias induced by BaCl₂, aconitine and chloroform. Given at equitoxic doses, the anti-arrhythmic action of CPB-A was as potent as cyclovirobuxine-D (CVB-D) and amiodarone (Amio). However, its therapeutic index (LD₅₀/ED₅₀) was 1.8 times that of CVB-D and 1.2 times that of Amio. The most pronounced effects of CPB-A (0.3-30 μ mol/L) on the electrophysiology of ventricular muscle of guinea pig were the lengthening of APD₅₀, APD₉₀ and ERP. This may contribute to its anti-arrhythmic action and suggests that CPB-A most likely belongs to class III anti-arrhythmic drugs (prolongation of APD). Perfused with the same concentration (3 μ mol/L), CPB-A brought about more significant increases in APD₅₀, APD₉₀ and ERP than CVB-D and Amio did.

KEY WORDS cycloprotobuxine-A; cyclovirobuxine-D; amiodarone; anti-arrhythmia agents; action potentials

Both cycloprotobuxine-A (CPB-A) and cyclovirobuxine-D (CVB-D) are alkaloids extracted from *Buxus microphylla* Sieb. et Zucc. var. *sinica* Rehd. et Wils⁽¹⁾. It has been shown that CVB-D has anti-arrhythmic effects in both animals and human^(2,3). Electrophysiologic studies indicate that the most noteworthy effect of CVB-D on cardiac muscle is the lengthening of action potential durations and effective refractory period⁽⁴⁾.

Very little has been undertaken concerning the pharmacology of CPB-A. In this study we carried out an investigation of the effects of CPB-A on experimental arrhythmias and transmembrane action potential of myocardium, compared with CVB-D and amiodarone (Amio).

Received 1988 Apr 4 Accepted 1989 Apr 18

¹ Now in Department of Pharmacology, Yan-an Medical College, Yan-an 716000, China