

粉防己碱对电刺激和 α 受体激动剂引起的毁脊髓大鼠升压反应的影响¹

缪朝玉、张凤鸾²、朱栓英、张科宏、苏定冯 (第二军医大学药理学教研室, 上海 200433, 中国)

Effects of tetrandrine on hypertensive responses induced by electric stimulation and α -adrenoceptor agonists in pithed rats¹

MIAO Chao-Yu, ZHANG Feng-Luan², ZHU Quan-Ying, ZHANG Ke-Hong, SU Ding-Feng (Department of Pharmacology, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

ABSTRACT Tetrandrine (Tet) 5 mg · kg⁻¹ iv inhibited the pressor action of norepinephrine (NE) release induced by electric stimulation (10 V, 0.5-16 Hz) of spinal cord T₁₁-L₂. However, Tet 5 mg · kg⁻¹ ia did not obviously attenuate the hypertensive responses to NE 0.51-16.91 μ g · kg⁻¹ iv, indicating that Tet did not affect the α_1 -adrenoceptors-mediated vasoconstriction. Tet 5 mg · kg⁻¹ ia decreased the pressor responses to NE 0.05 and 0.17 μ g · kg⁻¹ iv and markedly reduced the dose-dependent hypertensive responses to B-HT₉₂₀ iv, a selective α_2 -adrenoceptor agonist, proving that Tet reduced α_2 -adrenoceptors-mediated vasoconstriction.

KEY WORDS tetrandrine; blood pressure; heart rate; adrenergic alpha receptor agonists; norepinephrine; electric stimulation

提要 在毁脊髓大鼠, 粉防己碱(Tet) 5 mg · kg⁻¹ iv 非常显著地抑制电刺激 T₁₁-L₂ 引起的频率依赖性升压反应。Tet 5 mg · kg⁻¹ ia 显著减低低剂量去甲肾上腺素(NE 0.05, 0.17 μ g · kg⁻¹) 的升压反应, 而不显著影响高剂量 NE (0.51-16.91 μ g · kg⁻¹) 的升压反应。Tet 5 mg · kg⁻¹ ia 明显抑制 B-HT₉₂₀ 的升压反应。提示 Tet 能抑制交感神经递质释放和减低 α_2 受体介导的血管收缩。

关键词 粉防己碱; 血压; 心率; 肾上腺素 α 受体激动剂; 去甲肾上腺素; 电刺激

Received 1990 Nov 20 Accepted 1991 Mar 11

¹ Project supported by General Logistics Department Foundation of PLA, China

² Department of Environment, Tongji University, Shanghai 200092, China

粉防己碱(tetrandrine, Tet)的降压作用已得到动物实验⁽¹⁾和临床⁽²⁾证实。Tet 有 Ca²⁺拮抗作用, 能松弛多种血管平滑肌⁽³⁾, 这可能是其降压的重要因素。但是血管张力还与交感神经递质释放有关, 故本文在毁脊髓大鼠模型上研究了 Tet 对电刺激 T₁₁-L₂ 和静脉及给 NE 引起的升压反应的影响。已知 α_2 受体介导的血管收缩依赖细胞外 Ca²⁺内流, 在整体条件下 Ca²⁺拮抗剂减低血管张力是由突触后 α_2 受体介导⁽⁴⁾, 因此本文还验证了 Tet 减低血管张力是否通过 α_2 受体。

MATERIALS AND METHODS

Sprague-Dawley (SD)大鼠, ♂, 体重 247 ± SD 13 g, 由上海市计划生育研究所提供, 环己巴比妥 150 mg · kg⁻¹ ip 麻醉, 气管插管, 用直径为 2 mm 的钢棒经眼窝和枕骨大孔捣毁脊髓, 立即连接人工呼吸器(江湾 I 型, 第二军医大学教材处)进行正压呼吸, 直肠温度维持在 37 ± 1°C。左颈动脉插管接压力换能器, 连台式平衡记录仪(XWT-164 型, 上海大华仪表厂)记录血压和心率。右股静脉插管给肝素 150 IU · kg⁻¹, 稳定 15 min 后进行实验。

药品 盐酸粉防己碱, 购自浙江省金华制药厂; 重酒石酸去甲肾上腺素, 上海第十制药厂; B-HT₉₂₀ · 2HCl (5-allyl-2-amino-5,6,7,8-tetrahydro-4H-thiazolo[4,5-d]azepine dihydrochloride), 联邦德国 Boehringer Ingelheim KG 厂提供。

Tet 对电刺激脊髓胸₁₁-腰₂(T₁₁-L₂)的升压反应的影响 从股静脉给 Tet 5 mg · kg⁻¹ 或生理盐水 1 ml · kg⁻¹, 15 min 后用 DCQ-2 型生理电子刺激器(蚌埠无线电二厂)刺激

T₁₁-L₂, 观察 Tet 对电刺激 T₁₁-L₂ 引起的升压反应的影响. 刺激强度 10 V, 频率 0.5-16 Hz, 波宽 2 ms, 刺激时间 30 s. 用筒箭毒碱 0.5 mg · kg⁻¹ iv 预处理抑制骨骼肌收缩.

Tet 对 NE 和 B-HT₉₂₀ 的升压反应的影响

从股动脉给 Tet 5 mg · kg⁻¹ 或生理盐水 1 ml · kg⁻¹, 15 min 后 iv NE (0.05-16.91 μg · kg⁻¹) 或 B-HT₉₂₀ (0.3-1 000 μg · kg⁻¹), 每次给药时血压恢复到给药前水平. 记录激动剂引起的血压和心率的变化.

统计学处理 实验结果以 $\bar{x} \pm SD$ 表示, 作 *t* 检验.

RESULTS

毁脊髓大鼠稳定 15 min 后舒张压(DBP) 为 5.6 ± 1.0 kPa (n=41), 心率(HR)为 332 ± 30 bpm (n=20).

Tet 对电刺激 T₁₁-L₂ 的升压反应的影响

电刺激 T₁₁-L₂ 引起频率依赖性(0.5-8 Hz) 的升压反应, 与生理盐水组相比较, Tet 5 mg · kg⁻¹ iv 非常显著地抑制电刺激的升压反应(Fig 1).

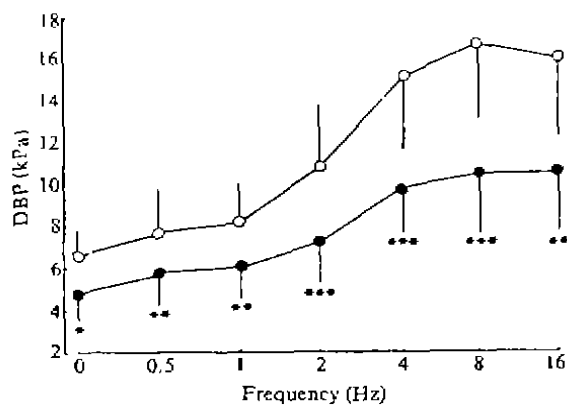


Fig 1. Effect of tetrandrine on diastolic blood pressure (DBP) after electric stimulation of spinal cord (T₁₁-L₂) in pithed rats. Tet 5 mg · kg⁻¹ iv (●, n=7), saline (○, n=10). $\bar{x} \pm SD$. *P>0.05, **P<0.05, ***P<0.01 vs saline.

Tet 对 NE 升压反应的影响 NE 引起剂量依赖性(0.05-16.91 μg · kg⁻¹) 的升压反应, Tet 5 mg · kg⁻¹ ia 显著减低低剂量 NE (0.05, 0.17 μg · kg⁻¹) 的升压反应, 而不显著影响高剂量 NE (0.51-16.91 μg · kg⁻¹) 的升压反应(Fig 2). NE 同时引起剂量依赖性的心率增加, Tet 5 mg · kg⁻¹ ia 对 NE 的心率加快无明显影响(Fig 2).

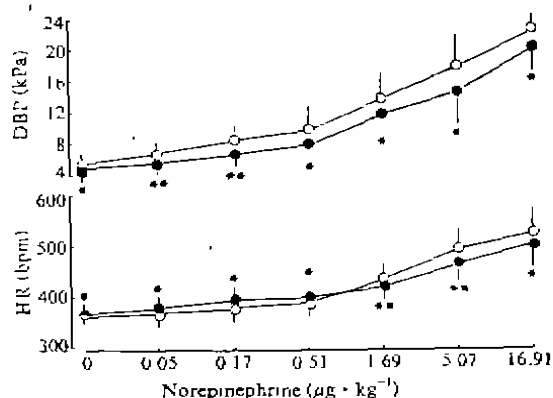


Fig 2. Effects of tetrandrine on diastolic blood pressure and heart rate after norepinephrine in pithed rats. Tet 5 mg · kg⁻¹ ia (●, n=6), saline (○, n=6). $\bar{x} \pm SD$. *P>0.05, **P<0.05 vs saline.

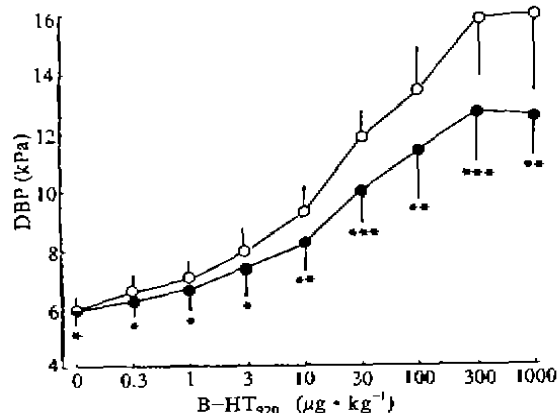


Fig 3. Effect of Tet on the hypertensive response to B-HT₉₂₀ in pithed rats. Tet 5 mg · kg⁻¹ ia (●, n=6), saline (○, n=6). $\bar{x} \pm SD$. *P>0.05, **P<0.05, ***P<0.01 vs saline.

Tet 对 B-HT₉₂₀ 升压反应的影响

B-HT₉₂₀ 静脉给药引起剂量依赖性(0.3-1 000.0 μg · kg⁻¹)的血压升高. 与 NE 相比较, B-HT₉₂₀ 升压发生和达稳态时间比 NE 迟, 维持时间比 NE 久, 最大升压反应(ΔDBP)为 9.2 ± 1.5 kPa, 远较 NE 的最大升压反应 17.0 ± 1.3 kPa 低. B-HT₉₂₀ 对心率的影响较不一致. Tet 5 mg · kg⁻¹ ia 明显抑制 B-HT₉₂₀ 的升压反应(Fig 3).

DISCUSSION

毁脊髓大鼠是一种整体研究药物的心血管作用而不受减压反射影响的动物模型⁽⁵⁾, 用此模型观察药物对电刺激特定脊髓段引起的心血管功能改变, 以研究药物对神经递质的作用⁽⁶⁾. Tet 5 mg · kg⁻¹ iv 非常显著地抑制由电刺激 T₁₁-L₂ 引起的交感神经递质释放而导致的升压反应, 可认为一是 Tet 抑制了交感神经末梢 NE 释放, 另外 Tet 抑制了释放的 NE 对效应器官(心脏、血管)的作用, 但由于 Tet 5 mg · kg⁻¹ ia 几乎无明显影响外源性 NE 引起的升压反应, 因此推测 Tet 对交感神经递质释放有抑制作用, 是 Tet 降压的一个原因.

NE 低剂量时主要是 α₂ 受体介导的血管收缩, 高剂量时引起 α₁ 受体介导占优势的血管收缩^(7,8). Tet 5 mg · kg⁻¹ ia 只明显减低 NE 低剂量时的血压升高, 提示 Tet 不影响 α₁ 受体介导的升压反应, 而可能对 α₂ 受体介导的升压反应有抑制作用.

类同于传统的 Ca²⁺拮抗剂尼非地平、维拉帕米⁽⁴⁾, Tet 5 mg · kg⁻¹ ia 显著抑制选择性 α₂ 受体激动剂 B-HT₉₂₀ 的升压反应, 提示 Tet 能减低 α₂ 受体介导的血管张力.

ACKNOWLEDGMENTS B-HT₉₂₀ was sent by Dr F Pistel.

REFERENCES

- 1 Chang TM, Chao KC, Lue FH. The cardiovascular effects of tetrandrine and demethyl-tetrandrine. *Acta Pharm Sin* 1958; 6: 147
- 2 Department of Pharmacology, Wuhan Medical College and Health Department, Wuhan Textile Factory. A clinical study of the antihypertensive effect of tetrandrine. *Chin Med J* 1979; 92: 193
- 3 Hu WS, Zhou ZL, Hu CJ, Lu FH. Effects of tetrandrine on seven vascular smooth muscles. *Acta Pharmacol Sin* 1984; 5: 257
- 4 Van Meel JCA, de Jonge A, Kalkman HO, Wilffert B, Timmermans PBMWM, van Zwieten PA. Organic and inorganic calcium antagonists reduce vasoconstriction *in vivo* mediated by postsynaptic α₂-adrenoceptors. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol* 1981; 316: 288
- 5 Schneider J, Fruh C, Wilffert B, Peters T. Effects of the selective β₁-adrenoceptor antagonist, nebivolol, on cardiovascular parameters in the pithed normotensive rat. *Pharmacology* 1990; 40: 33
- 6 Gillespie JS, Maclaren A, Pollock D. A method of stimulating different segments of the autonomic outflow from the spinal column to various organs in the pithed cat and rat. *Br J Pharmacol* 1970; 40: 257
- 7 Wilffert B, Timmermans PBMWM, van Zwieten PA. Extrasynaptic location of alpha-2 and noninnervated beta-2 adrenoceptors in the vascular system of the pithed normotensive rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1982; 221: 762
- 8 Drew GM, Whiting SB. Evidence for two distinct types of postsynaptic α-adrenoceptors in vascular smooth muscle *in vivo*. *Br J Pharmacol* 1979; 67: 207