

甲基黄酮醇胺盐酸盐对家兔回肠收缩的影响

龙平、阎超华、张明升、周尔凤 (山西医学院药理教研室, 太原 030001, 中国)

R 965.1

Effects of methylflavonolamine hydrochloride on contractility of isolated rabbit ileum

LONG Ping, YAN Chao-Hua, ZHANG Ming-Sheng, ZHOU Er-Feng
(Department of Pharmacology, Shanxi Medical college, Taiyuan 030001, China)

ABSTRACT Methylflavonolamine hydrochloride (MFA), verapamil (Ver), and trifluoperazine (Tri) inhibited the contractions induced by submaximal concentrations of acetylcholine (ACh) and serotonin (5-HT). IC_{50} values ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) were 33.2 ± 0.7 , 0.276 ± 0.018 , 3.83 ± 0.23 , and 15.31 ± 0.10 , 0.233 ± 0.017 , 2.33 ± 0.20 , respectively. MFA, Ver, and Tri inhibited the contractions induced by CaCl_2 and pD_2 values were 4.3 ± 0.3 , 6.23 ± 0.22 , 4.99 ± 0.24 , respectively. MFA $3 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, Ver $0.03 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, and Tri $3 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ inhibited the contractions induced by ACh in Ca^{2+} -free medium, while MFA $60 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, Tri $30 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, but not Ver $0.6 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, had pronounced inhibitions on extracellular calcium-dependent contractions induced by ACh. These results suggest that MFA has a calcium antagonistic effect and that MFA is similar to Tri, but not Ver, in mechanism.

KEY WORDS flavones; methylflavonolamine; verapamil; trifluoperazine; ileum; acetylcholine; serotonin

提要 MFA, Ver 和 Tri 均剂量依赖性地抑制次大量的 ACh、5-HT 引起的家兔离体回肠平滑肌收缩, 并抑制不同浓度 CaCl_2 所致的收缩, pD_2 值分别为: 4.3 ± 0.3 , 6.23 ± 0.22 , 4.99 ± 0.24 。MFA $3 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、Ver $0.03 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 Tri $3 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 均抑制无钙液中 ACh 引起的收缩; MFA $60 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、Tri $30 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、对 ACh 引起的依细胞外钙性收缩也有明显抑制, 而 Ver $0.6 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 对此相收缩几无影响。提示: MFA 具有钙拮抗作用, 其作用方式不同于 Ver, 与 Tri 相近。

Received 1990 May 2

Accepted 1991 Jun 12

关键词 黄酮类; 甲基黄酮醇胺; 维拉帕米; 三氟拉嗪; 回肠; 乙酰胆碱; 五羟色胺

甲基黄酮醇胺盐酸盐(4'-甲基-7-(2-羟基-3-异丙胺基丙氧基)-黄酮盐酸盐, methylflavonolamine hydrochloride, MFA)具有抗多种实验性心律失常和扩张冠脉作用^(1,2), 能对抗去甲肾上腺素、 CaCl_2 和 KCl 所致的离体主动脉平滑肌的收缩。其作用机制可能与钙拮抗作用有关⁽³⁾。为了进一步探讨 MFA 与钙作用的关系, 本文观察 MFA 对生理激动剂乙酰胆碱(acetylcholine, ACh), 五羟色胺(serotonin, 5-HT)及 CaCl_2 所引起的兔回肠平滑肌收缩反应的影响, 并与钙拮抗剂维拉帕米(verapamil, Ver), 三氟拉嗪(trifluoperazine, Tri)相比较。

MATERIALS AND METHODS

兔, 体重 $2.0 \pm s 0.5 \text{ kg}$, δ ♀ 均用, 击昏后取 1.5-2.0 cm 回肠段, 置于含台氏液的浴槽中, 一端结扎连于张力换能器, 另一端连通气钩, 通以 95% O_2 + 5% CO_2 , 37°C , $\text{pH} = 7.3-7.5$, 前负荷 2 g, 平衡 1 h 后开始实验, 实验所用药物均按最终浴槽浓度计算。平衡期间, 每 20 min 换液 1 次, 每只兔取 3 个标本, 其中 1 个为对照标本, 监测该条件下标本对激动剂的敏感性变化, 如果对照标本的反应变化超过 10%, 则对实验结果进行校正(扣除标本本身敏感性的变化)。最后, 以最大收缩为 100%。按 Van Rossum 氏法⁽⁴⁾求 pD_2 。

药品 MFA 为上海医药工业研究所合成室提供, 用蒸馏水配成所需浓度。Ver 为联邦德国 Knoll-AG 出品, ACh; Tri 为上海生物化学研究所生产, 5-HT 为瑞士 Fluka 产品。

台氏液 NaCl 136.8; KCl 2.7; CaCl₂ 1.8; MgCl₂ 1.1; NaHCO₃ 6; NaH₂PO₄ 0.4; Glucose 5 mmol · L⁻¹; 无钙液为去除 CaCl₂ 的台氏液, 无钙高钾液为无钙液中加入 KCl 60 mmol · L⁻¹ 替换等摩尔的 NaCl.

RESULTS

MFA, Ver 和 Tri 对回肠自律性收缩的影响 标本稳定 1 h, 产生规律恒定的收缩, 加药后温育 30 min, MFA, Ver, Tri 剂量依赖性地使回肠平滑肌自律性收缩幅度下降, 与对照组比较有显著性差别 ($P < 0.05$) (Tab 1).

MFA, Ver, Tri 对 ACh 和 5-HT 所致收缩反应的影响 ACh 和 5-HT (20 μmol · L⁻¹) 使回肠平滑肌产生短暂快速的收缩效应. 加药后温育 30 min, MFA, Ver, Tri 均剂量依赖性地抑制 ACh, 5-HT 所致的收缩. 抗 ACh 和 5-HT 的 IC₅₀ 值见 Tab 1.

Tab 1. IC₅₀ (μmol · L⁻¹) of antagonists against spontaneous contractions and contractions induced by submaximal concentrations of ACh (20 μmol · L⁻¹) and 5-HT (20 μmol · L⁻¹) in isolated rabbit ileum. n = 5-6. $\bar{x} \pm s$.

	Methylflavonolamine	Verapamil	Trifluoperazine
Spontaneous contraction	9.4 ± 0.6	0.032 ± 0.007	3.52 ± 0.03
ACh	33.2 ± 0.7	0.276 ± 0.018	3.83 ± 0.23
5-HT	15.3 ± 0.1	0.233 ± 0.017	2.33 ± 0.20

MFA, Ver, Tri 对 CaCl₂ 所致收缩的影响 回肠平滑肌在无钙液中温育 30 min 后, 换无钙高钾液使其去极化, 30 min 后累加 CaCl₂ 使其浓度呈负对数级上升, 以最大收缩为 100%, 测出 CaCl₂ 累积浓度-效应曲线. 而后用无钙液冲洗, 等肌张力恢复到给钙前水平后 30 min, 换无钙高钾液, 并分别加入 MFA (10-100 μmol · L⁻¹), Ver (0.1-1

μmol · L⁻¹), Tri (3-30 μmol · L⁻¹), 温育 30 min 后重复上述实验. 结果为: MFA, Ver, Tri 均剂量依赖性地抑制不同浓度 CaCl₂ 所致的收缩 (Fig 1). pD₂ 值分别为: 4.3 ± 0.3, 6.23 ± 0.22, 4.99 ± 0.24.

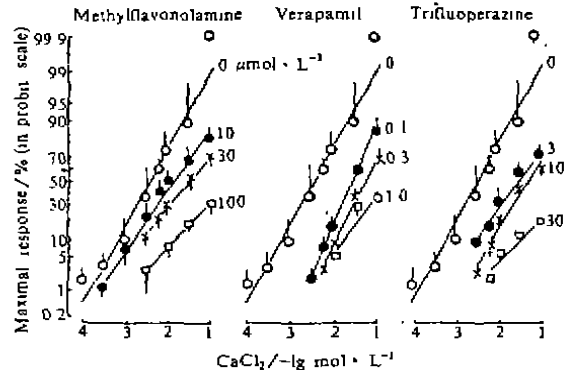


Fig 1. Antagonism of CaCl₂-induced contractions of depolarized isolated rabbit ileum by methylflavonolamine, verapamil, and trifluoperazine. n = 5. $\bar{x} \pm s$.

MFA, Ver, Tri 对 ACh 的两种收缩成分的影响 回肠平滑肌在台氏液中稳定 1 h 后, 用无钙液冲洗并温育 30 min, 加入 ACh 20 μmol · L⁻¹ 可致短暂收缩 (第 1 时相), 其张力为 1.74 ± 0.15 g, 继加 2 mmol · L⁻¹ 钙时, 产生进一步的收缩 (第 2 时相), 张力为 2.25 ± 0.15 g (Fig 2), 以此为对照. 用台氏液冲洗并稳定 30 min 再用无钙液冲洗并温育, 同时加入 MFA 3 μmol · L⁻¹, Ver 0.03 μmol · L⁻¹ 和 Tri 3 μmol · L⁻¹ 使 ACh 引起的第 1 时相收缩分别下降 59 ± 9%, 16 ± 1%, 68 ± 8% ($P < 0.01$). 而对第 2 时相收缩几无影响 ($P > 0.05$). MFA 60 μmol · L⁻¹, Tri 30 μmol · L⁻¹, 使第 1 时相的收缩下降 95 ± 8% 和 99 ± 2% ($P < 0.01$). 使第 2 时相收缩下降 48 ± 5% 和 67 ± 5% ($P < 0.01$). Ver 0.6 μmol · L⁻¹, 使第 1 时相收缩下降 90 ± 5% ($P < 0.01$), 而对第 2 时相收缩几无影响 ($P > 0.05$).

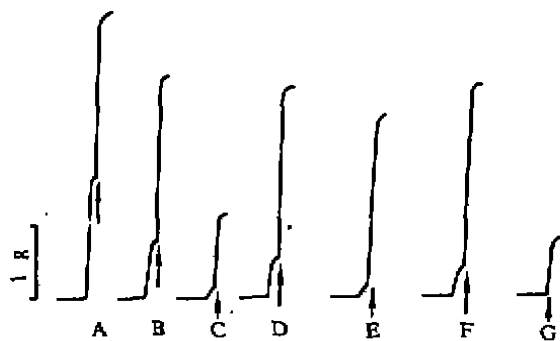


Fig 2. Inhibition of preincubation for 20 min with antagonists on 2 components of contractions induced by ACh in Ca^{2+} -free solution. CaCl_2 ($2 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) was added at the arrows. Control (A). Methylflavonolamine 3 (B) and 60 (C) $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$. Verapamil 0.03 (D) and 0.6 (E) $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$. Trifluoperazine 3 (F) and 30 (G) $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$. $n=6$.

DISCUSSION

影响胞浆内钙离子浓度和/或钙调素活性的药物均可影响平滑肌的张力⁽⁵⁾。Ver 主要影响钙离子的跨膜内流^(6,7)。Tri 则通过干扰钙调素与调节蛋白的结合而发挥作用⁽⁸⁾。高钾使回肠纵形平滑肌膜去极化, 开放 PDC, 钙跨膜内流而致收缩, 这种作用被 MFA, Ver, Tri 剂量依赖性抑制。这说明 MFA 和 Ver^(6,7)一样, 对经 PDC 内流钙所致的收缩有抑制作用。

生理活性物质 ACh, 5-HT 使回肠平滑肌产生张力, 其激动钙来源是多方面的⁽⁶⁾。MFA, Ver, Tri 均剂量依赖性抑制 ACh, 5-HT ($20 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)所致收缩。ACh 引起的平滑肌收缩有细胞外钙和细胞内钙两种成分参与⁽⁹⁾。无钙液中 ACh 所致的平滑肌第 1 时相收缩, 主要依赖细胞内钙的释放⁽⁶⁾。MFA, Ver, Tri 对该时相均有剂量依赖性抑制, 说明 MFA 和 Ver^(10,11)相似, 具有细胞内作用点。在第 1 时相收缩的基础上加入钙, 产生第 2 时相收缩, 则主要是 ACh 能促进细胞外钙经 ROC 内流的结果⁽⁶⁾。Ver 在本实验浓度下对此相收缩几无影响, 这与文献⁽¹²⁾一致; MFA 和 Tri 对此相收

缩有抑制作用, 这提示 MFA 对经 ROC 内流的钙所致的收缩也有抑制作用。

本文证实了 MFA 的钙拮抗作用, 并进一步说明了其作用方式不同于 Ver, 与 Tri 相近, MFA 非选择性地抑制各种来源的激动钙所致的收缩, 提示具有细胞内作用点。

REFERENCES

- Han BJ, Zhou EF, Wan BS, Tang YZ. The effect of 4'-methyl-7-(2-hydroxy-3-isopropylamino-propoxy)-flavone hydrochloride (SIPI-549) on coronary blood flow and experimental myocardial infarction in rabbits. *Acta Pharm Sin* 1986; 21 : 783-6.
- Han BJ, Zhou EF, Wan BS, Tang YZ. Anti-arrhythmic effects of methylflavonolamine hydrochloride. *Acta Pharmacol Sin* 1987; 8 : 328-30.
- Zhang MS, Zhou EF. Methylflavonolamine hydrochloride inhibits contractions induced by noradrenaline, calcium and potassium in rabbit isolated aortic strips. *Br J Pharmacol* 1988; 94 : 1184-8.
- Van Rossum JM. Cumulative dose-response curves. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1963; 143 : 299-330.
- Ruegg JC. Smooth muscle tone. *Physiol Rev* 1971; 51 : 201-48.
- Bolton TB. Mechanisms of actions of transmitters and other substances on smooth muscle. *Physiol Rev* 1979; 59 : 606-718.
- Naylor WG, Poole-Willson P. Calcium antagonists: definition and mode of action. *Basic Res Cardiol* 1981; 76 : 1-15.
- Janis RA, Triggle DT. New developments in Ca^{2+} channel antagonists. *J Med Chem* 1983; 26 : 775-85.
- Cerrina J, Advenier C, Renier A, Floch A, Duroux P. Effects of diltiazem and other Ca^{2+} antagonists on guinea-pig tracheal muscle. *Eur J Pharmacol* 1983; 94 : 241-9.
- Bondi AY. Effects of verapamil on excitation-contraction coupling in frog sartorius muscle. *J Pharmacol Exp Ther* 1978; 205 : 49-57.
- Triggle DJ, Swamy VC. Pharmacology of agents that affect calcium: agonists and antagonists. *Chest* 1980; 78 Suppl 1 : 174-9.
- Zhang W, Liu GX, Huang XN. Effect of rhynchophylline on contraction of rabbit aorta. *Acta Pharmacol Sin* 1987; 8 : 425-29.