

四甲基吡嗪对兔基底动脉环和犬椎动脉循环的作用

吕爱刚、可君、张贵卿 (河南医科大学药理教研室, 郑州 450052, 中国)

R 971.9

Effects of tetramethylpyrazine on rabbit basilar artery ring and canine vertebral arterial circulation

关键词 四甲基吡嗪; 血管平滑肌; 去甲肾上腺素; 血清素; 脑血管循环; 血流速度

LÜ Ai-Gang, KE Jun, ZHANG Gui-Qing
(Department of Pharmacology, Henan Medical University, Zhengzhou 450052, China)

ABSTRACT Tetramethylpyrazine (TMP) inhibited the contraction of rabbit basilar artery and mesenteric arteries caused by KCl with an IC_{50} of $1.3 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ and $7.5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ($P < 0.01$). The contraction of the rabbit basilar and mesenteric artery ring evoked by KCl, CaCl_2 and norepinephrine was inhibited noncompetitively by TMP with the pD_2 values of 2.18 ± 0.16 and 1.83 ± 0.18 ($P < 0.01$), 2.13 ± 0.12 and 2.08 ± 0.12 ($P > 0.05$), 3.08 ± 0.16 and 2.57 ± 0.08 ($P < 0.01$), respectively. The contraction of rabbit basilar artery and saphenous veins evoked by 5-HT was also inhibited by TMP with an IC_{50} of $0.22 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ and $2.2 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ($P < 0.01$), respectively. TMP antagonized the myogenic activity of rat portal vein strips. TMP increased canine vertebral arterial blood flow and had no effect on femoral artery blood pressure. The results suggested that TMP may block the calcium channel, inhibit the contraction of rabbit basilar artery, and improve the canine vertebral arterial circulation selectively.

KEY WORDS tetramethylpyrazine; vascular smooth muscle; norepinephrine; serotonin; cerebrovascular circulation; blood flow velocity

提要 四甲基吡嗪(TMP)抑制 KCl 引起兔基底动脉和肠系膜动脉环收缩的 IC_{50} 值分别为 1.3 和 $7.5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ($P < 0.01$); TMP 非竞争性拮抗 KCl、 CaCl_2 和 NE 对兔基底动脉和肠系膜动脉环的收缩, 抑制 5-HT 引起的兔基底动脉和隐静脉环收缩; TMP 抑制大鼠门静脉条的自律性收缩。TMP iv $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 使犬椎动脉平均血流量增加而不影响股动脉血压。

Tetramethylpyrazine (TMP, 川芎嗪)对急性缺血性脑血管疾病的疗效优于低分子右旋糖酐和罂粟碱^(1,2)。TMP 可增加犬颈内动脉血流⁽³⁾, 改善血液流变性⁽⁴⁾、抗血小板凝集⁽⁵⁾, 改善微循环⁽⁶⁾, 但对离体脑血管及整体脑椎动脉循环的作用未见文献报道。本文研究 TMP 对家兔基底动脉、肠系膜动脉和隐静脉的作用, 并观察 TMP 对犬椎动脉循环和血压的影响, 旨在确定其对离体脑血管及脑血管循环作用的选择性及其机制。

MATERIALS AND METHODS

TMP 天津和平制药厂产品, 5-羟色胺(serotonin creatinine sulfate, 5-HT)瑞士 Fluka 公司产品, 去甲肾上腺素(norepinephrine bitartrate, NE)广州明兴制药厂产品, KCl 和 CaCl_2 均为 AR, 北京化工厂产品。

家兔 27 只, ♀♂兼用, 体重 $2.0 \pm 0.2 \text{ kg}$, 制备基底动脉和肠系膜动脉环的方法及药物对高钾所致动脉环亚最大收缩和对大鼠门静脉条自律性收缩抑制作用的方法见文献(7,8)。选用亚最大收缩可避免由于激动剂用量过大而人为地减弱了药物的抑制效应⁽⁹⁾, 隐静脉环长 4-5 mm, 负荷 1 g。

TMP 对 KCl、 CaCl_2 、NE 所致兔基底动脉和肠系膜动脉收缩的影响 按文献(10)方法, 观察 TMP 对其影响, 计算 pD_2 值。

5-HT 引起的血管肌环收缩 按文献(11), 在浴槽中加入 5-HT $0.25 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 引起兔基底动脉和隐静脉环的亚最大收缩, 提前 20 min 加入 TMP, 观察对亚最大收缩的影响, 用加权概率单位分析法求 IC_{50} 。

犬椎动脉血流量和股动脉血压 杂种犬 5 只, ♀♂兼用, 体重 $15.9 \pm 0.6 \text{ kg}$, 按文献(12)分离出椎

动脉起始部, 套上适宜的 FR 系列套型探头, 连于 MFV-1200 型电磁流量计(日本产), 观察用药前后椎动脉平均血流量变化. 右侧股动脉插管, 用 ZH-3 型血压传感器, XWT-S 小型台式记录仪描记 BP, 左侧股静脉插管给药, 给药前后 iv 生理盐水 $0.8 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ 作空白对照, 椎动脉血管阻力 = 平均动脉压(kPa) / 椎动脉平均血流($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$).

RESULTS

TMP 对 KCl, CaCl_2 , NE 所致兔血管环收缩的作用 给 KCl $45.6 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 兔基底动脉和肠系膜动脉产生亚最大收缩, 收缩张力 30 min 后稳定, 累积加入 TMP, 引起剂量依赖性松弛, 基底动脉松弛更迅速和明显, 其 IC_{50} 值分别为 $1.3 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ (95%可信限为 $1.0\text{--}1.6 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)和 $7.5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ (95%可信限为 $5.4\text{--}10.3 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$), 差异显著($P < 0.01$). TMP 非竞争性拮抗 KCl, CaCl_2 , NE 对兔基底动脉和肠系膜动脉的收缩作用(Fig 1), 其作用的 pD_2 值分别为 2.18 ± 0.16 和 1.83 ± 0.18 ($P < 0.01$); 2.13 ± 0.12 和 2.08 ± 0.12 ($P > 0.05$); 3.08 ± 0.16 和 2.57 ± 0.08 ($P < 0.01$), TMP 对 KCl, NE 引起的兔基底动脉收缩的抑制作用比肠系膜动脉更强.

TMP 对 5-HT 所致的兔血管环收缩的作用 向浴槽内加入 5-HT $0.25 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 立即引起兔基底动脉和隐静脉产生亚最大收缩, TMP 对此收缩呈剂量依赖性抑制, 其作用的 IC_{50} 值分别为 $0.22 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ (95%可信限 $0.09\text{--}0.55 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)和 $2.2 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ (95%可信限 $1.6\text{--}2.8 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$), 对基底动脉的作用更强($P < 0.01$).

TMP 对大鼠门静脉条自律性收缩的作用 TMP 可抑制大鼠门静脉条的自律性收缩, 在 $0.46 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时开始有作用, $4.6 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时使自律性收缩消失.

TMP 对犬椎动脉平均血流量和股动脉血压的作用 TMP $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 左侧股静脉 iv,

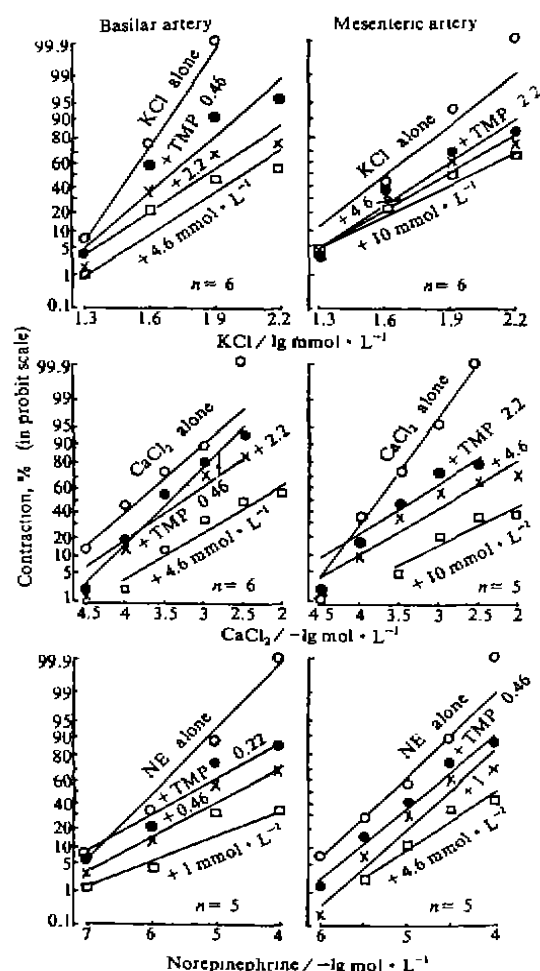


Fig 1. Effects tetramethylpyrazine (TMP, $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) on rabbit basilar or mesenteric artery rings to KCl, CaCl_2 , and norepinephrine (NE).

注完后 1 min 和 3 min, 平均椎动脉血流量由给药前的 $19.2 \pm 2.6 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ 分别增加到 $25 \pm 5 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ 和 $22.2 \pm 2.9 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ ($P < 0.01$), 犬右侧股动脉 BP 1-3 min 时与给药前相比 ($P > 0.05$) (Tab 1). 生理盐水 $0.8 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ iv 对椎动脉平均血流量和股动脉 BP 无影响.

TMP 对犬椎动脉血管阻力的影响 给 TMP 后 1 min 和 3 min 时, 犬椎动脉血管阻力由给药前的 $0.81 \pm 0.17 \text{ kPa} \cdot (\text{ml} \cdot \text{min})^{-1}$ 分别降低到 $0.65 \pm 0.17 \text{ kPa} \cdot (\text{ml} \cdot \text{min})^{-1}$ ($P < 0.01$)和 $0.71 \pm 0.13 \text{ kPa} \cdot (\text{ml} \cdot \text{min})^{-1}$ ($P < 0.05$) (Tab 1).

Tab 1. Effects of tetramethylpyrazine (5 mg · kg⁻¹, iv) on vertebral arterial blood flow (VABF), mean arterial blood pressure (MAP), and vertebral arterial resistance (VAR) in anesthetized dogs. n=4-5, $\bar{x} \pm s$. *P>0.05, **P<0.05, ***P<0.01 vs before treated.

Treated	VABF, ml · min ⁻¹	MAP, kPa	VAR, kPa / ml · min ⁻¹
Before	19.2 ± 2.6	15.0 ± 1.2	0.8 ± 0.2
1 min	25 ± 5***	15.3 ± 1.1*	0.6 ± 0.2***
3 min	22.2 ± 2.9**	15.5 ± 1.4*	0.7 ± 0.1**
5 min	19 ± 4*	15.1 ± 1.2*	0.8 ± 0.2*
10 min	18 ± 3*	15.0 ± 1.2*	0.8 ± 0.2*

DISCUSSION

TMP 可对抗高钾, CaCl₂, NE, 5-HT 引起的兔基底动脉、肠系膜动脉和隐静脉的收缩, 对大鼠门静脉条自律性收缩也有抑制作用, 表明 TMP 对电压敏感性钙通道(PSC)和受体操纵钙通道(ROC)均有抑制作用。

钙拮抗剂对离体脑血管收缩有选择性抑制作用, 低浓度可增加正常动物脑血流而不影响 BP^[13], TMP 对 KCl, NE, 5-HT 引起的兔基底动脉收缩的抑制作用比周围血管更强, 呈现选择性, TMP 抑制兔基底动脉收缩的浓度范围为 10 μmol · L⁻¹ 到 1 mmol · L⁻¹。(其治疗缺血性脑血管病人时用药剂量为 160 mg 静脉滴注, 一日一次, 10-15 d 为一疗程^[2], 如此用药有可能达到上述浓度范围, TMP 可增加犬椎动脉血流, 不影响股动脉 BP, 作用也呈现选择性, 虽然单剂量 iv 作用短暂, 但持续静脉滴注给药可使犬颈内动脉血流量有较持久的增加^[1], 提示只要采取适当的给药方式, 该药具有临床应用价值, TMP 选择性扩张离体脑血管可能是其改善脑循环的重要机制之一, 后者对治疗缺血性脑血管疾病有益。

REFERENCES

- 1 北京制药工业研究所. 川芎有效成份的研究 III. 川芎嗪治疗缺血性脑血管病 218 例报告. *Zhonghua Yixue Zazhi* 1977; 57: 467-9.
- 2 方黎华, 余绍祖. 川芎嗪治疗急性缺血性脑血管病的临床研究. *武汉医学* 1983; 7: 63-5.
- 3 Zeng GY, Zhou YP, Zhang LY, Zhang Y. Effects of tetramethylpyrazine on cardiac haemodynamics in dogs. *Acta Pharm Sin* 1982; 17: 182-6.
- 4 Wang HX. A study on the mechanism of treating cerebral thrombosis with ligustrazine from the point of view of hemorrheology. *J Henan Med Univ* 1986; 21: 153-7.
- 5 Zhou XB, Salganicoff L, Sevy R. The pharmacological effect of ligustrazine on human platelets. *Acta Pharm Sin* 1985; 20: 334-9.
- 6 Xue QF, Dai SL, Wu YQ, Yuan SY, Zhu LX, Liu CY, et al. Effect of ligustrazine and salvia miltiorrhiza on microcirculation of hamster cheek pouch. *Natl Med J China* 1986; 66: 334-7.
- 7 Zhang GQ, Qi M, Ke J, Zhang YG. Effect of trihexyphenidyl on basilar artery of rabbits and cerebrovascular circulation of rats. *Acta Pharmacol Sin* 1990; 11: 308-10.
- 8 Li HQ, Chen WZ, Ding GS. Antagonistic effects of changrolin on contraction of rabbit aortic rings evoked by norepinephrine, potassium and calcium. *Acta Pharmacol Sin* 1985; 6: 93-6.
- 9 王 钟. 测定血小板聚集性应注意的问题. *Prog Physiol Sci* 1983; 14: 182-5.
- 10 van Rossum JM, Hurkmans JATHM, Wolters CJJ. Cumulative dose-response curves. Techniques for the making of dose-response curves in isolated organs and the evaluation of drug parameters. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1963; 143: 299-330.
- 11 Towart R. The selective inhibition of serotonin-induced contractions of rabbit cerebral vascular smooth muscle by calcium-antagonistic dihydropyridines. An investigation of the mechanism of action of nimodipine. *Circ Res* 1981; 48: 650-7.
- 12 胡国均, 张云扬, 王 宏, 徐音良等. 灯盏花黄酮对狗离体脑血管张力和椎动脉流量的影响. *Zhong-chengyao Yanjiu* 1985; 1: 24-5.
- 13 Weir B. Calcium antagonists, cerebral ischemia and vasospasm. *Can J Neurol Sci* 1984; 11: 239-46.