

粉防己碱对大鼠离体子宫收缩反应的影响

姚伟星、方达超、赵婉玲、江明性

(武汉医学院 药理教研组, 汉口 430033)

摘要 Tet 对催产素及高 K⁺去极化后 Ca⁺⁺所引起的 大鼠离体子宫收缩均有明显的抑制或松弛作用, 其作用可被增加浴液中的 Ca⁺⁺浓度所对抗。累积量效曲线表明, Tet 与 CaCl₂ 呈非竞争性拮抗。Tet 对催产素所致的依细胞内 Ca⁺⁺的收缩反应有抑制作用, 在高浓度时还可抑制依细胞外 Ca⁺⁺的收缩反应。Ver 对大鼠离体子宫的作用, 远较 Tet 的强, 但实验所用较高浓度(0.05 μM)不能抑制依细胞外 Ca⁺⁺性收缩。Tet 与 Ver 相似, 为一Ca⁺⁺拮抗剂。

关键词 粉防己碱; 戊脉安; 钙拮抗剂; 催产素; 大鼠离体子宫

Ca⁺⁺ 拮抗剂除治疗心血管系统的疾病外, 还可用于抑制产妇阵痛, 中止早产等^(1,2)。前曾报道粉防己碱(Tet)对猫心乳头肌⁽³⁾, 兔心房⁽⁴⁾, 兔左房肌条⁽⁵⁾及主动脉肌条⁽⁶⁾等心血管方面的作用。发现 Tet 和戊脉安(Ver)一样可

使心肌收缩力降低, 心动频率减慢, 使兴奋—收缩偶联及松弛血管平滑肌, 对 Ca⁺⁺呈非竞争性拮抗作用。本工作采用大鼠离体子宫标本, 观察 Tet 对子宫平滑肌的作用及其与 Ca⁺⁺的关系,

方 法

Wistar 种♀性童贞大鼠, 体重 180-230 g 按一般方法制备离体子宫标本, 置于含生理溶液的恒温浴槽内(10 ml), 加 1-2 g 负荷, 连续通入 95% O₂ + 5% CO₂(30±0.5°C, pH = 7.4-7.6) 平衡 30-60 min 后, 开始实验。实验时联接肌力换能器, 通过自动平衡记录仪描记子宫收缩活动。按照文献⁽⁷⁾配制生理溶液。无 Ca⁺⁺ 生理溶液, 除不含 CaCl₂ 外, 其它成分不变。无 Ca⁺⁺ 高 K⁺ 溶液(去极化液)成分

如下(mM)KCl 150; NaCl 50; NaHCO₃ 5.9;
葡萄糖 2.6.

结 果

Tet 及 Ver 对催产素所致的子宫收缩的影响

催产素 3 mU/ml 可引起子宫明显的节律性收缩(在观察的 30 min 内保持不变). 5 min 后, 分别加 Tet 86 μM 及 Ver 0.5 μM, 则见给药 5 min 后子宫逐渐松弛. 15 min 末时, 再加同量的催产素则见子宫肌的收缩反应比上一次明显减弱, 收缩幅度不及上一次的 1/2. 最后在提高浴液内 Ca²⁺ 浓度 5~10 倍的情况下, 再加入同等量的催产素, 则 Tet 及 Ver 对子宫的松弛作用迅速被取消, 收缩力又明显加强. 此结果与文献^(8, 9)报道的 Ver 对子宫的作用相一致(见图 1).

Tet 与 Ver 对 Ca²⁺ 所致子宫收缩的松弛作用及其相互影响 子宫肌先在无 Ca²⁺ 高 K⁺ 溶液中平衡 30 min. 然后向浴液内加入 CaCl₂ 0.2 mM, 立即引起明显的收缩反应. 当张力上升至峰值并维持在一定水平时, 分别加入 Tet 30 μM 或 Ver 0.05 μM, 可见子宫肌收缩张力逐渐下降. 在给药后 15 min 时, 收缩张力可降至原来水平或以下, 在此基础上, 提高

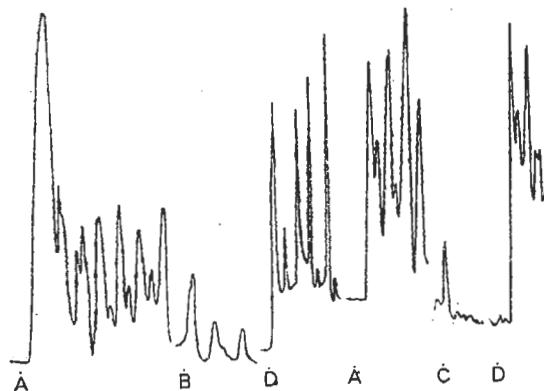


Fig 1. Influence of tetrandrine (Tet), verapamil (Ver) and Ca²⁺ on rat uterine contraction induced by oxytocin (Oxy). A Physiological solution (Phys) + Oxy. B Phys + Tet 86 μM for 15 min + Oxy. C Phys + Ver 0.5 μM for 15 min + Oxy. D Phys + Ca²⁺(0.2→2 mM) + Oxy. (n = 5)

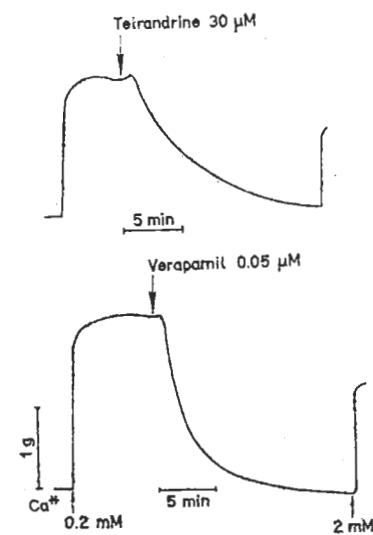


Fig 2. Effects of verapamil and tetrandrine on isometric response of KCl-depolarized rat uterus to 0.2 and 2 mM Ca²⁺ (n = 5)

浴液内 Ca²⁺ 浓度, 从 0.2 mM 增至 2 mM, 则 Tet 及 Ver 抑制子宫收缩的作用被迅速取消, 子宫肌张力又明显而迅速上升(见图 2).

Tet 及 Ver 对 CaCl₂ 累积量效曲线的影响

子宫肌在无 Ca²⁺ 生理溶液中温育 30 min 后换入无 Ca²⁺ 高 K⁺ 溶液使其去极化. 30 min 后依次累加不同浓度的 CaCl₂ 溶液 0.01, 0.05, 0.1, 0.2, 0.5, 1, 2 mM 直至获得最大反应为止. 获得的第一条量效曲线作为对照, 随后用无 Ca²⁺ 生理溶液冲洗, 俟肌张力恢复到给 Ca²⁺ 前水平后 30 min, 再换入无 Ca²⁺ 高 K⁺ 液, 并分别加入 Tet 4.8, 30 μM 及 Ver 0.01, 0.05 μM. 温育 30 min 后, 重覆测定 CaCl₂ 的累积量效曲线, 第二条为给药后的 CaCl₂ 量效曲线. (测两条曲线之间的时间间隔为 1 h), 比较给拮抗剂(Tet 及 Ver)前后所测得的二条 CaCl₂ 量效曲线, 可见 2 个剂量的 Tet 及 Ver 均可使 CaCl₂ 的量效曲线右移并降低, 其中 Tet 4.8 及 30 μM 可使最大效应分别下降 24% ($pD_2' = 4.8$) 及 49% ($pD_2' = 4.5$).

而 Ver 0.01 及 0.05 μM 也分别使最大效应下降 21% ($pD_2' = 7.1$) 及 45% ($pD_2' = 7.2$)

测得的 Tet 30 μM 及 Ver 0.05 μM 的斜率分别与对照组斜率相比较, 其 $P < 0.001$ (见图 3, 4)。

本实验测得的 Tet 的 pD_2' 值与用乳头肌⁽⁹⁾测得的 Tet 的 pD_2' 值相近, 我们的 pD_2' 值为

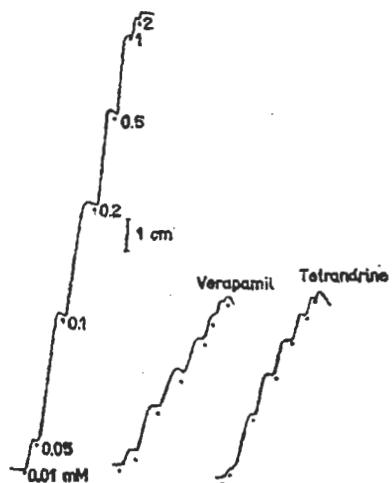


Fig 3. Isometric contraction of KCl-depolarized rat uterus to Ca^{++} (0.01—2 mM) before and after incubation for 30 min with verapamil and tetrandrine, respectively

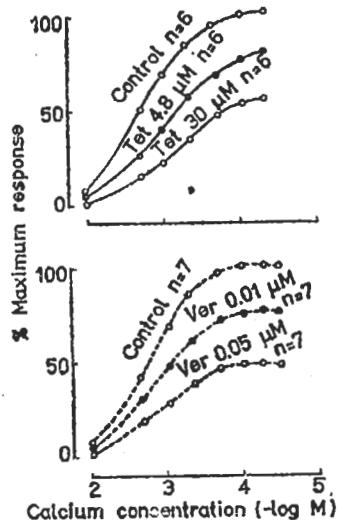


Fig 4. Dose-response curves to Ca^{++} in KCl-depolarized rat uterus. Tet and Ver depressed significantly the maxima of the curves to Ca^{++} . But only the slopes of the curves after the higher concentrations of both Ver and Tet were significantly lower than those of the control ($P < 0.001$),

而用乳头肌测得的 pD_2' 值为 4.16, 说明 Tet 对子宫平滑肌的亲和力与对心肌亲和力相近。 pD_2' 值按 Van Rossum 氏法分别求出。

Tet 及 Ver 对催产素引起子宫收缩的二种成分的影响 为了观察催产素引起子宫收缩是否有细胞内 Ca^{++} 及细胞外 Ca^{++} 二种成分参与以及 Tet, Ver 对它们的影响, 乃按文献⁽¹⁰⁾将子宫肌($n = 6$)用生理溶液温育 1 h, 以保证其充分摄 Ca^{++} , 1 h 末加 Oxy 1 mU/ml 引起明显收缩反应, 然后用无 Ca^{++} 高 K^{+} 溶液洗涤数次, 使子宫肌张力恢复到原来水平, 再用此溶液温育 10 min, 使子宫肌去极化, 随后加入催产素 1 mU/ml, 立即引起收缩(依细胞内 Ca^{++} 性)。当收缩达峰位并维持平顶状态时, 加入 Ca^{++} 0.2 mM 以恢复正常细胞外 Ca^{++} 的浓度, 此时又可迅速地引起收缩(依细胞外 Ca^{++} 性)。催产素依细胞内、外 Ca^{++} 所致的收缩反应高度之和相当于其在生理溶液中所致的收缩高度(见图 5)。

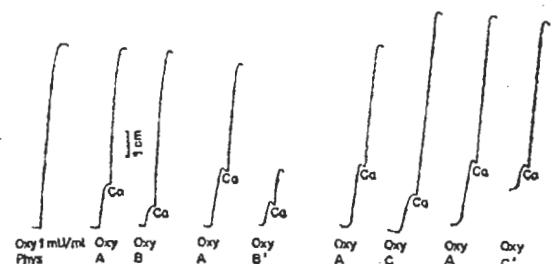


Fig 5. Effects of verapamil and tetrandrine on the 2 components of the oxytocin-induced uterine contraction after 10 min. A Control, B and B' tetrandrine 4.8 & 30 μM , C and C' verapamil 0.01 and 0.05 μM . Phys (physiological solution).

这说明催产素引起子宫收缩确有细胞内 Ca^{++} 及细胞外 Ca^{++} 二种成分参与。以此所描记的收缩反应曲线为对照, 然后换用生理溶液将子宫洗涤数次, 并温育 1 h 后, 再用无 Ca^{++} 高 K^{+} 溶液洗涤数次并温育, 并向此溶液中分别加 Tet 4.8 和 30 μM 及 Ver 0.01 和 0.05 μM , 10 min 后, 再按同法加入同量催产素及 CaCl_2 , 比较

给 Tet 及 Ver 前后子宫收缩反应曲线的变化。结果可见 Tet(二种剂量)的对照组中在无 Ca^{++} 高 K^+ 溶液中，催产素引起的收缩反应高度即依细胞内 Ca^{++} 的收缩为 2.2 cm 及 2.3 cm。恢复正常 Ca^{++} 后又引起收缩反应的高度即依细胞外 Ca^{++} 的收缩为 5.7 cm 及 6.1 cm，总高度分别为 7.9 cm 及 8.4 cm。Ver(二种剂量)的对照组中依细胞内 Ca^{++} 的收缩反应高达 2.3 cm 及 1.5 cm，依细胞外 Ca^{++} 为 6.5 cm 及 5.2 cm，总高度分别为 8.8 cm 及 6.7 cm。给低剂量的 Tet(4.8 μM)及 Ver(0.01 μM)后，催产素所致的依细胞内 Ca^{++} 的收缩反应高度分别下降 33%($P < 0.05$)及 32%($P < 0.05$)。而对催产素之依细胞外 Ca^{++} 的收缩二者均无影响。

较高剂量的 Tet(30 μM)及 Ver(0.05 μM)对催产素所致的二种收缩成分的影响则稍有不同。Tet 对两种收缩成分均发挥抑制作用，使依细胞内 Ca^{++} 的收缩幅度下降 67%($P < 0.05$)。依细胞外钙的收缩幅度下降 47%($P < 0.05$)。而 Ver 只抑制依细胞内 Ca^{++} 的收缩，使收缩幅度下降 55%($P < 0.05$)。但对依细胞外 Ca^{++} 的收缩并无影响(见图 5)。

讨 论

Tet 及 Ver 都能减弱催产素对子宫的收缩作用，这种减弱作用在 Ca^{++} 的影响下即被取消。Tet 及 Ver 也能减弱 CaCl_2 所引起的子宫收缩反应，提高 Ca^{++} 浓度后，这种作用也被取消。

Tet 及 Ver 能使 CaCl_2 累积量效曲线非平行性右移并使之降低，这种影响是依剂量的。Tet 的 30 μM 或 Ver 0.05 μM 的影响较显著，斜率 $P < 0.001$ 。

上述子宫实验提示，Tet 和 Ver 均具有抗 Ca^{++} 作用，为非竞争性 Ca^{++} 拮抗剂，这与文献⁽³⁻⁶⁾相符。

已知平滑肌收缩所需 Ca^{++} 离子来自细胞外 Ca^{++} 的内流和细胞内 Ca^{++} 贮库的释放。催

产素引起子宫收缩时是否也有这两种成分参与，则尚未见明确报道，对催产素引起子宫收缩的作用机理也未完全阐明。

本文主要探讨催产素对子宫的收缩作用中是否有两种 Ca^{++} 成分参与以及 Tet 及 Ver 对这两种 Ca^{++} 成分的影响。一般认为⁽¹²⁾ 平滑肌细胞膜上至少有二种或更多的 Ca^{++} 通道可供细胞外 Ca^{++} 内流而进入胞内。一种是电位依赖性 Ca^{++} 通道(PDC)，另一种是受体激活性 Ca^{++} 通道(ROC)由内源及外源性儿茶酚胺所激活。

实验中(结果二)用无 Ca^{++} 高 K^+ 溶液处理子宫肌，然后再加入 0.2 mM Ca^{++} 即引起收缩反应。这是因为高 K^+ 溶液能使子宫肌去极化，膜上 PDC 开放，加入的 Ca^{++} 得以通过已开放的 PDC 进入细胞内，从而引起收缩。这种收缩作用可被 Tet 或 Ver 明显抑制，这与文献^(12,13) 所称 Ver 能选择性地抑制 PDC 一事相符。根据 Tet 与 Ver 作用的类似性，推测 Tet 也能抑制 PDC。

实验中(结果五)用无 Ca^{++} 液洗涤及温育子宫肌，得以洗去细胞膜上较为疏松结合的 Ca^{++} (细胞外 Ca^{++} 部分)而不减少或很少减少细胞内的结合 Ca^{++} 的含量。在这种条件下，加入催产素，立即引起收缩，可以认为这可能是细胞内贮库主要是肌浆网释出 Ca^{++} 的结果。当子宫收缩达峰值并维持于平坡状态时，向溶液中加入 Ca^{++} 以增加细胞外 Ca^{++} 浓度时，平滑肌张力又进一步提高。这是因为催产素可能还促进细胞外 Ca^{++} 经 ROC 内流的缘故。实验结果提示，催产素的收缩作用中有细胞外 Ca^{++} (可能是 ROC)及细胞内 Ca^{++} 两种成分参与。Ver 对细胞内 Ca^{++} 的抑制可能与其游离碱基有较高亲脂性易于通透细胞膜而直接作用于胞内 Ca^{++} 贮库有关^(14,15)。Tet 和 Ver 一样，具有脂溶性，故也易通透胞膜进入细胞而对 Ca^{++} 发挥抑制性影响。

然而对催产素引起子宫收缩的细胞外 Ca^{++} 成分而言，只有 30 μM 的 Tet 有抑制作用，而

Ver 0.05 μM 并不影响依细胞外 Ca^{++} 的收缩反应, 这表明 Ver 对细胞外 Ca^{++} 的 ROC 部分的影响较少。

本文证明 Tet 和 Ver 均通过抗 Ca^{++} 而抑制子宫平滑肌, 这不仅具有理论意义, 而且对妇产科临床实践也可能有一定的参考价值。

参 考 文 献

- 1 Lehmann HU, Hochrein H. *Med Klin* 1980 Apr; 75 (8):288
- 2 Mosler KH. *Arzneim Forsch* 1974 Feb; 25(2): 263
- 3 金满文、方达超、江明性. 中国药理学报 1981 年 6 月; 3 (2):96
- 4 方达超、姚伟星、夏国瑾、江明性. 同上 1982 年 12 月; 3(4):233
- 5 姚伟星、方达超、夏国瑾、江明性. 同上 1983 年 3 月; 4(1):29
- 6 Chen YY, Lue FH. *Acta Acad Med Wuhan* 1983; 3 (2) : 123
- 7 Freer R J, Smith AB. *Am J Physiol* 1979 Mar; 236 (3):C171
- 8 Fleckenstein A, Grün G, Tritthart H, Byon YK. *Klin Wochenschr* 1971 Jan; 49 (1):32
- 9 Fleckenstein A, Fleckenstein G, Byon YK, Haastert HP, Späh P. *Arzneim Forsch* 1979 Jan; 29 (1):169
- 10 Broekaert A, Godfraind T. *Eur J Pharmacol* 1979 Jan; 53 (3):281
- 11 Daniel EE, Janis RA. *Pharmacol Ther* 1975; 1 (4):695
- 12 Bolton TB. *Physiol Rev* 1979 Jul; 59 (3):606
- 13 Nayler WG, Poole-Wilson P. *Basic Res Cardiol* 1981 Jan; 76 (1):1
- 14 Bondi AY, *J Pharmacol Exp Ther* 1978 Apr; 205 (1):49
- 15 Triggle DT, Swamy VC. *Chest* 1980 Jul; 78 (1 Suppl):174

Acta Pharmacologica Sinica 1983 Jun; 4 (2) : 130-134

EFFECTS OF TETRANDRINE ON CONTRACTILITY OF ISOLATED RAT UTERUS

YAO Wei-xing, FANG Da-chao, ZHAO Jiao-ling, JIANG Ming-xing

(Department of Pharmacology, Wuhan Medical College, Hankou 430033)

ABSTRACT The isolated rat uterus contraction induced by oxytocin and Ca^{++} after high- K^+ -depolarization were markedly inhibited by tetrandrine (Tet). The depression was immediately reversed by addition of Ca^{++} to the bath fluid. Tet and verapamil (Ver), which shifted the cumulative dose-response curves to the right and depressed the maximal responses to CaCl_2 , acted as a non-competitive antagonist. The oxytocin-induced Ca^{++} -dependent contractions were depressed by 4.8 and 30 μM Tet. Tet 30 μM also inhibited

the Ca^{++} -dependent component of the contraction.

The effect of Ver on isolated rat uterus was stronger than that of Tet. Up to 0.05 μM, it showed no effect on Ca^{++} -dependent oxytocin contraction.

These results indicate that Tet is an effective Ca^{++} -antagonist very similar to Ver on isolated rat uteri.

KEY WORDS tetrandrine; iproveratril; calcium antagonist; oxytocin; isolated rat uterus