

粉防己碱对哇巴因所致冠脉收缩的对抗作用

查仲玲* 方达超 夏国瑾 江明性 (武汉医学院药理学教研室, 汉口 430033)

提要 以猪离体冠状动脉条为标本, 研究粉防己碱(Tet)和戊脉安(Ver)对哇巴因(Oub)所致冠脉收缩作用的影响。结果表明, Tet和Ver极其相似, 均能对抗Oub所致的冠状血管的收缩及Oub与 Ca^{2+} 的协同作用, 亦能对抗Oub加电刺激所引起的冠脉肌条的收缩反应, 而Tet和Ver的作用可被高 Ca^{2+} 所拮抗。实验结果进一步证明Tet为一 Ca^{2+} 拮抗剂, 也提示Tet与强心甙联合应用在治疗某些心绞痛患者时可能具有一定意义。

关键词 粉防己碱; 戊脉安; 哇巴因; Ca^{2+} 拮抗剂; 猪冠状动脉肌条

我们前已报道, 粉防己碱(Tet)对猫心乳头肌和豚鼠心房具有负性肌力和频率作用, 引起心肌兴奋-收缩脱耦联⁽¹⁻³⁾, 能对抗 Ca^{2+} 所致大白鼠离体子宫和猪离体冠状动脉条的收缩作用^(4,5), 因此认为Tet是一 Ca^{2+} 拮抗剂。

Ca^{2+} 拮抗剂除抑制心肌收缩、舒张血管及松弛子宫平滑肌外, 尚具有对抗强心甙所致的冠脉收缩作用⁽⁶⁾。为此, 本实验观察了Tet对哇巴因(Oub)所致冠脉收缩反应; 对Oub与 Ca^{2+} 的协同作用以及对Oub加电刺激所引起的冠脉收缩反应的影响, 并与戊脉安Ver相比较, 以进一步确定Tet和Ver作用的相似性。

方法和结果

自屠宰场取刚被宰杀的猪心脏, 置于4℃预先充有97% O_2 +3% CO_2 混合气体的Krebs-Henseleit(K-H)营养液中(含 $CaCl_2$ 2.54 mM)。于2h内分离出冠状动脉右旋支, 剪成20×3mm之螺旋条, 垂直悬吊在含有10ml K-H液的35℃浴槽中, 其上端联于肌力换能器, 连续通入上述混合气体, pH7左右, 调整负荷张力

(2-3g)使肌条伸长50%, 平衡2h后, 以2mm/s的纸速进行描记。

Tet和Ver对抗Oub所致冠脉挛缩的作用

1. 定性试验 先给予Oub 0.5 μ M引起冠脉挛缩, 然后加入Tet 1.2 mM或Ver 30 μ M均可见明显的冠脉舒张, 即完全对抗了Oub所致的挛缩。Ver作用出现较迅速, Tet相对较缓慢。再加入 $CaCl_2$ 9 mM可拮抗Tet或Ver的这一作用, 此时冠脉又恢复挛缩状态(图1)。

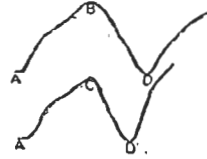


Fig 1. Relaxation of the ouabain(Oub)-induced contraction of swine coronary arterial strips by tetrandrine(Tet) and verapamil(Ver). A) Oub 0.5 μ M; B) Tet 1.2 mM; C) Ver 30 μ M; D) $CaCl_2$ 9 mM.

2. 半效抑制量(ID_{50})的测定 先以Oub 0.85 μ M引起冠脉挛缩, 待作用基本稳定(1h左右)后, 即按 $1/2 \log_{10}$ 累加药物剂量作累积的量-效曲线, 每次给药之间隔为20min, 连续描记给药后各剂量级的舒张程度, 以舒张之%为纵座标。药物浓度的负对数为横座标, 绘制量-效曲线(图2)。从产生舒张50%之效应点求得Tet和Ver对抗Oub所致冠脉挛缩的 ID_{50} 分别为 $3.0 \pm 1.2 \mu$ M和 5.4 ± 2.0 nM。

Tet和Ver对抗Oub加 $CaCl_2$ 所致冠脉收缩的作用 实验在低 Ca^{2+} K-H液(含 $CaCl_2$ 1 mM)中进行, 并将同一肌条纵分为二, 作自身配对对照, 即其中之一条预先给Tet 10 μ M或Ver 10 nM, 20min后二肌条同时给小剂量Oub 85 nM 每间隔10min按等比级递增加入不同浓度的 $CaCl_2$ (依次为2, 4, 8, 16 mM), 与此同时, 还分别进行了单纯递增 $CaCl_2$ 及小剂

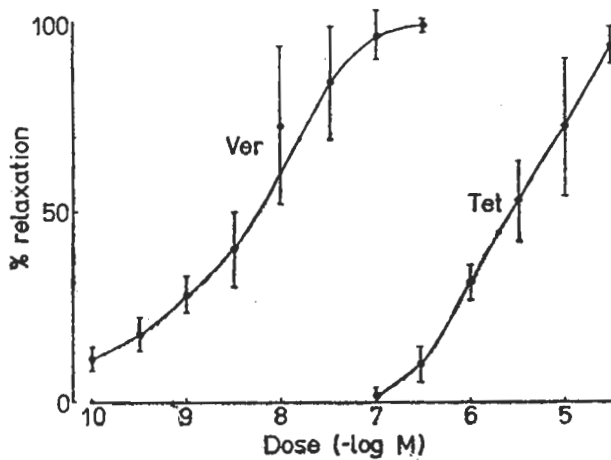


Fig 2. Dose-response curves for tetrandrine and verapamil on relaxation of coronary contraction induced by ouabain 0.85 μ M.

量 Oub 的对照试验, 对照组肌条不随 Ca^{2+} 浓度的递增而收缩增强, 且高 Ca^{2+} 略呈抑制现象, 小剂量 Oub 在所观察的 1 h 内亦无明显收缩作用, 但当 Oub 加 Ca^{2+} 合用时即见冠脉随 Ca^{2+} 浓度增加而逐步加强收缩, 在预先用 Tet 或 Ver 处理过的冠脉肌条中, Oub 加 Ca^{2+} 的协同作用则被抑制(图 3)。

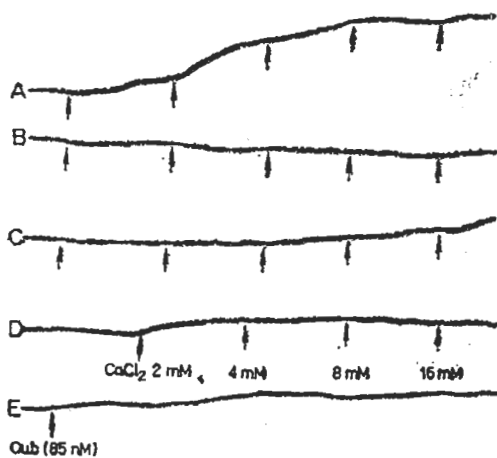


Fig 3. Neutralization of synergistic effect of ouabain (Oub) and $CaCl_2$ on coronary contraction by tetrandrine (Tet) and verapamil (Ver). A) control; B) after Tet 10 μ M; C) after Ver 0.01 μ M; D) and E) control.

Tet 和 Ver 对 Oub 加电刺激反应的影响

参考文献⁽⁷⁾, 采用 5 V, 50 Hz 交流电作刺激电源, P_1 片 30 × 3 mm 作刺激电极, 二电极相距 10 mm, 肌条位于二电极之间, 每次刺激时间 15 s, 刺激之间隔为 5 min, 观察静息张力与收缩反应在给药前后的变化。实验可见, 在电刺激情况下给 Oub 85 nM 2 h 后静息张力与机械收缩反应均逐渐上升, 继以 Tet 100 μ M 或 Ver 10 μ M 加入浴槽中, 则二者均逐渐下降, 出现明显的舒张作用, 并于 45 min 后降至原水平。此时, 再加入 $CaCl_2$ 4 mM 30 min, Tet 或 Ver 所引起的抑制作用即被明显抵消(图 4)。

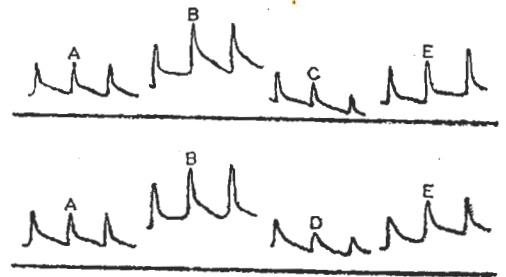


Fig 4. Depression of contraction response of coronary strips to ouabain (Oub) and electrical stimuli by tetrandrine (Tet) and verapamil (Ver). A) control; B) 2 h after Oub 85 nM; C) 45 min after Tet 100 μ M; D) 45 min after Ver 10 μ M; E) 30 min after $CaCl_2$ 4 mM.

讨 论

实验可见, Oub 所致冠脉挛缩一般需在用药后 1 h 左右才趋于基本稳定, Tet 和 Ver 对冠脉的作用也较持久, 在测定 ID_{50} 时, 每 20 min 加一浓度级 Oub 乃参考对心肌的作用时间而订者。

冠脉肌条对直流电刺激无反应⁽⁷⁾, 我们在采用 5 V 50 Hz 交流电作刺激前也曾对刺激条件加以探索, 发现若时间一定, 刺激电压超过 20 V 时, 冠脉收缩反应逐渐下降, 同样, 若电压恒定, 则随刺激时间的延长而反应加强, 但当刺激时间在 25 s 以上则冠脉肌条的收缩反应性不再加强。故本实验中采用了较低的刺激

电压及时间。

以上结果表明, Tet 和 Ver 能对抗 Oub 所致冠脉血管挛缩及 Oub 加 Ca^{2+} 的协同作用, 亦能对抗 Oub 加电刺激冠脉肌条的挛缩作用, 这些作用均可被加入高 Ca^{2+} 所拮抗。提示 Tet 对抗强心甙所致冠脉收缩的作用和 Ver 一样, 与其对 Ca^{2+} 的拮抗作用有关。Tet 和 Ver 相比较, Tet 的作用较弱而缓慢。以上关于 Ver 的实验结果与文献⁽⁶⁾所得者相符合, 进一步表明 Tet 与 Ver 相似, 为一 Ca^{2+} 拮抗剂。

强心甙与 Ca^{2+} 对冠脉收缩的协同或相加作用⁽⁸⁾在本实验中也得到了证明。当然各种不同的强心甙与 Ca^{2+} 对冠脉的作用强弱可能有所差别, 而各种不同之 Ca^{2+} 拮抗剂对不同组织的特异性亦不尽相同。

强心甙对冠状动脉的作用较为复杂, 有直接和间接的影响, 且对缺血区和非缺血区的作用也不尽相同⁽⁹⁾, 临床上有的冠心病人在用强心甙后反而心绞痛发作次数增加, 这可能与强心甙对未扩大心脏的氧耗的增加作用有关, 但可能也有一部分与冠状动脉收缩有关。我们的实验不仅表明强心甙确可使冠状动脉收缩, 而更值得注意的是 Ca^{2+} 拮抗剂 Tet 和 Ver 均能

对抗此作用而使冠脉舒张。这种对抗作用在临床上可能具有一定的意义, 尤其对应用强心甙治疗的变异型心绞痛患者。

参 考 文 献

- 1 方达超、姚伟星、曲 玲、江明性。中国药理学报 1981年9月; 2(3): 163
- 2 姚伟星、方达超、夏国瑾、曲 玲、江明性。武汉医学院学报 1981年8月; 10(3): 81
- 3 金满文、方达超、江明性。中国药理学报 1982年6月; 3(2): 97
- 4 姚伟星、方达超、赵娇玲、江明性。同上 1983年6月; 4(2): 130
- 5 贾菊芳、高兰兰、夏国瑾、罗启发、方达超、江明性。同上 1984年
- 6 Fleckenstein A. On the basic pharmacological mechanism of nifedipine and its relation to therapeutic efficacy. In: Jatene AD, Lichtlen PR, eds. 3rd International Adalat Symposium. Amsterdam: Excerpta Medica, 1976: 1-13
- 7 Nakayama K, Fleckenstein A, Byon YK, Fleckenstein G. Eur J Cardiol 1978 May; 8(3): 319
- 8 Fleckenstein G, Fleckenstein A. Calcium-Antagonismus. In: Fleckenstein A, Roskamm H, eds. Calcium-Antagonismus. Berlin: Springer 1980: 191-207
- 9 Gilman AG, Goodman LS, Gilman A. The pharmacological basis of therapeutics. 6th ed. NY: Macmillan, 1980: 746

Acta Pharmacologica Sinica 1983 Sep; 4(3): 177-179

ANTAGONISTIC EFFECTS OF TETRANDRINE ON OUABAIN-INDUCED CONTRACTION OF CORONARY ARTERIAL STRIPS

CHA Zhong-ling, FANG Dao-chao, XIA Guo-jin, JIANG Ming-xing

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

ABSTRACT Effects of tetrandrine (Tet) and verapamil (Ver) on ouabain (Oub)-induced contraction were studied in swine coronary arterial strips.

Like Ver, Tet (10 μ M-1.2 mM) relaxed the contraction induced by Oub 0.85 μ M, antagonized the synergistic effect of Oub 85 nM and Ca^{2+} 2-16 mM, and depressed its response to electrical stimuli in the presence of Oub 85 nM. But its effects were less potent than those

of verapamil.

All these pharmacological actions of Tet and Ver were reversed by the addition of extra Ca^{2+} to the bath fluid medium.

The results confirm that Tet is a new Ca^{2+} antagonist.

KEY WORDS tetrandrine; iproveratril; ouabain; calcium antagonist; coronary artery strips of pigs