

# dl-四氢巴马汀对兔主动脉条收缩反应的影响<sup>1</sup>

赵东科、赵更生、邱培伦 (西安医科大学药理教研室, 西安 710033)

**摘要** THP 使 NE, KCl 和  $\text{CaCl}_2$  收缩兔血管条的量-效曲线均右移, 并抑制最大效应。明显减弱 NE 收缩反应中内  $\text{Ca}^{2+}$  释放依赖性部分, 但对 NE 所引起的依赖于细胞外  $\text{Ca}^{2+}$  的收缩, 没有明显的松弛作用。这提示 THP 主要是抑制细胞膜上电位依赖性  $\text{Ca}^{2+}$  通道, 而对受体操纵性  $\text{Ca}^{2+}$  通道则无影响。

**关键词** 四氢巴马汀, 钙通道阻滞剂, 氯化钾, 去甲肾上腺素, 主动脉

*dl*-四氢巴马汀(延胡索乙素 *dl*-tetrahydro-palmatine, THP) 系东北延胡索 (*Corydalis ambigua* Cham et Schlecht) 中的一种生物碱。除具有镇痛、镇静、催眠作用外, 还有降压<sup>(1)</sup>和抗心律失常作用<sup>(2)</sup>。初步研究<sup>(3,4)</sup>表明 其抗心律失常作用可能主要与拮抗钙有关。本文观察 THP 对去甲肾上腺素(NE), KCl 和  $\text{CaCl}_2$  所致的兔主动脉条收缩反应及对 NE 的两种收缩成份的影响, 以进一步探讨其降压和抗心律失常作用与  $\text{Ca}^{2+}$  的关系。

## 方法和结果

THP 粉末系广西钦州地区制药厂生产, NE 为上海第十制药厂产品。

兔胸主动脉制备成  $2 \times 30 \text{ mm}$  的螺旋条, 置于  $37^\circ\text{C}$  的  $20 \text{ ml}$  Krebs 液中, 通  $95\% \text{ O}_2 + 5\% \text{ CO}_2$ ,  $\text{pH } 7.2-7.4$ , 负荷  $3 \text{ g}$ , 平衡  $2 \text{ h}$ , 肌条收缩通过肌力换能器记录在 XWT-204 台式自动平衡记录仪上。

**THP 对 NE 所致主动脉条收缩反应的影响**  
用累积浓度方法, 依次加 NE  $1 \log \text{ mol/L}$ , 直至最大收缩。NE 浓度由  $0.01 \text{ nmol/L}$  累加

至  $0.1 \text{ mmol/L}$ 。给药前 NE 量-效反应曲线作为对照。冲洗 3 次, 待收缩张力恢复到原始水平, 加入 THP  $20 \text{ min}$  后测定给药后 NE 量-效反应。每一标本测定 3 次。根据曲线移动情况, 判断所给药物的性质。计算  $\text{pA}_2$  或  $\text{pD}'_2$ 。

THP  $0.05$  和  $0.3 \text{ mmol/L}$  使 NE 量-效曲线非平行右移, 且最大反应降低(图 1), 表现为非竞争性拮抗效应,  $\text{pD}'_2$  为  $3.1$ , 三条曲线的斜率  $b$  分别为  $-0.6$ ,  $-1.0$  ( $p < 0.01$ ),  $-0.9$  ( $p < 0.01$ ), 相关系数  $r$  分别为  $-0.98$ ,  $-1.00$ ,  $-0.98$ 。

**THP 对  $\text{CaCl}_2$  引起主动脉条收缩反应的影响** 主动脉条在 Krebs 液中稳定  $2 \text{ h}$  后, 用无  $\text{Ca}^{2+}$  高  $\text{K}^+$  ( $\text{KCl } 40 \text{ mmol/L}$ ) 的 Krebs 液使肌条去极化, 稳定  $20 \text{ min}$  后, 加入  $\text{CaCl}_2$ , 按  $0.1, 0.3, 1, 3, 10, 16 \text{ mmol/L}$  浓度递增。比较给 THP 前后的  $\text{CaCl}_2$  量-效反应。

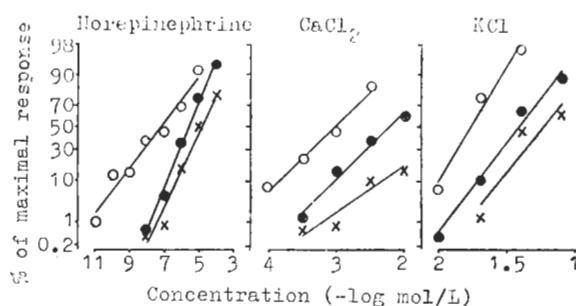
THP  $0.05$  和  $0.3 \text{ mmol/L}$  使  $\text{CaCl}_2$  量-效反应曲线右移, 且最大反应降低(图 1), 表现为非竞争性拮抗效应,  $\text{pD}'_2$  为  $4.0$ , 三条曲线的  $b$  分别为  $-1.6$ ,  $-1.6$  ( $p > 0.05$ ),  $-1.1$  ( $p < 0.05$ ),  $r$  分别为  $-0.99$ ,  $-0.99$ ,  $-0.95$ 。

**THP 对 KCl 所致主动脉条收缩反应的影响**  
THP  $0.05$  和  $0.3 \text{ mmol/L}$  使 KCl 剂量-效应曲线明显右移, 且最大反应降低(图 1), 表现为非竞争性拮抗效应,  $\text{pD}'_2$  为  $3.6$ , 三条曲线的  $b$  分别为  $-5.7$ ,  $-4.4$  ( $p < 0.01$ ),  $-4.2$  ( $p < 0.01$ ),  $r$  分别为  $-0.99$ ,  $-0.99$ ,  $-0.93$ 。

**THP 对 NE 引起的兔胸主动脉条 2 种收缩成份的影响** 在无  $\text{Ca}^{2+}$  的 Krebs 液中 THP

1986年8月19日收稿 1987年6月23日接受

<sup>1</sup> 国家自然科学基金资助的课题 No 3860855



**Fig 1.** Effects of *dl*-tetrahydropalmatine (THP) on contractile response to noradrenaline,  $\text{CaCl}_2$  and  $\text{KCl}$  in rabbit aortic strips.  $n=6$ ,  $\bar{x} \pm \text{SD}$ . Control (○), THP 50  $\mu\text{mol/L}$  (●), THP 0.3  $\text{mmol/L}$  (×)

0.1  $\text{mmol/L}$ , 30 min 后, 测定给药前后和冲洗后主动脉条对 NE 的快速收缩反应和外  $\text{Ca}^{2+}$  内流依赖性收缩反应<sup>(6,8)</sup>。给 THP 前后和冲洗后 NE 的依赖细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  释放的快速收缩反应分别为  $53 \pm 6$ ,  $29 \pm 6$  和  $41 \pm 14\%$  ( $n=6$ ), 而依赖细胞外  $\text{Ca}^{2+}$  内流的收缩反应分别为  $47 \pm 6$ ,  $44 \pm 7$  和  $53 \pm 6\%$ 。

结果表明 THP 0.1  $\text{mmol/L}$  明显抑制 NE 的依赖细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  释放的快速收缩反应, 给 THP 时的这部分收缩反应, 明显低于给药前和冲洗后的反应( $p < 0.01$ )。对依赖细胞外  $\text{Ca}^{2+}$  内流的收缩反应, THP 无明显影响。

## 讨 论

本实验观察到 THP 使 NE 收缩主动脉条的量-效曲线右移, 并抑制最大效应, 对 NE 促进胞外  $\text{Ca}^{2+}$  内流所致的  $\text{Ca}^{2+}$  依赖性收缩反应无明显影响, 表明 THP 对受体控制通道 (ROC) 无明显抑制。实验结果也表明 THP 在无  $\text{Ca}^{2+}$  高  $\text{K}^+$  液中使  $\text{CaCl}_2$  量-效曲线右移, 且最大反应降低, 在 Krebs 液中使  $\text{KCl}$  量-效

曲线右移, 且最大反应降低, 表明 THP 对压力依赖通道 (PDC) 有明显抑制作用。

THP 对 NE 的依内  $\text{Ca}^{2+}$  收缩有明显抑制作用。据报道<sup>(7,8)</sup>维拉帕米对细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  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  $\text{Ca}^{2+}$  贮库有关。THP 和维拉帕米一样, 具有脂溶性, 故也易通透细胞膜进入细胞而对  $\text{Ca}^{2+}$  发挥抑制性影响。

以上结果表明, THP 降低血压和抗心律失常作用与  $\text{Ca}^{2+}$  拮抗作用有关, 其抗  $\text{Ca}^{2+}$  作用的部位可能在 PDC 上。

## 参 考 文 献

- 1 金国章、陈瑞婷、王道苑、胥彬。延胡索的药理研究 IV. 延胡索素乙和丑对循环和呼吸的影响。药学学报 1958, 6 : 26
- 2 赵东科、赵更生、邱培伦。四氢巴马汀对实验性心律失常的作用。西安医学院学报 1985, 6 : 322
- 3 赵东科、赵更生、邱培伦。*dl*-四氢巴马汀与戊脉安对豚鼠左心房的作用比较。药学学报 1986, 21 : 407
- 4 赵东科、赵更生、邱培伦。*dl*-四氢巴马汀对豚鼠心乳头肌动作电位和收缩力的影响及局部麻醉作用。西安医科大学学报 1986, 7 : 221
- 5 Broekaert A, Godfraind T. A comparison of the inhibitory effect of cinnarizine and papaverine on the noradrenaline and calcium-evoked contraction of isolated rabbit aorta and mesenteric arteries. *Eur J Pharmacol* 1979, 53 : 281
- 6 贾菊芳、高兰兰、夏国瑾、罗启发、方达超、江明性。粉防己碱对猪离体冠脉螺旋条收缩反应的影响。中国药理学报 1984, 5 : 32
- 7 Bondi AY. Effects of verapamil on excitation-contraction coupling in frog sartorius muscle. *J Pharmacol Exp Ther* 1978, 205 : 49
- 8 Triggle DJ, Swamy VC. Pharmacology of agents that affect calcium: agonists and antagonists. *Chest* 1980, 78 (suppl 1) : 174

*Acta Pharmacologica Sinica* 1988 Mar; 9 (2) : 153-155

## Effects of *dl*-tetrahydropalmatine on contractions of rabbit aortic strips

ZHAO Dong-Ke, ZHAO Geng-Sheng, QIU Pei-Lun

(Department of Pharmacology, Xi-an Medical University, Xi-an 710033)

**ABSTRACT** The effects of *dl*-tetrahydropalmatine (THP) on isolated rabbit aortic strips were observed. THP nonparallelly shifted norepinephrine (NE), calcium chloride or potassium chloride dose-response curves to the right, and decreased the maximal response, showing noncompetitive antagonism of these three kinds of curves. PD<sub>50</sub>' values were 3.1, 4.0 and 3.6, respectively. THP obviously decreased the intracellular calcium-dependent component in NE-induced

contraction response, but did not obviously relax the contractions induced by NE depending on the extracellular calcium. The results indicate that THP mainly inhibits potential-dependent calcium channel, and the NE-induced release of intracellular calcium storage.

**KEY WORDS** tetrahydropalmatine; calcium channel blockers; potassium chloride; norepinephrine; aorta

