

比较四种血管扩张药对去甲肾上腺素, KCl, CaCl₂ 诱发兔主动脉条收缩的影响

刘勇、刘惟莞、李幸文 (湖北医学院药理教研室, 武昌 430071)

提要 本文用兔主动脉条, 比较了 Phe, Pap, SNP 和 Ver 对 NE, KCl, CaCl₂ 收缩效应的影响。四药对 NE 1 μmol/L 和 CaCl₂ 3 mmol/L 收缩效应的拮抗强度分别为: Phe>SNP>Ver>Pap 和 Ver>Phe> SNP> Pap. SNP 对 NE, KCl, CaCl₂ 收缩效应的作用不同于 Pap. Phe 除竞争性抑制 NE 收缩效应外, 还显著抑制 KCl, CaCl₂ 的收缩效应。提示其作用可能与钙拮抗有关。

关键词 酚妥拉明; 罂粟碱; 硝普钠; 维拉帕米; 主动脉

在血管平滑肌上存在着两个通道: 电位依赖通道和受体启动通道⁽¹⁾。基于这个理论, 国内外对如何区别钙拮抗剂和非钙拮抗剂作了不少的研究^(2,3), 但系统比较钙拮抗剂和非钙拮抗剂以及非钙拮抗剂之间作用的报道尚不多^(3,4)。本文用兔主动脉条, 比较了酚妥拉明 (phentolamine, Phe), 罂粟碱 (papaverine, Pap), 硝普钠 (sodium nitroprusside, SNP), 和维拉帕米 (verapamil, Ver) 对 NE, KCl, CaCl₂ 收缩效应的影响, 目的在于将几类非钙拮抗剂进一步区别开来。

材料和方法

酚妥拉明 (Ciba-Geigy), 罂粟碱 (沈阳制药厂), 维拉帕米 (天津和平制药厂), 硝普钠 (武汉第二制药厂)。

兔 48 只, ♀♂ 兼用, 体重 1.9 ± SD 0.4 kg。参照文献⁽⁵⁾, 取胸主动脉 3 × 30 mm 的螺旋条, 一端固定于 20 ml 麦氏浴管底部, 另一端悬吊 4.0 g 负荷通以 95% O₂ + 5% CO₂, pH 7.35-7.45, 温度 37 ± 0.5°C, 平衡 2.5 h 后, 肌条收缩通过 LW-1 型力位移换能器记录在自动平衡记录仪上。

以累积给药法得到 NE, KCl, CaCl₂ 剂量-效应曲线, 用 Krebs 营养液冲洗 4 次。待张力恢复至基线, 加入拮抗剂作用 15 min, 按同法描制加拮抗剂后的剂量-效应曲线。描制 CaCl₂ 剂量-效应曲线前, 先用等渗无钙液平衡 15 min 再换入 60 mmol/L 无钙极化液作用 15 min。每一动脉条仅用于一种激动-拮抗系列。由于 4 药对 NE, KCl, CaCl₂ 剂量-效应曲线的抑制方式不同, 不宜用 PD₂' 或 PA₂ 比较其拮抗强度, 因此用抑制 NE 1 μmol/L, KCl 30 mmol/L, CaCl₂ 3 mmol/L 收缩效应的 % 作为评价抑制强度的指标。

结果

Phe, Pap, SNP, Ver 对 NE 收缩效应的影响 (图 1) Phe 使 NE 剂量-效应曲线平行右

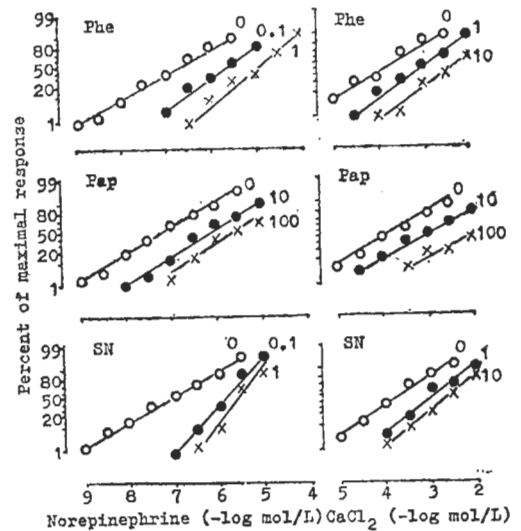


Fig 1. Contractions of isolated rabbit aortic strips after norepinephrine and CaCl₂ in the absence (○) or presence of phentolamine (Phe), papaverine (Pap), and sodium nitroprusside (SN). (μmol/L on the lines). n = 8, $\bar{x} \pm SD$.

移。最大反应不压低。Pap, SNP 和 Ver 使 NE 剂量-效应曲线近似平行右移。Phe 0.1, Pap 10, SNP 0.1, Ver 10 $\mu\text{mol/L}$ 抑制 NE 1 $\mu\text{mol/L}$ 收缩效应分别为: 66 ± 19 , 33 ± 23 , 60 ± 22 和 $47 \pm 18\%$, 其抑制强度依次为: Phe > SNP > Ver > Pap。

Phe, Pap, SNP, Ver 对 KCl 收缩效应的影响 Phe, Pap, SNP, Ver 均使 KCl 剂量-效应曲线右移。Phe 1, Pap 10, SNP 10, Ver 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 抑制 KCl 30 mmol/L 收缩效应分别为: 54 ± 16 , 9 ± 5 , 30 ± 16 和 $71 \pm 12\%$, 其抑制强度依次为: Ver > Phe > SNP > Pap。

Phe, Pap, SNP, Pap 对 CaCl_2 收缩效应的影响 Phe, Pap, SNP, Ver 使 CaCl_2 剂量-效应曲线改变, 见图 1。Phe 1, Pap 10, SNP 10, Ver 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 抑制 CaCl_2 3 mmol/L 收缩效应分别为: 44 ± 12 , 32 ± 14 , 41 ± 10 和 $88 \pm 10\%$, 其抑制强度依次为: Ver > Phe > SNP > Pap。

讨 论

本实验发现, SNP 对 NE 1 $\mu\text{mol/L}$ 收缩效应的抑制作用明显比对 CaCl_2 3 mmol/L 的强。Pap 对 NE 1 $\mu\text{mol/L}$ 、 CaCl_2 3 mmol/L 收缩效应的抑制作用无明显差异。表明 SNP 对 NE 收缩效应有一定的选择性抑制作用, Pap 对 NE, KCl, CaCl_2 收缩效应的抑制作用无选择性。提示这两药抑制 NE, CaCl_2 收缩效应的方式可能不同。

由于 NE 1 $\mu\text{mol/L}$ 和高钾引起兔主动脉条收缩分别依赖于细胞内贮存钙释放和细胞外钙内流^(6,7)。因此, 推测 SNP 可能主要是通过

抑制细胞内贮存钙释放, Pap 可能主要是通过促进细胞内 Ca^{2+} 的排出和贮存而发挥作用。

实验中还发现, Phe 对 CaCl_2 收缩效应的抑制作用明显比 SNP 和 Pap 强, 提示 Phe 除了特异性阻断 α 受体之外, 还可能对电位依赖通道有较强的非特异性阻断作用。

因此, 这几个药的作用特点, 可作为进一步区别几类非钙拮抗剂的实验依据。

参 考 文 献

- 1 Bolton TB. Mechanisms of action of transmitters and other substances on smooth muscle. *Physiol Rev* 1979; 59 : 606
- 2 陈淑华、胡崇家. 山豆根碱对主动脉条的作用. *中国药理学报* 1982; 3 : 178
- 3 Karaki H, Nakagawa H, Urakawa N. Comparative effects of verapamil and sodium nitroprusside on contraction and ^{45}Ca uptake in the smooth muscle of rabbit aorta, rat aorta and guinea-pig taenia coli. *Br J Pharmacol* 1984; 81 : 393
- 4 Gagnon G, Regoli D, Rioux F. Studies on the mechanism of action of various vasodilators. *Ibid* 1980; 70 : 219
- 5 Furchgott RF, Bhadrakom S. Reactions of strips of rabbit aorta to epinephrine, isopropylarterenol, sodium nitrite and other drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 1953; 108 : 129
- 6 Van Meel JCA, Jonge AD, Kalkman HO, Wilffert B, Timmermans PBMWM, Van Zwieten PA. Vascular smooth muscle contraction initiated by α_2 -adrenoceptor activation is induced by an influx of extracellular calcium. *Eur J Pharmacol* 1981; 69 : 205
- 7 Hudgins PM, Weiss GB. Differential effects of calcium removal upon vascular smooth muscle contraction induced by norepinephrine, histamine and potassium. *J Pharmacol Exp Ther* 1968; 159 : 91

Acta Pharmacologica Sinica 1988 May, 9 (3) : 237-239

Comparison of effects of four vasodilators on contractions induced by norepinephrine, KCl, and CaCl₂ in isolated rabbit aortic strips

LIU Yong, LIU Wei-Wan, LI Zhang-Wen

(Department of Pharmacology, Hubei Medical College, Wuchang 430071)

ABSTRACT The effects of phentolamine (Phe), papaverine (Pap), sodium nitropruside (SNP), and verapamil (Ver) on contractions induced by norepinephrine (NE), KCl, and CaCl₂ were compared in isolated rabbit aortic strips. The action potencies of the 4 vasodilators on contractions induced by NE 1 μmol/L and CaCl₂ 3 mmol/L were Phe>SNP>Ver>Pap, and Ver>Phe>SNP>Pap, respectively. The action of SNP on the contractions induced by NE, KCl, and

CaCl₂ were quite distinct from that of Pap. Phe markedly inhibited the contractions induced by KCl and CaCl₂. Besides, Phe antagonized the contraction induced by NE in a competitive way. It suggests that the action of Phe may be related to the blockade of calcium entry.

KEY WORDS phentolamine; papaverine; sodium nitroprusside; verapamil; aorta