

硝苯地平对兔输卵管收缩活动和纤毛超微结构的作用

杨 琳, 徐元秀 (西安医科大学药理教研室, 西安710061, 中国)

R 965.2

Effect of nifedipine on contractive motility and ciliary ultrastructure of rabbit Fallopian tube

YANG Lin, XU Yuan-Xiu
(Department of Pharmacology, Xi-an Medical University, Xi-an 710061, China)

ABSTRACT The effects of nifedipine (Nif) on the motility of isolated isthmus of rabbit Fallopian tube were studied in comparison with those of verapamil (Ver) and cinnarizine (Cin). Nif ($0.01 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), Ver ($0.03 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), and Cin ($3 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) inhibited the spontaneous contraction, and the contraction caused by norepinephrine (NE). The pD_2 values of Nif, Ver, and Cin were 6.86, 6.13, and 4.43, respectively. Moreover, both Nif and Ver delayed the ovum transport through the Fallopian tube 48 h after iv chorionic gonadotropin (HCG). Nif did not modify the ultrastructure of the ampulla ciliary microtubule, but it influenced the mitochondrial structure and caused an irregular ciliary motion.

KEY WORDS nifedipine; verapamil; cinnarizine; calcium channel blockers; Fallopian tubes; ovum transport; cilia; mitochondria

A

摘要 比较了硝苯地平(Nif)与维拉帕米(Ver)、桂利嗪(Cin)对离体兔输卵管峡部肌的作用。3种药物均可抑制峡部肌的自发性收缩,并对抗NE所致的收缩,作用强度依次为Nif, Ver, Cin,其 pD_2 值分别为6.86, 6.13, 4.43, ($P<0.01$)。在活体兔, Nif, Ver可延缓卵运行。Nif不破坏壶腹部纤毛微管的超微结构,但可影响线粒体结构并使纤毛摆动方向紊乱。

关键词 硝苯地平; 维拉帕米; 桂利嗪; 钙通道阻滞剂; 输卵管; 卵转运; 纤毛; 线粒体

硝苯地平(nifedipine, Nif)为钙通道阻滞剂,对兔及人输卵管平滑肌收缩有抑制作用,并降低对去甲肾上腺素和前列腺素 $F_{2\alpha}$ 的反应

性^[1,2],但未见对纤毛活动及纤毛超微结构影响的报道。本文观察Nif对兔输卵管平滑肌活动的作用,并与维拉帕米(verapamil, Ver),桂利嗪(cinnarizine, Cin)进行比较,同时观察其对兔输卵管纤毛超微结构的影响,以探讨钙通道阻滞剂在调控生育中的可能作用。

MATERIALS

药品 Nif, (粉剂,西北第二制药厂,批号870524),临用时以聚乙二醇₄₀₀(polyethylene₄₀₀)配制成所需浓度, Ver, (注射剂,天津和平制药厂,批号870418), Cin (粉剂,上海延安制药厂,批号870810),去甲肾上腺素酒石酸盐, (norepinephrine bitartrate, NE, 粉剂,上海天丰制药厂,批号870307),人绒毛促性素, (chorionic gonadotropin, HCG, 注射剂,上海生物化学制药厂,批号871013)。

兔, ♀, 体重 $2.6 \pm 0.5 \text{ kg}$, 本校实验动物中心提供。

METHODS AND RESULTS

Nif, Ver, Cin对离体兔输卵管机械活动的影响及与NE的关系 成年未孕♀兔20只, iv HCG 100 IU, 24 h后处死,取出两侧输卵管,常规方法^[3]制备标本,通过自动平衡记录仪记录峡部平滑肌活动。

1 对输卵管峡部肌自发活动的影响 观察给药后单位时间内(1 min)自发收缩曲线与基线间面积的%,设给药前面积为100%。所给药物的浓度为能抑制自发活动的最低值, Nif $0.01 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, Ver $0.03 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, Cin $3 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,分别于给药5 min后,收缩面积明显减小, ($n=6, P<0.01$),并分别于药物作用30-35 min时,收缩面积减小到最低程度, Nif降至对照的30.8%, Ver为35.7%, Cin为

41.2%。

2 对 NE 所致收缩活动的影响 NE 可使输卵管峡部肌收缩。预先加入一定浓度的 Nif, Ver 或 Cin 可使 NE 的对数浓度-效应曲线压低。按量-效比式^[4], 计算出最大反应 (E_{max})。比较不同浓度的钙通道阻滞剂对给药前后 E_{max} 的影响, 差异有显著性 ($P < 0.05$), 说明 Nif, Ver, Cin 对 NE 有非竞争性拮抗作用 (Fig 1)。 pD_2 值分别为 6.86, 6.13 和 4.43, 经单因素方差分析, 3 药间差异非常显著 ($P < 0.01$)。

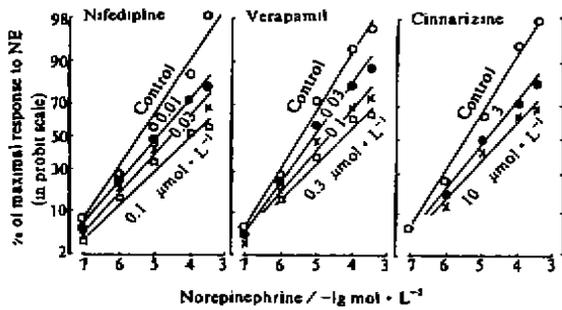


Fig 1. Effects of nifedipine, verapamil, and cinnarizine on NE-induced contraction of rabbit Fallopian tubes. $n=9$ Fallopian tubes in 5 rabbits, $\bar{x} \pm s$.

对兔卵通过输卵管转运的影响 选用与♂兔隔开饲养30 d 以上的♀兔37只, iv HCG 100 IU 以诱发排卵, 共分为6组, 于 iv HCG 后12, 24, 36 h, 分别 im (1) Nif, $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, $n=6$ 只; (2) Nif 的溶媒对照, 聚乙二醇₄₀₀ $1 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$, $n=7$ 只; (3) Ver, $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, $n=6$ 只; (4) Ver 的对照, 蒸馏水 $2 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$, $n=6$ 只; (5) Cin, $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, $n=6$ 只; (6) Cin 的溶媒对照, $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 酒石酸 $1 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$, $n=6$ 只。各组兔均于 iv HCG 后48 h 处死, 取出双侧输卵管、卵巢及子宫, 记录卵巢排卵点, 将输卵管等分为6段, 子宫等分为2段^[5]。冲卵后 XTB-C 型连续变倍体视显微镜下检查卵子数。

结果发现, Nif 组和 Ver 组的卵子分布与相应的对照组比较, 经秩和检验, 相差显著 ($P < 0.05$)。Cin 组卵子分布与对照组相比, 差异不显著 ($P > 0.05$) (Fig 2)。

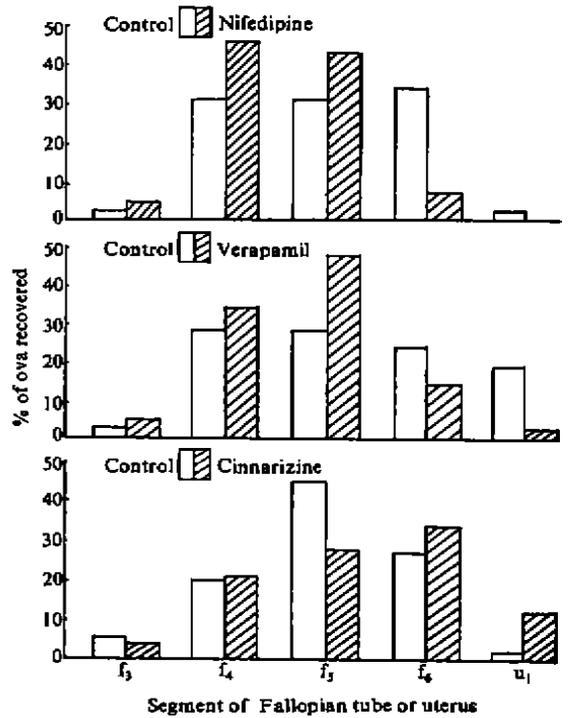


Fig 2. Effects of nifedipine ($2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, $n=6$ rabbits, $P < 0.05$), verapamil ($3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, $n=6$ rabbits, $P < 0.05$), and cinnarizine ($2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, $n=6$ rabbits, $P > 0.05$) on the distribution of ova in segments of Fallopian tube (f_3-f_6) or uterus (u_1).

Nif 对兔输卵管壶腹部纤毛超微结构及活动的影响 成年未孕♀兔15只, iv HCG 100 IU 后分为3组, 各组均为5只, 并于此后12, 24, 36 h, 分别 im (1) 低剂量组, Nif $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, (2) 高剂量组, Nif $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, (3) 对照组, 聚乙二醇₄₀₀ $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 各兔均于 iv HCG 后48 h 处死。

自每侧壶腹部切取 $1 \text{ mm} \times 1 \text{ mm} \times 3 \text{ mm}$ 的组织块2-3块, 常规方法制备超薄切片, 染色后 Hitachi-600 型电镜观察。对照组及两给药组均可见到完整的纤毛膜及“9+2”微管结构

(Fig 3A, B, C, Plate 3, 4), 说明本实验条件下对纤毛结构无明显影响. 对照组纤毛摆动方向一致, 低剂量组的亦基本一致, 而高剂量组则纤毛摆动方向相当紊乱 (Fig 3D, E, F, Plate 3, 4). 提示 Nif $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 可使纤毛的摆动运动发生改变.

对照组线粒体双层膜结构及嵴清晰, 基质密度中等, 低剂量组线粒体形态与对照组相比, 无明显改变, 而高剂量组线粒体肿胀, 嵴变短, 减少, 基质密度降低 (Fig 3G, H, I, Plate 3, 4). 提示 Nif $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 可影响线粒体形态.

DISCUSSION

本实验表明 Nif, Ver 及 Cin 均可非竞争性的拮抗 NE 对输卵管平滑肌的兴奋作用, 影响受体操纵性钙通道, 抑制细胞兴奋时 Ca^{2+} 流入细胞内, 减弱了平滑肌的张力和卵子运行的推动力. Nif 和 Ver 都明显延缓兔卵在输卵管内的运行. Nif 的作用更强, Cin 无此作用. 纤毛的结构完整是纤毛活动的物质基础^[6], 本实验结果证实, Nif 不破坏纤毛的结构. Nif $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 可影响线粒体的结构, 可能与 Nif 抑制 Ca^{2+} 跨膜内流有关. 由于线粒体结构和嵴的完整, 是氧化磷酸化反应不可缺少的条件, 因此推测, Nif $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 可进一步影响能量代

谢过程. 根据 Afzelius^[7] 的观点, 平行于两中央微管划一直线, 纤毛摆动的方向与此线成直角. 实验发现大剂量 Nif 组纤毛摆动方向紊乱, 提示增大 Nif 用量还可能通过影响动力蛋白臂 ATP 酶活性和线粒体结构及能量代谢过程, 导致纤毛摆动不协调, 从而影响输卵管的功

REFERENCES

- 1 Shu HD, Wang YL, Shu NC. Effects of nifedipine on oviduct motility and ovum transport in rabbits. *Acta Pharm Sin* 1986; 21 : 740-3.
- 2 Forman A, Andersson K.-E, Ulmsten U. Effects of calcium and nifedipine on noradrenaline- and PGF-2 α -induced activity of the ampullary-isthmus junction of the human oviduct *in vitro*. *J Reprod Fert* 1983; 67 : 343-9.
- 3 Yang LZ, Hsieh CM. Studies on spontaneous contractility of oviductal isthmus of rabbits in different hormonal states *in vitro*. *Reprod Contracep* 1982; 2 (3) : 32-6.
- 4 Jin ZJ, Yu AY. Comparison between Scatchard and dose/response ratio equations. *Acta Pharmacol Sin* 1983; 4 : 73-6.
- 5 Greenwald GS. A study of the transport of ova through the rabbit oviduct. *Fertil Steril* 1961; 12 : 80-95.
- 6 Afzelius BA, Eliasson R. Flagellar mutants in man; on the heterogeneity of the immotile-cilia syndrome. *J Ultrastruct Res* 1979; 69 : 43-52.
- 7 Afzelius BA. Ultrastructural basis for ciliary motility. *Eur J Respir Dis* 1983; 64 Supp 128 : 280-6.

452-454

(20)

芒果甙对 II 型单纯疱疹病毒体外复制的抑制作用

R 965.2

朱雪梅, 宋家兴, 黄宗之, 吴移谋, 余敏君 (湖南省衡阳医学院微生物教研室, 衡阳 421001, 中国)

Antiviral activity of mangiferin against herpes simplex virus type 2 *in vitro*

WU Yi-Mou, YU Ming-Jun (Department of Microbiology, Hengyang Medical College, Hengyang 421001, China)

ZHU Xue-Mei, SONG Jia-Xing, HUANG Zong-Zhi.

ABSTRACT The effect of mangiferin, a tetrahydroxy pyrrolidone saponin extracted from the leaves of mango

Received 1992-01-18

Accepted 1992-11-09