

三七中人参二醇甙对细胞内钙和外钙的影响<sup>1</sup>但汉雄<sup>2</sup>, 张宝恒, 谢世荣<sup>3</sup>, 姚建安, 贾健宁<sup>4</sup>

(北京医科大学基础医学院药理教研室, 北京100083, 中国)

Effects of panaxadiol saponins isolated from *Panax notoginseng* on intracellular and extracellular calcium<sup>1</sup>DAN Han-Xiong<sup>2</sup>, ZHANG Bao-Heng, XIE Shi-Rong<sup>3</sup>, YAO Jian-An, JIA Jian-Ning<sup>4</sup> (Department of Pharmacology, School of Basic Medical Sciences, Beijing Medical University, Beijing 100083, China)**ABSTRACT** Panaxadiol saponins (PDS) contain saponins *Panax notoginseng* B<sub>1</sub> and E.

The spontaneous beating induced by isoproterenol in isolated rat right atria and the increase of contractile force induced by Ca<sup>2+</sup> in isolated guinea pig colon were inhibited by PDS 75 and 150 μg·ml<sup>-1</sup>, respectively and perhexiline 6.25 and 12.5 μmol·L<sup>-1</sup>, respectively. It suggested that PDS could block the potential-dependent and receptor-operated calcium channel in smooth muscle.

PDS 150 μg·ml<sup>-1</sup> and perhexiline 6.25 μmol·L<sup>-1</sup> depressed the contractile force induced by norepinephrine and Ca<sup>2+</sup> in isolated rat aortic strips in Ca<sup>2+</sup>-free Krebs' solution. It suggested that PDS and perhexiline not only inhibited the release of intracellular Ca<sup>2+</sup> but also blocked the inflow of extracellular Ca<sup>2+</sup>.

**KEY WORDS** panaxadiol; ginseng; saponins; perhexiline; heart atrium; colon; thoracic aorta; calcium**摘要** 人参二醇甙(PDS)抑制大鼠离体右心房由异丙肾上腺素诱发的心率加快, 抑制主动脉弓螺旋条由高

Received 1989-11-24

Accepted 1993-04-30

<sup>1</sup> Project supported by the National Natural Science Foundation of China, No 3880739.<sup>2</sup> Department of Pharmacology, Xianning Branch of Hubei Medical College, Xianning 437100, China. Now in Department of Pharmacology, School of Basic Medical Sciences, Beijing Medical University, Beijing 100083, China.<sup>3</sup> Department of Pharmacology, Dalian Medical College, Dalian University, Dalian 116012, China.<sup>4</sup> Department of Pharmacology, Guangxi College of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530001, China.

K<sup>+</sup>去极化和去甲肾上腺素(NE)诱发的张力增加和抑制豚鼠离体结肠在高K<sup>+</sup>无Ca<sup>2+</sup>液中累加Ca<sup>2+</sup>诱发的张力增加作用。PDS与哌克昔林都有Ca<sup>2+</sup>拮抗作用。在无Ca<sup>2+</sup>液中, 都能抑制由NE诱发的内Ca<sup>2+</sup>释放和外Ca<sup>2+</sup>内流引起大鼠主动脉螺旋条张力增加的作用。

**关键词** 人参二醇; 人参; 皂甙; 哌克昔林; 心房; 结肠; 胸主动脉; 钙

人参二醇甙(panaxadiol saponins, PDS)是天津药物研究所植化室自五加科植物三七 *Panax notoginseng* (Burk) F H Chen 根中提取的成份。经中国医学科学院药物研究所分析, 含人参皂甙B<sub>1</sub>和E两种单体成分。三七总甙<sup>[1]</sup>及三七根中提取的三醇甙<sup>[2]</sup>都有抗心律失常作用。三七总甙1 mg·ml<sup>-1</sup>降低异丙肾上腺素诱发心率加快的幅度, 20 min后其峰值下降30%, 提高Ca<sup>2+</sup>可逆转此作用, 表明三七总甙对慢钙通道有阻滞作用<sup>[3]</sup>。此作用是否与其所含的二醇甙有关? 为此, 本文进行了PDS对Iso诱发离体大鼠右心房频率的影响, 以及PDS对豚鼠和大鼠离体平滑肌收缩张力的影响, 以阐明其对Ca<sup>2+</sup>作用的性质。

**MATERIALS**

大鼠56只, 体重203±s 21 g。豚鼠33只350±15 g, ♂ ♀兼用。均由我校实验动物部提供。

PDS黄色粉末, 水溶, 纯度98%以上, 由天津药物研究所植化室提供。哌克昔林(perhexiline, Per)由北京大学化学系提供。异丙肾上腺素(isoproterenol, Iso), 去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)均为北京制药厂产品。

**METHODS AND RESULTS**对离体大鼠右心房频率的影响<sup>[4]</sup> 将大鼠

击头处死, 分离右心房, 勿使窦房结受损, 放入盛有 Krebs-Henseleit (K-H) 液的浴管中, 心房的一端与张力换能器相连, 另一端与 L 形玻璃棒相连, pH 7.4, 温度  $30 \pm 0.1^\circ\text{C}$ , 通以  $95\% \text{O}_2 + 5\% \text{CO}_2$ , 静息张力 1 g. 待平衡 1 h, 右心房自发频率稳定后进行实验. 对照组累加 Iso, 每间隔 3 min 加 1 次, 记录右心房自发频率的峰值, 直到最大值后再加 Iso, 频率反而减少为止, 作出对照组量-效曲线. 另两组分别给 PDS 和钙拮抗剂 Per, 10 min 后同样测定 Iso 量-效曲线. 结果 PDS 和 Per 相似, 两者都能减弱 Iso 加快心率的作用, 并降低最大反应 (Fig 1).

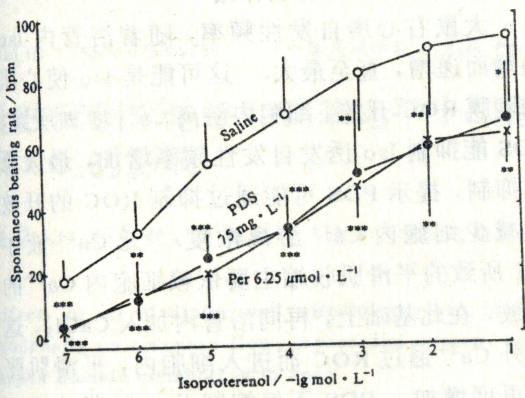


Fig 1. Effect of panaxadiol saponins (PDS) on spontaneously beating rate of isolated rat right heart atria under isoproterenol.  $n=7, \bar{x} \pm s$ . \*  $P > 0.05$ , \*\*  $P < 0.05$ , \*\*\*  $P < 0.01$  vs Saline.

对豚鼠和大鼠离体平滑肌收缩张力的影响

1 对豚鼠结肠高  $\text{K}^+$  去极化累加  $\text{Ca}^{2+}$  诱发张力的变化<sup>[6]</sup> 豚鼠击头处死, 制成结肠标本, 静息张力保持在 2 g, 其它条件同上. 放在 Lock-Ringer 无  $\text{Ca}^{2+}$  液中平衡 30 min, 然后用高  $\text{K}^+$  ( $154 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 无  $\text{Ca}^{2+}$  液冲洗 3 次, 平衡 15 min. 按等比级数累加法加  $\text{CaCl}_2$ , 测定对照组结肠收缩张力的累加量-效曲线. 另取标本分别加 PDS 与 Per 10 min 后, 同样加  $\text{CaCl}_2$ . 结果表明 PDS 与 Per 均显著降低结肠

的收缩张力, 最大张力变化分别为对照的  $58 \pm 24\%$  和  $77 \pm 20\%$  (Fig 2).

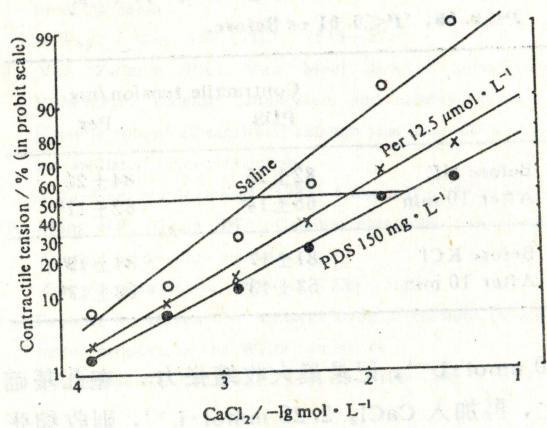


Fig 2. Effect of PDS on contraction of  $\text{K}^+$ -depolarized isolated guinea pig colon.  $n=11, \bar{x} \pm s$ .

2 对大鼠主动脉弓螺旋条由高  $\text{K}^+$  去极化和 NE 诱发收缩张力的影响<sup>[6]</sup> 分离大鼠主动脉弓, 剪成螺旋条, 放置 20 ml Krebs' 液中平衡 1 h. 然后向浴管内加入  $\text{KCl} 60 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  或  $\text{NE} 30 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 引起主动脉螺旋条收缩, 记录最大张力变化, 以此作为对照, 然后用 Krebs' 液冲洗 3 次, 继续平衡 1 h, 向浴管中加入  $\text{PDS} 150 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$  或  $\text{Per} 6.25 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 加药后 10 min 再加等量的  $\text{KCl}$  或  $\text{NE}$  引起主动脉螺旋条收缩张力明显降低. 给  $\text{PDS} 150 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$  组, 给药前由  $\text{KCl}$  诱发的收缩张力为  $81 \pm 17 \text{ mg}$ , 给药后降为  $53 \pm 13 \text{ mg}$ . 由  $\text{NE}$  诱发的收缩张力给药前为  $82 \pm 15 \text{ mg}$ , 给药后降为  $65 \pm 14 \text{ mg}$ . 给  $\text{Per} 6.25 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  组, 给药前由  $\text{KCl}$  诱发的收缩张力为  $84 \pm 19 \text{ mg}$ , 给药后降为  $58 \pm 17 \text{ mg}$ . 由  $\text{NE}$  诱发的收缩张力给药前为  $84 \pm 20 \text{ mg}$ , 给药后降为  $62 \pm 17 \text{ mg}$  (Tab 1).

对 NE 和  $\text{CaCl}_2$  在无  $\text{Ca}^{2+}$  Krebs' 液中对大鼠主动脉螺旋条收缩张力的影响 将大鼠主动脉螺旋条在 Krebs' 液中平衡 1 h, 然后用无  $\text{Ca}^{2+}$  Krebs' 液冲洗, 并平衡 35 min. 加入  $\text{NE}$

**Tab 1. Effects of panaxadiol saponins (PDS) 150  $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  and perhexiline (Per) 6.25  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  on contraction of rat aorta strips induced by KCl 60  $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$  and NE 30  $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ .  $n=7$ ,  $\bar{x}\pm s$ .  
<sup>b</sup> $P<0.05$ , <sup>c</sup> $P<0.01$  vs Before.**

	Contractile tension/mg	
	PDS	Per
Before NE	82 $\pm$ 15	84 $\pm$ 20
After 10 min	65 $\pm$ 14 <sup>b</sup>	62 $\pm$ 17 <sup>b</sup>
Before KCl	81 $\pm$ 17	84 $\pm$ 19
After 10 min	53 $\pm$ 13 <sup>c</sup>	58 $\pm$ 17 <sup>c</sup>

30  $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 记录最大收缩张力. 在此基础上, 再加入  $\text{CaCl}_2$  2.25  $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 则收缩张力再次升高, 其上升张力分别作为给药前对照值. 用无  $\text{Ca}^{2+}$  液冲洗后平衡 20 min, 加入 PDS 或 Per 平衡 20 min 后, 再重加入同样剂量的 NE 和  $\text{CaCl}_2$ , 其收缩张力比给药前明显降低. 在给 PDS 150  $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ , PDS 300  $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  及 Per 12.5  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  前由 NE 诱发的收缩张力分别为 38 $\pm$ 10, 38 $\pm$ 7 及 36 $\pm$ 8 mg, 给药后则分别降为 25 $\pm$ 8, 17 $\pm$ 8 及 15 $\pm$ 5 mg. 而由  $\text{CaCl}_2$  2.25  $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$  诱发的收缩张力, 给药前分别为 64 $\pm$ 16, 64 $\pm$ 8 及 68 $\pm$ 8 mg, 给药后则分别降为 61 $\pm$ 4, 41 $\pm$ 13 及 43 $\pm$ 11 mg (Tab 2).

**Tab 2. Effects of PDS on contraction of rat aorta strips induced by NE 30  $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$  and  $\text{CaCl}_2$  2.25  $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$  in high  $\text{K}^+$  60  $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ , calcium-free Krebs' solution.  $n=7$ ,  $\bar{x}\pm s$ . <sup>a</sup> $P>0.05$ , <sup>c</sup> $P<0.01$  vs Before.**

		Tension development/mg		
		PDS	PDS	Per
		150	300 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$	12.5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$
NE	Before	38 $\pm$ 10	38 $\pm$ 7	36 $\pm$ 8
	After	25 $\pm$ 8 <sup>c</sup>	17 $\pm$ 8 <sup>c</sup>	15 $\pm$ 5 <sup>c</sup>
$\text{CaCl}_2$	Before	64 $\pm$ 16	64 $\pm$ 8	68 $\pm$ 8
	After	61 $\pm$ 4 <sup>a</sup>	41 $\pm$ 13 <sup>c</sup>	43 $\pm$ 11 <sup>c</sup>

## DISCUSSION

豚鼠结肠在高  $\text{K}^+$  无  $\text{Ca}^{2+}$  液中, 高  $\text{K}^+$  使结肠平滑肌膜去极化, 开放 PDC, 但因营养液中无  $\text{Ca}^{2+}$ , 故无  $\text{Ca}^{2+}$  进入细胞内, 不能引起平滑肌收缩张力增加, 由于累加  $\text{CaCl}_2$  随着细胞外液  $\text{Ca}^{2+}$  浓度增加而进入细胞内游离  $\text{Ca}^{2+}$  浓度也增加, 因而平滑肌收缩张力增强, 直至最高强度. 给 PDS 或钙通道非选择性拮抗剂 Per 后<sup>[11]</sup>, 抑制平滑肌的收缩张力, 最大反应抑制, 同样, 也能抑制大鼠主动脉螺旋条在含  $\text{Ca}^{2+}$  营养液中, 由高  $\text{K}^+$  去极化诱发平滑肌收缩张力的增加. 表明 PDS 对经 PDC 内流  $\text{Ca}^{2+}$  所致的收缩有抑制作用.

大鼠右心房自发性频率, 随着浴管内 Iso 递增而递增, 直至最大. 这可能是 Iso 使心肌细胞膜 ROC 开放, 细胞内游离  $\text{Ca}^{2+}$  增加所致. PDS 能抑制 Iso 诱发自发性频率增加, 最大反应抑制, 提示 PDS 可能通过抑制 ROC 的开放而减少细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  游离浓度. 无  $\text{Ca}^{2+}$  液中 NE 所致的平滑肌收缩主要依赖细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  的释放, 在此基础上, 再向浴管内加入  $\text{CaCl}_2$ , 这时外  $\text{Ca}^{2+}$  通过 ROC 而进入细胞内, 平滑肌张力再度增加. PDS 不仅抑制无  $\text{Ca}^{2+}$  营养液中高浓度 NE 诱发的大鼠主动脉螺旋条的收缩, 证实其能抑制细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  的释放, 而且, PDS 也抑制外  $\text{Ca}^{2+}$  经 ROC 进入细胞内所致平滑肌的再度收缩. 提示 PDS 能非选择性地抑制各种来源的激动  $\text{Ca}^{2+}$  所致的平滑肌的收缩, 通过抑制胞外  $\text{Ca}^{2+}$  内流和胞内  $\text{Ca}^{2+}$  释放来防止细胞内钙过度负荷<sup>[9,10]</sup>, 具有非选择性钙通道阻滞作用<sup>[11]</sup>.

## REFERENCES

- Zhang BH. Advances in the pharmacological studies on *Panax notoginseng*. *Chin Trad Herb Drugs* 1984; 15 : 514-8.
- Li XJ, Zhang BH. Studies on the antiarrhythmia effects of panaxatriol saponins (PTS) isolated from *Panax noto-*

- ginseng*. *Acta Pharm Sin* 1988; 23 : 168-73.
- 3 Xiong ZG, Chen JX, Sun JJ. Effects of *Panax notoginseng* saponins on cardiac action potentials and slow inward current. *Acta Pharmacol Sin* 1989; 10 : 122-5.
  - 4 Lillie C, Kobinger W. Actions of alinidine and AQ-A 39 on rate and contractility of guinea pig atria during  $\beta$ -adrenoceptor stimulation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1983; 5 : 1048-51.
  - 5 Cui LH, Zhang BH. The antiarrhythmic effects and mechanisms of sophoridine. *Chin J Pharmacol Toxicol* 1986; 1 : 3-10.
  - 6 Yao JA, Zhang BH. Anti-arrhythmic mechanisms of sophoramine. *Acta Pharmacol Sin* 1989; 10 : 315-9.
  - 7 Van Meel JCA, De Jonge A, Kalkman HO, Wiffert B, Timmermans PBMWM, Van Zwieten PA. Vascular smooth muscle contraction initiated by postsynaptic  $\alpha_2$ -adrenoceptor activation is induced by an influx of extracellular calcium. *Eur J Pharmacol* 1981; 69 : 205-8.
  - 8 Braunwald E. Mechanism of action of calcium-channel-blocking agents. *N Engl J Med* 1982; 307 : 1618-27.
  - 9 Van Zwieten PA, Van Meel JCA, Timmermans PBMWM. Calcium antagonists and  $\alpha_2$ -adrenoceptors: possible role of extracellular calcium ions in  $\alpha_2$ -adrenoceptor-mediated vasoconstriction. *J Cardiovasc Pharmacol* 1982; 4 Suppl 3 : S273-9.
  - 10 Meng HP, Zhang BH. Calcium antagonistic action of *N*-ethyl perhexiline maleate. *Acta Pharmacol Sin* 1986; 7 : 239-43.
  - 11 Paoletti R, Govoni S. Classification of calcium antagonists: proposal of the WHO committee. *Pharmacol Res Commun* 1987; 19 : 195-208.

## 比较间硝苯地平 and 硝苯地平十二指肠给药对犬冠状动脉血流量、心肌 O<sub>2</sub> 和 CO<sub>2</sub> 的影响<sup>1</sup>

饶曼人, 刘秦越, 贾胜兰<sup>2</sup> (南京医学院心血管药理研究室, 南京210029, 中国)

Effects of *m*-nifedipine and nifedipine given intraduodenally on coronary flow, myocardial oxygen, and carbon dioxide metabolism in dogs<sup>1</sup>

RAO Man-Ren, LIU Qin-Yue, JIA Sheng-Lan  
(Department of Cardiovascular Pharmacology, Nanjing Medical college, Nanjing 210029, China)

**ABSTRACT** In anesthetized dogs intraduodenal administration of *m*-nifedipine (*m*-Nif) 0.4 mg·kg<sup>-1</sup>, coronary flow increased from 708±72 to 880±150 ml·min<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup> (+24%) at 5 min, to 1976±350 ml·min<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup> (+179%) at 30 min, and to 998±250 ml·min<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup> (+41%) at 4 h. At the dose of nifedipine (Nif), coronary flow increased from 778±91 to 1080±90 ml·min<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup> (+39%) at 3 min

and to 1836±280 ml·min<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup> (+136%) at 90 min. *m*-Nif was more 43% potent than Nif and the duration of action of *m*-Nif was longer. *m*-Nif reduced heart rate by -39%, while Nif reduced only -11%. *m*-Nif increased coronary sinus O<sub>2</sub> content and reduced MVO<sub>2</sub>, and no difference was seen between these 2 drugs. However, the rate of CO<sub>2</sub> production with *m*-Nif was reduced to a greater degree than that of Nif. The results indicated that *m*-Nif was more beneficial in alleviating myocardial ischemia than that of Nif.

**KEY WORDS** *m*-nifedipine; nifedipine; coronary circulation; heart rate; oxygen consumption

**摘要** 开胸麻醉犬十二指肠给药, *m*-Nif 0.4 mg·kg<sup>-1</sup> 增加冠脉流量+179%, 较 Nif +135% 强而持久, (给药 20 min,  $P < 0.01$ ). *m*-Nif 减慢心率 -39%, 强于 Nif -11% ( $P < 0.001$ ). *m*-Nif 减少冠状窦 CO<sub>2</sub> 含量 -25%, 较 Nif -2.6% 强 ( $P < 0.001$ ). 二药对动脉压、MVO<sub>2</sub>, O<sub>2</sub> 摄取率影响无组间差异. 提示 *m*-Nif 对心肌缺血的供血与缺血敏感指标 CO<sub>2</sub> 产生均优于 Nif.

Received 1990-12-07

Accepted 1993-04-16

<sup>1</sup> Presented at the XIth International Congress of Pharmacology 1990 Jul 1-6, Amsterdam, The Netherlands. Project supported by the National Natural Science Foundation of China, No 8530395.

<sup>2</sup> Nanjing Pharmaceutical Factory, Nanjing 210009, China.