

## 左旋四氢巴马汀对离体兔动脉条的作用

孙 峰、李德兴 (南京医学院药理教研室, 南京 210005)

**提要** *l*-四氢巴马汀 (THP) 和 Ver 对 KCl, CaCl<sub>2</sub>, NE 和 15-MPGF 所致兔动脉条收缩呈非竞争性拮抗作用, THP 的作用弱于 Ver。两药明显抑制 NE 依内 Ca<sup>2+</sup> 性收缩, 高浓度时对 NE 依外 Ca<sup>2+</sup> 性收缩才有较弱抑制作用。提示 THP 与 Ver 相似, 主要抑制细胞膜上 POC。THP 和 Ver 对肾动脉条和肠系膜上动脉条的松弛作用强于主动脉条。表明 THP 对兔动脉条亦可能具有 Ca<sup>2+</sup> 拮抗作用。

**关键词** 四氢巴马汀; 维拉帕米; 钙通道阻滞剂; 药物剂量-效应关系; 胸主动脉; 肾动脉; 肠系膜上动脉

左旋四氢巴马汀 (*l*-tetrahydropalmatine, THP) 除具有镇静、安定、镇痛和降压作用外, 近来证明还具有抗心律失常、抑制心肌收缩力等心血管作用<sup>(1-3)</sup>。本文观察 THP 对离体兔胸主动脉条、肾动脉条及肠系膜上动脉条的作用, 并与钙通道阻滞剂维拉帕米 (verapamil, Ver) 比较, 分析其作用机理。

### Methods and results

兔 80 只, 体重  $2.4 \pm SD 0.4$  kg, ♀♂ 兼用。取动脉制备成  $2 \times 20$  mm 螺旋条, 悬吊于盛有 20 ml Krebs-Henseleit (KH) 液 (pH 7.2-7.4,  $37.5 \pm 0.5^\circ\text{C}$ , 持续通 95% O<sub>2</sub> + 5% CO<sub>2</sub>) 的离体器官浴槽里, 静息负荷主动脉条 2 g, 肾动脉条和肠系膜上动脉条 1 g。平衡 2 h, 每 20 min 换液 1 次。肌条收缩通过张力换能器记录于 XWT-204 型台式自动平衡记录仪。

THP (湛江制药厂生产) 用 10% 磷酸溶解后加蒸馏水配成 1% 溶液备用。

**对 KCl 所致主动脉条收缩反应的影响** 用累积浓度法<sup>(4)</sup> 制作 KCl 剂量-效应曲线<sup>(5)</sup>, 比较给 THP 或 Ver 前后的 KCl 量-效反应。根据曲线移动情况, 判断所给药物的性质, 计算 pD<sub>2</sub> 或 pA<sub>2</sub><sup>(4)</sup>。THP 和 Ver 均非竞争性拮抗 KCl 收缩肌条的作用, 引起 KCl 剂量-效应曲

线右移,且最大反应降低(Fig 1)。THP 和 Ver 的  $pD'_2$  分别为 3.4 和 4.8。

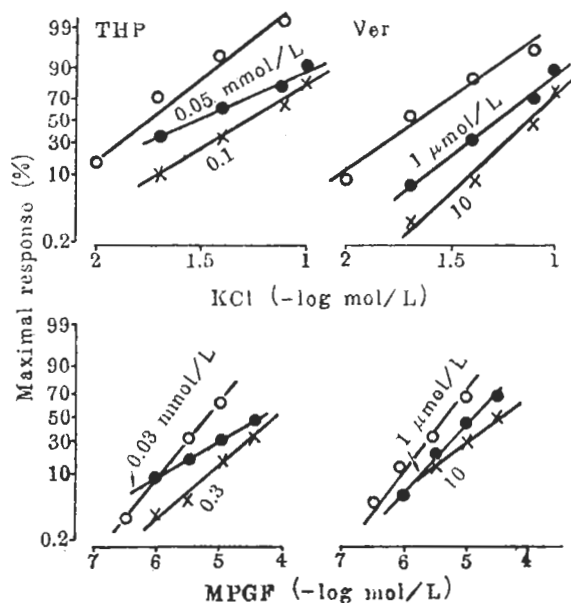


Fig 1. Effects of 1-tetrahydropalmatine (THP) and verapamil (Ver) on KCl-induced contraction of rabbit aortic strips and 15-methyl prostaglandin  $F_{2\alpha}$  (MPGF)-induced contraction of rabbit superior mesenteric arterial strips. (○) Control,  $n = 5-6$ ,  $\bar{x} \pm SD$ .

**对 15-甲基前列腺素  $F_{2\alpha}$  (MPGF) 所致肠系膜上动脉条收缩反应的影响** THP 和 Ver 均非竞争性拮抗 15-甲基前列腺素  $F_{2\alpha}$  收缩肌条的作用,使其剂量-效应曲线右移,且最大反应降低(Fig 1)。THP 和 Ver 的  $pD'_2$  分别为 4.0 和 5.3。

**对  $CaCl_2$  所致动脉条收缩反应的影响** 将主动脉条、肾动脉条和肠系膜上动脉条置于无  $Ca^{2+}$  KH 液中平衡 2 h, 换无  $Ca^{2+}$  高  $K^+$  (KCl 40 mmol/L) KH 液使肌条去极化, 15 min 后加入累积浓度  $CaCl_2$ , 比较给 THP 或 Ver 前后的  $CaCl_2$  量-效反应。在 3 种肌条, THP 和 Ver 均非竞争性拮抗  $CaCl_2$  收缩各肌条的作用, 引起  $CaCl_2$  剂量-效应曲线右移, 且最大反应降低(Fig 2)。在主动脉条、肾动脉条和肠系膜上动脉条, THP 的  $pD'_2$  分别为 4.2, 4.3, 4.4; Ver 的  $pD'_2$  分别为 6.1, 6.6, 7.2。

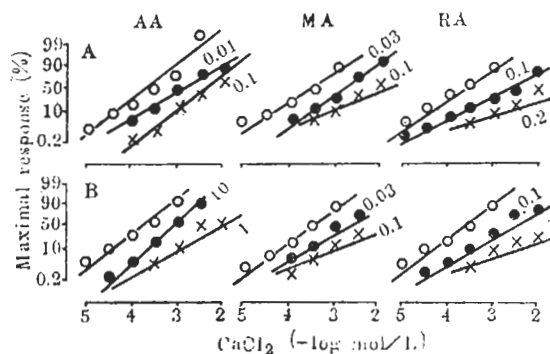


Fig 2. Effects of THP (A, mmol/L) and Ver (B,  $\mu$ mol/L) on  $CaCl_2$ -induced contraction of rabbit aortic (AA), superior mesenteric (MA) and renal (RA) arterial strips. (○) Control,  $n = 5-7$ ,  $\bar{x} \pm SD$ .

**对 NE 所致动脉条收缩反应的影响** 制作去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)累积剂量-效应曲线, 酚妥拉明竞争性拮抗 NE 收缩主动脉条的作用, 引起 NE 剂量-效应曲线平行右移, 最大反应不降低(Fig 3)。 $pA_2$  为 8.8。

在主动脉条、肾动脉条和肠系膜上动脉条, THP 和 Ver 均非竞争性拮抗 NE 收缩各肌条的作用, 引起 NE 剂量-效应曲线右移, 且最大反应降低(Fig 4)。THP 的  $pD'_2$  分别为 3.1, 3.6 和 3.6, Ver 的  $pD'_2$  分别为 3.4, 4.5 和 4.5。

**对 NE 引起的主动脉条两种收缩成份的影响** 主动脉条于正常 KH 液中平衡 2 h, 加入 NE 0.6  $\mu$ mol/L, 待肌条收缩达峰值时, 用无  $Ca^{2+}$  KH 液冲洗, 以此液浸泡 20 min, 加入上述浓度 NE, 出现快而短暂的收缩反应, 为 NE 促使细胞内  $Ca^{2+}$  释放所致(依内  $Ca^{2+}$  性收缩), 再按正常 KH 液中含量比例, 加入  $CaCl_2$  (2.5 mmol/L), 继而出现慢而持久的收缩, 为 NE 引起细胞外  $Ca^{2+}$  进入细胞内所致(依外  $Ca^{2+}$  性收缩)<sup>(6)</sup>。NE 的依内  $Ca^{2+}$  性收缩反应, 在给 THP 10  $\mu$ mol/L 前后分别为  $82 \pm 9$  和  $48 \pm 11\%$ , 给 THP 0.1 mmol/L 前后为  $92 \pm 9$  和  $12 \pm 6\%$ , 给 Ver 1  $\mu$ mol/L 前后为  $58 \pm 10$  和  $42 \pm 15\%$ , 给 Ver 10  $\mu$ mol/L 前后为  $50 \pm 11$  和  $17 \pm 5\%$ 。NE 的依外  $Ca^{2+}$  性收缩反应, 在给

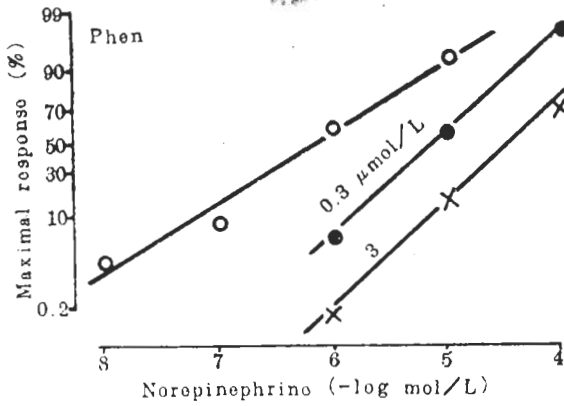


Fig 3. Effects of phentolamine (Phen) on norepinephrine (NE)-induced contraction of rabbit aortic strips. (○) Control,  $n=6$ ,  $\bar{x} \pm SD$ .

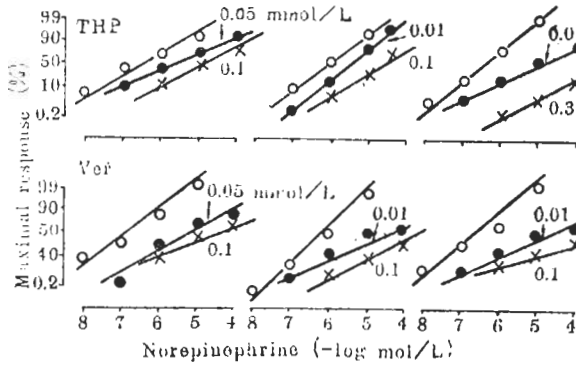


Fig 4. Effects of THP and Ver on NE-induced contraction of rabbit AA, MA and RA arterial strips. (○) Control,  $n=5-7$ ,  $\bar{x} \pm SD$ .

THP  $10 \mu\text{mol/L}$  前后分别为  $18 \pm 8$  和  $28 \pm 9\%$ , 给 THP  $0.1 \text{ mmol/L}$  前后为  $14 \pm 5$  和  $4 \pm 3\%$ , 给 Ver  $1 \mu\text{mol/L}$  前后为  $40 \pm 13$  和  $33 \pm 20\%$ , 给 Ver  $10 \mu\text{mol/L}$  前后为  $54 \pm 9$  和  $24 \pm 14\%$  ( $n$  均为 6)。结果显示 THP  $0.1 \text{ mmol/L}$  和 Ver  $10 \mu\text{mol/L}$  对 NE 的两种收缩成份均有抑制作用(给药后与给药前的收缩反应相差非常显著), THP  $10 \mu\text{mol/L}$  和 Ver  $1 \mu\text{mol/L}$  仅抑制 NE 的依内  $\text{Ca}^{2+}$  性收缩反应, 而对依外  $\text{Ca}^{2+}$  性收缩反应无明显影响。

### Discussion

本实验观察到 THP 和 Ver 对 KCl,  $\text{CaCl}_2$  引起的动脉条收缩呈非竞争性拮抗作用。表明

THP 与 Ver 相似, 对电压控制性  $\text{Ca}^{2+}$  通道 (POC) 有明显抑制作用。THP 和 Ver 对 NE 引起的动脉条收缩均呈非竞争性拮抗作用, 对 NE 的依内  $\text{Ca}^{2+}$  性收缩均有明显抑制作用, 对 NE 的依外  $\text{Ca}^{2+}$  性收缩仅在高浓度时才有较弱抑制作用, 提示 THP 与 Ver 相似, 对 NE 的拮抗作用主要是通过抑制细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  释放来实现, 而对受体控制性  $\text{Ca}^{2+}$  通道 (ROC) 抑制作用较弱。与酚妥拉明不同, THP 对动脉条的松弛作用与  $\alpha$  肾上腺素受体无明显关系。前列腺素  $\text{F}_{2\alpha}$  引起血管收缩完全由细胞外  $\text{Ca}^{2+}$  内流所致, 且机理可能与 NE 不同<sup>(7)</sup>。实验结果显示 THP 和 Ver 对作用类似于但强于前列腺素  $\text{F}_{2\alpha}$  的 15-甲基前列腺素  $\text{F}_{2\alpha}$  所致肠系膜上动脉条收缩呈非竞争性拮抗作用, 提示两药对 15-甲基前列腺素  $\text{F}_{2\alpha}$  所致细胞外  $\text{Ca}^{2+}$  内流也有抑制作用。在各种动脉条, THP 拮抗 KCl,  $\text{CaCl}_2$ , NE 和 15-甲基前列腺素  $\text{F}_{2\alpha}$  的  $\text{pD}'_2$  均小于 Ver, 表明 THP 的作用弱于 Ver。

本实验比较了 THP 和 Ver 对  $\text{CaCl}_2$ , NE 引起的主动脉条、肾动脉条和肠系膜上动脉条收缩的抑制作用, 结果表明两药对肾动脉条和肠系膜上动脉条的松弛作用强于主动脉条, 具有血管选择性。可能是由于肾动脉和肠系膜上动脉平滑肌细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  贮备较少, 对胞外  $\text{Ca}^{2+}$  依赖性较大的缘故<sup>(8,9)</sup>。

THP 和 dl-四氢巴马汀抗心律失常及抑制心肌收缩力的作用可能与拮抗  $\text{Ca}^{2+}$  有关<sup>(2,3)</sup>。本文结果表明, THP 对兔动脉条的松弛作用与 Ver 相似, 提示该药可能具有  $\text{Ca}^{2+}$  拮抗作用。

### References

- 1 Wang Y, Li DX. Anti-arrhythmic action of l-tetrahydropalmatine. *Acta Pharmacol Sin* 1987; 8: 337
- 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 Zhao DK, Zhao GS, Qiu PL. Effects of dl-tetrahydropalmatine on contractions of rabbit aortic strips. *Acta Pharmacol Sin* 1988; 9: 153
- 4 van Rossum JM. Cumulative dose-response

- curves. *Arch Int Pharmacodyn* 1963; 143 : 299
- 5 Hof RP, Vuorela HJ. Assessing calcium antagonism on vascular smooth muscle: a comparison of three methods. *J Pharmacol Methods* 1983; 9 : 41
- 6 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
- 7 Godfraind T, Miller RC. Actions of prostaglandin  $F_{2\alpha}$  and noradrenaline on calcium exchange and contraction in rat mesenteric arteries and their sensitivity to calcium entry blockers. *Br J Pharmacol* 1982; 75 : 229
- 8 Cauvin C, Lukeman S, Cameron J, et al. Theoretical bases for vascular selectivity of  $Ca^{2+}$  antagonists. *J Cardiovasc Pharmacol* 1984; 6 : S630
- 9 Cauvin C, van Breemen C. Different  $Ca^{2+}$  channels along the arterial tree. *Ibid* 1985; 7 (Suppl 4) : S4

*Acta Pharmacologica Sinica* 1989 Jan, 10 (1) : 30-33

## Effects of *l*-tetrahydropalmatine on isolated rabbit arterial strips

SUN Feng, LI De-Xing

(Department of Pharmacology, Nanjing Medical College, Nanjing 210005)

**ABSTRACT** The effects of *l*-tetrahydropalmatine (THP) on isolated rabbit aortic, renal and superior mesenteric arterial strips were studied in comparison with verapamil (Ver). THP and Ver shifted the KCl,  $CaCl_2$ , norepinephrine (NE) and 15-methyl prostaglandin  $F_{2\alpha}$  dose-response curves to the right in a non-parallel fashion, and decreased the maximal response, showing noncompetitive antagonism. THP was less potent in dilating arterial strips than Ver. THP and Ver obviously inhibited the intracellular  $Ca^{2+}$ -dependent component of NE-induced contraction of the aorta, but only slightly decreased the extracellular  $Ca^{2+}$ -dependent component when the con-

centration of THP or Ver was very high (THP 0.1 mmol/L, Ver 10  $\mu$ mol/L). The results suggest that THP, similar to Ver, mainly inhibits potential-operated calcium channels. THP and Ver were more potent in dilating renal and superior mesenteric arterial strips than aortic strips. The results indicate that the vasodilation effect of THP is similar to that of Ver and that THP probably has a calcium antagonistic effect.

**KEY WORDS** tetrahydropalmatine; verapamil; calcium channel blockers; drug dose-response relationship; thoracic aorta; renal artery; superior mesenteric artery