

粉防己碱对 KCl, CaCl₂ 和去甲肾上腺素诱发兔肺动脉收缩的影响

郑秀凤、卞如濂 (浙江医科大学药理教研室, 杭州 310006)

提要 Tet对 KCl(40 mM), CaCl₂(2 mM)和 NE(0.01 mM)诱发兔肺动脉收缩的抑制强度与 Ver相似, 依次为 KCl>CaCl₂>NE. 然而, Pap抑制 KCl引起肌条收缩与 NE无差别, 对 CaCl₂的抑制作用更弱. 结果表明 Tet是属钙通道阻滞剂. 本实验设计对于如何鉴别钙通道阻滞剂与干扰 Ca⁺⁺ 移动的两类平滑肌松弛药进行了估价.

关键词 粉防己碱; 维拉帕米; 罂粟碱; 兔肺动脉; 去甲肾上腺素; 氯化钙; 氯化钾

粉防己碱(tetrandrine, Tet)的心血管药理作用与 Ca⁺⁺ 的拮抗作用有关⁽¹⁻⁴⁾. 为在血管平

滑肌上进一步观察 Tet与 Ca⁺⁺ 作用的关系, 本文采用兔离体肺动脉条, 观察 Tet对 KCl, CaCl₂以及去甲肾上腺素(NE)诱发血管平滑肌收缩的影响, 并与钙通道阻滞剂维拉帕米(verapamil, Ver), 以及罂粟碱(papaverine, Pap)进行了比较.

方 法

兔体重 2.4±SD 0.6 kg ♀♂不拘, 股动脉放血处死, 取出肺动脉, 制成宽 2 mm, 长 5 mm 的螺旋条, 放于含 Krebs-bicarbonate 液 3 ml 浴槽中, 通 O₂, 连接张力换能器, 静止张力 1 g, 平衡 2 h 后, 开始实验⁽⁵⁾.

KCl 或 NE 单用时收缩反应 取兔肺动脉一个, 剪成 3 个螺旋条, 试验 Tet, Ver 及 Pap 三种药物, 同时观察三药对高 K^+ (KCl 40 mM) 或高浓度 NE (0.01 mM) 引起肺动脉条收缩的影响。先反复描记 KCl 或 NE 诱发肌条收缩的正常曲线, 待稳定后, 分别加入不同浓度 Tet, Ver 及 Pap. 加药后 30 min, 再用 KCl 或 NE 激动。实验结果数据处理以用药前为对照, 计算用药后抑制%⁽⁶⁾。

CaCl₂ 单用时收缩反应 肺动脉平滑肌条在 Krebs 液中稳定 2 h 后, 换无钙高 K^+ (40 mM) 去极化液, 20 min 后, 加入 CaCl₂ (2 mM) 引起肌条收缩, 待达高峰后, 用 Krebs 液换液三次, 30 min 后重复实验。先反复描记 CaCl₂ 引起肌条收缩正常曲线, 待稳定后, 给予不同浓度 Tet, Ver 及 Pap. 试药加入后 20 min, 用 CaCl₂ 诱发收缩。数据处理同上。

结 果

Ver 对 KCl, CaCl₂ 和 NE 引起兔肺动脉条收缩影响 Ver 对三种刺激剂引起肌条收缩的抑制强度依次为 KCl > CaCl₂ > NE。结果见图 1, A 及表 1。Ver 对 KCl 诱发肌条收缩抑制作用比对 NE 强得多, 两组每一对称点几乎均呈显著差异(表 1)。这一结果与 Haeusler 在兔肺动脉平滑肌中所获得的结果⁽⁶⁾ 相一致。Ver 对 CaCl₂ 引起肌条收缩的抑制作用与对 KCl 的作用相似, 与 NE 作比较, 其抑制作用几乎每一对称点呈显著差异(表 1)。结果表明 Ver 对 KCl 去极化肌条的抑制作用具有较高的选择作用。

Pap 对 KCl, CaCl₂ 和 NE 引起兔肺动脉收缩的影响 Pap 对三种刺激剂引起肌条收缩的结果见图 1, B 及表 1。Pap 对 KCl 与 NE 引起肌条收缩的抑制作用强度无差别, 两条曲线基本上重叠, 而对 CaCl₂ 引起肌条收缩的抑制作用较 NE 更弱。说明 Pap 对去极化肌条和极化肌条的抑制作用强度相似。

Tet 对 KCl, CaCl₂ 和 NE 引起兔肺动脉平

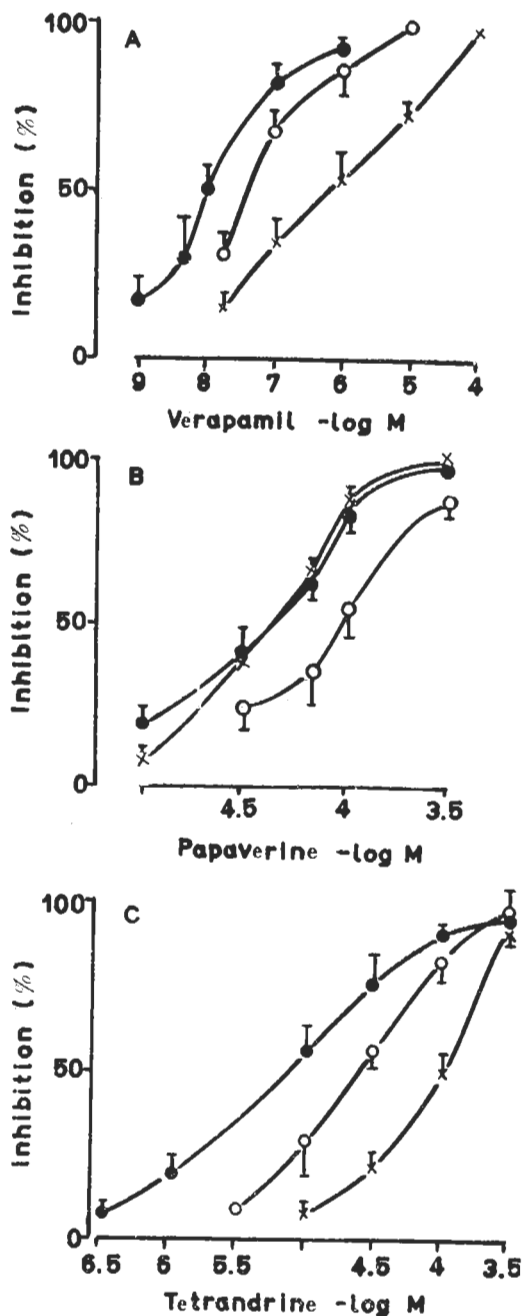


Fig 1. Effects of verapamil, papaverine and tetrandrine ($n=4-8$) on inhibition of pulmonary contractions evoked by KCl (●), CaCl₂ (○) and norepinephrine (×).

滑肌收缩的影响 Tet 对三种刺激剂引起肌条收缩的结果见图 1, C 和表 1。Tet 对三种刺激剂引起肌条收缩的抑制强度与 Ver 基本相似,

Tab 1. Effects of verapamil, papaverine and tetrandrine on % inhibition of pulmonary artery contractions evoked by KCl, CaCl₂ and norepinephrine ($\bar{x} \pm SD$). * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$ as compared with NE.

	Concn (μM)	KCl (40 mM)		CaCl ₂ (2 mM)		NE (0.01 mM)	
		n		n		n	
Verapamil	0.001	3	18 \pm 14				
	0.005	7	32 \pm 26				
	0.01	6	52 \pm 13				
	0.02			7	33 \pm 12 ^{**}	5	14 \pm 11
	0.1	8	80 \pm 12 ^{***}	7	69 \pm 14 ^{***}	7	33 \pm 16
	1	6	95 \pm 4 ^{***}	7	84 \pm 17 ^{***}	7	53 \pm 17
	10			5	99 \pm 1 ^{***}	7	73 \pm 9
	100					7	98 \pm 2
Papaverine	10	8	11 \pm 7 [*]			5	21 \pm 10
	30	8	46 \pm 10 [*]	5	28 \pm 16 [*]	4	44 \pm 5
	60	4	67 \pm 10 [*]	5	37 \pm 21 ^{**}	4	63 \pm 7
	100	8	88 \pm 7 [*]	5	57 \pm 14 ^{***}	5	85 \pm 5
	300	4	99 \pm 0.6 [*]	5	91 \pm 9 [*]	4	96 \pm 3
Tetrandrine	0.3	4	12 \pm 7				
	1	4	20 \pm 10				
	3			4	9 \pm 2		
	10	5	56 \pm 18 ^{***}	8	32 \pm 19 ^{***}	9	5 \pm 7
	30	4	76 \pm 17 ^{***}	8	58 \pm 9 ^{***}	8	21 \pm 11
	100	5	90 \pm 5 ^{***}	8	82 \pm 14 ^{***}	8	53 \pm 12
	300	3	95 \pm 1 [*]	6	97 \pm 16	6	92 \pm 7

依次为 KCl > CaCl₂ > NE. Tet 对 KCl 或 CaCl₂ 诱发肌条收缩抑制强度与 NE 作比较, 其每一对称点呈显著差别. 结果表明 Tet 与 Ver 一样对去极化肌条抑制作用具有较高选择作用.

讨 论

本实验选择三种刺激剂: 高 K⁺(40 mM) 引起肌膜去极化, 这与依赖电位通道 (potential-dependent channel, PDC) 开放, 产生 Ca⁺⁺ 内流有关⁽⁷⁾. 高浓度 NE(0.01 mM) 可能

与受体启动通道 (receptor-operated channel, ROC) 开放, 导致细胞内 Ca⁺⁺ 释放有关^(8,9). 而选用 2 mM CaCl₂ 作为刺激剂的一种指标, 这对钙通道阻滞剂的研究来说, 可能比 Ca⁺⁺ 的量-效关系更具特异性^(10,11), 因为, 该浓度 CaCl₂ 与实验条件下细胞外液 Ca⁺⁺ 浓度相当, 在肌膜去极化, PDC 开放之时, Ca⁺⁺ 以弥散方式进入细胞内⁽¹²⁾. 两对照药, 其一为钙通道阻滞剂 Ver, 另一为 Pap. 后药对细胞内钙的移动有影响, 从而产生平滑肌的松弛作用.

Tet 对高 K⁺ 或 CaCl₂ 引起肌条收缩的抑制作用比 NE 强得多, 且两组的对称点呈显著差异. 说明 Tet 对去极化肌条的抑制作用较极化肌条敏感, 即 Tet 对 PDC 的开放, 产生 Ca⁺⁺ 内流的抑制作用较敏感. 这一结果截然不同于 Pap, 却与 Ver 作用相似. 显然, Tet 松弛血管平滑肌是选择性阻滞慢通道 Ca⁺⁺ 内流所致.

Tet 和 Ver 与 Pap 对刺激剂 KCl, CaCl₂ 与 NE 之间引起肌条收缩的抑制作用的显著差异, 可以看成对 PDC 与 ROC 开放影响的明显差异. 此种差异性进一步证实选择性作用于慢通道与干扰 Ca⁺⁺ 移动的两类平滑肌松弛药物, 可用本实验的设计方法加以鉴别.

参 考 文 献

- 1 胡文淑、庞雪冰、王 玉、胡崇家、吕富华. 中医杂志 1982; 23:227
- 2 金满文、方达超、江明性. 中国药理学报 1982; 3:97
- 3 陈一岳、方达超、吕富华. 同上 1982; 3:175
- 4 夏国瑾、姚伟星、查仲玲、方达超、江明性. 药理学报 1983; 18:808
- 5 郑秀凤、陈莲凤、卞如濂. 浙江医科大学学报 1983; 12:293
- 6 Haeusler G. *J Pharmacol Exp Ther* 1972; 180:672
- 7 Janis RA, Triggle DJ. *J Med Chem* 1983; 26:775
- 8 Broekaert A, Godfraind T. *Eur J Pharmacol* 1979; 53:281
- 9 Saida K, Van Breemen C. *Circ Res* 1983; 52:137
- 10 Nagao T, Ikeo T, Sato M. *Jpn J Pharmacol*

1977, 27:330

11 Spedding M. *Br J Pharmacol* 1982, 75:

(Suppl) 25

12 Zsotér TT, Church JG. *Drugs* 1983, 25:93*Acta Pharmacologica Sinica* 1986 Jan, 7 (1) : 40-43

EFFECTS OF TETRANDRINE ON KCl-, CaCl₂ - AND NOREPINEPHRINE-INDUCED CONTRACTIONS OF ISOLATED RABBIT MAIN PULMONARY ARTERIES

ZHENG Xiu-feng, BIAN Ru-lian

(Dept Pharmacology, Zhejiang Medical University, Hangzhou 310006)

ABSTRACT Like verapamil, the inhibitory intensities of tetrandrine on contractions of strips of rabbit pulmonary arteries (RPA) induced by KCl (40 mM), CaCl₂ (2 mM) and norepinephrine (0.01 mM) were in the following order: KCl > CaCl₂ > NE. Both verapamil and tetrandrine reduced KCl- and CaCl₂-induced contractions of RPA more readily than they did in NE-induced contractions. However, the inhibitory effect of

papaverine on the contractile responses to KCl-induced RPA strips was the same as to NE-induced ones and less effective than NE in CaCl₂-induced contractions. The results indicate that tetrandrine is a calcium channel blocker.

KEY WORDS tetrandrine; verapamil; papaverine; pulmonary artery; norepinephrine; CaCl₂; KCl