

脉络宁注射液扩血管作用机制的研究

衣欣 (牡丹江医学院附属医院临床药理室, 牡丹江 157011)

关利新 杨履艳 (牡丹江医学院药理教研室, 牡丹江 157011)

摘要 用离体兔胸主动脉条为标本, 以维拉帕米(Ver)为对照药, 观察了脉络宁注射液对血管平滑肌的作用。结果, 脉络宁注射液对 NE、KCl 及 CaCl_2 收缩兔胸主动脉条的量效曲线呈非竞争性拮抗作用, 并能明显抑制 NE 引起的主动脉条依赖于细胞内钙及细胞外钙的收缩, 其作用性质与 Ver 相似。提示大剂量脉络宁注射液的扩血管作用机制可能与其对钙通道的阻滞作用有关。

关键词 脉络宁 血管舒张 主动脉条

脉络宁注射液(MLN)系由玄参、牛膝等中药制成的复方制剂, 具有扩张心脑血管及促进血液循环等作用^[1]。为探讨 MLN 扩张血管作用的机制, 我们以兔胸主动脉条为标本, 观察了 MLN 对血管平滑肌的作用。

1 材料

1.1 药品和试剂 MLN 由南京金陵药厂生产, 批号 9311162, 浓缩10倍后应用(下称浓缩液); 维拉帕米(Ver), 哈尔滨制药三厂产品, 批号 9306071; 重酒石酸去甲肾上腺素(NE), 广州明兴制药厂, 批号 9403235; 其它试剂均为 AR。Krebs 液组成 (mmol/L): NaCl 119, KCl 4.6, CaCl_2 1.5, NaHCO_3 20, NaH_2PO_4 1.2, MgCl_2 1.2, 葡萄糖 11, pH 7.4; 无 Ca^{2+} Krebs 液为正常 Krebs 液去除 CaCl_2 ; 无 Ca^{2+} 高 K^+ Krebs 液为无 Ca^{2+} Krebs 液中含 K^+ 40 mmol/L。

1.2 仪器 DC-001型离体器官测定仪, 南京分析仪器厂产品。

1.3 动物 大耳白兔, 雌雄兼用, 2.3 ± 0.6 kg, 由本校动物部提供。

2 方法与结果

2.1 兔胸主动脉条标本的制备 将兔击头致昏, 迅速剥取胸主动脉, 剪成 2×30 mm 的螺旋条, 悬挂于盛有 20 ml Krebs 液的离体器官测定仪浴槽中, 两端分别连在张力换能器和浴槽底部的钩上, 通以 $95\% \text{O}_2 + 5\% \text{CO}_2$, 37°C 温浴, 静息负荷 3 g,

每 20 min 换液 1 次, 平衡 2 h 后开始实验。

2.2 MLN 对 NE 所致动脉条收缩反应的影响 参考文献^[2,3]方法, 用累积浓度法依次加入 NE, 浓度由 1 nmol/L 累加至 10 $\mu\text{mol/L}$ (按 1 logM 递增), 得 NE 收缩动脉条的量效曲线; 用 Krebs 液反复冲洗动脉条, 待其张力恢复正常后 30 min, 分别加入 MLN 浓缩液和 Ver (对照动脉条给生理盐水), 给药 20 min 后测定量效曲线变化, 结果见图 1。结果表明, MLN 的作用性质与 Ver 相似, 呈非竞争性拮抗作用。MLN 浓缩液 0.25 和 0.5 ml 可使 NE 收缩动脉条的最大反应张力由对照的 2.9 ± 0.7 g 分别降至 2.0 ± 0.6 g 和 1.1 ± 0.7 g, 分别降低了 $30 \pm 9\%$ ($P < 0.01$) 和 $62 \pm 12\%$ ($P < 0.001$)。

2.3 MLN 对 KCl 所致动脉条收缩反应的影响 方法同 2.2 项下, 将 NE 换成 KCl (按 10, 20, 40, 80 mmol/L 浓度递增), 结果见图 1。结果表明, MLN 的作用性质与 Ver 相似, 呈非竞争性拮抗作用。MLN 浓缩液 0.25 和 0.5 ml 可使 KCl 收缩动脉条的最大反应张力由对照的 2.9 ± 0.5 g 分别降至 2.2 ± 0.7 g 和 1.5 ± 0.8 g, 分别降低了 $24 \pm 13\%$ ($P < 0.05$) 和 $48 \pm 10\%$ ($P < 0.001$)。

2.4 MLN 对 CaCl_2 所致动脉条收缩反应的影响 参考文献^[2,3]的方法, 将在 Krebs 液中已平衡 2 h 的动脉条用无 Ca^{2+} Krebs 液换洗平衡 30 min, 换入无 Ca^{2+} 高 K^+ Krebs 液使动脉条去极化, 20

min 后加入 CaCl_2 (按 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3 mmol/L 浓度递增), 测得量效曲线; 用无 Ca^{2+} Krebs 液反复冲洗动脉条, 待其收缩张力恢复正常后, 再换入无 Ca^{2+} 高 K^+ Krebs 液, 20 min 后分别加入 MLN 和 Ver (对照动脉条给生理盐水), 给药 20 min 后测定量效曲线的变化, 结果见图 1。结果, MLN 的作用性质与 Ver 相似, 呈非竞争性拮抗作用。MLN 浓缩液 0.25 和 0.5 ml 可使 CaCl_2 收缩主动脉条的最大反应张力由对照的 $2.7 \pm 0.6 \text{ g}$ 分别降至 $1.7 \pm 0.7 \text{ g}$ 和 $1.1 \pm 0.6 \text{ g}$, 分别降低了 $37 \pm 7\%$ ($P < 0.01$) 和 $60 \pm 11\%$ ($P < 0.001$)。

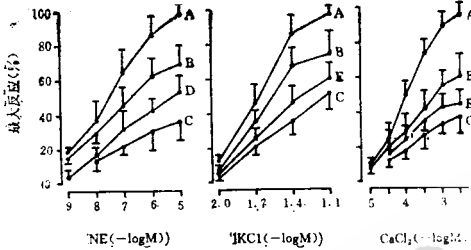


图 1 MLN 与 Ver 对 NE、KCl 及 CaCl_2 收缩主动脉条量效曲线的影响

$\bar{x} \pm s$, $n=6$; A) 生理盐水对照; B) MLN 浓缩液 0.25 ml; C) MLN 浓缩液 0.5 ml; D) Ver 10 $\mu\text{mol/L}$; E) Ver 0.1 $\mu\text{mol/L}$

2.5 MLN 对 NE 引起的主动脉条依赖于细胞内钙与细胞外钙收缩的影响 参考文献^[4]的方法, 将在 Krebs 液中已平衡 2h 的动脉条用无 Ca^{2+} Krebs 液换洗平衡 30 min, 然后加入 NE (1 $\mu\text{mol/L}$), 动脉条出现快速收缩反应 (依赖细胞内钙的收缩), 待收缩幅度稳定后再加入 CaCl_2 , 以恢复 Krebs 液中的 Ca^{2+} (1.5 mmol/L) 浓度, 此时动脉条进一步收缩 (依赖细胞外钙的收缩), 直至达到最大反应, 再用无 Ca^{2+} Krebs 液反复冲洗, 待动脉条的收缩张力恢复正常后, 分别加入 MLN 和 Ver (对照动脉条给生理盐水), 给药 20 min 后重复上述过程, 结果见表 1。结果表明, MLN 对 NE 引起的主动脉条依赖于细胞内钙与细胞外钙的收缩反应均有明显抑制作用。

3 讨论

观察药物对血管平滑肌 CaCl_2 量效曲线的影响是证明药物是否具有钙内流阻滞作用的直接方法^[5]。本实验 MLN 对 CaCl_2 收缩主动脉条量效

表 1 MLN 对 NE (1 $\mu\text{mol/L}$) 引起的主动脉条依赖于细胞内钙与外钙收缩的影响

组 别	收 缩 张 力 (g)	
	依内钙收缩	依外钙收缩
给 药 前	1.9 ± 0.7	2.3 ± 0.6
生理盐水对照	$1.8 \pm 0.7^{\Delta}$	$2.3 \pm 0.7^{\Delta}$
MLN 浓缩液 (0.5 ml)	$0.7 \pm 0.6^*$	$1.4 \pm 0.4^*$
Ver (10 $\mu\text{mol/L}$)	$1.0 \pm 0.4^*$	1.9 ± 0.5

$\bar{x} \pm s$, $n=6$, 与给药前比较 $\Delta P > 0.05$, 与生理盐水对照组比较 $* P < 0.05$

曲线的影响, 说明 MLN 可能通过某种途径阻滞钙内流。高 K^+ 可激活细胞膜上的电压依赖性钙通道 (PDC), 促使细胞外 Ca^{2+} 内流^[6]; NE 可激活细胞膜上的受体调控性钙通道 (ROC), 增加 Ca^{2+} 内流, 并致细胞内贮存 Ca^{2+} 的释放^[4]。MLN 对 KCl 和 NE 收缩主动脉条量效曲线的影响, 表明 MLN 对 PDC 和 ROC 可能均有阻滞作用。实验中 MLN 对 NE 引起的主动脉条依赖细胞内钙与外钙的收缩均有抑制作用, 提示 MLN 既可抑制细胞外钙内流, 又可抑制细胞内贮存钙的释放。

予试验中 MLN 0.05 和 0.25 ml 对 CaCl_2 收缩主动脉条的量效曲线无影响, 而实验中 MLN 浓缩液 0.25 和 0.5 ml 对 CaCl_2 收缩主动脉条的量效曲线呈非竞争性拮抗, 说明 MLN 对钙通道的作用无特异性。MLN 在大剂量时可能有钙通道阻滞作用, 且可能是其扩张血管作用的机制之一。MLN 在小剂量或一般剂量时的扩张血管作用机制有待进一步探讨。

参 考 文 献

- 1 聂荣海. 治疗脑功能不全的中药及天然药. 中成药, 1991, 13:37
- 2 Van Rossum JM. Cumulative dose-response curves II. Technique for the making of dose-response curves in isolated organs and the evaluation of drug parameters. Arch Int Pharmacodyn, 1963, 143:299.
- 3 Hof RP, Vuorela HJ. Assessing calcium antagonism on vascular smooth muscle: a comparison of three methods. J Pharmacol Meth, 1983, 9:41.
- 4 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.
- 5 Godfraind T. Mechanism of calcium entry blockers. *Fed Proc*, 1981, 40:2866.
- 6 Van Breemen C, Farinas BR, Gerba P, et al. Excitation-contraction coupling in rabbit aorta studied by the lanthanum method for measuring cellular calcium influx. *Circ Res*, 1972, 30:44.

收稿日期: 1995—05—11

Study on Vasodilating Mechanism of Mailuoning Injection

Yi Xin et al

(Department of Clinical Pharmacology, Affiliated Hospital of Mudanjiang
Medical College, Mudanjiang 157011)

Abstract The effects of mailuoning injection (MLN) on vascular smooth muscle were studied and compared with verapamil (Ver). MLN could non-competitively antagonize the dose-response curves of norepinephrine (NE), potassium chloride and calcium chloride on the isolated aortic strips of rabbits, and obviously inhibited intracellular and extracellular Ca^{2+} -dependent contraction of the aortic strips induced by NE. These effects of MLN were similar to Ver. The results suggested that the vasodilating mechanism of large doses of MLN may be related to its effect of blocking calcium channels.

Key words mailuoning injection, vasodilation, aortic strip

(on page 6)