

莲心碱二乙醚对猪冠状动脉条的影响

姚琰, 杨健(武汉大学人民医院药学部, 武汉 430060)

摘要:目的 观察莲心碱二乙醚拮抗 KCl, 乙酰胆碱(Ach)和组胺(Hist)所致猪冠状动脉条收缩的作用。方法 离体平滑肌实验方法, 观察莲心碱二乙醚对 KCl, Ach, Hist 所致猪冠状动脉条收缩曲线的影响以及在不含 Ca^{2+} 克氏液中, 对 Hist 引起猪冠状动脉条第一相收缩和 Ca^{2+} 引起第二相收缩的影响。结果 不同剂量莲心碱二乙醚可使 KCl, Ach, Hist 所致冠脉条收缩量效曲线呈非竞争性拮抗作用, 对冠脉条第一相和第二相收缩都有明显的抑制作用。结论 莲心碱二乙醚具有扩张冠脉的作用, 此作用与拮抗细胞内钙的释放和抑制外钙内流有关。

关键词: 莲心碱二乙醚; 冠状动脉; KCl; Ach; Hist

Effect of O, O-Diethyl-liensinine on the strips of porcine coronary artery

YAO Yan, YANG Jian(RenMin people of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To observe the antagonism of on contraction of porcine artery strips induced by KCl, acetyl choline (Ach) and histamine (Hist) respectively. **METHOD** Using experimental method of smooth muscle. **RESULTS** Different dosage of O, O-Diethyl-liensinine had noncompetitively antagonizing effect on KCl, Ach and Hist cumulative dose-response curves. O, O-Diethyl-liensinine and ver inhibited intracellular Ca^{2+} -dependent contraction induced by Hist, and show relatively little effect on the extracellular Ca^{2+} -dependent contraction induced by CaCl_2 . **CONCLUSION** O, O-Diethyl-liensinine has a significant relaxing effect on contraction of coronary artery, and has an antagonistic effect on the two kinds of contractions.

KEY WORDS: O, O-Diethyl-liensinine; Coronary artery; KCl; acetylcholine; histamine

莲心碱是从莲子心(Nelumbo nucifera Gaertn)中提取的一种双苄基异喹啉类生物碱, 现代研究表明其有降压, 减慢心率, 抑制心肌收缩力, 抗心律失常等作用^[1,2]。为了研究此类化合物的抗心律失常作用构效关系, 我们合成了一系列莲心碱衍生物, 进行抗心律失常等心血管药理作用研究。本文采用离体的猪冠状动脉条, 考察莲心碱二乙醚对乙酰胆碱, 组胺和高 K^+ 引起收缩的影响。

1 材料和方法

1.1 莲心碱二乙醚, 由自己合成^[3]; 组胺(Hist), 中国科学院上海生物化学研究产品; 氯化钾(KCl), 广东潮阳达濠化工厂产品; 维拉帕米(Ver)为江苏兴化县制药厂产品。克氏液

按文献^[4]新鲜配制, 无钙克氏液以 $\text{EDTA } 0.1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 代替 Ca^{2+} 。肌张力换能器由贝科测控设备有限公司制; MS302 多媒体由广东药学院研制; 超级恒温水浴为重庆设备厂生产。

1.2 标本制备^[4,5] 新鲜猪心(武汉肉联厂)在含 95% O_2 和 5% CO_2 的 Krebs 营养液中, 仔细分离猪冠脉右支, 取第一分支处后一段, 剪成长 2cm, 宽 0.3cm 的螺旋条, 两端结扎, 一端接标本板, 放入含 10mL 克氏液的 37℃ 恒温浴槽中, 上端接张力换能器, 持续通以混合气体, 加前负荷 2g, 15min 换营养液一次, 稳定 2h 后给药。

2 方法^[4~6]

作者简介: 姚琰, 女, 主管药师。通讯作者: 杨健, 男, 副教授

2.1 莲心碱二乙醚对高 K⁺ 所致猪冠脉条收缩的影响。用累积方法建立 K⁺ 量效曲线,然后冲洗标本 4 次,稳定 1h 后分别加入莲心碱二乙醚 21.5 μ mol $\cdot$ L⁻¹ 和 64.5 μ mol $\cdot$ L⁻¹, 10min 后重复建立 k⁺ 量效曲线。

2.2 莲心碱二乙醚对 Ach 所致猪冠脉条收缩的影响。用累积方法建立 Ach 量效曲线,然后冲洗标本 4 次,稳定 1h 后,分别加入莲心碱二乙醚 21.5 μ mol $\cdot$ L⁻¹ 和 64.5 μ mol $\cdot$ L⁻¹ 及维拉帕米 2.5 $\times$ 10⁻⁵g $\cdot$ L⁻¹, 10min 后重复建立 Ach 量效曲线。

2.3 莲心碱二乙醚对 Hist 所致猪冠脉条收缩的影响。用累积方法建立 Hist 量效曲线,然后冲洗标本 4 次,稳定 1h 后,分别加入莲心碱二乙醚 21.5 μ mol $\cdot$ L⁻¹ 和 64.5 μ mol $\cdot$ L⁻¹, 10min 后重复建立 Hist 量效曲线。

2.4 莲心碱二乙醚对细胞外 Ca²⁺ 内流和内 Ca²⁺ 释放的影响

表 1 莲心碱二乙醚对氯化钾所致猪冠状动脉条收缩的影响

Tab 1 Effects of O,O-Diethyl-liensinine on contraction of coronary artery induced by KCl ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

Group	-lgc(mol/L)					
	3.21	2.69	2.21	1.69	1.39	1.21
Normal	0	6.12 $\pm$ 2.89	31.95 $\pm$ 4.28	61.48 $\pm$ 5.61	96.42 $\pm$ 3.02	100
Lie(A)	0	0	10.32 $\pm$ 2.35	17.92 $\pm$ 2.37	25.42 $\pm$ 3.21	33.74 $\pm$ 4.78 ¹⁾
Lie(B)	0	0	2.63 $\pm$ 1.21	10.65 $\pm$ 2.33	20.12 $\pm$ 2.56	13.65 $\pm$ 2.23 ²⁾
Ver	0	0	3.42 $\pm$ 4.67	15.43 $\pm$ 4.13	17.36 $\pm$ 4.42	20.35 $\pm$ 4.16 ²⁾

Note: ¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ compared with normal

3.2 莲心碱二乙醚对 Ach 所致猪冠脉条收缩的影响。当给予 Ach 后,冠脉条出现量效依赖性收缩($n = 6$), 10⁻⁷mol $\cdot$ L⁻¹ 的 Ach 引起冠脉条收缩, 3 $\times$ 10⁻⁵mol $\cdot$ L⁻¹ Ach 使收缩达峰值。分别给予莲心碱二乙醚 21.5 μ mol $\cdot$ L⁻¹ (A) 和 64.5 μ mol $\cdot$ L⁻¹ (B) 后,量效曲线非平行右移,最大反应压低,分别为对照组的 (77.63 $\pm$ 3.13)% , $P > 0.05$, (56.13 $\pm$ 6.52)% , $P < 0.01$,见表 2

表 2 莲心碱二乙醚对 Ach 所致猪冠状动脉条收缩的影响

Tab 2 effects of O,O-Diethyl-liensinine on contraction of coronary artery induced by Ach ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

Group	-lgc(mol/L)					
	7	6.52	6	5.52	5	4
Normal	16.92 $\pm$ 4.68	42.52 $\pm$ 3.72	71.32 $\pm$ 8.91	88.62 $\pm$ 4.22	95.63 $\pm$ 4.62	100
Lie(A)	2.49 $\pm$ 1.21	17.52 $\pm$ 4.18	40.52 $\pm$ 4.18	64.24 $\pm$ 1.23	72.12 $\pm$ 3.96	77.63 $\pm$ 3.13 ¹⁾
Lie(B)	16.14 $\pm$ 2.39	32.41 $\pm$ 3.68	41.76 $\pm$ 5.12	51.86 $\pm$ 2.57	54.26 $\pm$ 5.31	56.13 $\pm$ 6.52 ¹⁾
Ver	15.35 $\pm$ 3.27	24.36 $\pm$ 4.28	37.62 $\pm$ 4.87	43.46 $\pm$ 5.72	58.82 $\pm$ 5.67	62.37 $\pm$ 3.68 ¹⁾

Note: ¹⁾ $P < 0.05$ compared with normal

3.3 莲心碱二乙醚对 Hist 所致猪冠脉条收缩的影响。当给予 Hist 后,冠脉条出现量效依赖性收缩($n = 6$), 10⁻⁶mol $\cdot$ L⁻¹ 的 Hist 使冠脉条收缩, 10⁻³mol $\cdot$ L⁻¹ 的 Hist 使其收缩达峰值。分别给予莲心碱二乙醚 21.5 μ mol $\cdot$ L⁻¹ (A) 和 64.5 μ mol $\cdot$ L⁻¹ (B) 后,量效曲线非平行右移,最大反应压低,分别为对照组的 (60.72 $\pm$ 4.01)% , $P < 0.05$, (34.64 $\pm$ 3.68)% ; $P < 0.05$,见表 3

表 3 莲心碱二乙醚对组胺所致猪冠状动脉条收缩的影响

Tab 3 effects of O,O-Diethyl-liensinine on contraction of coronary artery induced by Hist ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

Group	-lgc(mol/L)					
	6	5.68	5	4.68	4	3
Normal	3.52 $\pm$ 1.84	29.37 $\pm$ 3.92	61.03 $\pm$ 4.49	76.82 $\pm$ 5.63	88.30 $\pm$ 5.34	96.33 $\pm$ 2.17
Lie(A)	0	3.93 $\pm$ 1.35	13.78 $\pm$ 3.01	37.05 $\pm$ 4.87	52.53 $\pm$ 4.11	59.29 $\pm$ 4.87
Lie(B)	0	0	1.79 $\pm$ 1.34	20.26 $\pm$ 4.83	28.59 $\pm$ 3.47	31.92 $\pm$ 4.23
Ver	0	0	3.25 $\pm$ 3.75	24.32 $\pm$ 3.98	37.34 $\pm$ 5.79	40.53 $\pm$ 4.65

Note: ¹⁾ $P < 0.05$ compared with normal

3.4 在无钙克氏液中, Hist 使标本收缩,最大张力 (2.12 $\pm$

1.18)g,氯化钙使其进一步收缩,最大张力为 (2.25 $\pm$ 1.76)g

3 结果

3.1 莲心碱二乙醚对 KCL 所致猪冠脉条收缩的影响。当给予 KCL 后,冠脉条出现量效依赖性收缩($n = 6$)。2mmol $\cdot$ L⁻¹ KCL 引起收缩, 60mmol $\cdot$ L⁻¹ KCL 使收缩达峰值,分别给予莲心碱二乙醚 21.5 μ mol $\cdot$ L⁻¹ (A) 和 64.5 μ mol $\cdot$ L⁻¹ (B) 后, KCl 量效曲线非平行右移,最大反应压低,分别为对照组的 (33.74 $\pm$ 4.78)% , $P < 0.05$ 和 (13.65 $\pm$ 2.23)% , $P < 0.01$,见表 1。

5 μ mol $\cdot$ L⁻¹ (B), Ver 2.5 $\times$ 10⁻⁵g $\cdot$ L⁻¹ 后, Ach 的量效曲线非平行右移,最大反应压低,分别为对照组的 (77.63 $\pm$ 3.13)% , $P > 0.05$, (56.13 $\pm$ 6.52)% , $P < 0.01$,见表 2

5 μ mol $\cdot$ L⁻¹ (B) 后,量效曲线非平行右移,最大反应压低,分别为对照组的 (60.72 $\pm$ 4.01)% , $P < 0.05$, (34.64 $\pm$ 3.68)% ; $P < 0.05$,见表 3

(均为 $n=6$)。莲心碱二乙醚 $107.5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 对第一相收缩有明显的抑制作用,使第一相收缩张力降到原来的 $(35.87 \pm 6.27)\%$, $P < 0.05$,使第二相收缩张力降到原来的 $(83.63 \pm 4.56)\%$, $P < 0.05$ 。 $1.25 \times 10^{-5} \text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ Ver 使第一相的收缩力降到原来的 $(26.41 \pm 4.46)\%$, $P < 0.05$,使第二相收缩力降到原来的 $(85.24 \pm 5.07)\%$, $P < 0.05$ 。说明莲心碱和维拉帕米类似,都对第一相收缩有较强的抑制作用。

4 讨论

以上实验证实,莲心碱二乙醚对高 K^+ 去极化, Hist, Ach 引起的猪冠脉条收缩有明显的抑制作用。血管平滑肌的兴奋去极化过程主要依赖 Ca^{2+} 跨膜内流^[6]。血管平滑肌内 Ca^{2+} 浓度的高低调控着血管平滑肌活动,高 K^+ 除极时,膜上电位依赖性钙通道 (Potential dependent Ca^{2+} channel, PDC) 开放, Ca^{2+} 顺电化学梯度流入细胞内,引发平滑肌收缩过程。另外,受体流动剂与相应的受体结合使细胞膜上受体启动 Ca^{2+} 通道 (Receptor Operated Channel, ROC) 开放,细胞外 Ca^{2+} 内流,触发胞内储存的 Ca^{2+} 释放,同时引起膜磷脂酰肌醇水解,形成磷酸肌醇,发挥第二信使作用,促 Ca^{2+} 自肌浆网释出,胞内游离 Ca^{2+} 水平提高, Ca^{2+} 与平滑肌胞浆内钙调表 (Calmodulin) 结合成复合物进而使肌球蛋白轻链激酶活化,促使肌球蛋白轻链磷酸化,引发肌动蛋白和肌球蛋白相互作用,产生平滑肌收缩。莲心碱二乙醚明显抑制高 K^+ 去极化引起的冠脉条收缩,说明莲心碱二乙醚对经 PDC 内流

的 Ca^{2+} 有抑制作用,莲心碱二乙醚也明显抑制 Ach 和 Hist 引起的冠脉条收缩,在无钙克氏液中抑制 Hist 引起的第一相收缩,说明其有抑制细胞内 Ca^{2+} 释放的作用,在第一相收缩的基础上加入 Ca^{2+} ,产生第二相收缩,则主要是 Hist 能促进细胞外 Ca^{2+} 经 ROC 内流的结果,莲心碱二乙醚抑制第二时相收缩说明其对 ROC Ca^{2+} 内流有抑制作用。本文证实莲心碱二乙醚有 Ca^{2+} 拮抗作用。

参考文献

- [1] 陈维洲, 凌秀珍, 丁光生. 莲心碱及其两种季胺盐的降压作用. 药学报, 1962, 9(5): 277.
- [2] 王嘉陵, 农艺, 江明性. 莲心碱抗实验性心律失常作用研究. 同济医科大学学报, 1992, 21(5): 317.
- [3] 杨健, 罗顺德, 蔡鸿生, 等. 莲心碱醚类衍生物的合成研究. 中国药物化学杂志, 2000, 10(3): 197.
- [4] 徐叔云主编. 药理实验方法学. 第二版, 北京: 人民出版社. 1994. 886.
- [5] 石刚刚, 马希贤, 陈锦绣等. 氟哌啶醇对猪冠状动脉螺旋肌条作用的研究. 中国药理学杂志, 1996, 31(3): 142.
- [6] 徐叔云主编. 现代实用临床药理学. 第一版, 北京: 华夏出版社. 1997. 554.

收稿日期: 2004-07-31