

· 药理 ·

粉防己碱对大鼠离体主动脉条⁴⁵Ca 内流的影响

唐仲进 王秀英* 陈 红 关 英 朱铨英 苏定冯

(第二军医大学基础部药理学教研室 上海 200433)

摘要 本文研究了粉防己碱(Tetrandrine, Tet)对大鼠离体胸主动脉条⁴⁵Ca 内流的影响。结果表明,粉防己碱($3 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$)与维拉帕米(Verapamil, 浓度为 $1 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$)相似,可以抑制高 K^+ 激发的主动脉条⁴⁵Ca 的内流量,但不能阻断由苯肾上腺素(Phenylephrine, 浓度为 $1 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$)激发的⁴⁵Ca 内流量。结果提示,粉防己碱可能是选择性地阻断电压操纵的钙通道而抑制⁴⁵Ca 内流。

关键词 粉防己碱; 高 K^+ ; 苯肾上腺素; ⁴⁵Ca; 电压操纵的钙通道

Effect of tetrandrine on ⁴⁵Ca influx in rat aorta in vitro

Tang Zhongjin, Wang Xiuying, Chen Hong, Guan Ying, Zhu Quanying, Su Dingfeng

(Department of Pharmacology, Faculty of Basic Medicine, Second Military

Medical University Shanghai 200433)

ABSTRACT The effects of tetrandrine on calcium influx were studied in rat aorta in vitro. It was found that tetrandrine, similar to verapamil, significantly inhibited high- K^+ -induced ⁴⁵Ca influx. But tetrandrine could not inhibit ⁴⁵Ca influx evoked by phenylephrine. These results suggest that tetrandrine has a specific inhibitory effect on smooth muscle ⁴⁵Ca influx by inhibiting voltage-operated calcium channel.

KEY WORDS tetrandrine, high- K^+ , phenylephrine, ⁴⁵Ca, calcium channel

粉防己碱(Tetrandrine, Tet)具有扩张血管,降压作用,能抑制 CaCl_2 引起的血管收缩^[1,2],并可减轻大鼠心肌缺血和缺血/再灌注损伤所致的心律失常,保护大鼠心脏钙反常损伤^[3-5]。目前认为其是一种作用与应用较广的钙拮抗剂。但未见 Tet 对血管条⁴⁵Ca 内流量影响的报道。本文作用通过测定大鼠离体的主动脉条⁴⁵Ca 内流的方法,观察了粉防己碱对 K^+ 及苯肾上腺素激发的⁴⁵Ca 内流量的影响,以证实其作用机理。

一、材料与方法

(一)药品与试剂

粉防己碱为浙江金华制药厂产品;苯肾上腺素为上海第十制药厂生产;盐酸维拉帕米系上海天丰制药厂生产;HEPES 为 sigma 公司产品;EGTA 为 sigma 产品;⁴⁵Ca- CaCl_2 水溶液系中国科学院原子能研究所产品,放射比度为 $1106 \text{ MBq} \cdot \text{g}^{-1} \text{ Ca}$,比浓度为 $133 \text{ MBq} \cdot \text{ml}^{-1}$, pH5—6。

PSS($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)溶液含:NaCl 140.0; KCl 5.0; CaCl_2 1.5; MgCl_2 1.0; 葡萄糖 10.0; HEPES 5.0; 可卡因 0.03; 心得安

* 福建省平和县芦溪乡卫生院(363713)

0.001。无钙 PSS, PSS 中不加 CaCl_2 , 加入 $2\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ EGTA。高 K^+ 去极化液: 用 KCl $140\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 代替 PSS 中的 NaCl 。

(二) 动物

SD 大鼠, 180—200g, 由第二军医大学实验动物中心提供。

(三) ^{45}Ca 内流测定方法^[6-8]

大鼠击头致昏后, 迅速摘取胸主动脉, 剥去外膜, 剪掉肋间动脉分支, 洗净血液, 然后将胸主动脉剪成约 10mm 左右的动脉条, 置入 37°C 连续通 $95\% \text{O}_2 + 5\% \text{CO}_2$ 的 HEPES 缓冲生理溶液 (PSS) 的培养皿中, 平衡 60min, 20min 后换液一次。在研究静息 ^{45}Ca 内流时, 动脉条置入含 ^{45}Ca $18.5\text{MBq} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 PSS 中; 当研究兴奋细胞 ^{45}Ca 内流时, 将动脉条置入高 K^+ 或含苯肾上腺素的 ^{45}Ca 溶液中。孵育 15min 后, 取出动脉条, 移入冰冷

无 Ca 的 PSS (含 2mM EGTA) 中 1h, 然后取出动脉条, 用滤纸吸干, 精确称重。称重后加入含 HClO_4 和 H_2O_2 的消化液中, 80°C 水浴消化 30min, 冷却后加乙醇 6ml, PPO 闪液 4ml, 于暗处过液, 然后用 LKB 1210 型液闪计数器测量标本 ^{45}Ca 放射活性。 ^{45}Ca 内流量则通过下面公式计算:

$$^{45}\text{Ca} \text{ 内流量} = \frac{\text{组织测出 dpm}}{\text{组织湿重 (kg)}} \times \frac{\text{mmol CaL}^{-1}}{\text{dpm L}^{-1}}$$

(四) 药物对 ^{45}Ca 内流的影响

测定粉防己碱及维拉帕米对 ^{45}Ca 内流的影响时, 在组织暴露于激动剂之前 20min, 将药物加入 PSS 中孵育 20min。为了避免高 K^+ 引起神经末梢去极化释放去甲肾上腺素激活突触后膜 α 受体的干扰, 在测定高 K^+ 作用时 PSS 中含 $1\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 酚妥拉明以阻断突触后膜 α 受体。

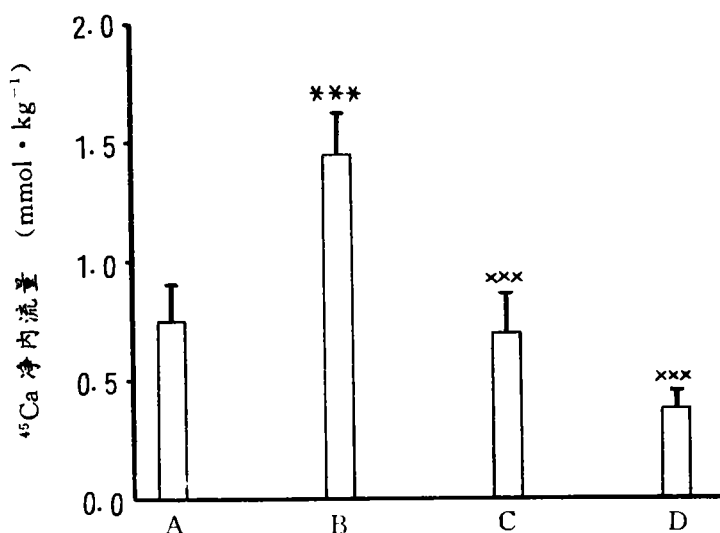


图1 粉防己碱和维拉帕米对高 K^+ 激发的 ^{45}Ca 内流量的影响

A: 基础 ^{45}Ca 内流量; B: KCl 引起的 ^{45}Ca 内流量

C: 加入粉防己碱后 KCl 引起的 ^{45}Ca 内流量

D: 加入维拉帕米后 KCl 引起的 ^{45}Ca 内流量

$n=8$ 与 A 比较 * * * $P < 0.01$ 与 B 比较 * * * $P < 0.01$

图1数据

A: 0.75 ± 0.15 B: 1.45 ± 0.17 C: 0.70 ± 0.16 D: 0.38 ± 0.07

(五) 数据处理

以均数 ± 标准差表, 用 Student's test

作统计学处理。

二、结果

(一)粉防己碱对高 K^+ 激发 ^{45}Ca 内流的影响

140mmol·L⁻¹KCl 去极化液使 ^{45}Ca 内流量较静息时明显增加 (1.45 ± 0.17 mmol·kg⁻¹; 0.75 ± 0.15 mmol·kg⁻¹), 加入 $30\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 粉防己碱后再加 140mmol·L⁻¹KCl 去极化液, 则 ^{45}Ca 内流量明显减少 (0.70 ± 0.06 mmol·kg⁻¹)。 $10\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的维拉帕米对高 K^+ 激发的 ^{45}Ca 内流量也有明显的抑制 (0.38 ± 0.07 mmol·kg⁻¹), 见图

1。

(二)粉防己碱对苯肾上腺素激发 ^{45}Ca 内流的影响

$10\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 苯肾上腺素使 ^{45}Ca 内流较静息时明显增加 (0.96 ± 0.20 mmol·kg⁻¹; 0.75 ± 0.15 mmol·kg⁻¹), 加入 $30\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 粉防己碱后再加 $10\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 苯肾上腺素, ^{45}Ca 内流量为 0.80 ± 0.22 mmol·kg⁻¹, 与未加入粉防己碱的苯肾上腺素组相比, 无明显差异, 见图 2

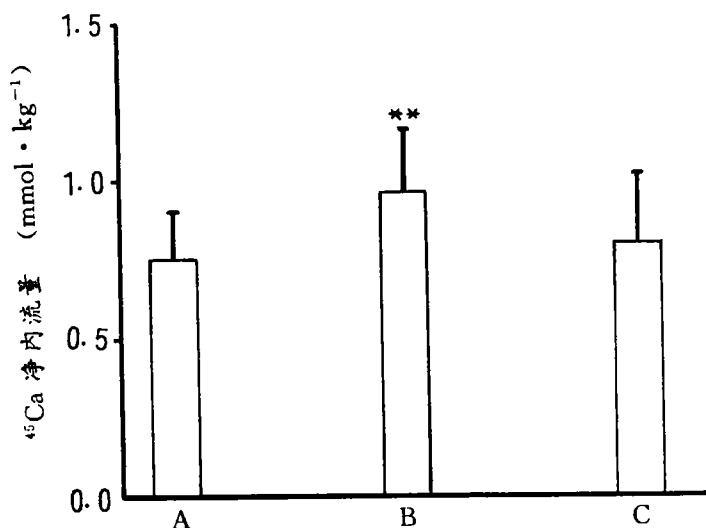


图 2 粉防己碱对苯肾上腺素激发的 ^{45}Ca 内流量的影响

A: 基础 ^{45}Ca 内流量; B: 苯肾上腺素引起的 ^{45}Ca 内流量

C: 加入粉防己碱后苯肾上腺素引起的 ^{45}Ca 内流量

n=8 与 A 比较 * * P<0.05

图 2 数据

A: 0.75 ± 0.15 B: 0.96 ± 0.20 C: 0.80 ± 0.22

三、讨论

文献报道粉防己碱具有较强的扩血管作用, 能对抗 $CaCl_2$ 及哇巴因所致的冠脉条收缩作用^[9], 可引起心肌细胞兴奋—收缩脱偶联^[10]。在用高 K^+ 除极的豚鼠乳头肌, 粉防己碱能降低心肌细胞动作电位振幅, 抑制机械收缩^[10], 提示粉防己碱是一种钙拮抗剂。本研究表明, 粉防己碱能明显抑制高 K^+ 去极化液所致的大鼠主动脉 ^{45}Ca 内流, 进一步证明了粉防己碱具有较好的钙拮抗作用与平滑

肌松弛作用。

众所周知, Ca^{2+} 是心脏收缩、血管平滑肌舒缩功能中起关键作用的离子, 胞浆内 Ca^{2+} 浓度增高是血管收缩的先决条件。细胞兴奋时钙通道开放致钙内流主要有两条途径: 一是电压操纵的钙通道 (Voltage-operated calcium channel, VOC), 一是受体操纵的钙通道 (Receptor-operated calcium channel, ROC)。高 K^+ 激的 Ca^{2+} 是通过 VOC。粉防己碱明显抑制高 K^+ 所致的 ^{45}Ca 内流, 说

明粉防己碱是抑制了电压操纵的钙通道。粉防己碱对苯肾上腺素激发的⁴⁵Ca内流无明显抑制作用,而苯肾上腺素是通过ROC的激活促进钙内流的,说明粉防己碱对受体操纵的钙通道无明显影响。

故本文在本模型中证实了粉防己碱与维拉帕米抗Ca²⁺机理相同的一面,且对心血管均有抗Ca²⁺作用,故推理其主要影响了VOC的L型通道。

参考文献

- [1]胡国新,胡燕,方达超,等.粉防己碱对清醒大鼠血液动力学的影响.中国药理学报,1987;8:325.
[2]方达超,江明性.粉防己碱抗钙作用的研究.中华医学杂志,1983;63:772
[3]唐仲进,陈红,朱铨英,等.粉防己碱对麻醉大鼠心肌缺血和缺血/再灌注诱发的心律失常的作用.第二军医大学学报,1992;13(3):251

- [4]成建华,钱家庆,奎尼丁,蝙蝠葛碱,粉防己碱对大鼠复灌所致心律失常的影响.中国药理学通报,1989;5:151
[5]邓柯玉,王大元,邱萍.粉防己碱对离体大鼠心脏钙反常的保护作用.中国心血管药理通讯,1991;(9):126
[6]Van Breemen C, Hwang O, Meisheri KD. The mechanism of inhibitory action of diltiazemonvascular smooth muscle contractility. J Pharmacol Exp Ther, 1981; 218:459
[7]董辉,杨藻宸,魏湘.尼莫地平对大鼠主动脉收缩及钙内流的影响.中国药理学报,1990;11:304
[8]关永源,陈克敏,孙家钧,等.三七皂甙对血管平滑肌α受体引起⁴⁵Ca外溢与内流的影响.中国药理学通报,1990;6(4):229
[9]查仲玲,方达超,夏国瑾,等.粉防己碱对哇巴因所致冠脉收缩的对抗作用.中国药理学报,1983;4:177
[10]宗贤刚,金满文,夏国瑾,等.粉防己碱对豚鼠心乳头肌动作电位和收缩力的影响.中国药理学报,1983;4: 258

头孢唑林引起肢端静脉炎一例

庞瑞芳

(解放军二七二医院 天津 300020)

头孢唑林(cephazolin),是广谱抗生素。可用于敏感菌所致的呼吸道感染,尿路感染,皮肤软组织感染,败血症,心内膜炎,肝胆系统感染,眼耳鼻喉科感染等,其副作用一般可见皮疹,舌炎药热,消化道反应,部分患者出现溶血性贫血,血小板减少和凝血酶原时间延长等血液学变化。静脉给药致静脉炎较为少见,现就应用此药引起肢端静脉炎一例报道如下:

患者男性,38岁,因感冒合并支原体肺炎入院,于1992年4月10日用头孢唑林6g加入生理盐水500ml静脉点滴。10d后,支原体肺炎症状减轻。停药3d后,患者出现手、脚麻胀感觉,遇冷水冰块刺激后,则手指通红,

使患者暑期尚不能用冷水洗手。寒期如遇冷风,患者裸露部位(如脖子、脚裸位等)则出现红疹,刺痒、入室内数分钟后,红疹自行消失。此症状延续1年之久,患者自觉症状减轻,但并未消除,曾疑似是雷诺氏症。至1993年5月,该患者因自发性气胸再次入院,仍使用头孢唑林静脉点滴,用药2d后,肢端症状明显加剧,方确认为药物过敏引起肢端静脉炎。停药后,随着时间的延长,症状逐渐缓解。

讨论:患者平素身体健康,无药物过敏史,多年从事野外工作,无风疹过敏现象,故可确认患者引起肢端静脉炎是头孢唑林副作用所致。