

速效救心丸对兔离体主动脉条的作用

天津市医药科学研究所(300070) 周连发* 赵树仪 蒋燮荣

天津市第六中药厂 郭景生 郭长源

摘要 用离体动脉条,探讨速效救心丸扩张血管的机理。速效救心丸2mg/ml对去甲肾上腺素、氯化钾、组织胺、乙酰胆碱、5-羟色胺诱发动脉条收缩均有明显的拮抗作用。不能使去甲肾上腺素量-效曲线平行右移,但降低最大效应,呈非竞争拮抗。它能使氯化钾、氯化钙量-效曲线平行右移,最大效应降低,呈非竞争拮抗。其特点与戊脉胺类似,提示速效救心丸具有钙拮抗作用。

关键词 速效救心丸 戊脉胺 酚妥拉明 动脉条 量-效曲线

速效救心丸(简称速效)为中药滴丸剂型,主要由川芎、冰片等组成。临床观察能明显缓解心绞痛,胸闷等症状。本室已观察到它具有抗心肌缺血、减慢心律、和降低麻醉猫血压及外周血管阻力等作用。本文报道它对离体兔动脉条的作用,并与已知 α -肾上腺素阻断剂酚妥拉明(Phen)及钙拮抗剂戊脉胺(Ver)进行比较,初步探讨了它的作用机理。

1 材料与方法

家兔,雌雄不拘,体重 $2.5 \pm 0.2 \text{ kg}$ ($\bar{x} \pm \text{SD}$)。击昏后,取出胸主动脉段按文献方法^[1]制备 $25 \times 3 \text{ mm}$ 的螺旋形肌条,将标本置于改良Krebs液中(组成mmol/L: NaCl 120, KCl 4.5, $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 1.0, KH_2PO_4 1.0, CaCl_2 2.5, NaHCO_3 20, glucose 10)。浴槽保持在 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$, pH 7.4, 通95% O_2 + 5% CO_2 混合气体,标本连接J张力换能器和XWT台式自动记录仪。负荷3g,平衡2h,浴槽容量20ml,血管标本每20min换一次营养液。用目测法计算半效作用量 EC_{50} ^[2](EC_{50} 为最大反应50%所需激动剂浓度)。

药品:速效救心丸由天津第六中药厂提供,去甲肾上腺素为上海天丰药厂产品,磷酸组织胺为上海生物化学研究所产品,氯化乙酰胆碱为军事医学科学院产品,5-羟色胺硫酸肌酐为上海化学试剂采购供应站试剂厂分装,酚妥拉明为瑞士产品,戊脉胺为德国产品。

1.1 对几种激动剂所致兔主动脉条收缩作用的阻抑性影响:将制备的兔主动脉条标本稳定2h后,分别用激动剂去甲肾上腺素(NA) 10^{-7} mol ,组织胺(His) 10^{-5} mol ,乙酰胆碱(ACh) 10^{-4} mol ,氯化钾(KCl) 80mmol,及5-羟色胺(5-HT) $2 \mu\text{mol}$ (每升)使肌条产生收缩反应,并持续10min,然后用改良Krebs液冲洗使肌条张力恢复到原水平,稳定30min,各组分别加入速效2mg/ml,接触标本10min后,再重复上述浓度的 NA 、 His 、 ACh 、 KCl 及5-HT观察对肌条反应的变化。

1.2 对 NA 所致动脉条收缩反应的影响:主动脉条用改良Krebs液平衡2h,先用 NA 10^{-7} mol/L 检验标本活性,洗至基线后稳定20min,用累积加药法每间隔2.5min分别加入 NA $10^{-8} \sim 10^{-5} \text{ mol/L}$ 获得量-效曲线。反复冲洗标本至基线(4~5次约30min),分别加入速效1mg/ml、2mg/ml,另用聚乙二醇(PEG)-6000 1.6mg/ml作溶剂对照,与标本接触10min后,重复观察上述 NA 量-效曲线。并与酚妥拉明(Phen) 3×10^{-7} 、 $3 \times 10^{-6} \text{ mol/L}$ 进行比较,根据曲线移动情况判断所给药物性质。

1.3 对氯化钾所致主动脉条收缩的影响:待标本稳定2h后,先用 KCl 60mmol/L试验活性,

* Address: Zhou Lianfa, Tianjin, Institute of Medical and Pharmaceutical Sciences, Tianjin

然后洗去, 稳定20min, 用累积加药法加入KCl 10、20、40、80和160mmol/L, 间隔5min依次递增给药, 获得量-效曲线。然后冲洗标本至基线, 分别描记加入速效0.2、0.4、0.6mg/ml和PEG-6000 0.48mg/ml, 接触标本10min后的KCl量-效曲线, 并与Ver 5×10^{-8} 、 2×10^{-7} mol/L进行比较。

1.4 对无Ca⁺⁺去极化液中CaCl₂的剂量-反应曲线的影响: 标本在Krebs液中稳定2h, 在30min内用无Ca⁺⁺Krebs液换洗, 再换入无钙去极化液, 稳定后按累积浓度给予CaCl₂ 0.03, 0.1, 0.3, 1.0, 3.0mmol/L, 间隔时间为2.5min测得量-效曲线, 然后用无Ca⁺⁺Krebs液反复换洗, 30min后再换入无Ca⁺⁺去极化液, 稳定后测得用PEG-6000 0.32mg/ml、速效0.2、0.4mg/ml处理10min后CaCl₂的量-效曲线, 与Ver 5×10^{-8} 、 2×10^{-7} mol/L进行比较。

2 结果

2.1 速效对5种激动剂所致血管条收缩反应具有不同程度的拮抗作用。预先10min加入速效2mg/ml对由NA、His、Ach、KCl和5-HT引起家兔主动脉条的收缩肌张力分别由 3.1 ± 0.5 、 4.1 ± 0.4 、 3.6 ± 0.3 、 3.4 ± 0.1 、 2.5 ± 0.4 g下降到 1.0 ± 0.2 、 2.8 ± 0.9 、 3.2 ± 0.2 、 0.2 ± 0.5 、 1.5 ± 0.3 g。分别下降了66±10%、34±18%、10±7%、93±14%、38±11% (均n=6)。肌张力下降值统计上均为显著或非常显著 ($P < 0.05 \sim 0.001$)。

2.2 对NA量-效曲线的影响: 对由NA引起收缩的主动脉条, 加速效后NA的EC₅₀无明显改变, 最大效应压低 (表1), NA量-效曲线非平行右移, 表明速效对NA具有非竞争性拮抗作用, PEG-6000不影响NA量-效曲线。加Phen后, NA量-效曲线平行右移, 最大效应不降低 (表2), 呈竞争性拮抗。

表1 速效和聚乙二醇对NA的EC₅₀和最大张力的影响 ($\bar{x} \pm SD$)

组别	n	EC ₅₀ (-log mol/L)	最大张力(g)
NA对照	6	6.90 ± 0.14	3.02 ± 0.07
聚乙二醇-6000 (1.6mg/ml)	6	6.65 ± 0.11	$3.33 \pm 0.04^{**}$
速效(0.1mg/ml)	6	6.62 ± 0.11	$2.34 \pm 0.16^{***}$
速效(2.0mg/ml)	6	6.94 ± 0.92	$1.76 \pm 0.22^{***}$

表2 酚妥拉明对NA的EC₅₀和最大张力的影响 ($\bar{x} \pm SD$)

组别	n	EC ₅₀ (-log ml/L)	最大张力(g)
NA对照	6	6.67 ± 0.13	3.85 ± 0.23
酚妥拉明 (3×10^{-7} mol/L)	5	$5.12 \pm 0.08^{***}$	$4.19 \pm 0.16^{***}$
酚妥拉明 (3×10^{-6} mol/L)	6	$4.49 \pm 0.04^{***}$	3.62 ± 0.11

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ (下同)

2.3 对KCl量-效曲线的影响: 结果表明低浓度速效能明显减弱KCl所致肌条的收缩, EC₅₀明显改变, 最大效应降低, KCl量-效曲线平行右移 (表3), 降低与右移的程度与给药剂量成正比, 其作用特点与Ver相似 (表4), 表现为非竞争性拮抗的特点。PEG-6000溶剂组不明显改变KCl量-效曲线, 也不减弱KCl的最大效应 (表5)。

2.4 对CaCl₂量-效曲线的影响: 在无钙去极化液中, 由CaCl₂引起收缩的主动脉条, 速效与Ver均使Ca⁺⁺量-效曲线右移, 最大效应降低 (表6、7), 曲线右移与最大效应降低程度与增加速效和Ver浓度呈正相关, 显示非竞争性拮抗特点。而PEG-6000不影响CaCl₂量-效曲线及最大效应。

3 讨论

本文用离体兔主动脉条证明了速效2mg/ml对由KCl、NA、His、5-HT、Ach所引起

表3 速效对KCl的EC₅₀和最大张力的影响
($\bar{x} \pm SD$)

组别	n	EC ₅₀ (-logmol/L)	最大张力(g)
KCl对照	6	1.56 ± 0.06	3.78 ± 0.32
速效(0.2mg/ml)	6	1.42 ± 0.06**	3.36 ± 0.24*
速效(0.4mg/ml)	6	1.20 ± 0.07***	2.9 ± 0.30
速效(0.6mg/ml)	6	1.09 ± 0.07***	2.58 ± 0.22***

表5 聚乙醇对KCl的EC₅₀和最大张力的影响
($\bar{x} \pm SD$)

组别	n	EC ₅₀ (logmol/L)	最大张力(g)
KCl对照	6	1.52 ± 0.02	3.53 ± 0.38
聚乙醇-6000 (0.48mg/ml)	6	1.53 ± 0.04	3.71 ± 0.30

表7 无Ca⁺⁺Krebs液中戊脉胺对CaCl₂的
EC₅₀和最大张力的影响($\bar{x} \pm SD$)

组别	n	EC ₅₀ (-logmol/L)	最大张力(g)
CaCl ₂ 对照	5	3.01 ± 0.07	2.99 ± 0.06
戊脉胺 (5 × 10 ⁻⁸ mol/L)	5	2.96 ± 0.10*	2.63 ± 0.15*
戊脉胺 (2 × 10 ⁻⁷ mol/L)	5	2.77 ± 0.05***	2.17 ± 0.16***

加,还能促进细胞膜内侧或胞内其它贮库中的Ca⁺⁺释放,即“外钙引起内钙释放”机理^[3]。实验表明,速效仅在高剂量时对NA量-效曲线呈非竞争性拮抗。而不同于竞争性α受体拮抗剂酚妥拉明,由此证明速效松弛血管平滑肌,并非由于通过阻断α受体所致。

文献报道^[4]小剂量钙拮抗剂即对高K⁺去极化所致动脉条收缩有明显抑制作用,本实验也观察到速效0.2mg/ml与Ver 5 × 10⁻⁸mol/L对高K⁺去极化引起收缩的动脉条有明显松弛作用。此作用在一定剂量范围内,反应与剂量成正相关,且两药的量-效曲线相互呈平行关系,提示速效与Ver的作用比较近似。实验已证明高K⁺去极化使动脉条收缩,主要是通过肌条细胞膜上电压依赖Ca⁺⁺通道开放(PDC),Ver的作用与文献报道一致^[5,6],由此推测速效的作用与Ver类似主要是阻抑PDC而发挥对血管条的松弛作用。

在无Ca⁺⁺高K⁺去极化液中,速效0.2mg/ml和Ver 5 × 10⁻⁸mol/L均表现明显抑制血管平滑肌依外Ca⁺⁺性收缩,分别使EC₅₀和最大效应值发生改变如(表6,表7)所示。此结果进一步证明速效抗Ca⁺⁺的作用与Ver作用相似。综合以上结果提示速效具有钙通道阻滞作用。它松弛血管平滑肌的作用部位主要在PDC上,而对ROC作用较弱。

参 考 文 献

- 1 缪洪生,等.中国药理学报,1991,12(3):260
- 2 Kanamori M, et al. J Pharmacol Exp Ther, 1981, 217: 494
- 3 陈修主编.心血管药理学.北京:人民卫生出版社,1989.173
- 4 贾菊芳,等.中国药理学报,1984,5(1):32
- 5 胡文淑,等.中国药理学报,1984,5(4):257
- 6 李汉青,等.中国药理学报,1985,6(2):93

(1992-12-07收稿)

表4 戊脉胺对KCl的EC₅₀和最大张力的影响
($\bar{x} \pm SD$)

组别	n	EC ₅₀ (logmol/L)	最大张力(g)
Kcl对照	6	1.59 ± 0.09	3.68 ± 0.27
戊脉胺 (5 × 10 ⁻⁸ mol/L)	6	1.47 ± 0.10***	3.50 ± 0.25**
戊脉胺 (2 × 10 ⁻⁷ mol/L)	6	1.29 ± 0.08***	3.28 ± 0.30***

表6 无Ca⁺⁺Krebs液中速效和聚乙醇对
CaCl₂的EC₅₀和最大张力的影响

组别	n	EC ₅₀ (-logmol/L)	最大张力(g)
CaCl ₂ 对照	6	3.32 ± 0.16	3.03 ± 0.02
聚乙醇-6000 (0.32mg/ml)	7	3.26 ± 0.32	3.16 ± 0.32
速效(0.2mg/ml)	6	2.97 ± 0.12	1.70 ± 0.36***
速效(0.3mg/ml)	6	2.47 ± 0.06***	1.41 ± 0.15***

的收缩反应均有不同程度的松弛作用。结果表明,速效对高K⁺去极化的抑制作用最强,NA次之,而Ach作用最弱。对His和5-HT也有一定的影响。

已知NA主要是通过受体操纵Ca⁺⁺通道(ROC)的激活,不仅使细胞外Ca⁺⁺内流增

Hydride Generation-Second Derivative Spectrometry Determination of Germanium in Chinese Herbs

Yan Runan, Ma Changhua, and Xia Kaiyuan

Traces of Germanium in 31 different species of Chinese medicinal herbs were determined by hydride generation-second derivative spectrometry. The method proved to be simple, with high sensitivity and selectivity and can be used for the determination of Germanium in Chinese medicinal herbs and health care preparation containing Germanium.

(Original article on page 70)

Screening for NGF Active Chinese Medicinal Herbs and Their Active Components

Jiang Liming, Li Zhiming, and Han Baoge

It has been revealed that nerve growth factor (NGF) deficiency is the main cause of some kinds of neuron degenerative diseases such as Alzheimer's disease, and NGF administration can protect neuronal function decay and promote nerve regeneration. Moreover, NGF actions are mediated by its receptors. In the present study, ^{125}I -NGF receptor binding assay was used as a model for the screening of NGF receptor active components from 14 Chinese medicinal herbs. It was found that a component from the root of *Achyranthes bidentata* BI. possesses such inhibitory activity with $\text{IC}_{50} = 6.18 \pm 3.43 \mu\text{g/ml}$.

(Original article on page 79)

Studies on the Effect of Saikosaponins on Brain Electrical Activities of Sleep in Cat

Sun Bing, Hao Hongqian, Zheng Kaijun, et al

Effect of saikosaponins on sleep [slow wave-stage I (ISWS), slow wave-stage II (ISWS), rapid eye movement, REM] were studied in cats. Electrophysiological recording of EOG, EEG, EMG and PGO were monitored by polygraph for six consecutive hours. Preparation of saikosaponins was injected intraperitoneally. Results showed that saikosaponins could prolong total sleeping time, ISWS and REM time. The effect of saikosaponins is better than "zhushaanshen pill" by gastric gavage.

(Original article on page 82)

Effects of "Suxiaojiuxin pill" on Isolated Rabbit Aortic Stripes

Zhou Lianfa, Guo Jingsheng, et al

"Suxiaojiuxin pill" at a dose of 2mg/ml obviously inhibited the contraction of isolated rabbit aortic stripes induced by high K^+ , NA, Ach, His and 5-HT. In comparison with phenolamine, the "pill" did not shift the dose-response curve of NA, but depressed maximum response in a none competitive manner. However, similar to verapamil, it shifted high K^+ and Ca^{++} -free high K^+ dose response curve to the right at doses of 0.2~0.4mg/ml. PEG as a solvent did not show any effect in the all tests. These results indicated that "Suxiaojiuxin pill" has a Ca^{++} antagonistic effect in a none competitive manner, mainly by blocking Ca^{++}

entry through the potential dependant channel though at high concentrations it may also influenced the NA activated receptor operated channel (ROC).

(Original article on page 84)

Studies on the Preventive Action of *Trichoderma* spp. Against Rhizoctonia Damping-off of American Ginseng (*Panax quinquefolium*)

Ding Wanlong, Gao Qiuyi, et al

Trichoderma spp. showed strong antagonistic action against *Rhizoctonia solani* in screening tests. In green house and field experiments, its effect in the prevention of rhizoctonia damping off of *Panax quinquefolium* was over 60%, which is superior than other conventional fungicides.

(Original article on page 91)

On the Growth Kinetics and Diosgenin Production of Cultured Cells of Peltate Yam (*Dioscorea zingiberensis*)

Ren Jianwei, Bai Yun, and Guo Qiuyue

Growth kinetics and diosgenin production by *Dioscorea zingiberensis* cells under suspension culture were studied. Effect of different culture media and hormones on the yield of diosgenin and growth of callus were compared. The results may provide a scientific basis for the selection of optimum condition for continuous cell culture of *D. zingiberensis*.

(Original article on page 93)

(上接第108页)

国近几年来研究开发出来的一项新兴产品,有广阔的前景,如我所研究的“天府可乐”“亚禄可乐”深受各层次人的欢迎。它既可清热解渴,又有保健作用,这类型的饮料还有绞股蓝饮料,鱼腥草饮料等。而市场上还出现一些适应症较强的饮料,如降高血压、降高血脂等不同类型而又能对老年人出现的病症起预防或治疗作用。

5 保健药茶类

茶作为饮料在我国已具有很长的历史。古人也将保健药加入茶叶中制成保健茶。如川芎就是一个典型的例子。近年来开发了很多保健茶。如绞股蓝系列保健茶、人参茶、柿叶茶、杜仲茶、问荆茶等。

人口老龄化已是全球性的问题,特别是科学水平发达、经济富裕的国家已设立专门机构进行研究。我们认为今后抗衰老药物的研究应从以下方面考虑。①大力发展和开拓保健食疗。其优点是适应性强,制作简便。目前食疗品种不多,适应症差,普及不广,因此这类产品应大力研究。②开发衰老前期的预防药。人不能到了衰老期才进行抗衰老,应在衰老前期(有人研究男,女更年期或女绝经期前为衰老前期),以增强体质,延缓衰老期的到来,同时开发衰老前期的预防药。③抓抗衰老中药资源的开发与利用,多剂型品种的研究与新品种的开发。

(1993-05-08 收稿)