

因之一^[8]。因此在临床使用时必须严格掌握用药的剂量。有关 TP-SLN对肾及其他组织的毒性尚在进一步的研究中。

药物通过多种途径进入机体后在不同水平上引发各种各样的毒性效应。其中许多毒性同自由基与氧化损伤有关。生理条件下,体内自由基的产生和清除存在着动态平衡;但在某些病理条件下,自由基生成过多,超过清除的能力时就会造成组织损伤。本研究表明,固体脂质纳米粒能减少 TP在小鼠体内 MDA的产生,说明固体脂质纳米粒可减少 TP在小鼠体内脂质过氧化反应的发生^[5-7,9]。这应与 TP-SLN对小鼠体内 SOD和 GSH-Px活性影响较小有关。

References

- [1] Gao X P, Li B G, Zhou J, *et al.* Antitumor activities and induction of apoptosis by triptolide [J]. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2000, 12(1): 18-21.
- [2] Huynh P N, Hikim A P, Wang C, *et al.* Long-term effects of triptolide on spermatogenesis, epididymal sperm function, and fertility in male rats [J]. *J Androl*, 2000, 21(5): 689-699.

- [3] Chan E W, Cheng S C, Sin F W, *et al.* Triptolide induced cytotoxic effects on human promyelocytic leukemia, T cell lymphoma and human hepatocellular carcinoma cell lines [J]. *Toxicol Lett*, 2001, 122(1): 81-87.
- [4] Su X, Zhang S M, Tian C H, *et al.* Safety of *Tripterygium wilfordii* [J]. *Chin New Drugs J* (中国新药杂志), 2001, 10(7): 539-543.
- [5] Weiss C, Mäker H S, Lehrer G M. Sensitive fluorometric assays for glutathione peroxidase and reductase [J]. *Anal Biochem*, 1980, 106: 512-516.
- [6] Beyer W F, Fridovich I. Phosphate, not superoxide dismutase, facilitates electron transfer from ferrous salts to cytochrome c [J]. *Arch Biochem Biophys*, 1999, 285(1): 60-63.
- [7] Nebot C, Moutet M, Huet P, *et al.* Spectrophotometric assay of superoxide dismutase activity based on the activated autoxidation of a tetracyclic catechol [J]. *Anal Biochem*, 1993, 14(4): 442-451.
- [8] Liu L, Wang Z Y, Huang G Z, *et al.* The influence of triptolide sub-chronic intoxication on kidney and testicle in mice [J]. *Acta Univ Med Tongji* (同济医科大学学报), 2001, 30(3): 214-217.
- [9] Ray S D, Fariss M W. Role of cellular energy status in toco-phenyl hemisuccinate cytoprotection against ethyl methane-sulfonate-induced toxicity [J]. *Arch Biochem Biophys*, 1994, 311(3): 180-190.

四逆汤对高钾和去氧肾上腺素收缩主动脉环效应的影响

邵春红,王 晓良⁽²⁰⁾

(中国医学科学院 中国协和医科大学药物研究所 药理室,北京 100050)

摘要:目的 研究四逆汤对高钾和去氧肾上腺素(Phe)收缩大鼠离体主动脉血管环效应的影响。方法 观察四逆汤在主动脉环上拮抗KCl(60 mmol/L)和Phe(1×10^{-9} ~ 1×10^{-4} mmol/L)的收缩血管作用,分别用普萘洛尔(Pro, 3×10^{-6} mmol/L)和Bay K8644(BK, 1×10^{-5} mmol/L)干预探讨其机制。结果 四逆汤减弱累积浓度的Phe收缩血管的效应,最大值(T_{max})减小,Pro不影响四逆汤的拮抗作用;四逆汤减小高钾刺激血管的最大收缩效应,BK不能恢复这种效应。结论 四逆汤使Phe的量效曲线右移,并减小其最大效应值,表现为非竞争性拮抗作用;减小高钾收缩血管的作用, Ca^{2+} 开放剂BK不能恢复四逆汤的抑制作用。四逆汤能阻断 α 受体,其减弱高钾刺激引起的血管收缩可能和钙通道无关。

关键词:四逆汤;去氧肾上腺素;普萘洛尔;Bay K8644

中图分类号: R285.5 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2003)09-0819-03

Effect of SINI TANG[®] on contraction of aortic rings induced by high K⁺ and phenylephrine

SHAO Chun-hong, WANG Xiao-liang

(Department of Pharmacology, Institute of Materia Medica, CAMS & PUMC, Beijing 100050, China)

Abstract **Object** To study the effects of SINI TANG (SNT) on the rat aortic rings pre-contracted by high K⁺ and phenylephrine (Phe). **Methods** The effects of SNT on the aortic rings in the presence of 60 mmol/L KCl and Phe (1×10^{-9} ~ 1×10^{-4} mmol/L) were observed and their mechanisms were studied after treatment with Propranolol (Pro, 3×10^{-6} mmol/L) and Bay K8644 (BK, 1×10^{-5} mmol/L) as tool drugs. **Results** SNT inhibited the contraction induced by cumulative Phe and decreased the maximum tension (T_{max}); Pro couldn't influence the effects of SNT. SNT attenuated the amplitude of contractile effect

⁽²⁰⁾ 收稿日期: 2002-12-28

基金项目: 北京市自然科学基金项目 (7011002)

作者简介: 邵春红 (1972-),女,浙江人,博士后,研究方向为心血管药理学。

of high K^+ ; BK couldn't reverse the effects of SNT. **Conclusion** SNT can shift the dose-response curve to the right and decrease the T_{max} . It shows that SNT is a kind of noncompetitive antagonism. SNT decreases the effect of high K^+ against contraction of the artery. BK, a L-type Ca^{2+} channels activator, couldn't recover the inhibition induced by SNT. The results suggest that SNT inhibit α_1 receptor, while calcium channel may not be involved in attenuating the effect of SNT on high K^+ -induced contraction.

Key words SINI TANG (SNT); phenylephrine (Phe); Propranolol (Pro); Bay K8644 (BK)

* SINI TANG is a decoction with Chinese prescription of *Radix Aconiti Lateralis Preparata*, *Rhizoma Zingiberis* and *Radix Glycyrrhizae*. It is used in the treatment of cold of insufficiency type of Shaoyin.

四逆汤是汉代张仲景《伤寒杂病论》中用于治疗少阴虚寒的主方,由附子、干姜和甘草组成,具有抗休克作用,其有效成分能强心、升压,改善微循环^[1]。本实验以离体主动脉环为实验对象,观察四逆汤对大鼠主动脉的作用,并探讨其作用机制。

1 材料

1.1 四逆汤水煎剂:由北京大学药学院提供,每克浸膏相当于 9 g 生药。

1.2 动物:Wistar 雄性大鼠, (350±20) g,由中国协和医科大学实验动物中心提供。

1.3 主要试剂和仪器:去氧肾上腺素 (phenylephrine, Phe)、普萘洛尔 (Propranolol, Pro)、Bay K8644 (BK), Sigma 公司产品;张力换能器,上海红旗仪表厂;自动台式平衡记录仪,中国北京自动化仪表五厂。

2 方法

2.1 离体主动脉环的制备:取 (350±20) g 雄性 Wistar 大鼠,迅速断头,颈动脉放血,打开胸腔取胸主动脉,置于冰冻通有 95% O_2 和 5% CO_2 混和气的 KB (Kreb bicarbonate) 溶液的培养皿内,清除血污,分离血管周围组织,剪成长 4~5 mm 动脉环段,将 2 根具有足够韧性的不锈钢丝 (直径约 0.1 mm),小心穿入,做成三角环状。随后置盛有 10 mL KB 溶液的浴槽内,下端连于浴槽底部固定的玻璃钩,上端连于敏感张力换能器,持续通入 95% O_2 和 5% CO_2 小气泡,浴槽温度 37℃。张力换能器连于自动台式平衡记录仪。动脉环负荷 2 g,稳定 1 h,稳定期间每 15~20 min 用预温 37℃ 的 KB 溶液更换浴槽内液一次。KB 溶液组成 (mmol/L): NaCl 120.3; KCl 4.8; $CaCl_2$ 2.5; KH_2PO_4 1.2; $MgSO_4$ 1.3; $NaHCO_3$ 24.2; glucose 11.1。

2.2 对 Phe 收缩主动脉血管影响:血管环在浴槽内稳定 1 h 后,加 60 mmol/L KCl 刺激,达峰值后洗去,再次以同样浓度 KCl 刺激,如果两次峰值相似,表明血管已稳定。Phe 组用 Phe (10^{-9} ~ 10^{-4} mmol/L) 累积浓度刺激,达峰值后洗去,用

KB 溶液稳定 0.5 h 后再次用同样方法刺激;Phe+ 四逆汤组,血管环经 Phe 刺激后洗去,稳定后换上 KB 溶液溶解的四逆汤水提取浸膏 (2 mg/mL) 温孵 5 min 后,再用 Phe (10^{-9} ~ 10^{-4} mmol/L) 累积浓度刺激,达峰值后洗去;Phe+ 四逆汤+ Pro 组,血管环经 Phe 刺激后洗去,稳定后换上 KB 溶液溶解的四逆汤水提取浸膏 (2 mg/mL) 温孵 5 min 后,加 3×10^{-6} mmol/L 的 Pro,再用 Phe (10^{-9} ~ 10^{-4} mmol/L) 累积浓度刺激,达峰值后洗去。

2.3 对 KCl 收缩主动脉血管影响:血管环在浴槽内稳定 1 h 后,加 60 mmol/L 的 KCl 刺激,达峰值后洗去,再次以同样浓度的 KCl 刺激,如果两次峰值相似,表明血管已稳定,第 3 次用同样浓度的 KCl 刺激血管环,达峰值后洗去,用 KB 溶液稳定 0.5 h;对照组,用 60 mmol/L 的 KCl 刺激,记录峰值;四逆汤组,血管环用 KB 溶液溶解的四逆汤水提取浸膏 (2 mg/mL) 温孵 5 min 后,用 60 mmol/L 的 KCl 刺激;四逆汤+ BK 组,血管环用 KB 溶液溶解的四逆汤水提取浸膏 (2 mg/mL) 温孵 5 min 后,加入 10^{-5} mmol/L 的 BK, 5 min 后用 60 mmol/L 的 KCl 刺激,达峰值后洗去。

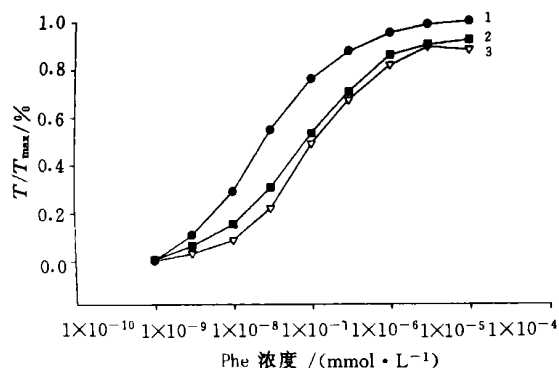
2.4 数据处理:测量并计算 Phe 每个浓度下的血管张力占最大张力百分比 (即 T/T_{max});测量 KCl 每次刺激所达的峰值,计算四逆汤组与四逆汤+ BK 组占对照组 (最大值) 的百分比,用 t 检验。

3 结果

四逆汤使 10^{-9} ~ 10^{-5} mmol/L Phe 量效曲线明显右移,并使其最大值减小 11% 左右,加入 Pro 后对右移的量效曲线无影响,见图 1;四逆汤减弱高 K^+ 刺激引起的血管收缩最大效应,减小 16% 左右,加入 BK 后最大效应减少 19%,但四逆汤组和四逆汤+ BK 组之间比较无统计学意义,提示 BK 对四逆汤的作用无明显影响,见图 2。

4 讨论

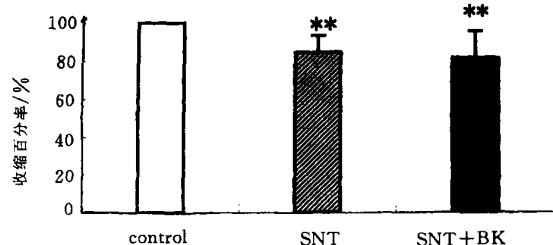
对四逆汤的系列研究中发现,四逆汤具有抗休



1-Phe 2-Phe+ 四逆汤 3-Phe+ 四逆汤+ Pro
1-Phe 2-Phe+ SNT 3-Phe+ SNT+ Pro

图 1 四逆汤对 Phe 引起大鼠主动脉环收缩量效曲线的影响

Fig. 1 Effect of SNT on dose-response curve of contraction of aortic rings in rat induced by Phe



与对照组比较: ** $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs control group

图 2 四逆汤对高钾 (60 mmol/L) 刺激引起大鼠主动脉环收缩的影响

Fig. 2 Effect of SNT on contraction of aortic rings in rat induced by high K^+ (60 mmol/L)

克作用,对休克大鼠有强心升压作用,推测其不仅对大鼠心肌有保护作用,对血管可能也有调节作用。在休克条件下,由于不同血管对内源性激动药去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE) 和肾上腺素 (adrenaline, Adr) 的缩血管反应呈现较大差别,才得以使血液供应重新分配,以适应机体需要。绝大多数血管同时含有 α_1 肾上腺素受体和 β 肾上腺素受体,内源性的 NE 及 Adr 通过 α_1 肾上腺素受体引起血管收缩而通过 β 肾上腺素受体引起血管舒张,因此交感神经活性增高引起的总效应取决于血管中 α_1 肾上腺素受体和 β 肾上腺素受体的分布情况。大多数血管以 α_1 肾上腺素受体占主导地位,因而呈

缩血管效应。只有在冠状动脉与骨骼肌血管,由于 β 肾上腺素受体密度显著高于 α_1 肾上腺素受体而引起舒血管效应。

本实验取材于大鼠的主动脉, α_1 肾上腺素受体占主导地位,有报道附子 (四逆汤配伍成分之一) 的主要活性成分去甲乌药碱不仅具有 β 受体激动作用^[2],同时对 α_1 和 α_2 受体有一定的亲和力,对 α_1 受体是阻断作用,对 α_2 受体则激动之,但以阻断 α_1 受体为主^[3]。本实验发现四逆汤使 α 受体激动药 Phe 收缩血管的量效曲线右移,表明四逆汤具有 α 阻断作用;当再用 β 受体激动药 Pro 刺激血管时,量效曲线无明显变化,四逆汤对 β 受体激动作用并未表现出来,可能是因为该作用被掩盖。

由于四逆汤成分中还含有槭掌碱^[4]、猪毛菜碱^[5]和准葛尔碱^[6],对血压和血管平滑肌表现出不同程度的作用,因此,从量效曲线上表现为非竞争性拮抗作用,这可能是众多成分的综合作用的表现。

高钾刺激血管,通过使细胞膜去极化,打开电压依赖性 Ca^{2+} 通道,使 Ca^{2+} 内流,细胞内 Ca^{2+} 升高,引起血管收缩。本实验观察到四逆汤能降低高钾刺激的血管收缩效应,提示四逆汤能抑制 Ca^{2+} 内流;用 Ca^{2+} 开放剂 BK 并不能使其抑制作用消失,说明四逆汤能抑制血管平滑肌细胞内 Ca^{2+} 升高,但可能不是通过钙通道实现的。

References

- [1] Deng W L. *Pharmacological Action and Application of the Medical Formulae in Traditional Chinese Medicine* (中医方剂的药理与应用) [M]. Chongqing: Chongqing Press, 1990.
- [2] Liu W H, Zhou Y P, Zeng G Y. Effects of DL-demethylco-claurine on experimental heart failure [J]. *Acta Pharm Sin* (药理学学报), 1988, 23(2): 81-85.
- [3] Feng Y P, Gao H, Zeng G Y. Effects of higenamine on α -adrenoceptor [J]. *Acta Pharmacol Sin* (中国药理学报), 1986, 7(3): 208-211.
- [4] Konno C, Shimasaka M, Hikino H. Cardioactive principle of *Aconitum carmichaeli* roots [J]. *Planta Med*, 1979, 35(2): 150-155.
- [5] Chen D H, Liang X T. Studies on the constituents of lateral root of *Aconitum carmichaeli* Debx. (Fu) I. Isolation and structural determination of salsolinol [J]. *Acta Pharm Sin* (药理学学报), 1982, 17(10): 792-794.
- [6] Sato H, Yamada C, Konno C. *et al.* Pharmacological actions of aconitine alkaloids [J]. *Tohoku J Exp Med*, 1979, 128(2): 175-187.

热烈庆祝《中草药》杂志
荣获第 2 届中国期刊奖