

17-18, 23

R 282.710.5

毛萼香茶菜对豚鼠肠平滑肌解痉作用研究

李惠兰 苏沧*^U 王懋德 王宗玉**

(昆明医学院药理教研室 650031)

A 内容提要 毛萼香茶菜对组织胺高 K^+ 、 Ca^{2+} 诱发的豚鼠回肠平滑肌的收缩有显著的拮抗作用、量效曲线揭示, 呈现非竞争性拮抗方式。在无 Ca^{2+} 液中, 毛萼香茶菜相似于罂粟碱, 能抑制组织胺诱发的豚鼠回肠平滑肌收缩, 说明毛萼香茶菜及罂粟碱对豚鼠回肠依赖细胞内 Ca^{2+} 所致的收缩均有明显的拮抗作用, 而对依赖细胞外 Ca^{2+} 所致收缩无明显的影响。

关键词 毛萼香茶菜 罂粟碱 肠平滑肌 解痉

中药药理学

毛萼香茶菜系唇形科香茶菜属植物 *Rabdosia eriocalyx* (Dunn) Hara 产于西南, 我省的资源丰富, 民间用叶茎煎服退热, 叶治脚癣, 根止泻痢。其叶及根的提取物, 近年来的研究发现有一定的抗癌作用及多种血管平滑肌的解痉作用^[1, 2], 本文研究毛萼香茶菜对豚鼠回肠平滑肌的松弛作用。

1 实验材料

毛萼香茶菜由昆明植物研究所提供^[3], 用 1% 羧甲基纤维素配成混悬液。盐酸罂粟碱为青海制药厂出品, 批号: 6541。

豚鼠 250~350g, 雌雄均用, 我院动物房供应。

2 方法与结果

取体重 250~350g 豚鼠猛击头部处死, 剖腹取回肠制备长 2cm 标本置于新鲜的生理溶液中 (其配方: NaCl 11.00, KCl 4.50, $CaCl_2$ 1.25, $MgCl_2$ 1.00, $NaHPO_4$ 1.00, $NaHCO_3$ 25.00, 葡萄糖 6mmol/L), 无 Ca^{2+} 生理液中 Ca^{2+} 为等量的 NaCl 取代, 无 Ca^{2+} 高 K^+ 去极化液系无 Ca^{2+} 液中 KCl 换为

120.5, NaCl 为 4.5mmol/L。生理液的 PH 为 7.4~7.6。标本悬于预先盛 30ml 的生理液中, 一端固定于麦氏浴皿底部的玻璃弯钩上, 另一端连于 u-135C 平衡记录仪的张力换能器上, 负荷 1g, 溶液内持续通氧 (95% O_2 +5% CO_2) 浴皿内温度 $37 \pm 0.5^\circ C$, 平滑肌的收缩变化记录在平衡记录仪上。所有激动剂均在平衡后先作 1~2 次对照收缩, 实验后再作一次对照收缩, 拮抗剂均温浴 5 分钟后再加激动剂。实验用药均按浴皿最终浓度计算。每一实验数据均为 4~6 次实验的均数^[4, 5]。

2.1 毛萼香茶菜对组织胺引起的回肠平滑肌收缩的拮抗作用

以累积给药法描记回肠对组织胺 ($10^{-7} \sim 10^{-3}$) g/ml 浓度的收缩曲线, 在分别给予毛萼香茶菜 10^{-4} , 5×10^{-4} g/ml 后, 重复组织胺的量效曲线; 以及分别给予罂粟碱 10^{-5} , 5×10^{-5} g/ml 后, 重复组织胺的量效曲线。结果表明毛萼香茶菜及罂粟碱均能对抗组织胺的致痉作用, 且表现明显的量效关系。两药均能使组织胺量效曲线呈非平行右

* 昆明工学院计算机系

** 昆明植物研究所

移,并使最大反应降低,表现为非竞争性拮抗。

用 IBM-PC 机作数据处理,提出直线回归方程及相关系数 r 均 > 0.95 ($P < 0.01$)。毛萼香茶菜及罂粟碱拮抗组织胺的 IC_{50} 分别为 $96 \pm 11.4 \mu\text{g/ml}$, $66.9 \pm 4.4 \mu\text{g/ml}$ 。说明毛萼香茶菜对回肠平滑肌的解痉作用比罂粟碱弱。

2.2 毛萼香茶菜在高 K^+ 去极化液中受 $CaCl_2$ 所致回肠平滑肌收缩的解痉作用

标本在无 Ca^{++} 生理液中平衡 30 分钟,再换用高 K^+ 去极化液使其去极化 30 分钟后,加入 $CaCl_2$ 1.25mmol/L , 可使回肠平滑肌收缩至峰值,并持续 40 分钟以上。当收缩达峰值并稳定后,分别加入毛萼香茶菜 10^{-4}g/ml , $3 \times 10^{-4} \text{g/ml}$, $5 \times 10^{-4} \text{g/ml}$, 以及分别给予罂粟碱 10^{-5}g/ml , $3 \times 10^{-5} \text{g/ml}$, $5 \times 10^{-5} \text{g/ml}$, 可观察到平滑肌随时间和剂量依赖性松弛,至 30 分钟时,上述剂量的毛萼香茶菜及罂粟碱分别使其收缩幅度下降 75%、90%、100% 及 70%、88%、100%。

2.3 毛萼香茶菜对豚鼠回肠 $CaCl_2$ 累积量效曲线的影响

标本在无 Ca^{++} 生理液中平衡 30 分钟,再换用高 K^+ 去极化液平衡 30 分钟,然后以累积给药法作出回肠对 $CaCl_2$ ($10^{-5} \sim 10^{-1} \text{mol/L}$) 浓度收缩曲线为对照,再分别给予毛萼香茶菜 10^{-4}g/ml , $5 \times 10^{-4} \text{g/ml}$ 后重复 $CaCl_2$ 的量效曲线,以及在分别给予罂粟碱 10^{-5} , $5 \times 10^{-5} \text{g/ml}$ 后重复 $CaCl_2$ 的量效曲线,结果表明:毛萼香茶菜及罂粟碱均能对抗 $CaCl_2$ 对回肠的收缩效应,并使 $CaCl_2$ 的量效曲线呈非平行右移,最大效应降低,随着剂量的增加,抑制作用加强。数据处理用 IBM-PC 机,得出直线回归方程及 r 值均 > 0.95 ($P < 0.01$)。

毛萼香茶菜及罂粟碱拮抗 $CaCl_2$ 的 IC_{50}

分别为 $105.5 \pm 19.9 \mu\text{g/ml}$ 及 $56.64 \pm 18.8 \mu\text{g/ml}$, 说明罂粟碱拮抗 Ca^{++} 的作用强于毛萼香茶菜。

2.4 毛萼香茶菜对组织胺所致回肠收缩的两种成分的影响

标本在正常生理溶液中平衡 45 分钟,加入组织胺 10^{-4}mol/L , 使其迅速地收缩,以此为对照,而后用无 Ca^{++} 生理溶液冲洗待其回到基线,并稳定 10 分钟后,加入等量的组织胺,此时所致的收缩呈依赖细胞内 Ca^{++} 的收缩,收缩稳定后加入 $CaCl_2$ 1.25mmol/L , 以恢复细胞外 Ca^{++} 的浓度,平滑肌的进一步收缩是依赖细胞外 Ca^{++} 的收缩,以上结果为给药前对照,冲洗后按上述方法温浴标本,并分别给予毛萼香茶菜 10^{-4} , $5 \times 10^{-4} \text{g/ml}$ 及罂粟碱 10^{-5} , $5 \times 10^{-5} \text{g/ml}$ 重复以上实验,结果说明毛萼香茶菜及罂粟碱对组织胺所致细胞内 Ca^{++} 释放所引起的收缩有明显的抑制,而对依赖细胞外 Ca^{++} 的收缩几乎无影响。

3 讨论

平滑肌的收缩及松弛是一个复杂的过程, Ca^{++} 是一个极其关键的因素,胞浆中 Ca^{++} 升高,平滑肌发生收缩, Ca^{++} 降低,则平滑肌松弛。毛萼香茶菜及罂粟碱均使组织胺, Ca^{++} 的量效曲线呈非平行右移,并使最大效应降低,呈非竞争性拮抗。研究结果表明,毛萼香茶菜对回肠平滑肌的解痉作用与拮抗 Ca^{++} 有关。

引起平滑肌收缩的 Ca^{++} 来源于细胞外 Ca^{++} [4,5], 高 K^+ 去极化可激活平滑肌细胞膜上电位依赖性 Ca^{++} 通道,此时,加入 Ca^{++} 可引起收缩,其收缩及细胞外 Ca^{++} 经电位依赖性通道内流的结果。而毛萼香茶菜及罂粟碱对这种收缩呈时间与剂量依赖性松弛,因此可认为是由于抑制了细胞外 Ca^{++} 经电位依赖性通道内流的结果。

在无 Ca^{++} 生理液中,组织胺促进内 Ca^{++} 的释放引起回肠收缩,此(下转第 23 页)

治疗后与治疗前积分相比降低 1/3 以上。
无效: 治疗前后症状无改善或加重。

3 结果

3.1 疗效分析 (见表 1、2、3)

表 1 “舒阴洁”治疗组疗效统计

	例数	痊愈	显效	有效	无效	有效率(%)
霉菌性阴道炎	32	17	5	6	4	87.5
滴虫性阴道炎	13	2	4	2	5	61.5
老年性阴道炎	9	0	5	4	0	
外阴炎	10	4	5	1	0	
其它带下症	36	5	18	10	3	91.7
合计	100	28	37	23	12	

表 2 “洁尔阴”对照组疗效统计

	例数	痊愈	显效	有效	无效	有效率(%)
霉菌性阴道炎	17	7	2	5	3	82.4
滴虫性阴道炎	3	1	2	0	0	
老年性阴道炎	3	3	0	0	0	
外阴炎	2	1	1	0	0	
其它带下症	5	1	1	2	1	
合计	30	13	6	7	4	

表 3 “舒阴洁”与“洁尔阴”临床疗效比较

	例数	有效	无效	总有效率(%)
舒阴洁组	100	88	12	88
洁尔阴组	30	26	4	86.7

两组药物经临床试验, 经 X^2 检验, $X^2=0.02$ 两组药物治疗效果差异无显著性 ($P>0.05$)。在 130 例的临床观察中均未发现过敏及刺激症状等不良反应。

4 讨论

“舒阴洁”是治疗妇女外阴炎、阴道炎及其它带下症的新的中药外洗剂。通过本次临床试验结果表明, 与洁尔阴一样对妇女外阴瘙痒、疼痛、发红、肿胀及伴有的尿频、尿急、尿痛症状均有较好的治疗作用。对白带常规中的霉菌、滴虫也有一定的疗效。能明显改善阴道清洁度。在临床实验中未发现过敏及刺激等不良反应。其治疗妇女外阴炎、阴道炎、带下症的疗效确切, 使用方便, 是安全的外洗制剂, 具有临床推广应用价值。

(收稿日期: 1994-11-17)

(上接第 18 页)

时恢复 Ca^{2+} 的浓度, 可促进受体操纵性 Ca^{2+} 通道开放, 引起回肠进一步收缩是细胞外 Ca^{2+} 经受体操纵性通道内流的结果。研究结果说明: 毛萼香茶菜及罂粟碱对组织胺依赖细胞内 Ca^{2+} 释放所致收缩均有明显的抑制, 而对依赖细胞外 Ca^{2+} 所致收缩几乎无影响。

民间早已用毛萼香茶菜有效的治疗腹泻等疾病, 我们的研究结果揭示, 毛萼香茶菜对回肠平滑肌呈现明显的解痉作用, 为其临床治疗提供了有力的依据。

参考文献

- 1 李惠兰 毛萼香茶菜对血压及血管平滑肌

的作用. 中药通报, 1988, 10: 46~49

- 2 Li Hui Lan. Biological Abstracts Reporting worldwide Research in Life science Volume. 1989, 87, 810

- 3 王宗玉等. 毛萼香茶菜的新二萜成分. 云南植物研究, 1982, 4 (4): 407~411

- 4 Van Rossum TM. Cumulative dose-response curve Arch int pharmacodyn. 1963, 143~299

- 5 孙安胜等. 钩藤碱对豚鼠结肠收缩反应的影响. 中国药理学通报, 1989, (4): 244~246

(收稿日期: 1994-10-19)