

γ -氨基丁酸对离体犬脑血管的作用*

郭莲军 曲 玲 李哲夫

(同济医科大学基础医学院药理教研室, 武汉 430030)

摘要 用离体犬脑血管(基底动脉)环标本,观察 γ -氨基丁酸(GABA)对几种不同激动剂所致最大收缩反应的舒张作用。苯福林(PE) $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 5-羟色胺(5-HT) $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 以及 $25 \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 KCl 均可使脑血管静息张力增加,GABA $50 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 对以上几种激动剂所致的收缩反应均有舒张作用。对较高浓度的 KCl($45 \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)所致的收缩无影响,但对由冷刺激(未预热的营养液, 28°C)引起的收缩反应有明显的舒张作用。

关键词 离体脑血管环; 基底动脉; γ -氨基丁酸

近年来,对各种不同神经递质及其受体激动剂和拮抗剂在脑循环生理及脑血管疾病防治中的作用,日益受到重视。GABA 能系统对脑血管的调节,是目前研究的重要课题之一。免疫组织化学证明,GABA-T 免疫反应纤维亦在脑血管外膜上观察到,它们紧靠平滑肌细胞,这些纤维可能直接影响脑血管张力^[1,2]。已证明在几种动物(猫、犬和大鼠等)的脑血管有 GABA 能神经支配^[3,4]。本实验用离体犬脑血管(基底动脉),观察 γ -氨基丁酸对由几种激动剂所致的脑血管收缩的舒张作用。

材 料 和 方 法

药品与仪器 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA), 5-羟色胺(5-HT), 卡巴胆碱(carbachol, Car)均为粉剂, Sigma 公司产品; 苯福林(phenylephrine, PE), 针剂, 上海第十制药厂生产, 试验时用蒸馏水稀释为 $10^{-2} \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。台式自动平衡记录仪为上海大华仪表厂生产。

标本的制备 15 只健康犬, 体重 $11 \sim 13 \text{kg}$, 雌雄兼用, 戊巴比妥钠($45 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, ip)麻醉, 仿文献^[5]开颅取出脑血管(基底动脉), 立即放入含氧的 Krebs 营养液内, 去掉血管周围其它组织, 用 $10 \mu\text{l}$ 的微量注射器抽取营养液, 将血管内的血液冲洗干净, 剪成 $5 \sim 6 \text{mm}$ 长的环。用直径为 0.22mm 的细钨丝制作的 L 型钩, 一端固定于标本板上, 另一端与肌力传感器相连, 标本置于盛 10ml 的 Krebs 液浴槽内, 通入 $95\% \text{O}_2$ 和 $5\% \text{CO}_2$ 混合气体, 浴槽温度控制在 $35 \pm 0.5^\circ\text{C}$, 负荷 0.5g , 平衡 1.5h 后开始试验, 平衡期间每 15min 换一次营养液。Krebs 液组成成分 ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$): NaCl 118, KCl 4.5, $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 2.5, $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 1.0, NaHCO_3 2.5, KH_2PO_4 1.0, glucose 6.0。实验时, 首先加入 PE $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 待产生最大收缩反应时, 加入拟胆碱药 Car $1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 以检验血管内皮是否完整。结果加入拟胆碱药后, 血管张力进一步依

本文于 1994 年 12 月 7 日收到。

* 国家自然科学基金资助课题 No. 39470811

剂量增加,表明标本在处理过程中,血管内皮已损坏。

数据处理 实验结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,显著性检验用 t 检验。

结 果

GABA 对 PE 和 5-HT 所致脑血管收缩反应的影响

标本稳定后,加入 PE $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,脑血管收缩,最大张力达 $0.51 \pm 0.18 \text{ g}$ ($n=6$)。稳定 10 min 后,加入 GABA $50 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,血管舒张,张力下降 $0.27 \pm 0.15 \text{ g}$ (下降了 $45.79 \pm 20.46\%$)。5-HT $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 使血管收缩最大张力为 $0.33 \pm 0.12 \text{ g}$ ($n=5$)。同样浓度的 GABA,使张力下降 $0.19 \pm 0.07 \text{ g}$ (下降了 $58.60 \pm 12.96\%$),见图 1。

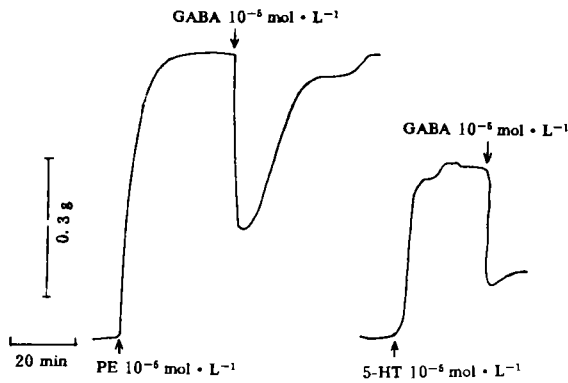


Fig 1 GABA ($10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) relaxation of the contraction induced by phenylephrine (PE $10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) and 5-HT ($10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) in isolated dog basilar artery.

GABA 对高 K^+ 去极化所致脑血管收缩反应的影响

加入不同浓度的 KCl, 均可使脑血管收缩。25 $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ KCl 使脑血管收缩的最大张力达 $0.57 \pm 0.16 \text{ g}$ ($n=5$); 45 $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ KCl 所产生的最大张力为 $0.61 \pm 0.15 \text{ g}$ ($n=6$)。GABA $50 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 对由较低浓度的 KCl ($25 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) 所致的收缩反应有较弱的舒张作用,使张力下降 $0.17 \pm 0.06 \text{ g}$ (下降了 $27.75 \pm 15.78\%$),但对 45 $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ KCl 所致收缩反应无舒张作用(图 2)。

GABA 对冷刺激所致脑血管收缩反应的影响

用未预热的营养液 ($T=28 \pm 0.5^\circ\text{C}$) 更换时,脑血管收缩,最大张力达 $0.62 \pm 0.10 \text{ g}$ ($n=5$),可持续 10 min 以上。待营养液温度达到所控温度时,血管张力逐渐恢复,如在 10 min 以内加入 GABA $50 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,可使血管张力迅速下降 $0.54 \pm 0.24 \text{ g}$ (下降了 $84.04 \pm 30.84\%$),见图 3。GABA 对以上几种激动剂所致脑血管收缩反应的舒张作用比较,如表 1 所示。

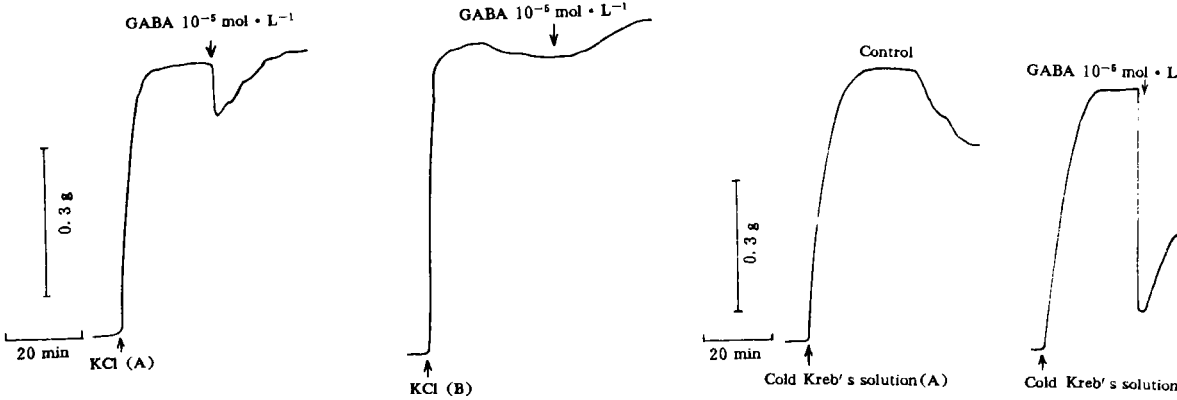


Fig 2 GABA ($10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) relaxation of the contraction induced by KCl (A: $25 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, B: $45 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) in isolated dog basilar artery.

Fig 3 GABA ($10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) relaxation of the contraction induced by cold Krebs solution ($T = 28^{\circ}\text{C}$, A: control, without GABA, B: GABA $10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$).

Tab 1 GABA ($10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) relaxation of the contraction induced by agonists in isolated dog basilar artery

Agonist	n	Maximal isometric tension (g)	Relaxation of GABA	
			Tension (g)	(%)
PE $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	6	0.51 ± 0.18	0.27 ± 0.15	$45.79 \pm 20.45^*$
5-HT $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	5	0.33 ± 0.12	0.19 ± 0.07	$58.60 \pm 12.96^*$
KCl $25 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	5	0.57 ± 0.16	0.17 ± 0.06	27.75 ± 15.78
	5	0.61 ± 0.15	0	0
Cooling, 28°C	5	0.62 ± 0.10	0.54 ± 0.21	$84.04 \pm 30.84^{**}$

$\bar{x} \pm s$, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs maximal isometric tension.

讨 论

GABA 是广泛分布在脑内的一种神经递质,对中枢神经有占支配地位的抑制作用。近来研究表明,GABA 能系统参与脑循环的调节。本文采用离体犬脑血管标本,观察 GABA 对几种不同激动剂所致脑血管收缩反应的影响,结果发现,GABA 对由 5-HT 所产生的收缩张力,松弛作用似更明显,对 PE 引起的收缩,GABA 也有一定松弛作用,对较低浓度的 K^+ 所致的张力增加,只有轻度舒张作用,而对较高浓度的 K^+ 产生的收缩反应无影响。但对冷刺激引起的脑血管收缩有明显的松弛作用。有文献报道^[6],脑血管有 GABA 能神经支配,并存在相应的受体,一类是突触后有扩管作用的 GABA_A 受体,另一类是对交感神经末梢有突触前抑制作用的 GABA_B 受体。近有研究报道^[7],在猫、犬、大鼠和豚鼠的脑血管内皮含有谷氨酸脱羧酶,这些细胞可合成 GABA,影响脑血管的张力。本实验标本,血管内皮已去掉,排除了这一因素的影响。本文观察到,外源性地给予 GABA,对犬脑血管的作用,首先为快相舒张,但持续时间较短,然后缓慢持续地使血管张力恢复至给药前水平。且对不同激动剂引起的收缩反应、松弛程度有一定差异。提示除通过其直接扩张血管的作用外,是否还有其它机制参与,尚有待进一步研究。

参 考 文 献

- 1 Imai H, Okuno T, Wu JY *et al.* GABA-ergic innervation in cerebral blood vessels; An immunohistochemical demonstration of *l*-glutamic acid decarboxylase and GABA transaminase. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1991,11 : 129
- 2 Hamel E, Krause DN, Roberts E. Glutamic acid decarboxylase activity in intracerebral blood vessels. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1983,3(suppl) : S198
- 3 Mirzoyan SA, Karzaran VA, Akopyan VP. The glutamic decarboxylase activity in blood vessels of the brain. *Dokl Akad Nauk*, (USSR) 1970,190 : 1241
- 4 Kauser DN, Wong E, Degener P *et al.* GABA receptors in bovine cerebral blood vessels; Binding studies with tritiated muscimol. *Brain Res*, 1980,185 : 51
- 5 Fujiwara M, Muramatsu I. γ -Aminobutyric acid receptor on vascular smooth muscle of dog cerebral arteries. *Br J Pharmacol*, 1975,55 : 561
- 6 Anwar N, Mason DFJ. Two actions of γ -aminobutyric acid on the responses of the isolated basilar artery from the rabbit. *Br J Pharmacol*, 1982,75 : 177
- 7 Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature (Lond)*, 1980,288 : 373

EFFECTS OF γ -AMINO BUTYRIC ACID ON ISOLATED DOG CEREBRAL ARTERIES

LJ Guo, L Qu and TJF Lee*

(Department of Pharmacology, Tongji Medical University, Wuhan 430030; * Department of Pharmacology, Southern Illinois University, School of Medicine, Springfield, Illinois, USA)

ABSTRACT The present experiments were designed to investigate the effects of γ -aminobutyric acid (GABA) on isolated dog cerebral arteries (basilar artery). On addition of agonists phenylephrine $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 5-HT $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, or KCl $25 \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, the isometric tension of the contraction increased $0.51 \pm 0.18 \text{g}$, $0.33 \pm 0.12 \text{g}$ and $0.57 \pm 0.16 \text{g}$. After GABA at $50 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, the contraction was shown to decrease $0.27 \pm 0.15 \text{g}$, $0.19 \pm 0.07 \text{g}$ and $0.17 \pm 0.06 \text{g}$, the maximal relaxation were $45.49\% \pm 20.4\%$, $58.60\% \pm 12.96\%$ and $27.75\% \pm 15.78\%$, respectively. But it showed no effect on the contraction induced by high concentration of KCl ($45 \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$). GABA also showed a potent relaxation on the contraction induced by cold Krebs solution ($T 28 \pm 0.5^\circ\text{C}$). The finding suggest that GABA can inhibit the muscle tone induced by various agonists and cooling in isolated dog basilar artery.

Key words Isolated cerebral vessels ring; Basilar artery; Gamma-aminobutyric acid