

# SimVessel

## 平滑肌收缩的生理学和药理学 — 简介

SimVessel 虚拟实验室用于记录不同药物应用过程中各种器官的平滑肌小块肌条的小幅收缩。标本为的大鼠胃窦和主动脉。所用药物包括生理调节剂乙酰胆碱 (ACh) 和肾上腺素 (Adr)，以及它们的竞争性受体阻断剂阿托品 (Atr)、酚妥拉明 (Phe) 和普萘洛尔 (心得安) (Pro)。此外，还有 Ca-通道阻断剂维拉帕米 (异搏定) (Ver)。另外还有两个砝码，每个 0.5 g，以检查肌条预拉伸的效果 (贝利斯效应)。肌肉收缩由描笔记录仪绘出。切换到“分析 Analysis” 或者记录纸翻页，可以检查在 SimVessel 实验室所作的先前记录。可以选择感兴趣的部分将其以 jpg 文件方式存储在硬盘上。

关于“实验 Experiments” 部分 (图 1) 的简要说明如下。对于这里的“药物 Drugs” 实验室和“分析 Analysis” 工具，请查看 SimHeart 中的相应章节。以后我们将会提供 SimVessel 这些部分的具体章节，以及“实验 experiments” 部分的更为详细的描述。

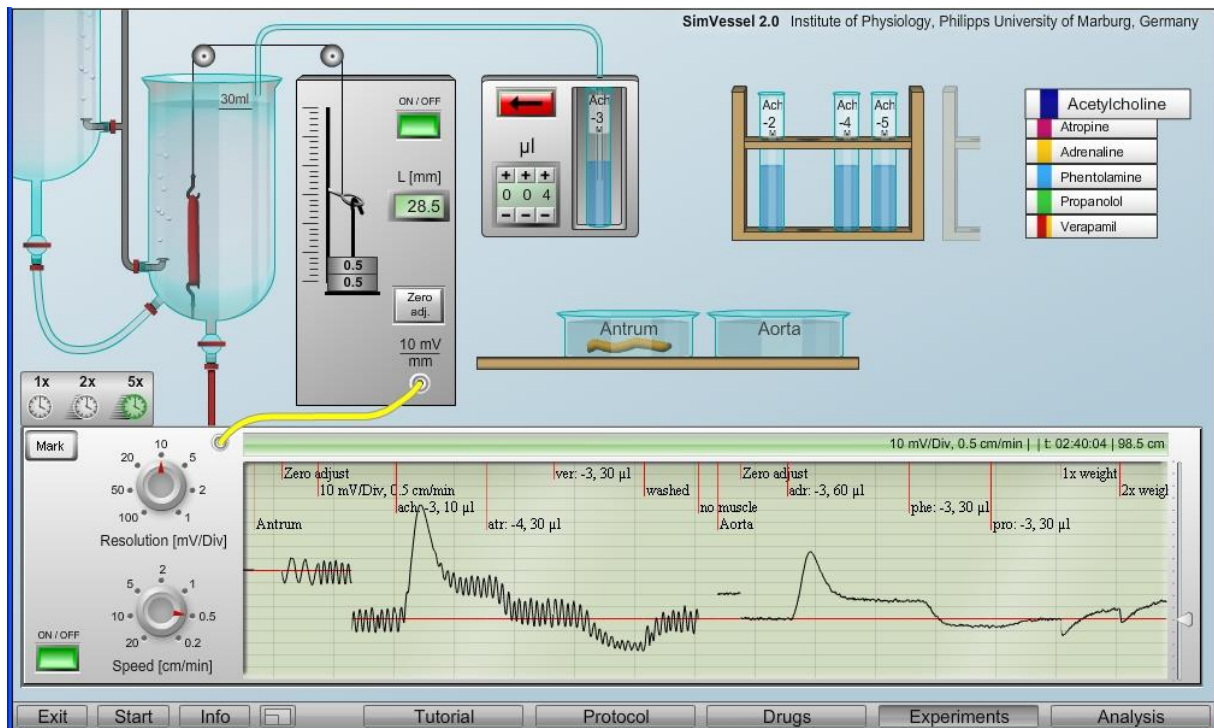


图 1: SimVessel “实验 Experiments” 部分

## 1. SimVessel 实验室

进入 SimVessel 实验室，你会看到架子上的培养皿中有两条平滑肌。可以点击鼠标左键选中其中一条，将其拖到水浴池中，松开鼠标按钮，将其固定在挂钩上。在图 1 中，目前是主动脉标本悬挂在水浴池中。你可以用同样的方式将其放回培养皿。

上面的钩子通过两个滑轮连接到机-电换能器的滑动指针上（在水浴池的右侧）。滑动指针的位置反映了肌条的长度，在标尺上示出。机-电换能器将指针的位置转换为电压，为连接到描笔记录仪的电缆输出提供 10 mV/mm 的电压。在电缆接头上方有一个“零调整 Zero adj”按钮，其作用在于当肌肉被放入或标本改变时，对滑块位置的变化和伴随的电压偏移进行补偿。

右侧有一个加药装置，用于从试管架上的试管中抽取规定数量的药物（以  $\mu\text{l}$  为单位）。试管架的选择方法与 SimHeart 相同，例如，点击药物列表。然后，可以通过拖放的方式将所需浓度的试管放入加药装置。

在图 1 的示例中，当前选择乙酰胆碱试管架，以及一个浓度为  $10^{-4}$  M 乙酰胆碱（ACh -4 M）的试管。计数器设置为 30，这意味着当按下带有插入箭头的按钮时，30  $\mu\text{l}$  的浓度为  $10^{-4}$  M 的 ACh 将加入水浴池。

请注意：与 SimHeart 不同，这里不是连续灌流，而是单次注入。第一次按下加药按钮，会将 30  $\mu\text{l}$  浓度为  $10^{-4}$  M 的乙酰胆碱稀释至 30 ml 的营养液中，这样水浴池中的 ACh 浓度达到  $10^{-7}$  M。如果你想提高浓度，比如说  $10^{-6}$  M，你应该考虑到水浴池中已含有 30  $\mu\text{l}$  的  $10^{-4}$  M ACh，因此只须再加 270  $\mu\text{l}$  而不是 300  $\mu\text{l}$ 。

可以点击水浴池下面的阀门将所有以前加入的药物都清洗掉。当前溶液将不含任何药物，只有由悬挂在实验室左上角的储液装置提供的营养液。

除了不同药物的效果之外，你还可以将架子上提供的砝码拖到悬架上来检查肌肉预拉伸的效应（Bayliss 效应，如图 1 中记录中最后部分所示）。可以通过同样的拖放操作将它们去除。

和实体实验室有所不同，这个虚拟实验室的一个特殊功能是允许时间加速。这可以通过选择位于左侧描笔记录仪上方的时钟按钮来完成。1x 是实际的时间，而 2x 或 5x 则让时间分别提速 2 倍或 5 倍。这是为了应对平滑肌反应非常缓慢的情况。实时等待肌肉反应（尤其是在电脑屏幕上）可能会很无聊。此外，你还可以在实验课的时间内进行更多的实验操作。

## 记录及分析/文件存档

平滑肌收缩可以通过位于实验室下部的描笔记录仪器上进行监测。你可以选择分辨率[mV/Div]和描笔记录仪的速度[cm/min]。“Div”是指描笔记录仪记录纸上标记的刻度。

所有操作（药物应用等）都记录在虚拟记录纸上。例如，红色线条指示的“pro -3, 30  $\mu\text{l}$ ”表示在这个时刻从含有  $10^{-3}$  心得安的试管中抽取 30  $\mu\text{l}$  添加到水浴液中。实验人员的任务是跟踪当前的药物浓度 – 最好有明确设计的试验方案。按描笔记录仪左上角的“标记 Mark”按钮可以添加标记。

点击“分析 Analysis”按钮，你可以翻阅记录纸（点击记录纸或使用滑块），进一步分析你的记录。你可以找到进入实验室之后的所有记录。你可以将选定的序列“复制 Copy”到上方的“记录本 notebook”中，也可以将这些序列保存为硬盘上的.jpg 文件。

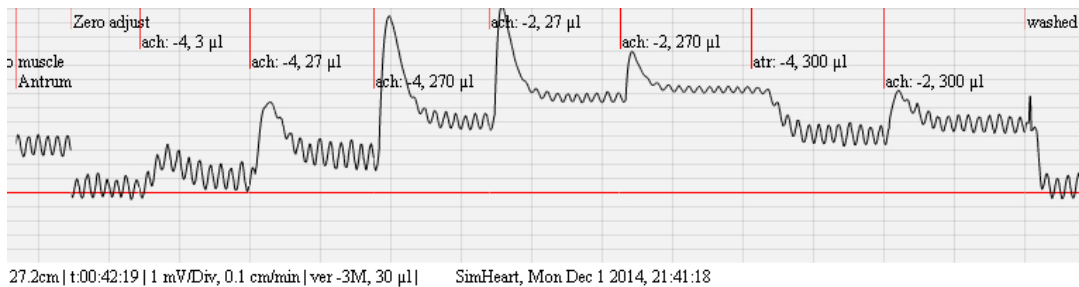
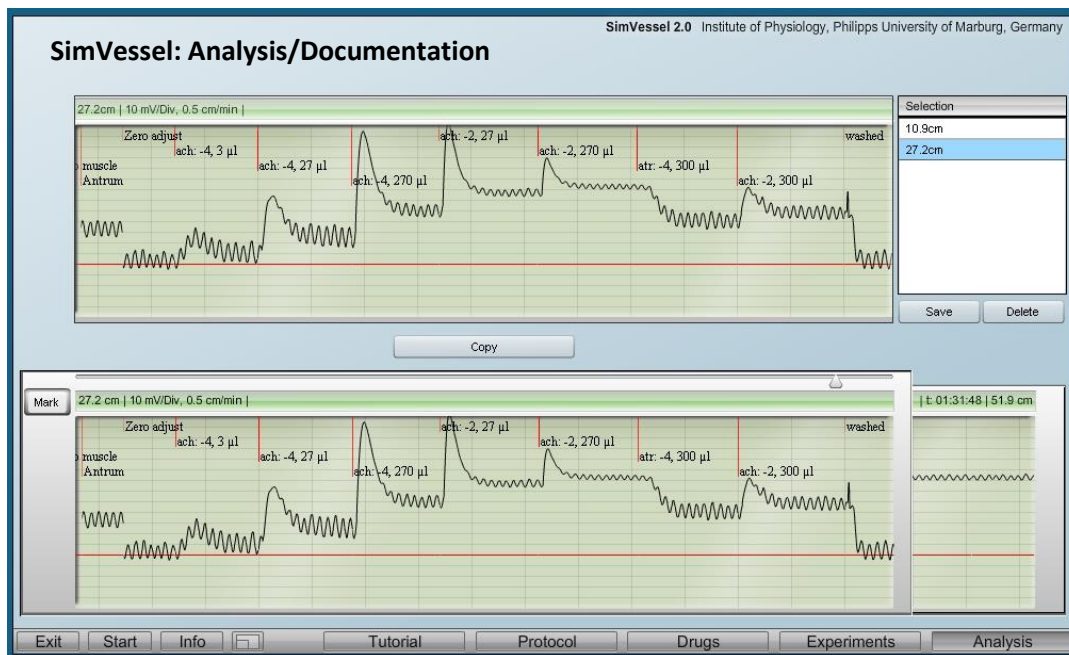


图 2. 分析 (Analysis)：将选定的记录序列复制到笔记本中。下面的部分显示了将它保存为.jpg 文件时的显示方式。

## 2. 生理学和药理学背景—简介

以下是对平滑肌反应进行解释的主要概念的简要总结（亦见下面图 3）。

胃窦有自发的节律性收缩，这是由去极化的  $\text{Ca}^{2+}$  电流与  $\text{Ca}^{2+}$ -依赖的  $\text{K}^{+}$  电流的延迟激活的相互作用引起的膜电位振荡所致。单纤维平滑肌细胞之间的缝隙连接导致同步收缩。而在多单元类型的细胞中，如血管（这里是主动脉），每个细胞的活动都是分离的，而且似乎也没有上述的  $\text{Ca}^{2+}$ -  $\text{K}^{+}$  系统。

如在胃窦所见，乙酰胆碱主要具有收缩作用，这个首先通过毒蕈碱 M3 受体和 IP3 系统的激活来实现。在主动脉这样的血管中，ACh 的效果是相反的，导致舒张，主要是由于血管上皮细胞在 M2 受体激活时释放 NO 导致的舒张效应。

肾上腺素和去甲肾上腺素通过  $\alpha$ -受体和  $\beta$ -受体发挥作用，因此对心脏收缩很重要的  $\beta_1$  受体（见 SimHeart）对平滑肌控制不起作用。

$\alpha$ -受体的激活通常通过激活 IP3 系统 ( $\alpha_1$ ) 和抑制 cAMP 系统 ( $\alpha_2$ ) 导致收缩。与此相反，激活  $\beta_2$  受体刺激 cAMP 系统，从而导致舒张。最后，收缩或舒张的结果取决于哪种类型的受体占主导地位。

肾上腺素在与这些受体的结合中，与  $\beta_2$ -受体的亲和力高于与  $\alpha$ -受体的亲和力，这也解释了胃窦和肠道大多数其他部位的肌肉松弛。相比之下，在血管平滑肌中，如主动脉， $\alpha$ -受体占主导地位，导致收缩。

在肾上腺素浓度非常低的情况下，通过高亲和力的  $\beta$ -受体引起的小幅松弛效应也可能出现在主动脉中，然而，在稍高浓度下，这种效应很快会被  $\alpha$ -受体的收缩效应所淹没。无论如何，可以通过阻断一种受体来对其作用进行单独研究。竞争性抑制剂的作用可以用足够大剂量的激动剂来补偿。这类实验可分别应用  $\alpha$ -受体和  $\beta$ -受体的竞争性抑制剂，如酚妥拉明和心得安。阿托品是毒蕈碱 ACh 受体的竞争性抑制剂。

作为比较，可以对  $\text{Ca}^{2+}$ -通道阻断剂异搏定的非竞争性抑制作用进行研究。在任何情况下，阻断 Ca 内流都会导致肌肉松弛。与非竞争性抑制剂不同，非竞争性抑制剂的作用不能通过高剂量的收缩性药物得到完全补偿。

此外，可以使用砝码来检测预拉伸（Bayliss 效应）的效果。贝利斯效应描述了平滑肌预拉伸引起主动收缩现象，其甚至对初始的拉伸有过度补偿。有假设认为，这是由于兴奋性的牵拉敏感的离子通道的激活引起的，但还不清楚为什么这种效应在肌肉缩短后还会持续。

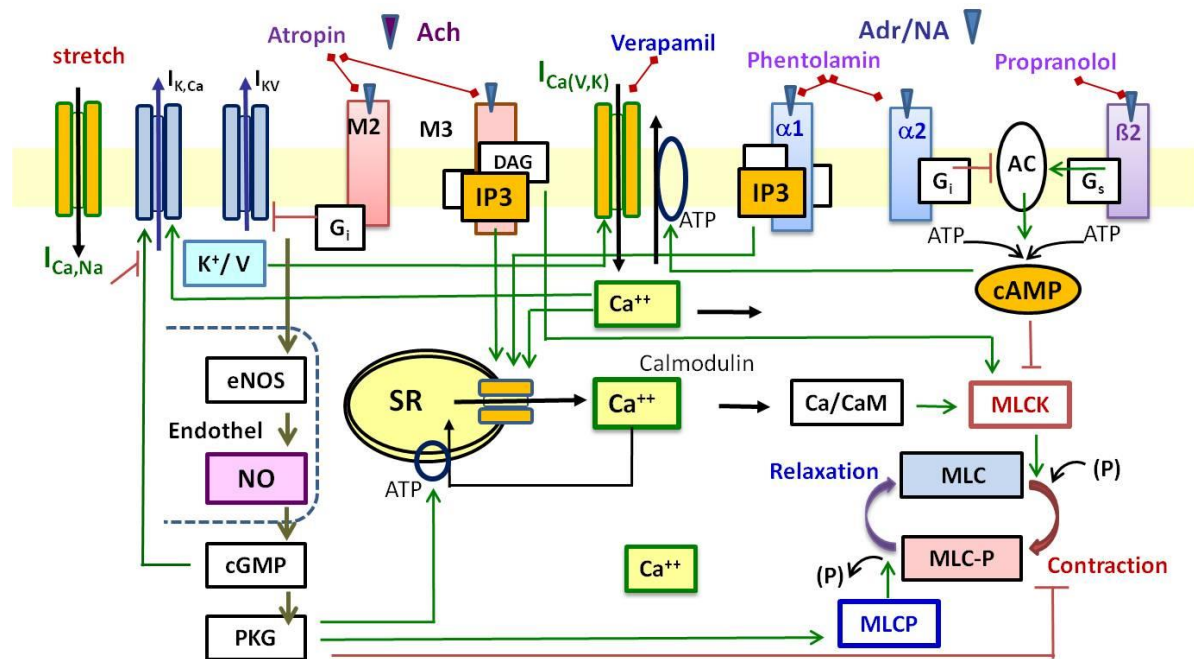


图 3：平滑肌控制机制

### 3. 实验：

#### 3.1 平滑肌收缩及药物效应的差异

两种不同的平滑肌标本之间的主要差异可以通过比较图 4 所示的记录来显示。上图记录来自主动脉肌条，下图记录来自胃窦。

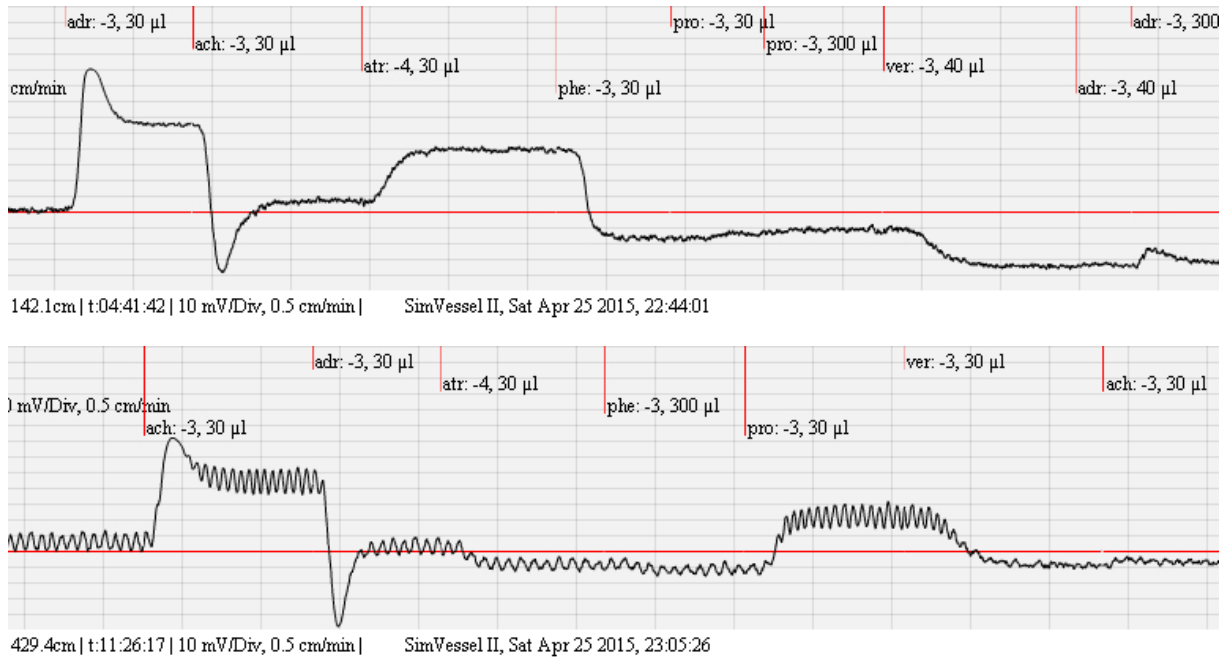


图 4：在虚拟实验室 SimVessel 中从主动脉（上述）和胃窦（下述）记录的示例。

一个很明显的区别是主动脉只是逐渐改变其长度（**强直性活动**），而胃窦部则还表现出周期性的振荡变化（**强直-相位活动**）。

这两种标本在应用生理相关控制物质**乙酰胆碱（ACh）**和**肾上腺素（adr）**时，具有短暂的过冲或下冲，然后舒张至新的稳定状态。然而，两种标本的瞬态响应和稳态响应都呈现相反的方向。在主动脉，肾上腺素导致收缩，并可以由乙酰胆碱来补偿；而胃窦在乙酰胆碱作用下的收缩，可以为肾上腺素抵消。肾上腺素和乙酰胆碱之间（更为一般地说，是交感和副交感系统之间）的这种**功能性拮抗**，在大多数自主神经系统中都存在。

因此，应用毒蕈碱胆碱能受体的**竞争性抑制剂阿托品（atr）**，可以减少 ACh 在**主动脉**的舒张效应，肾上腺素的收缩效应因此占主导地位。相反，在**胃窦**，乙酰胆碱的作用是收缩，阿托品对其的抑制则导致进一步的舒张。

肾上腺素通过不同类型的受体（ $\alpha$  和  $\beta$  受体）发挥作用，值得注意的是它们的作用相反。这一点可以从它们的特异性受体激动剂**酚妥拉明（phe）**和**心得安（pro）**的应用中看出。

在**主动脉**， $\alpha$  受体占主导地位，因此肾上腺素的收缩作用会被酚妥拉明减弱。 $\beta$  受体激动剂心得安的应用则导致轻微的舒张。

在胃窦， $\beta$ 受体占主导地位，导致舒张。相应地，心得安的抑制作用减弱了肾上腺素的松弛效应。在这种情况下，应用 $\alpha$ 受体激动剂会导致进一步的舒张。

非竞争性抑制剂**异搏定**（ver）减少了钙内流，无论什么情况都能引起舒张。当然，如果没有钙的增加，其他增强收缩的药物如ACh或Adr的使用效果也会受到影响。

上面显示的记录会给人留下一个初步印象，即不同的平滑肌标本如何为不同的信号物质和药物所调制。为了更好地理解这个概念，我们建议进行系统的实验，例如，以定量的方式分析不同物质和药物的作用，或者也可以在各种不同竞争性和非竞争性抑制剂存在的条件下记录生理控制物质乙酰胆碱和肾上腺素的剂量-反应曲线。

### 3.2 剂量-反应曲线：

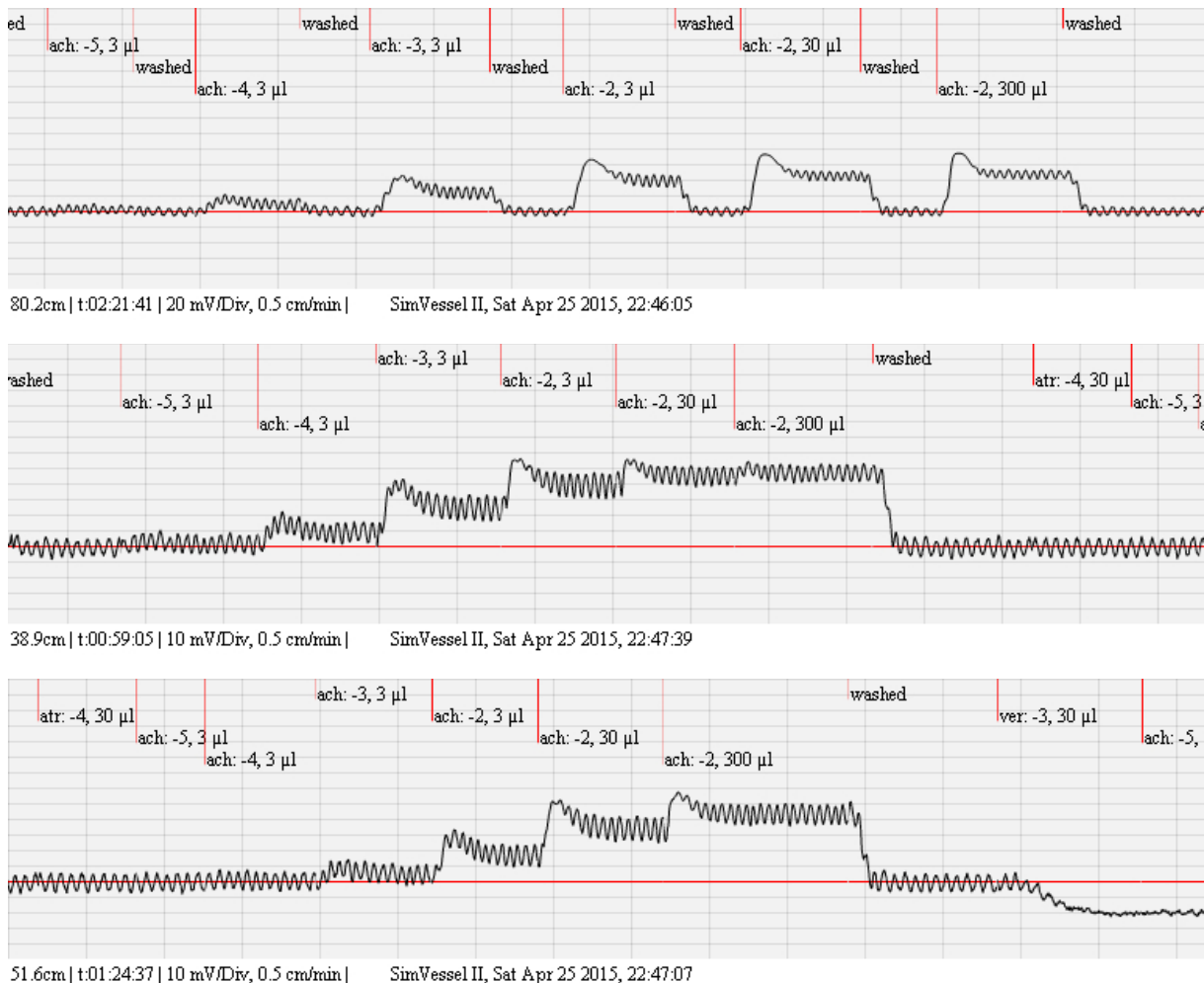


图 5：乙酰胆碱对胃窦作用的剂量-反应曲线示例。

胃窦标本上乙酰胆碱浓度递增情况下的**剂量-反应曲线**示例如图 5 所示。上面的曲线是药物及时洗脱之后的情况。中间的曲线显示乙酰胆碱浓度持续增加的效果，下面的曲线显示预先使用受体激动剂阿托品的情況。

类似的实验也可以是在主动脉标本上应用肾上腺素，在这种情况下，可以使用两种受体类型的竞争性抑制剂。以同样的方式，可以检验非竞争性抑制剂异搏定对两种标本的剂量-反应曲线的影响，并且应该与竞争性抑制剂的影响进行比较。同样，乙酰胆碱和肾上腺素之间的功能性拮抗作用，即一种药物在另一种药物存在的条件下，其剂量-反应曲线是如何改变的，也可以系统地进行研究。

### 3.3 Bayliss-效应:

另一个重要的功能效应，**贝利斯效应**（图 6），可以通过用于平滑肌标本预拉伸的砝码来检验，以显示肌肉拉伸甚至可以为内在机制过度补偿，即导致肌肉的收缩。在胃窦强直-相位收缩的情况下（图 6 右侧记录），这个效应伴随着周期性收缩的振幅和频率的增加。

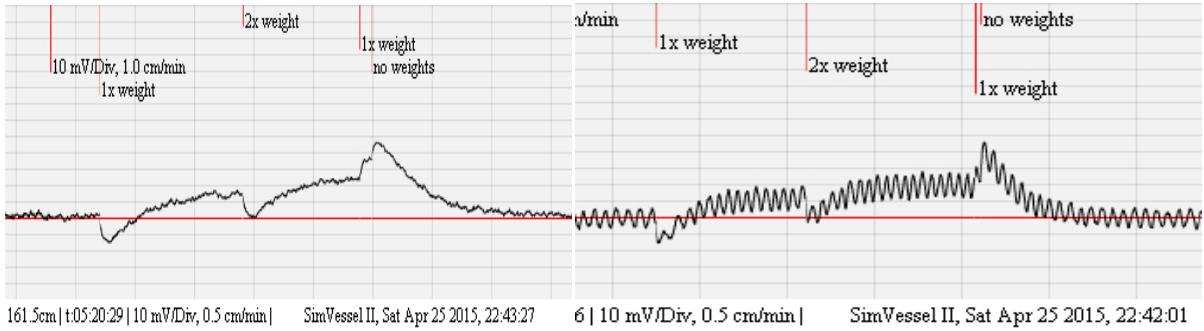


图 6: Bayliss 效应