

## 去甲乌药碱对小鼠血浆 cAMP 的影响

冯亦璞 张 远\* 战洪生 曾贵云 (中国医学科学院药物研究所, 北京 100050)

**提 要** 本文以小鼠血浆 cAMP 为指标, 通过与其他药物的交互作用, 探讨 DMC 的作用性质。结果表明, DMC 及 ISO 均能增加小鼠血浆 cAMP 水平。PRO 可对抗它们引起的血浆中 cAMP 升高作用。DMC 与 ISO 合并应用时, 能加强小剂量 ISO 的作

用, 而拮抗大剂量 ISO 所引起的最大效应, 说明两药作用在同一受体, ISO 为  $\beta$  受体完全性激动剂,

---

1980年11月3日收稿 1981年1月12日修回

\* 现在北京医学院药理教研组

DMC 属  $\beta$  受体部分激动剂。这为两者对心血管系统的作用异同提供了解释。

**关键词** 去甲乌药碱; 异丙肾上腺素; 心得安; 血浆 cAMP; 剂量-效应曲线

去甲乌药碱盐酸盐 (*dl*-demethylcoclaurine HCl, 简称 DMC) 有与异丙肾上腺素 (ISO) 相似的作用, 能增加心率、冠脉流量、心输出量及心肌  $O_2$  耗量, 降低舒张压及血管阻力。心得安可阻断这些作用<sup>(1)</sup>。临床观察对缓慢性心律失常有一定疗效<sup>(2)</sup>。小鼠血浆中 cAMP 含量的变化是反映  $\beta$  肾上腺素能受体激动剂及阻断剂与  $\beta$  受体相互作用的良好指标<sup>(3)</sup>。本文以小鼠血浆 cAMP 为指标, 通过与其他药物的交互作用, 以探讨 DMC 的作用性质。

## 材料和方法

DMC 由本所合成室合成, ISO 为上海第十制药厂产品。实验用体重 20-25 g  $\delta$  小鼠, 禁食 10-12 h 后, sc DMC 和 ISO, 对照鼠 sc 相同容量的生理盐水。给药后 15 min 由眼眶静脉丛取血 0.5 ml, 加入 0.5 M EDTA 抗凝, 离心后吸取血浆, 用蛋白结合法测定血浆中 cAMP 的含量<sup>(4)</sup>。

## 结果

**一、DMC 对小鼠血浆中 cAMP 含量的影响** 小鼠 63 只, 共分为 9 组, 每组 7 只。sc DMC 10 mg/kg 后不同时间收集血样, 测定血浆中 cAMP 含量。结果如图 1。生理盐水对照组的血浆 cAMP 含量为  $78 \pm (SD) 11$  pmol/ml。给药后 5 min, 血浆中 cAMP 含量明显升高, 在 10 及 15 min 达高峰, 其含量分别为  $734 \pm 326$ ,  $827 \pm 166$  和  $752 \pm 194$  pmol/ml, 20 min 后逐渐下降, 至 120 min 接近正常水平。

**二、不同剂量的 DMC 和 ISO 对小鼠血浆 cAMP 的影响** 每个剂量组为 4 鼠, sc DMC 1, 5, 10, 20, 40, 80 mg/kg 及 ISO 0.01, 0.05,

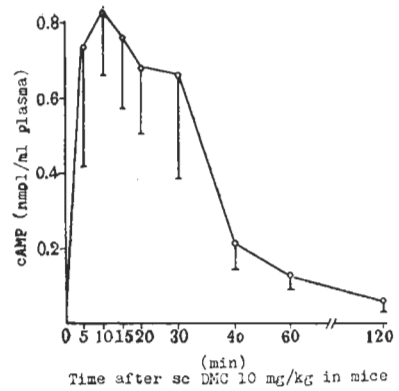


图 1 Plasma cAMP ( $\bar{x} \pm SD$ ) in mice after sc DMC 10 mg/kg

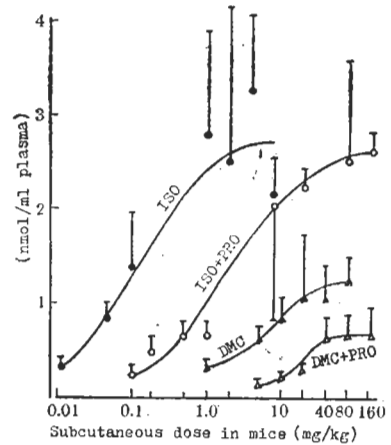


图 2 Dose-response curve during sc DMC or ISO alone or in combination with PRO

control ( $\square$ ); ISO ( $\bullet$ ); ISO+PRO 1 mg/kg ( $\circ$ ); DMC ( $\blacktriangle$ ); DMC+PRO 1mg/kg sc ( $\triangle$ ) 0.1, 1, 2, 4 mg/kg, 15 min 后取血样, 测定血浆中 cAMP 含量。DMC 达到最大效应的剂量为 20 mg/kg, ISO 为 1 mg/kg, 即使再加大 DMC 的剂量也不能达到与 ISO 相同的最大效应, 见图 2。

**三、DMC 和 ISO 分别与 PRO 合并用药对小鼠血浆 cAMP 的影响** 每组 4 鼠, ip PRO 1 mg/kg 30 min 后, 分别 sc DMC 5, 10, 20, 40, 80, 160 mg/kg 及 ISO 0.1, 0.2, 0.5, 1, 8, 20, 80, 160 mg/kg。另设两药相应的单独给药组。由图 2 可见, PRO 能对抗 DMC 及 ISO 引起的血浆中 cAMP 升高作用。在 PRO 与 ISO 合

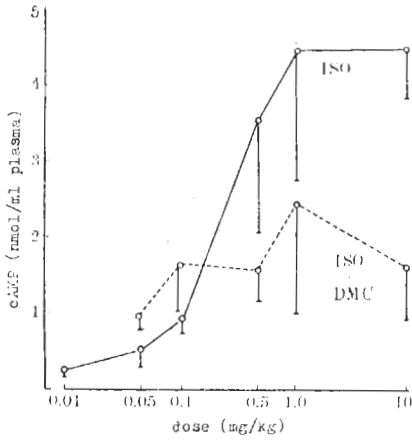


图3 Effect of ip DMC in combination with sc ISO on the plasma cAMP in mice.

并给药组中增加 ISO 剂量仍能达到单独给 ISO 相似的最大效应, 两组的量-效曲线相似, 合并给药组的量-效曲线右移。而 PRO 与 DMC 合并用药的量-效曲线亦右移, 但再增加 DMC 的剂量, 合并给药组的量-效曲线不能达到与单独给药时最大效应的高度。

**四、DMC 和 ISO 合并用药对小鼠血浆 cAMP 的影响** 每组 4 鼠, ip DMC 7 mg/kg 10 min 后分别 sc ISO 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 5, 10 mg/kg, 于 10 min 取血, 测定 cAMP 含量。观察到合并给药组的剂量为 0.05-0.1 mg/kg 时, 血浆 cAMP 含量均比单独给 ISO 的相应剂量组为高, 表明小剂量 ISO 与 DMC 合并用药时有相加作用。当 ISO 剂量为 0.5, 1, 10 mg/kg 时, 血浆 cAMP 含量比单独给 ISO 时为低(图 3)。说明大剂量 ISO 与 DMC 合并用时, DMC 有拮抗 ISO 的作用。

## 讨 论

本实验结果证实小鼠血浆中 cAMP 的变化能很好地反映  $\beta$  受体的激动和阻断效应, 这与前人结果<sup>(3)</sup>相符。

本文结果表明 DMC 能增加小鼠血浆 cAMP 含量, sc 后的作用高峰时间在 10-15 min, 这和文献报道的 ISO 作用高峰时间<sup>(3)</sup>很相似。所不同的是 DMC 加大剂量也不能达

到与 ISO 相似的最大效应。但均能为 PRO 所对抗。在 PRO 与 ISO 合并给药组中, 增加 ISO 的剂量, 仍可达到与单独给 ISO 相似的最大效应, 两组所得到的量-效曲线相似, 只是合并给药组的曲线右移。说明 PRO 是 ISO 的竞争性拮抗剂, 与文献结果<sup>(4)</sup>一致。而 PRO 与 DMC 合并用药, 其量-效曲线也右移, 但增加 DMC 的剂量, 并不能达到与单独给 DMC 相似的最大效应。

为了进一步探讨 DMC 与 ISO 是否作用在同一受体, 我们观察了 DMC 与 ISO 合并用药对 cAMP 的影响。结果发现合并给药组中 ISO 的剂量加大时, 血浆中 cAMP 含量低于单独给 ISO 相应剂量组, 表明 DMC 能拮抗大剂量的 ISO 的效力, 两药可能作用在同一受体。以上结果提示, DMC 和 ISO 均属  $\beta$  受体激动剂, 前者为部分激动剂, 后者为完全激动剂。过去我们观察到 DMC 对心血管系统的作用比 ISO 弱<sup>(1)</sup>, 本研究对此提供了解释。

已知  $\alpha$  受体阻断剂由于阻断  $\alpha$  受体而加强去甲肾上腺素引起的血浆 cAMP 水平升高<sup>(5)</sup>, 而 DA 受体阻断剂能阻断 DA 受体激动剂增加血浆 cAMP 的作用。为排除 DMC 对这些受体作用的可能性, 我们进行了 DMC 分别与  $\alpha$  受体阻滞剂酚妥拉明及 DA 受体阻断剂氯丙嗪合并用药的实验, 并与单独给 DMC 组比较, 结果表明, 单独给药组和合并给药组之间无明显差别。说明 DMC 引起血浆 cAMP 的升高与  $\alpha$  受体和 DA 受体无关。

我们还观察了 DMC 及 ISO 对大鼠心肌 cAMP 含量的影响, 结果表明, 二者均不增加大鼠心肌 cAMP 的含量。其他作者也发现  $\beta$  激动剂对血浆 cAMP 和心脏 cAMP 含量作用不一致的现象<sup>(6)</sup>。对此还需要进一步探讨。

## 参 考 文 献

- 1 周远鹏、范礼理、张丽英、曾贵云. 中华医学杂志 1978 年 11 月; 58(11):664
- 2 姜文卿、陶寿洪、李介鸣、范爱萍、陈可冀、张向渠、

- 郭士魁、钱振维、涂秀华、竺清渝、沈璐华、顾复生、曾贵云. 中华心血管病杂志 1980 年 6 月; 8(2):95
- 3 Saitoh Y, Morita S, Irie Y, Kohri H. *Biochem Pharmacol* 1976 Aug 15; 25(16):1843
- 4 Gilman AG. *Proc Natl Acad Sci USA* 1970 Sep; 67(1):305
- 5 Dollery CT, Paterson JW, Conolly ME. *Clin Pharmacol Ther* 1969 Nov-Dec; 10(6):765
- 6 Kunitada S, Ui M. *Eur J Pharmacol* 1978 May 15; 49(2):159

*Acta Pharmacologica Sinica* 1981 Jun; 2 (2) : 114—117

## EFFECT OF *dl*-DEMETHYLCOCLAURINE ON PLASMA cAMP IN MICE

FENG Yi-pu, ZHANG Yuan, ZHAN Hong-sheng, ZENG Gui-yun

(Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100050)

**ABSTRACT** The effect of *dl*-demethylcoclaurine-HCl (DMC) on plasma cAMP was studied in mice. The log dose-response curves of DMC and isoprenaline (ISO) and their combination with propranolol (PRO) were determined. The results showed that sc DMC 10 mg/kg caused a significant increase in plasma cAMP. Peak effect was attained at 10—15 min. The shape of the dose-response curves of DMC (1—80 mg/kg) was different from that of ISO (0.01—8 mg/kg). The maximal response in plasma cAMP induced by DMC up to 160 mg/kg was lower than that induced by ISO.

The increase in plasma cAMP induced

by DMC(5—160 mg/kg) was blocked by PRO. However, the block could not be overcome completely by increasing the dose of DMC to 160 mg/kg. The effect of ISO (0.02—0.1 mg/kg) in increasing plasma cAMP level was potentiated by DMC 7 mg/kg. But this effect of ISO (0.5—10 mg/kg) was antagonized by DMC 7 mg/kg. DMC had no significant influence on  $\alpha$  or DA receptors. Thus, DMC seems to be a partial  $\beta$ -adrenergic agonist and exhibits no noticeable effect on myocardial cAMP in rats.

**KEY WORDS** *dl*-demethylcoclaurine; isoprenaline; propranolol; plasma cAMP; dose-response curves