

氢溴酸槐果碱的支气管解痉作用的神经机制

李英衢 姚丹帆 喻声亮 王建新 刘存仁 程瑜 (第三军医大学药理教研室, 重庆 630038)

提要 槐果碱对离体豚鼠气管平滑肌有松弛作用, 但预先给予心得安后, 这种作用消失. 用兔肺溢流法, 通过椎动脉注射或从小脑延髓池注入小剂量的槐果碱, 可对抗 iv ACh 的致喘作用, 这种作用可为预先椎动脉注射或从小脑延髓池注入心得安所抵消.

关键词 氢溴酸槐果碱; 心得安; 支气管解痉作用; 肺溢流法

氢溴酸槐果碱(sophocarpine hydrobromide, 以下简称槐果碱)有平喘作用⁽¹⁾. 在豚鼠喷雾致喘实验及兔肺溢流实验中, 槐果碱对抗乙酰胆碱(ACh)的致喘作用较强, 有效剂量较氨茶碱小; 在离体豚鼠气管实验中, 它虽有对

抗 ACh 的作用, 但作用较氨茶碱弱⁽¹⁾. 本文从外周及中枢神经系统两方面, 初步探讨其平喘作用的原理.

方法和结果

外周作用

1. 对离体豚鼠气管 β_2 受体的影响 按

1981年6月22日收稿 1982年2月1日修回
1981年10月在中国生理科学会药理学会第二届药理学术会议上宣读

Table 1. Effect of sophocarpine on isolated guinea-pig trachea (N = 10) $\bar{x} \pm SD$

Drug	Descent of capillary fluid level (mm)	P value
Sophocarpine 6 $\mu\text{g/ml}$	0.3 \pm 3.7	>0.5
Sophocarpine 60 $\mu\text{g/ml}$	1.9 \pm 0.9	<0.01
Propranolol 2 $\mu\text{g/ml}$ + sophocarpine 60 $\mu\text{g/ml}$	0.7 \pm 1.3	>0.1
Aminophylline 6 $\mu\text{g/ml}$	8.5 \pm 3.7	<0.01

Jamieson 氏离体气管法⁽²⁾, 将豚鼠气管一段, 连接于 L 形 0.1 ml 吸管上, 置于 37°C Tyrode 氏液中, 通 O₂. 待气管舒缩稳定后, 注药液于浴槽内, 观察 10 min 内吸管内液面的升降. 观察用心得安前后槐果碱对离体气管平滑肌的作用. 槐果碱 6 $\mu\text{g/ml}$ 对气管平滑肌无明显影响 ($P > 0.5$); 60 $\mu\text{g/ml}$ 对气管平滑肌有松弛作用 ($P < 0.001$), 但比氨茶碱 (6 $\mu\text{g/ml}$) 已有效, $P < 0.001$ 弱. 预先给心得安阻断气管平滑肌上的 β_2 受体后, 槐果碱对气管的松弛作用消失 (表 1).

2. 对 M 胆碱受体的影响 用离体豚鼠肺灌注法, 在灌注液中注入药物 1 ml, 记录流出量. 实验分 3 组, 每组豚鼠 10 只. 甲组注入 ACh 50 $\mu\text{g/肺}$, 乙组先注入硫酸阿托品 10 $\mu\text{g/肺}$, 再注入 ACh 50 $\mu\text{g/肺}$; 丙组先注入心得安 1 mg/肺, 使支气管的 β_2 受体阻断, 然后注入槐果碱 40 mg/肺, 最后注入 ACh 50 $\mu\text{g/肺}$. 甲组用药后减少 21 \pm (SD) 10 ml/min ($P < 0.001$), 乙组减少 0.4 \pm 1.6 ml/min ($P > 0.4$), 丙组减少 28 \pm 4 ml/min ($P < 0.001$). 表明用心得安阻断支气管 β_2 受体后, 槐果碱无对抗 ACh 的作用.

3. 对血中真性胆碱酯酶活力的影响 用比色法⁽³⁾测真性胆碱酯酶. 用 72 型分光光度计比色, 以乙酰甲胆碱 (methacholine) 为水解底物, 从用去乙酰甲胆碱的量计算酶活力. 用家兔 10 只, 每日 im 槐果碱 20 mg/kg, 用药前及用药后第 1 h、第 7 d 及第 14 d, 从兔耳静脉取血测定真性胆碱酯酶, 以水解底物 $\mu\text{mol/}$

0.01 ml RBC/30 min 表示. 用药后第 1 h 增加 1.3 \pm 3.5 ($P > 0.2$), 用药后第 7 d 增加 1.2 \pm 1.9 ($P > 0.05$), 用药后第 14 d 增加 0.3 \pm 0.9 ($P > 0.2$), 表明槐果碱对血中真性胆碱酯酶活力无明显影响.

中枢神经系统

1. 用体重 2.6 \pm (SD) 0.2 kg 的家兔 13 只, 不开胸, 用气管插管连接肺溢流装置⁽⁴⁾, 记录溢流的呼吸幅度. iv ACh 10 $\mu\text{g/kg}$ 致喘, 溢流呼吸幅度明显增加. 若 iv 槐果碱 4 mg/kg 10 min 后, 再 iv ACh 10 $\mu\text{g/kg}$, 溢流呼吸幅度仍明显增加. 若椎动脉注射槐果碱 4 mg/kg, 10 min 后再 iv ACh 10 $\mu\text{g/kg}$, 溢流呼吸幅度无明显变化, 即 ACh 的致喘作用消失. 待 ACh 的致喘作用恢复, 先椎动脉注射心得安 0.4 mg/kg, 5 min 后再椎动脉注射槐果碱 4 mg/kg, 10 min 后再 iv ACh, 溢流呼吸幅度显著增加, 仍表现出 ACh 的致喘作用 (表 2).

Table 2. Bronchospasmolytic effect of sophocarpine 4 mg/kg iv or injected into vertebral artery (VA) or 0.8 mg/kg into cisterna cerebello-medullaris (CCM) of rabbits. ACh 10 $\mu\text{g/kg}$ iv after sophocarpine. Propranolol 0.4 mg/kg injected into VA or 30 $\mu\text{g/kg}$ into CCM before sophocarpine. ($\bar{x} \pm SD$)

Drug	Route	N	Change in air overflow (mm)
ACh	iv	13	5.3 \pm 2.9***
Sophocarpine + ACh	iv	13	6.1 \pm 3.2***
Sophocarpine + ACh	VA	13	0.2 \pm 1.4*
Propranolol + sophocarpine + ACh	VA	13	5.3 \pm 4.7**
Sophocarpine + ACh	CCM	10	0.3 \pm 2.5*
Propranolol + sophocarpine + ACh	CCM	8	6.2 \pm 4.2***

* $P > 0.5$, ** $P < 0.005$, *** $P < 0.01$

2. 用兔肺溢流法, 但将槐果碱注入家兔小脑延髓池. iv ACh 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 后, 溢流呼吸幅度明显增加, 若将槐果碱 0.8 mg/kg 注入小脑延髓池, 10 min 后再 iv ACh 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 溢流呼吸无明显变化, 表明 ACh 的致喘作用消失. 待 ACh 的致喘作用恢复后, 先将心得安 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 注入小脑延髓池, 5 min 后再同样注入槐果碱, 10 min 后再 iv ACh 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 溢流呼吸幅度明显增加, 表明 ACh 的致喘作用不受影响(表 2).

讨 论

在整体动物实验中, 槐果碱对抗 ACh 的致喘作用比氨茶碱强⁽¹⁾; 在离体气管实验中, 它对抗 ACh 的收缩气管作用比氨茶碱弱⁽¹⁾. 本实验表明, 槐果碱对离体气管平滑肌虽有松弛作用, 但作用不如氨茶碱强, 这种作用可为心得安所阻断, 因此它可能通过兴奋气管平滑肌上的 β_2 受体而引起气管松弛, 故槐果碱的作用不同于阿托品(阻断 M 胆碱受体), 且对血中

真性胆碱酯酶活力也无影响, 说明槐果碱对抗 ACh 的致喘作用, 不仅在外周部位. 将槐果碱 (iv 无效的剂量) 行椎动脉注射或注入小脑延髓池时, 有对抗 iv ACh 的致喘作用, 提示其平喘作用亦可通过中枢神经——中脑、延髓、小脑. 由于心得安可阻断其作用, 提示槐果碱的中枢性平喘作用可能是通过中枢 β 受体. 作者将槐果碱注入家兔小脑延髓池后, 发现中脑 cAMP 含量比对照组高 ($P < 0.05$), 故槐果碱可能通过兴奋中脑的 β 受体而起平喘作用⁽⁶⁾.

致谢 槐果碱系上海南昌制药厂提取供给。

参 考 文 献

- 1 李英衢、姚丹帆、喻声亮、赵妙玲、程 瑜、王建新. 中草药 1980 年 12 月; 11 (12):555
- 2 Jamieson D. *Br J Pharmacol* 1962 Oct; 19 (2): 286
- 3 Hestrin S. *J Biol Chem* 1949 Aug; 180 (1):249
- 4 Gardiner DG. *Br J Pharmacol* 1971 Jan; 41(1): 122
- 5 姚丹帆、李英衢、王建新、刘存仁. 待发表

Acta Pharmacologica Sinica 1982 Sep; 3 (3) : 169—171

NEURAL MECHANISM OF BRONCHOSPASMOLYTIC EFFECT OF SOPHOCARPINE HYDROBROMIDE

LI Ying-qu, YAO Dan-fan, YU Sheng-liang, WANG Jian-xin, LIU Cun-ren, CHENG Yu (Department of Pharmacology, Third Army Medical College, Chongqing 630038)

ABSTRACT In the isolated trachea of guinea pigs, sophocarpine relaxed the smooth muscles. This effect was blocked by a previous administration of propranolol. The perfusion of isolated guinea pig lungs showed that sophocarpine did not block the M-receptors of bronchial smooth muscle. It did not alter the level of true cholinesterase in blood. The peripheral anti-ACh effect of sophocarpine was not prominent.

With the modified air overflow method injections of sophocarpine 4 mg/kg

into vertebral artery or 0.8 mg/kg into cisterna cerebello-medullaris of rabbits blocked the bronchoconstrictor effect of ACh. Its central bronchospasmolytic effect was blocked by a previous injection of propranolol into vertebral artery or cisterna cerebello-medullaris.

It is suggested that the action of sophocarpine is via the β -receptors in CNS.

KEY WORDS sophocarpine-HBr; propranolol; bronchospasmolytic effect; air overflow method