

## 离体豚鼠气管对麻黄碱的脱敏及肾上腺素 $\beta$ 受体的关系

徐端正、贡沁燕、杨藻宸 (上海医科大学基础医学部药理教研室, 上海 200032)

**提要** 重复应用异丙肾上腺素(Iso)或麻黄碱(Eph)可使豚鼠气管条抑制效应的 $pD_2$ 递减; 重复应用氨茶碱(Ami), 其抑制效应的 $pD_2$ 无明显变化。Iso与Eph有交叉脱敏, 而Ami与Eph无交叉脱敏, 提示Eph脱敏与肾上腺素 $\beta$ 受体有关。普萘洛尔可使Iso的对数浓度-效应曲线(Lcec)平行右移, 而使Eph的Lcec压低, 提示Eph对 $\beta$ 受体作用不同于Iso。

**关键词** 麻黄碱; 豚鼠气管; 脱敏; 异丙肾上腺素; 氨茶碱; 组胺

离体大鼠及豚鼠气管对异丙肾上腺素的脱敏机理已不乏报道<sup>(1-3)</sup>。有些作者以此解释为哮喘病人用拟交感胺喷雾剂死亡率仍有上升的原因。麻黄碱对气管平滑肌的作用与异丙肾上腺素相似, 但连续应用是否也使气管平滑肌脱敏? 其机理与异丙肾上腺素有无区别? 根据本实验室用离体豚鼠气管的研究结果, 对以上问

题作出初步探讨。

### 材料与 方法

盐酸麻黄碱(Eph), 内蒙古赤峰制药厂; 硫酸异丙肾上腺素注射液(Iso), 上海第十制药厂; 氨茶碱注射液(Ami), 上海信谊药厂; 磷酸组胺, 上海生物化学研究所; 普萘洛尔注射液, 北京制药厂。

豚鼠, 体重 $250 \pm SD 21$  g, ♀♂不拘, 击毙后取出气管, 分离周围结缔组织, 用一细玻璃棒穿入气管, 按文献(4)法剪成螺旋条, 置于盛有15 ml Krebs液的恒温浴槽内, 通95%O<sub>2</sub> + 5%CO<sub>2</sub>气体。标本一端固定于玻璃棒没入浴槽底部, 另一端用细线联于张力换能器。静止张力维持3-5 g, 活动描记于平衡记录仪。

标本置于浴槽内 Krebs液中稳定1 h, 加

入磷酸组胺  $5 \mu\text{mol/L}$ , 15 min 后可使标本收缩至最大稳定高度, 在此基础上加入松弛剂。

**对 Eph 的脱敏试验** 用累积浓度法<sup>(5)</sup>加入 Eph, 从  $33 \mu\text{mol/L}$  至  $33 \text{mmol/L}$  共加入 6 个浓度, 两次加药间隔 6 min。以用组胺最大张力为 100%, Eph 效应是标本在 100% 张力基础上下降的%, 从累积浓度与效应关系作出对数浓度-效应曲线(Lcec)。第一次曲线完成后, 用 Krebs 液洗三次, 间隔一定时间后重复以上试验, 作出第二次曲线, 如此继续进行, 共作 4 条 Lcec。以前一次 Lcec 结束至后一次 Lcec 开始的相隔时间分 30, 45 及 60 min 三组, 另一组作为对照, 仅作两条 Lcec, 间隔 3.5 h。各组以  $\text{pD}_2$  的递减作为豚鼠气管对 Eph 脱敏的指标。

**Iso 与 Eph 及 Ami 与 Eph 的交叉脱敏试验** 将豚鼠气管螺旋条纵行一分为二, 分别置于两恒温浴槽, 一条标本的试验法同上, 唯第 1, 4 次加入 Iso, 第 2, 3 次加入 Eph, 两次 Lcec 间隔 30 min; 另一条标本作对照, 第 1, 4 次加入 Iso, 第 2, 3 次不加药, 把这两次曲线的时间(每次 30 min)包括在内, 两次 Iso 的曲线间隔为 2.5 h。对于 Ami 与 Eph 的交叉脱敏试验同上, 唯不用对照, 交叉脱敏试验以  $\text{pD}_2$  变化作指标。

**普萘洛尔对 Iso 及 Eph 拮抗作用的比较** 用同一气管螺旋条纵行一分为二, 分别作 Eph 与 Iso 的 Lcec。第一次为对照曲线, 在作第 2, 3, 4 次曲线前, 分别加入普萘洛尔 0.01, 0.1,  $1 \mu\text{mol/L}$ , 两曲线间隔 30 min, 由电子计算机程序计算普萘洛尔对 Iso 及 Eph 的拮抗强度。

## 结 果

从 Eph 不同时间间隔(30, 45, 60 min)的 Lcec 皆可获得递减的  $\text{pD}_2$ , 应用趋势检验<sup>(6)</sup>, 其递减有非常显著意义( $p < 0.01$ ), 对照组的  $\text{pD}_2$  递减不显著( $p > 0.05$ ), 提示连续应用 Eph 可使离体豚鼠气管对 Eph 产生脱敏。但从本实验未发现间隔时间与  $\text{pD}_2$  递减速度间的关系(表1)。

由顺序为 Iso, Eph, Eph, Iso 的 4 次 Lcec

Tab 1. Desensitization to ephedrine in guinea pig trachea ( $\text{pD}_2$  derived from Lcec).  $n = 4$ ,  $\bar{x} \pm \text{SD}$ , Lcec = log concentration effect curve

Time interval (min)	1 st $\text{pD}_2$	2 nd $\text{pD}_2$	3 rd $\text{pD}_2$	4 th $\text{pD}_2$
30	4.04 $\pm 0.22$	3.52 $\pm 0.20$	3.36 $\pm 0.12$	3.09 $\pm 0.16$
45	3.76 $\pm 0.18$	3.42 $\pm 0.27$	3.16 $\pm 0.31$	3.10 $\pm 0.19$
60	3.67 $\pm 0.29$	3.27 $\pm 0.21$	3.06 $\pm 0.25$	2.94 $\pm 0.24$
150 (control)	4.03 $\pm 0.26$			3.93 $\pm 0.26$

Very significant ( $p < 0.01$ ) decrease in  $\text{pD}_2$  in 30, 45 and 60 min intervals with trend test and no significant difference in 150 min interval.

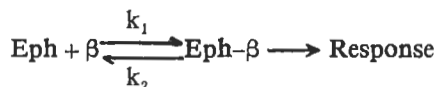
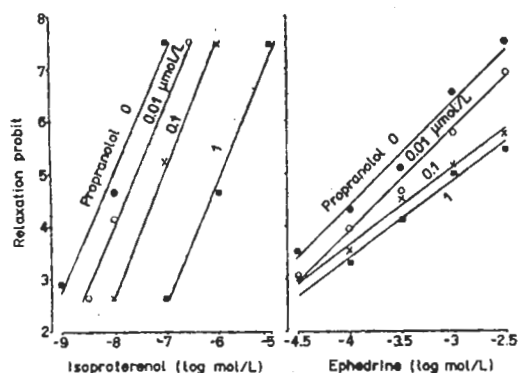
所获得的  $\text{pD}_2$ , 第 1, 4 次 Iso 的  $\text{pD}_2$  平均递减 0.5, 说明后一次 Iso 对受体的亲和力为前一次的 1/3, 用  $t$  检验有非常显著性差别( $p < 0.01$ ), 而对照组两次 Iso 的  $\text{pD}_2$  无显著变化(表 2)。同法, 由顺序为 Ami, Eph, Eph, Ami 的 4 次 Lcec 所获得的  $\text{pD}_2$ , 第 1, 4 次 Ami 的  $\text{pD}_2$  分别为  $4.32 \pm 0.22$  与  $4.49 \pm 0.12$ , 其间 Eph 的  $\text{pD}_2$  分别为  $4.09 \pm 0.36$  与  $3.50 \pm 0.50$ , 因此前后两次 Ami 的  $\text{pD}_2$  不仅无递减, 反略有上升, 提示豚鼠气管对 Iso 与 Eph 有交叉脱敏, 而 Ami 与 Eph 则无。

Tab 2. Cross-desensitization to isoproterenol and ephedrine in guinea pig trachea ( $\text{pD}_2$  derived from 4 Lcec of 30 min interval.  $n = 7$ ,  $\bar{x} \pm \text{SD}$ )

	Iso	Eph	Eph	Iso
Test	7.84 $\pm 0.28$	3.77 $\pm 0.28$	3.43 $\pm 0.20$	7.35 $\pm 0.15^{***}$
Control	7.69 $\pm 0.25$			7.86 $\pm 0.13^*$

\* $p > 0.05$ , \*\*\* $p < 0.01$  comparison between the 1st and 4th  $\text{pD}_2$

用普萘洛尔浓度 0.01, 0.1,  $1 \mu\text{mol/L}$  皆可使 Iso 的 Lcec 平行右移, 其右移距离与普萘洛尔浓度有关。将反应百分率转换为概率单位(probbit), 使 Lcec 为直线(图 1)。经平行性检



中的  $k_2$  很小, 当药物洗去后, 复合体  $\text{Eph-}\beta$  继续存在而使组织呈脱敏状态<sup>(10)</sup>。

在离体气管平滑肌, 普萘洛尔与  $\text{Iso}$  间表现为竞争性拮抗, 此结果与本实验室以前报道一致<sup>(11)</sup>。此外, 本文发现普萘洛尔与  $\text{Eph}$  间具有非竞争性拮抗作用, 两者的不同可提示以下两种解释: (1)  $\text{Eph}$  需要占领较多的  $\beta$  受体才能使效应达到最大, 而普萘洛尔使  $\text{Eph}$  丧失了达到最大效应所需要的  $\beta$  受体数;  $\text{Iso}$  仅需极少量的  $\beta$  受体即可达到最大效应, 因此在普萘洛尔作用下,  $\text{Iso}$  仍有充分剩余受体使效应达到最大; (2)  $\text{Eph}$  除作用于  $\beta$  受体外, 还作用于使气管平滑肌松弛或收缩的其他受体系统或其他机理, 如果后者受普萘洛尔对  $\beta$  受体作用的影响, 则普萘洛尔对  $\text{Eph}$  可表现为非竞争性拮抗作用, 其形式为变活性拮抗<sup>(12)</sup>。

具有更广泛涵义的快速耐受性包含脱敏作用。早在 20 年代, 陈克恢等<sup>(14)</sup> 提出机体对  $\text{Eph}$  具有快速耐受性, 其机理由于受体饱和的结果。杨藻宸等<sup>(15)</sup> 提出  $\text{Eph}$  的快速耐受性除由于受体饱和外, 也由于可利用的贮存儿茶酚胺耗竭。以上解释的机理与这些学者的研究结果相符。

Fig 1. Concentration-probit lines of isoproterenol or ephedrine in absence/presence of propranolol. The lines are parallel or unparallel to each other indicating competitive or non-competitive antagonism respectively.

验, 各直线偏离平行不显著 ( $p > 0.05$ )。利用电子计算机程序<sup>(7)</sup> 解 Arunlakshana-Schild 方法<sup>(8)</sup> 的  $pA_2$  为 7.83, 其 95% 置信限为 7.37-8.28。用普萘洛尔的同样浓度可使  $\text{Eph}$  曲线的高度压低, 其压低程度与普萘洛尔的浓度有关。将反应百分率转换为概率单位, 同样使  $\text{L}_{\text{ec}}$  为直线 (图 1)。经平行性检验, 各直线偏离平行极为显著 ( $p < 0.01$ )。利用电子计算机解出 Ariens 方法<sup>(9)</sup> 的  $pD_2'$  为 6.18, 其 95% 置信限为 5.14-7.22。提示普萘洛尔对  $\text{Iso}$  的拮抗作用为竞争性; 对  $\text{Eph}$  为非竞争性。

## 讨 论

大鼠和豚鼠对  $\text{Iso}$  的脱敏是由于肾上腺素  $\beta$  受体活性或结合部位减少<sup>(1,2)</sup>, 本实验室发现在豚鼠气管  $\text{Eph}$  与  $\text{Iso}$  存在交叉脱敏, 而与  $\text{Ami}$  不仅无交叉脱敏, 且在用  $\text{Eph}$  后,  $\text{Ami}$  的  $pD_2$  反略有上升, 此现象与 Lin 等<sup>(2)</sup> 用  $\text{Iso}$  使离体大鼠气管脱敏后再加入  $\text{Ami}$  可增强气管松弛效应相似, 但 Lin 等<sup>(2)</sup> 声称其机理不明。由本实验提示  $\text{Eph}$  引起离体豚鼠气管脱敏的机理与  $\text{Iso}$  类同, 都主要通过  $\beta$  受体的饱和, 而与磷酸二酯酶抑制或其他机理无关。

连续应用  $\text{Eph}$  使  $pD_2$  递减, 此现象可解释为在模型

## 参 考 文 献

- 1 Douglas JS, Jewis AJ, Ridgway P, Brink C, Bouhuys A. Tachyphylaxis to  $\beta$ -adrenoceptor agonists in guinea pig airway smooth muscle in vivo and in vitro. *Eur J Pharmacol* 1977; 42 : 195
- 2 Lin CS, Hurwitz L, Jenne J, Avner BP. Mechanism of isoproterenol-induced desensitization of tracheal smooth muscle. *J Pharmacol Exp Ther* 1977; 203 : 12
- 3 Abbracchio MP, Cattabeni F, Coen E, Torres-Hernandez Y, Omini C.  $\beta$ -adrenoceptor desensitization in rat lung: Functional and biochemical aspects. *Eur J Pharmacol* 1983; 89 : 35
- 4 Constantine JW. The spirally cut tracheal strip preparation. *J Pharm Pharmacol* 1965; 17 : 384

- 5 van Rossum JM, van den Brink FG. Cumulative dose-response curves. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1963; 143 : 240
- 6 Rümke CL, De Jonge H. Design, statistical analysis and interpretation. In: Laurence DR, Becherach AL, eds. *Evaluation of drug activities: Pharmacometrics*. London: Academic Press, 1964 : 47-110
- 7 徐端正、赵定义. 药理受体参数  $pD_2$ ,  $pA_2$ ,  $pD_2'$  估计, 上海第一医学院学报 1985; 12 : 342
- 8 Arunlakshana O, Schild HO. Some quantitative uses of drug antagonists. *Br J Pharmacol* 1959; 14 : 48
- 9 Ariëns EJ, van Rossum JM.  $pD_x$ ,  $pA_x$  and  $pD_x'$  values in the analysis of pharmacodynamics. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1957; 110 : 275
- 10 Miasiro N, Oshiro MEM, Paiva TB, Paiva ACM. Role of the two N-terminal residues of angiotensin II in the production of tachyphylaxis. *Eur J Pharmacol* 1983; 87 : 397
- 11 茅玉康、杨藻宸. 六种肾上腺素  $\beta$  受体阻断剂对  $\beta_1$  受体与  $\beta_2$  受体阻断作用的比较. 中国药理学报 1980; 1 : 7
- 12 Van den Brink FB. General theory of drugreceptor interactions. In: van Rossum JM, ed. *Kinetics of drug action*. Berlin: Springer, 1977: 169-254. (Heffter VA, Heubner W, eds. *Handbuch der experimentellen pharmakologia*; vol 47)
- 13 Barlow RB. *Quantitative aspects of chemical pharmacology*. 1st ed. London: Croom Helm, 1984 : 173-4
- 14 Chen KK, Schmidt CF. The action of ephedrine, the active principle of the Chinese drug, Ma Hung. *J Pharmacol Exp Ther* 1924; 25 : 339
- 15 杨藻宸、张昌绍. 麻黄碱快速耐受性形成机制的探讨. 生理学报 1963; 26 : 306

*Acta Pharmacologica Sinica* 1987 Jul; 8 (4) : 309-312

## Desensitization to ephedrine on isolated guinea pig trachea in relation to beta-adrenoceptor

XU Duan-Zheng, GONG Qin-Yan, YANG Zao-Chen

(Dept Pharmacology, Faculty of Basic Medical Sciences, Shanghai Medical University, Shanghai 200032)

**ABSTRACT** Log concentration-effect curves (Lcec) for isoproterenol (Iso), ephedrine (Eph) and aminophylline (Am) are generated on isolated guinea pig tracheal spirals contracted by histamine. The  $pD_2$  values, as the indices of affinity to receptors, were derived repeatedly from Lcec in the same preparations. The experiments uncovered that the tracheal preparations that were desensitized to the spasmolytic action of Iso also exhibited a reduction in sensitivity to ephedrine, but did not to the spasmolytic action of aminophylline. A cross desensitization occurred to Iso and Eph, but not to Am and Eph. It supports the concept that the beta receptor may play a major role in

the process leading to a reduced sensitivity to Eph.

Pretreatment of the trachea with propranolol, the entire Lcec of Iso was shifted to the right and the set of curves was essentially parallel. However, the Lcec of Eph were not the case. The maximal heights decreased as compared with the control curve. The phenomena suggest that propranolol is a competitive antagonist to Iso and is a non-competitive antagonist to ephedrine.

**KEY WORDS** ephedrine; guinea pigs; trachea; desensitization; isoproterenol; aminophylline; histamine