

β 受体阻断剂心得安对“益气活血方”舒张支气管平滑肌的影响

中国医学科学院基础医学研究所病理生理室

陈祥银 朱广瑾 张蕙莲 西品香 严仪昭

以前的工作曾表明⁽¹⁾，“益气活血方”对组胺、乙酰胆碱所引起的喘息有明显保护作用，体外实验也表明，它可舒张豚鼠支气管平滑肌并拮抗组胺所引起的支气管平滑肌的收缩。本文观察心得安对“益气活血方”上述作用的影响，并观察“益气活血方”对豚鼠肺脏环磷酸腺苷(cAMP)含量的影响，以探讨“益气活血方”的可能作用环节。

材料和方法

一、试剂药品

“益气活血方”系首都医院制作，供静脉注射用，由丹参10克，当归5克，黄芪12克，益母草6克，川芎3克组成。含36克生药/10毫升；磷酸组胺，配制成0.5%；心得安：市售品，10毫克/5毫升；^[3H]cAMP为中国科学院上海原子核研究所产，23居里/毫克分子；1毫居里/1毫升；cAMP，BDH产品。

二、豚鼠喘息实验

置0.5%组胺于雾化器内，在2~3公斤/平方厘米气压下产生气雾，通入密闭箱中，令豚鼠吸入致喘，记录动物从吸入气雾至产生严重喘息（以抽搐或翻倒为指征）的时间，即喘息发作潜伏期。

三、豚鼠离体支气管—肺灌流实验

击头处死豚鼠，颈部放血，分离支气管—肺制备（去除心脏及其它附着组织），以小针头点刺肺表面，随后结扎气管于玻璃管中，接连恒温、恒压的Lock氏液，于38℃恒温水浴中，记录液体自气管并经支气管、由肺表面流出的量。以液体流出量的增多表示支气管扩张，反之表示收缩。预备实验曾表明，收缩支气管的药物组胺可明显减少液体流出量，甚至为零，而舒张支气管的氨茶碱则可明显增加流出量（可增加几十倍）。

四、豚鼠肺cAMP含量的测定

肺组织的处理参照Rhoades等的方法⁽²⁾，将豚鼠浸于液氮中处死，开胸迅速取出左肺约200毫克重，

并置于冰中使之冻结，称重，用冷的6%三氯醋酸制作匀浆（20毫升/克组织），3000转离心10分钟，上清液用水饱和乙醚（1:4）洗提4次，倾去乙醚相，置水溶液相于60~70℃水浴中，用压缩空气吹干，吹干物重溶于0.05M醋酸钠缓冲液（pH4.5）中，按Gilman等⁽³⁾的蛋白结合法略作修改，进行测定。

实验结果

一、心得安对“益气活血方”平喘作用的影响

实验用同性别、体重相近的敏感豚鼠24只，均分为三组，每组8只。对照组：除吸入组胺致喘外，未作其它处理；“益气活血方”组：致喘前半小时肌注“益气活血方”1.7克/100克体重；心得安加“益气活血方”组：注心得安（1毫克/公斤、腹腔）20分钟后注“益气活血方”。每次实验每组各置动物1只于密闭箱中，吸入组胺气雾致喘，比较喘息发作潜伏期。

实验结果：对照组豚鼠喘息发作潜伏期为4.27±0.44分钟（均值±标准误，下同），“益气活血方”组为8.0±0.35分钟，心得安加“益气活血方”组为3.50±0.32分钟。经统计学处理，“益气活血方”组喘息发作潜伏期较对照组明显延长（ $P<0.001$ ），而心得安加“益气活血方”组与对照组无明显差异（ $P>0.1$ ）。表明“益气活血方”对喘息有明显保护作用，而心得安则可消除“益气活血方”的这个作用。

二、心得安对“益气活血方”舒张支气管平滑肌作用的影响（体外实验）

实验用8个支气管—肺制备，每次实验前调节液体流出量，待其稳定后记录正常流出量作为对照值。然后由侧管注入“益气活血方”0.5毫升（注入速度与流出速度接近为0.5毫升/30秒），观察流出量变化；待流出量恢复正常后再注入心得安0.5毫升，未发现对流量有明显影响，2~3分钟后再注入“益气活血方”，此时可见“益气活血方”不再增加液体流出量。

实验结果：对照实验时液体流出量为2.24±0.20

毫升/2分钟(8次),注入“益气活血方”时为 5.20 ± 0.30 毫升/2分钟(8次),注入心得安加“益气活血方”时为 2.14 ± 0.18 毫升/2分钟(8次)。经统计学处理,注入“益气活血方”时,液体流出量比对照实验时明显增加($P < 0.01$),而注入心得安加“益气活血方”时与对照实验时无明显差异($P > 0.7$)。可见心得安可以抑制“益气活血方”对豚鼠离体支气管的舒张作用。

此外,我们还观察到,给支气管一肺制备注入组胺,则液体流出量明显减少,且可持续数十分钟之久,给“益气活血方”则可使流出量增加或接近于正常水平,但如事先给予心得安再给“益气活血方”则不能看到其对抗组胺的作用。

三、“益气活血方”对豚鼠肺脏cAMP含量之影响

实验用12只雄性豚鼠,体重400~450克,随机配对进行实验。实验组静脉注入“益气活血方”(1.7克/100克体重),注入后15分钟处死。对照组静脉注入生理盐水。

实验结果:对照组肺脏cAMP含量为 0.75 ± 0.19 微微克分子/毫克湿重(6只),“益气活血方”组为 1.86 ± 0.42 微微克分子/毫克湿重(6只)。经统计学处理,“益气活血方”组肺脏cAMP含量比对照组有明显增加($P < 0.05$)。

讨 论

本实验结果表明,“益气活血方”对豚鼠的平喘作用及支气管平滑肌的舒张作用均可被 β -受体阻断剂心得安所消除。这似乎提示,“益气活血方”的效应可能是通过 β 受体起作用的。

如所周知,引起支气管扩张的药物主要有以下三类⁽¹⁾:肾上腺能类药物(如兼有 α 和 β 效应的肾上腺素、仅有 β_1 和 β_2 效应的异丙肾上腺素及具有特异 β_2 效应的Terbutaline、Isoetharine等)、抗胆碱类药物(如阿托品)及黄嘌呤类(如氨茶碱)。它们的作用方式各不相同。从细胞水平看,凡是使细胞内cAMP含量增加或使cAMP/cGMP比值增大的,均可使支气管扩张。肾上腺能药物通过兴奋 β 受体,激活腺苷环化酶,使细胞内cAMP增加,引起支气管扩张;氨茶碱

则是通过抑制磷酸二酯酶(作用于cAMP的)使cAMP增加,引起支气管扩张。本文观察到“益气活血方”静脉注射可明显增加肺cAMP含量,有助于阐明“益气活血方”舒张支气管平滑肌的部分原理。至于“益气活血方”是通过什么途径使cAMP增加?有待探讨。就目前资料分析,一方面可能与兴奋 β -受体有关(因为心得安可消除其作用),另一方面也可能与抑制磷酸二酯酶有关。国内的工作表明⁽⁶⁾丹参水溶性成分对该酶有抑制作用。

抗胆碱类药物作为扩张支气管药物而用于哮喘(及其它慢性阻塞性肺部疾患),近年来引起了广泛注意。最近在瑞士的Basel召开了国际学术讨论会,会后出版的“哮喘”专集⁽⁶⁾强调了支气管平滑肌反应性增高在发病中的意义及抗胆碱类药在阻断物理的、化学的及药理学的(如组胺)刺激所致的支气管收缩、降低气道阻力、扩张支气管中的作用。抗胆碱类扩张支气管作用可能与抑制乙酰胆碱与胆碱能受体结合有关,从而阻断了迷走反射弧;也可能与抑制鸟苷环化酶,减少了cGMP含量,从而使cAMP/cGMP比值相对增加有关。国内应用洋金花、热参、654-2等治疗慢性阻塞性肺部疾患取得疗效也是佐证。我们在另一项工作中曾观察到654-2对豚鼠喘息有保护作用,对离体支气管平滑肌有扩张作用。但是这些作用不能被心得安所消除。这似乎提示,益气活血药的作用与654-2不同。

参 考 文 献

- (1) 陈祥银等:待发表资料。
- (2) Rhoades RA, et al: Lung cAMP: Selective decrease with hypoxia. Proc Soc Exp Biol Med 152: 480, 1976.
- (3) Gilman, AG, et al: A protein binding assay for adenosine 3',5'-cyclic monophosphate. Proceeding National Academy Sciences 67(1):305, 1970.
- (4) Paterson JW: Bronchodilators, In Asthma, ed by Clark TJH, et al, Chapman and Hall, London, P251~271, 1977.
- (5) 赵升皓等:丹参水溶性成分对环腺苷酸磷酸二酯酶的抑制作用。生物化学与生物物理学报 12(4):357, 1980.
- (6) Herzog H, et al: Asthma, In prog in Resp Research, Vol. 14, S Karger Basel, 1980.

征求临床报道和病例讨论稿

本刊欢迎中医(中西医结合)各科临床报道和病例讨论稿。来稿要求诊断确切,事例真实,数据和药物用量正确无误,文字精练通顺,内容重点突出,注意科学性和逻辑性,在肯定疗效、提高疗效的基础

上,理论联系实际,总结临床各科运用中医药辨证施治的经验和体会。在病例讨论中,着重分析成功经验和失败教训,并在如何辨证、用药的关键着眼处有深入浅出的详细阐述,以有助于临床读者启发思考和实际运用。

来稿以3000~5000字为宜,最多不超过6000字。