·专 论·

基于肾上腺素受体相关肺主宣发的藏象理论及药效物质基础的现代生物学思考

白 钢

南开大学药学院，药物化学生物学国家重点实验室，分子药物天津市重点实验室，天津 300071

摘 要：藏象理论认为“肺主气司呼吸，主宣发肃降”，如何将中医药理论与现代生理和病理学相结合，用现代科学诠释中医药理论一直是被关注的焦点。研究发现“宣肺解表”药物中存在着与肾上腺素受体信号转导相关的药效物质；而肺主宣发“宣散浊气、转输精微、宣发卫气、助心行血”的内涵又与肾上腺素受体调控的交感神经节后纤维所支配的效应器官的生理功能相吻合。围绕“肺主宣发”与肾上腺素受体及其信号通路之间的关联性进行论述，通过对“宣肺解表”在现代生物学理论上的演绎，旨在揭示其生理病理的分子机制与中药药效物质基础的具体关联，希望能更有效地发挥中医藏象理论对现代药物研发的指导作用。同时通过深入研究肺主宣发的理论，对于应用中医治肺理论指导由于环境、气候、生活方式等改变而导致的各种疑难疾患的防治以及临床治疗有着重要意义。

关键词：宣肺解表；肾上腺素受体；药效物质基础；分子作用机制；中医药

中图分类号：R283.3 **文献标志码：**A **文章编号：**0253 - 2670(2013)09 - 1069 - 09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.09.001

Modern biological thinking about visceral manifestation theory on lung governing ascent and pharmacodynamic substance based on adrenergic receptor

BAI Gang

Tianjin Key Laboratory of Molecular Drug Research, State Key Laboratory of Medicinal Chemical Biology, College of Pharmacy, Nankai University, Tianjin 300071, China

Abstract: Visceral manifestation theory is that lung dominates *Qi*, breath, and governs ascent and dispersion. How to combine the theory of traditional Chinese medicine (TCM) with the modern physiology and pathology in modern scientific interpretation has been the focus of attention. Previous study found that most of the ventilating lung and releasing exterior drugs contained the pharmacodynamic substance related to adrenergic receptor (AR) signal transduction. The connotation of “lung governing ascent”, such as controlling breath movement, transferring nutrients, spreading heat to regulate temperature, helping the heart to control blood circulation, coincided with the physiological function of the organ dominated by the AR-regulated sympathetic postganglionic fibers. Therefore, the hypothesis of “lung governing ascent” is closely related to AR pathway signal transduction. The correlation between the molecular mechanism of the modern physiology and pathology and pharmacodynamic substance basis was evaluated and expounded by the deduction of pulmonary modern biological theory based on ventilating lung and releasing exterior in this paper. So the guidance on the theory of visceral manifestation in TCM for the research and development of modern drugs should be expected fully. Ultimately, the application of lung governing ascent principle will be a profound meaning to guide the prevention and clinical treatment for a variety of refractory diseases caused by the change of environment, climate or lifestyle.

Key words: ventilating lung and releasing exterior; adrenergic receptor; pharmacodynamic substance basis; molecular mechanism; traditional Chinese medicine

中医的藏象理论将肺的生理和病理变化定位在肺气运行的效应及其结果上，运用观察、类比和推理等宏观分析的表述方法，简洁而抽象地概括了肺的功能；而西医的解剖生理学则将肺的生理病理现

收稿日期：2013-03-19

基金项目：国家自然科学基金资助项目（81173638，81001682）；教育部高等学校博士学科点专项科研基金项目（20120031110042）

作者简介：白 钢，教授，博士生导师，研究方向为复方药物与系统生物学。Tel/Fax: (022)23506792 E-mail: gangbai@nankai.edu.cn

象定位在形成呼吸运动的解剖结构和生化过程上，依靠微观分析手段表述得具体而精细。如何将中医有关肺气的藏象理论与现代生理和病理学理论相结合，用现代科学诠释中医的基本理论一直被认为是中医药现代化的核心内容之一。

藏象理论认为：“肺主气司呼吸，主行水，朝百脉，主治节”，“肺者，其华在毛，其充在皮，开窍于鼻”（《素问•六节藏象论》），主宣发肃降。宣发与肃降是肺气运行的 2 个方面，宣之则呼，肃之则吸，宣肃正常则呼吸平稳。而肺的宣发功能是指肺具有使卫气和津液布散全身体表，以温煦滋养肌肤、皮毛的作用，主要体现在以下几个方面：1）通过肺之气化，宣散浊气；2）将脾转输之津液精微，布散全身，外达皮毛；3）宣发卫气，以温分肉，充皮肤，司开合，调控汗液之排泄；4）朝百脉，助心行血。

解剖生理学认为：植物神经（自主神经）包括交感和副交感神经，控制与协调着内脏、血管、腺体等的功能。在正常情况下功能相反的交感和副交感神经处于相互平衡制约中，很好地平衡和控制着身体的生理功能。交感神经先由脊髓发出的神经纤维到交感神经节，再由节后神经元继续传递信号到内脏、心血管和腺体等效应器官。交感神经兴奋使瞳孔散大，心跳加快，皮肤及内脏血管收缩，冠状动脉扩张，血压上升，肺支气管舒张，胃肠蠕动减弱，膀胱壁肌肉松弛，唾液分泌减少，汗腺分泌汗液，立毛肌收缩等。交感神经受神经递质去甲肾上腺素调控，而其基本调控元件就是肾上腺素受体（adrenergic receptor，AR）。

1 肾上腺素受体及其调控的生理功能

肾上腺素受体分为 α 和 β 2 类，共计 9 个亚型（http://www.iuphar-db.org/DATABASE/GPCR List Forward，α_{1A}、α_{1B}、α_{1D}、α_{2A}、α_{2B}、α_{2C}、β_1、β_2、β_3）。其中 α_1 受体主要分布在血管平滑肌，激动时引起血管收缩；α_2 受体主要分布在去甲肾上腺素能神经的突触前膜上，对去甲肾上腺素释放产生负反馈调节作用。β_1 受体主要分布于心肌，可引起心率和心肌收缩力增加；β_2 受体存在于支气管和血管平滑肌，激动后引起支气管与血管的舒张；β_3 受体主要存在于脂肪细胞上，激动后引起脂肪的分解[1]。

肾上腺素受体各亚型的分子结构相似，均为 G 蛋白家族（G protein coupled receptors），具有 7 个跨膜结构域，N 端位于胞外，C 端位于胞内，其信号传导物质同为去甲肾上腺素和肾上腺素，这就决定了各亚型之间必定发生交互作用[2-3]。虽然 α_1 受体通过 G_q 或 G_h，β 受体通过 G_s 发挥效应，但内源性去甲肾上腺素作用于心肌 β 受体所介导的效应占 86%，α_1 受体介导的效应占 14%；尽管 α_2 受体通过 G_i 蛋白介导腺苷酸环化酶（AC）的抑制效应，但在血管平滑肌 α_2 受体也通过 α_1 的方式激活 Ca^{2+} 通道引起血管收缩反应[4]。β 受体调控着包括心脏起搏、心肌收缩、血管和支气管平滑肌的舒张，以及糖脂代谢等一系列重要的生命活动[5]。β 受体家族最初被认为主要通过与 $G_{\alpha s}$ 偶联传递信号，最新的研究证明 β_2 和 β_3 受体也可偶联 $G_{\alpha i}$。目前研究得最为透彻的是 cAMP-PKA 信号通路，此外 $G_{\beta\gamma}$ 亚基也参与了多种细胞信号传递过程[6]。β_1、β_2 和 β_3 受体的氨基酸序列具有 70%左右的同源性，3 种亚型都可以结合内源性的儿茶酚胺、肾上腺素和去甲肾上腺素，但是它们各自具有独特的末端器官效应，它们与激动剂的亲和力以及所偶联的 G 蛋白也各不相同[7]。因此，筛选和研究不同类型的肾上腺素受体相关药物具有重要意义。

1.1 宣散浊气

《类经图翼》记载：“肺者生气之原，……吸之则满，呼之则虚，司清浊之运化”，即肺具有“宣散浊气”的功能，具体指的就是呼吸运动。而呼吸运动的本质是使肺内气体与外界气体进行交流，吸入氧气排出二氧化碳，参与能量代谢。呼吸肌收缩肺随之扩张形成主动吸气，当其松弛时肺也随之回缩形成被动呼气。在人的肺部 β_1 和 β_2 受体的比例是 20%和 80%，虽然 β_2 受体在纤毛上皮、黏液腺、血管内皮、肺泡上皮及肥大细胞等肺组织细胞内均有分布，但 90%的 β_2 受体位于肺泡壁上。β_2 受体激动剂通过兴奋气道平滑肌表面的 β_2 受体舒张气道平滑肌，缓解哮喘症状并用于治疗慢阻肺（chronic obstructive pulmonary disease，COPD），是公认的一线救市药物[8]。而从天然产物中寻找新的 β_2 受体候选药物一直是研究的热点[9]。

1.2 肺朝百脉

《素问•经脉别论》中记载：“脉气流经，经气归于肺，肺朝百脉，输精于皮毛”，即肺具有调整血液循环和经络的作用。而在解剖生理上 β 受体在调节心肌收缩功能中起到主要作用。心肌中的 β_1 和 β_2 受体都通过与 G_{as} 偶联而活化 AC，进而激活蛋白激酶 A（PKA），并使肌球蛋白和钙调蛋白磷酸化，最终增强心肌的收缩。β_1 受体在心肌细胞的表达占 80%

左右，在调节心肌收缩方面起主要作用；另一方面选择性激活 β_2 受体有利于心力衰竭的治疗[10]。因此 β_1 和 β_2 受体在调节心输出量和血压方面起主要作用[11]。而 β_3 受体在心肌中也有少量表达，β_3 受体阻断剂对心力衰竭有良好的保护作用[12]。目前 β 受体阻滞剂已经被广泛地用于高血压、心绞痛、心肌梗死、急性和慢性心脏衰竭等的治疗[13]。

1.3 转输精微

《灵枢•决气》：“何谓气？岐伯曰：上焦开发，宣五谷味，熏肤，充身，泽毛，若雾露之溉，是谓气”，即肺气宣发将人体的津液布散于全身，以充养、润泽、护卫各组织器官。转输精微是指营养物质的代谢与输送。而在糖脂代谢方面，肾上腺素受体调节着肝脏糖原的分解，且 β 受体比 α 受体有更强的生理作用[14]，儿茶酚胺类药物能增强有氧糖酵解率，释放肌肉中的葡萄糖，并抑制胰岛素介导的糖原生成[15]。此外，肾上腺素和去甲肾上腺素能通过脂肪细胞上的 β_3 受体刺激脂肪分解和产热，增加骨骼肌对葡萄糖的摄取，因此开发 β_3 受体激动剂药物用于肥胖、2 型糖尿病的治疗一直备受关注[16-17]。

1.4 宣发卫气

《灵枢•痈疽》记载：“上焦出气，以温分肉而养骨节，通腠理”，指出了肺气宣发，输精于皮毛，即通过皮肤和毛孔来调节体温。而人体体温的调节主要是通过皮肤和肺的散热调节方式来进行，皮肤散热占总散热量的 90%，而发汗是最快捷有效的方式。研究发现汗腺细胞上同时存在 α 和 β 受体，拮抗 α 受体，交感神经紧张度降低，皮肤小动脉舒张，血流量增加，可以促进发汗；而激动 β 受体，皮肤小动脉舒张也有助于发汗，但拮抗 α 受体对发汗起到决定性作用[18]。另外，尿道内平滑肌细胞上有大量 β_3 受体的表达，选择性的 β_3 受体激动剂可以松弛膀胱平滑肌，在临床上已经被用于治疗膀胱功能障碍[19]，而选择性的 α_1 受体拮抗剂也被用于治疗良性前列腺增生症[20]。有相当部分的下尿路功能障碍是由传导机制受阻引起的，目前增强膀胱传入机制已经成为治疗排尿功能障碍的重要手段，其中 β_3 受体激动剂充当了主要角色[21]，因此肾上腺素受体与“开宣肺气而通调水道”密切相关。

2 肾上腺素受体相关药物

2.1 肾上腺素受体相关的激动剂与拮抗剂

早在 1956 年 Stephenson[22]就提出了完全激动剂、部分激动剂和拮抗剂或阻断剂的配体功能划分的理论。β 受体激动剂是由对肾上腺素的研究发展起来的，并且绝大多数的 β 受体激动剂具有 1-苯基-2-氨基乙醇的基本结构。最早出现的 β 受体激动剂为与肾上腺素具有相似的扩张支气管药理作用的短效无选择性的药物，如麻黄碱等。为了减轻其对心脏的毒副作用，20 世纪 50 年代开始针对 β_2 受体相继开发了不易被儿茶酚-*O*-甲基转移酶（catechol-*O*-methyltransferase，COMT）和单胺氧化酶（monoamine oxidase，MAO）所代谢，且可口服的沙丁胺醇（Salbutamol）、特布他林（Terbutaline）、克仑特罗（Clenbuterol）等药物，之后又出现了高选择性、长效和超长效的系列口服药物[23]。

自发现 β 受体阻断剂可以用来治疗心脏病已经过去了 50 年[24-25]，从第 1 个非选择性阻断药物普萘洛尔（Propranolol）被发现以来，β 受体阻断剂已得到了较大发展[26]，有更多选择性地作用于 β_1 受体的药物出现，如美托洛尔（Metoprolol）、阿替洛尔（Atenolol）、比索洛尔（Bisoprolol）等。从结构上看 β 受体阻断剂与其激动剂的异丙肾上腺素近似，分子结构中均含有阻断作用所必需的叔胺氮的侧链，且侧链 β 位的羟基也是保证药物能与受体结合的决定因素，并决定了药物分子的光学活性。

α_1 肾上腺素受体拮抗剂早期作为一线药物主要用于高血压的治疗，如多沙唑嗪（Doxazosin）、特拉唑嗪（Terazosin），而现在它们越来越多地被用于缓解良性前列腺增生（benign prostatic hypertrophy，BPH）[27]。首例用 α_1 受体拮抗剂酚苄明（Phenoxybenzamine）治疗 BPH 始于 20 世纪 70 年代末，尽管临床效果很好，但副作用限制了其使用[28]。之后选择性的 α_1 受体拮抗剂如哌唑嗪（Prazosin）等系列喹唑啉类化合物在治疗 BPH 方面发挥了显著的功效。分析已有的 α_1 受体拮抗剂的构效关系发现：其分子中均具有一个含氮的碱性中心，含芳环或芳杂环的疏水基团以及氢键的供体或受体，主要包括 2, 4-二胺喹唑啉、哌啶、哌嗪以及苯烷胺类化合物[29]。

2.2 肾上腺素受体相关的天然药物

中医认为肺为华盖，易被外邪侵害，不耐寒热，故为娇脏。宣肺散寒法用于风寒外束、皮毛闭塞、肺气不宣证，常拟《太平惠民和剂局方》之三拗汤为主方（麻黄、杏仁、甘草）；宣肺清热法用于外感风寒入里化热，或热邪壅肺、肺气不宣证，常拟《伤寒论》之麻杏石甘汤（麻黄、杏仁、石膏、甘草）为主方，诸方均以麻黄为君药。张仲景宣肺善用麻黄“辛以开

之，微苦以降之”，故麻黄是宣肺的代表性药物。而其中以麻黄素类生物碱为主要药效成分，包括 1*R*, 2*S*-麻黄碱、1*S*, 2*S*-伪麻黄碱、1*R*, 2*S*-去甲麻黄碱、1*R*, 2*S*-*N*-甲基麻黄碱和 1*S*, 2*S*-去甲伪麻黄碱。目前麻黄碱已被公认为是 β 受体非选择性激动剂，为“宣肺解表”的代表性药效物质。近期研究发现麻黄碱对肾上腺素 α_2A 和 α_2C 受体有直接的拮抗作用[30]，而这也正符合了发汗解表机制的需要。随着肾上腺素受体相关天然产物的不断发现，如辛弗林[31]、去甲乌药碱[32]、苦杏仁苷[33]和其他一些对肾上腺素受体具有拮抗作用的生物碱[34-35]，这些均诠释了“宣肺解表”天然药效物质基础的客观存在。

3 “宣肺解表”药物与肾上腺素受体的关系

3.1 基于 UPLC-Q/TOF 生物活性快速鉴定系统

利用 AR-cAMP-PKA 信号通路和荧光报告基因检测体系，本课题组开发了 β_2 受体激动剂的高通量筛选和基于生物活性的快速分离与鉴定系统（bioactivity-based UPLC-Q/TOF identification system）[36]。利用该技术平台可以从复杂的样品中快速发现微量的目标天然产物，实现了液相分离（图 1-A）、质谱鉴定（图 1-B）与生物活性评价（图 1-C）的对接，检测灵敏度达到纳克级。以药材灯台树叶生物碱提取物为例，进样 1 次即可分离鉴定其中 18 种生物碱成分，并确定其中 8 种吲哚类生物碱具有 β_2 受体激动剂活性[37]。以中成药清肺消炎丸为例，进样 1 次即可分离鉴定其中 44 种成分，并确定其中麻黄碱为主要的活性成分[38]，大大简化了肾上腺素受体相关药物的筛选与鉴定过程。

3.2 中药中 β 受体相关药物的筛选

利用上述筛选平台，本课题组完成了对《中国药典》2010 年版收载的 500 余种中药材的筛选，发现其中有 30 余种药材可能存在天然的肾上腺素受体激动剂（图 2-A）。其中包括麻黄、杏仁、细辛、紫苏、升麻等解表药物，陈皮、青皮、枳实等理气药，以及莲子心、荷叶和北豆根、青风藤等清热解毒药。与内源性的儿茶酚胺类神经递质相比（图 3-A），其结构大体可分为苯乙胺类（图 3-B），以及异喹啉和吲哚生物碱类（图 3-C）两种不同结构类型的化合物。

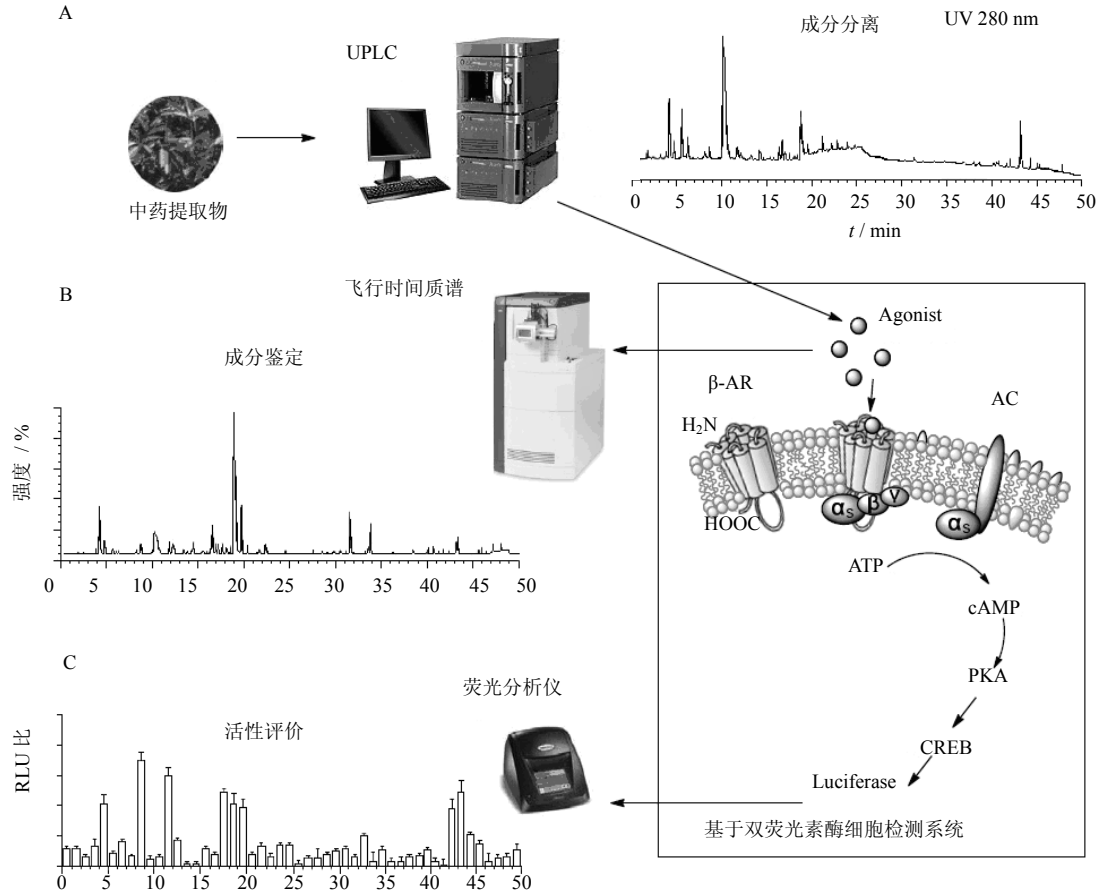

图 1 基于生物活性的中药中 β 受体激动剂的 UPLC-Q/TOF 鉴定系统

Fig. 1 UPLC-Q/TOF identification system for β-AR agonist from Chinese materia medica based on bioactivity

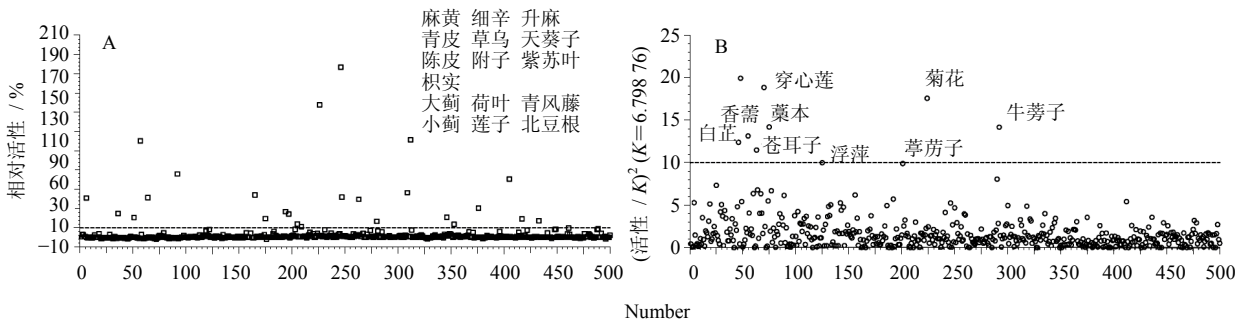

图 2　含有 β 受体激动剂的中药及其协同配伍药物的高通量筛选

Fig. 2　High-throughput screening for Chinese materia medica containing β-AR agonists and its synergistic compatibility drugs

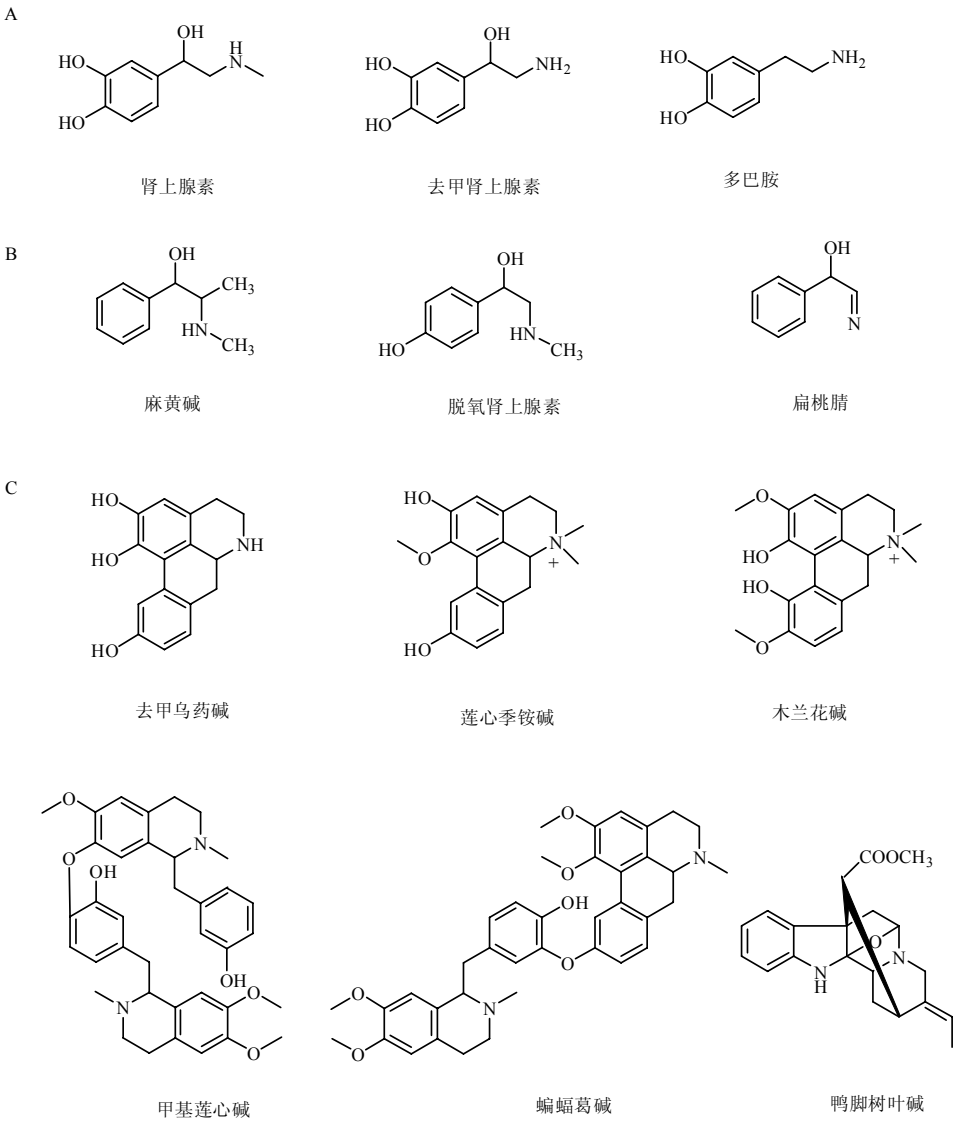

图 3　内源性以及天然的 β 受体激动剂的分子结构

Fig. 3　Molecular structure of endogenous and natural β-AR agonists

从结构生物学上来分析（Autodock 4.0），异喹啉类的去甲乌药碱（图 4-A）和苯乙胺类的麻黄碱（图 4-B）均可以与人源的 β_2 肾上腺素受体活性中心有较好地结合，但与沙丁胺醇相比其分子间作用力还是要弱得多。虽然这些异喹啉和吲哚类生物碱对 β 肾上腺素受体的激动作用较弱，但其通常具有抗炎

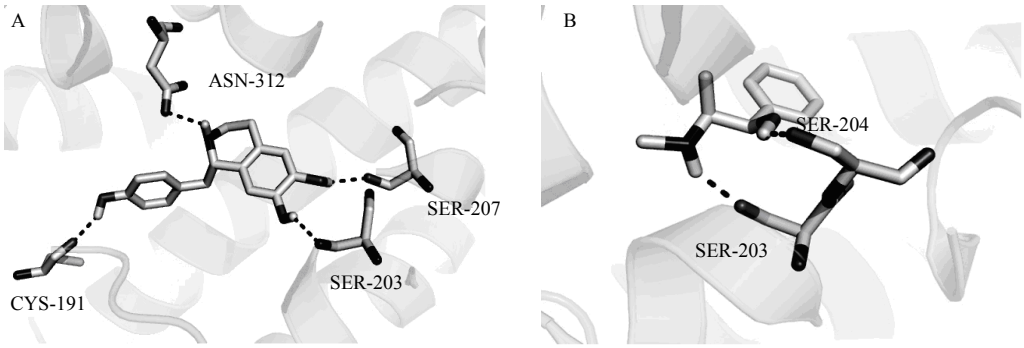

图 4 去甲乌药碱 (A) 和麻黄碱 (B) 与 β_2 肾上腺素受体分子对接分析

Fig. 4 Docking analysis of higenamine (A) and ephedrine (B) with human β_2-AR molecule

的功效（清热解毒）[39-41]，推测原因可能与其酚酸类结构的特殊性有关[42]。而这些酚酸类结构上的差异是否可以理解为划分“辛温解表”和“辛凉解表”的依据，还有待进一步从多方面进行验证。

3.3 AR-cAMP-PKA 通路相关的协同药物

研究表明，一些中药如地黄、知母等[43-44]可以影响肾上腺素受体的表达及相关 cAMP 的变化。为了系统筛选与 β_2 受体激动剂具有协同增效作用的中药，本课题组以添加低剂量的异丙肾上腺素为对照，利用上述筛选体系发现了“辛温解表”药物白芷、苍耳子、香薷等，以及“辛凉解表”药物牛蒡子、葶苈子、菊花等均能增强 AR-cAMP-PKA 通路的信号传递，这为解读“宣肺解表”的配伍机制提供了重要线索（图 2-B）。若能在“药物-靶点-通路-网络”层面阐明其协同增效的分子机制，这不仅对解读方剂配伍规律，指导药物研发方面有重要的意义，而且对提高现有的众多肾上腺素受体相关药物的临床效果将会产生深远影响。

麻黄和甘草为主治风寒咳嗽的经典药对，麻黄之开泄得甘草以监之，调和宣肺平喘之功。本课题组利用化学生物学标记的甘草次酸分子探针，发现甘草次酸可以结合在细胞膜的脂筏区，通过降低脂筏区胆固醇水平改变细胞膜的流动性，促使 $G_{\alpha S}$ 亚基从脂筏区中游离，导致 G 蛋白偶联受体处于活化状态，在相同剂量激动剂的诱导下，大幅提高了 cAMP 的细胞内水平。从稳定受体表达、防止受体内化、提升信号转导等层面，揭示了甘草次酸与 β_2 受体激动剂协同增效的分子机制[45]（图 5）。众所周知，脂筏区中锚定着许多信号分子，影响着细胞膜的流动性和膜蛋白的转运，调节着神经递质和受体分子的信号传递[46-47]，而甘草次酸通过调整脂筏区状态对细胞的多种生理功能产生影响，这也恰恰与甘草“调和诸药”的特性吻合。

4 学术假说

结构化学和结构生物学研究证实[48-49]，肾上腺素受体相关药物（反向激动剂、拮抗剂和激动剂）多以儿茶酚胺类结构为母核，而其对节后纤维所支配的效应器上的肾上腺素受体的调节以及临床实践的结论，恰恰与中医“肺主宣发”的内涵相吻合；目前已知的“辛温解表”中药的药效物质的基本结构恰恰又与肾上腺素受体相关药物结构核心相一致。因此，本论文提出假说：“肺主宣发”所体现的内容与交感神经节后纤维肾上腺素受体所调控的效应器官所展示的生理功相吻合；天然的肾上腺素受体激动剂/拮抗剂参与了这一调节过程；而方剂配伍能更有效地增强肾上腺素受体相关信号通路的调控作用（图 6）。

5 结语

肺气宣发是肺气运动的基本形式之一，目前国内对“宣肺解表”的临床研究和实践较多，而关于肺主宣发的藏象理论研究相对薄弱。虽然中西医的理论基础与发展历程各不相同，对疾病的认识和治疗方式也不尽相同，但对于调整人体基本的病理和生理功能而言，应该有着必然相同的切入点。因此，本文提出“肺主宣发”与肾上腺素受体调控的交感神经节后纤维所支配的效应器的生理功能相关，并希望通过对天然激动剂/拮抗剂的药物筛选与发现，以及受体选择性、构效关系的总结与分析，来解释“宣肺”的效应与肾上腺素受体相关；通过对药物配伍可以增强肾上腺素受体信号转导的协同作用分析，揭示宣肺中药配伍使用的科学性；并通过进一步对“肺主宣发”进行现代生物学理论上的演绎，为阐明其科学内涵提供思路，希望能更有效地发挥

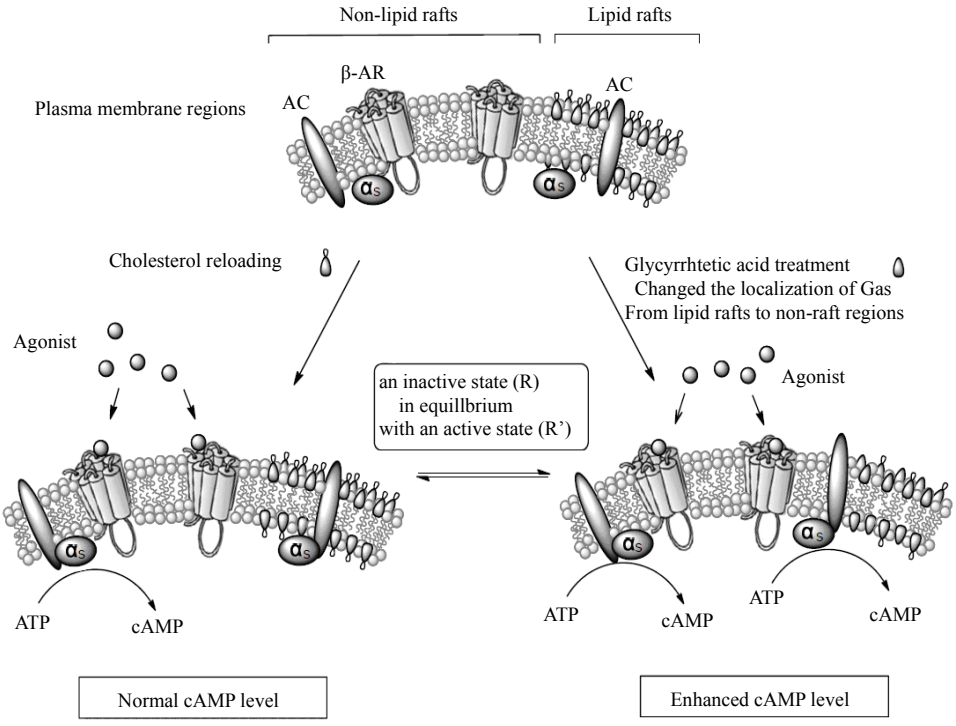

图 5 甘草次酸改变 Gas 的脂筏区分布提高 β 受体激动剂 cAMP 的产生

Fig. 5 Glycyrrhetic acid treatment changed localization of Gas from lipid rafts and promoted cAMP production of β-AR agonist

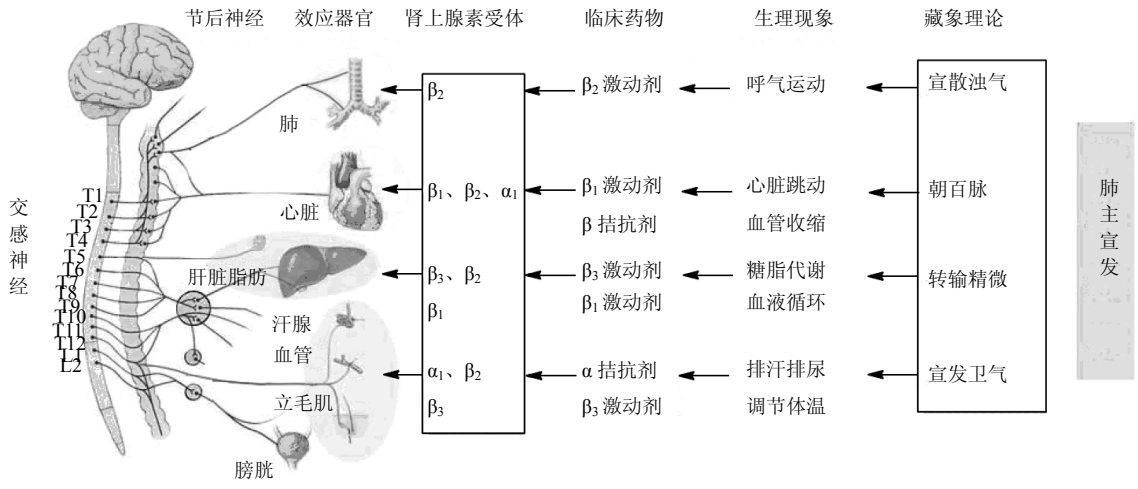

图 6 肺主宣发的现代生物学机制假说

Fig. 6 Modern hypothesis of biological mechanism about lung governing ascent

中医藏象理论对现代药物研发的指导作用。同时通过深入研究肺主宣发理论，对应用中医治肺理论指导由于环境（如雾霾天气、空气污染）、气候、生活方式等改变而导致的各种疑难疾患（COPD、哮喘、变态反应及免疫功能障碍）的防治以及临床治疗有着深远的意义。

参考文献

[1] Zheng M, Zhu W, Han Q, *et al*. Emerging concepts and therapeutic implications of beta-adrenergic receptor subtype signaling [J]. *Pharmacol Ther*, 2005, 108(3): 257-268.

[2] Kobilka B K. Structural insights into adrenergic receptor function and pharmacology [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2011, 32(4): 213-218.

[3] Antonelli-Incalzi R, Pedone C. Respiratory effects of beta-adrenergic receptor blockers [J]. *Curr Med Chem*, 2007, 14(10): 1121-1128.

[4] Hein P, Michel M C. Signal transduction and regulation: are all alpha1-adrenergic receptor subtypes created equal [J]. *Biochem Pharmacol*, 2007, 73(8): 1097-1106.

[5] Taira C A, Carranza A, Mayer M, *et al*. Therapeutic implications of beta-adrenergic receptor pharmaco-dynamic properties [J]. *Curr Clin Pharmacol*, 2008, 3(3): 174-184.

[6] Katritch V, Cherezov V, Stevens R C. Structure function of the G protein-coupled receptor superfamily [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2013, 53: 531-56.

[7] Kolinski M, Plazinska A, Jozwiak K, *et al*. Recent progress in understanding of structure, ligand interactions and the mechanism of activation of the β_2-adrenergic receptor [J]. *Curr Med Chem*, 2012, 19(8): 1155-1163.

[8] Mathew J, Aronow W S, Chandy D. Therapeutic options for severe asthma [J]. *Arch Med Sci*, 2012, 8(4): 589-597.

[9] Zhao C K, Yin Q, Li S Y, *et al*. A high-throughput screening system for G protein coupled receptors using β-lactamase enzyme complementation technology [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2010, 31(12): 1618-1624.

[10] Taskén K, Aandahl E M. Localized effects of cAMP mediated by distinct routes of protein kinase A [J]. *Physiol Rev*, 2004, 84(1): 137-167.

[11] Woo A Y, Xiao R P. β-Adrenergic receptor subtype signaling in heart: from bench to bedside [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2012, 33(3): 335-341.

[12] Rasmussen H H, Figtree G A, Krum H, *et al*. The use of beta 3-adrenergic receptor agonists in the treatment of heart failure [J]. *Curr Opin Investig Drugs*, 2009, 10(9): 955-962.

[13] Baker J G, Hill S J, Summers R J. Evolution of β-blockers: from anti-anginal drugs to ligand-directed signaling [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2011, 32(4): 227-234.

[14] Katz M S, Dax E M, Gregerman R I, *et al*. Beta adrenergic regulation of rat liver glycogenolysis during aging [J]. *Exp Gerontol*, 1993, 28(4/5): 329-340.

[15] Barth E, Albuszies G, Baumgart K, *et al*. Glucose metabolism and catecholamines [J]. *Crit Care Med*, 2007, 35(9): 508-518.

[16] Souza C J, Burkey B F. Beta 3-adrenoceptor agonists as anti-diabetic and anti-obesity drugs in humans [J]. *Curr Pharm Des*, 2001, 7(14): 1433-1449.

[17] Sawa M, Harada H. Recent developments in the design of orally bioavailable beta 3-adrenergic receptor agonists [J]. *Curr Med Chem*, 2006, 13(1): 25-37.

[18] 田丙坤. 肺主宣发的理论探讨和病理生理实验研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2006.

[19] Michel M C. β-Adrenergic receptor subtypes in the urinary tract [J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2011(202): 307-318.

[20] Fine S R, Ginsberg P. Alpha-adrenergic receptor antagonists in older patients with benign prostatic hyperplasia: issues and potential complications [J]. *J Am Osteopath Assoc*, 2008, 108(7): 333-337.

[21] Kanai A, Wyndaele J J, Andersson K E, *et al*. Researching bladder afferents-determining the effects of β_3-adrenergic receptor agonists and botulinum toxin type-A [J]. *Neurourol Urodyn*, 2011, 30(5): 684-691.

[22] Stephenson R P. A modification of receptor theory [J]. *Br J Pharmacol Chemother*, 1956, 11(4): 379-393.

[23] Malerba M, Radaeli A, Morjaria J B. Therapeutic potential for novel ultra long-acting β_2-agonists in the management of COPD: Biological and pharmacological aspects [J]. *Drug Discov Today*, 2012, 17(9/10): 496-504.

[24] Galandrin S, Oligny-Longpré G, Bonin H, *et al*. Conformational rearrangements and signaling cascades involved in ligand-biased mitogen-activated protein kinase signaling through the beta1-adrenergic receptor [J]. *Mol Pharmacol*, 2008, 74(1): 162-172.

[25] Wisler J W, De Wire S M, Whalen E J, *et al*. A unique mechanism of beta-blocker action: carvedilol stimulates beta-arrestin signaling [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2007, 104(42): 16657-16662.

[26] Poirier L, Lacourcière Y. The evolving role of β-adrenergic receptor blockers in managing hypertension [J]. *Can J Cardiol*, 2012, 28(3): 334-340.

[27] Schilit S, Benzeroual K E. A selective alpha1A-adrenergic receptor antagonist for the treatment of benign prostatic hyperplasia [J]. *Clin Ther*, 2009, 31(11): 2489-2502.

[28] CaineM, Perlberg S, Meretyk S. A placebo controlled, double blind study of the effect of phenoxybenzamine in benign prostatic obstruction [J]. *Br J Urol*, 1978, 50: 550-551.

[29] 张柯萍, 潘雪英. α_1 肾上腺素受体拮抗剂的研究进展 [J]. 海峡药学, 2008, 20(5): 4-6.

[30] Ma G, Bavadekar S A, Davis Y M, *et al*. Pharmacological effects of ephedrine alkaloids on human alpha and alpha 2-adrenergic receptor subtypes [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, 322(1): 214-221.

[31] Shi Q, Liu Z, Yang Y, *et al*. Identification of anti-asthmatic compounds in *Pericarpium citri reticulatae* and evaluation of their synergistic effects [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2009, 30(5): 567-575.

[32] Bai G, Yang Y, Shi Q, *et al*. Identification of higenamine

in *Radix Aconiti Lateralis Preparata* as a beta 2-adrenergic receptor agonist [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2008, 29(10): 1187-1194.

[33] 郑晓晖, 赵新锋, 杨 荣, 等. β_2-肾上腺素受体亲和色谱及其在苦杏仁活性成分筛选中的应用 [J]. 科学通报, 2007, 52(18): 2111-2115.

[34] Ma G, Bavadekar S A, Schaneberg B T, *et al*. Effects of synephrine and beta-phenethylamine on human alpha-adrenoceptor subtypes [J]. *Planta Med*, 2010, 76(10): 981-986.

[35] Li W, Du L, Li M, *et al*. Alkaloids and flavonoids as α1-adrenergic receptor antagonists [J]. *Curr Med Chem*, 2011, 18(32): 4923-4932.

[36] Hou Y Y, Cao X L, Dong L Y, *et al*. Bioactivity-based liquid chromatography-coupled electrospray ionization tandem ion trap/time of flight mass spectrometry for β_2AR agonist identification in alkaloidal extract of *Alstonia scholaris* [J]. *J Chromatogr A*, 2012, 1227: 203-209.

[37] Hou Y Y, Cao X L, Wang L Q, *et al*. Microfractionation bioactivity-based ultra performance liquid chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry for the identification of nuclear factor-κB inhibitors and β_2 adrenergic receptor agonists in an alkaloidal extract of the folk herb *Alstonia scholaris* [J]. *J Chromatogr B*, 2012, 908: 98-104.

[38] Cheng B, Hou Y Y, Wang L Q, *et al*. Dual-bioactivity-based liquid chromatography-coupled quadrupole time-of-flight mass spectrometry for NF-κB inhibitors and β(2)AR agonists identification in Chinese medicinal preparation Qingfei Xiaoyan Wan [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2012, 404(8): 2445-2452.

[39] Ding H, Shi J, Wang Y, *et al*. Neferine inhibits cultured hepatic stellate cell activation and facilitates apoptosis: A possible molecular mechanism [J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 650(1): 163-169.

[40] Yang X Y, Jiang S Q, Zhang L, *et al*. Inhibitory effect of dauricine on inflammatory process following focal cerebral ischemia/reperfusion in rats [J]. *Am J Chin Med*, 2007, 35(3): 477-486.

[41] Shang J H, Cai X H, Feng T, *et al*. Pharmacological evaluation of *Alstonia scholaris*: Anti-inflammatory and analgesic effects [J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 129(2): 174-181.

[42] 伍义行, 郝冰洁, 胡少青, 等. 中药酚酸类抗炎成分及其作用机理研究进展 [A] // 现代化中药制剂发展与中药药理学研究交流会论文集 [C]. 西宁: 中华中医药学会, 2009.

[43] 刘庆丰, 孙启祥, 胡雅儿, 等. 地黄中的梓醇对 β 肾上腺素受体 cAMP 系统的调整作用 [J]. 放射免疫学杂志, 2004, 17(5): 358-360.

[44] 赵树进, 韩丽萍, 李俭洪. 知母皂苷及其苷元对动物模型β肾上腺素受体的调整作用 [J]. 中国医院药学杂志, 2000, 20(2): 70-73.

[45] Shi Q, Hou Y Y, Hou J, *et al*. Glycyrrhetic acid synergistically enhances β_2-adrenergic receptor-Gs signaling by changing the location of Gαs in lipid rafts [J]. *PLoS ONE*, 2012, 7(9): e44921.

[46] Korade Z, Kenworthy A K. Lipid rafts, cholesterol, and the brain [J]. *Neuropharmacology*, 2008, 55(8): 1265-1273.

[47] Pike L J. The challenge of lipid rafts [J]. *J Lipid Res*, 2009, 50: 323-328.

[48] Brueckner F, Piscitelli C L, Tsai C J, *et al*. Structure of β-adrenergic receptors [J]. *Methods Enzymol*, 2013, 520: 117-151.

[49] Kolinski M, Plazinska A, Jozwiak K. Recent progress in understanding of structure, ligand interactions and the mechanism of activation of the β_2-adrenergic receptor [J]. *Curr Med Chem*, 2012, 19(8): 1155-1163.