

## 青心酮对豚鼠离体气管条张力的影响及其机制

同济医科大学病理生理教研室(武汉 430030) 叶笃筠\* 吴萍 黄云峰 洪志刚 熊宗斌 余尚斌

**摘要** 采用气管条浴槽实验方法,观察青心酮(DHAP)对离体豚鼠气管螺旋条张力的影响。结果发现:DHAP明显松弛豚鼠的离体气管平滑肌;抑制由乙酰胆碱(Ach)、组胺(His)和氯化钾所致离体豚鼠气管平滑肌的收缩反应;对5-羟色胺(5-HT)诱发的由内钙释放引起的I相收缩和外钙内流所致的II相气管平滑肌收缩均有一定的抑制作用。 $3.96 \times 10^{-5}$  mol/L DHAP则仅抑制II相收缩。随着其剂量的增大( $> 10^{-4}$  mol/L),I相收缩也被抑制,上述抑制作用均呈剂量依赖性;消炎痛对DHAP松弛离体气管平滑肌作用无明显影响。提示DHAP这一效应可能与其钙拮抗有关,而与其抑制环加氧酶的作用关系则不甚密切。

**关键词** 青心酮 气管 平滑肌 张力

### Effect of 3, 4-Dihydroxyacetophenone on Isolated Guinea-Pig Trachea and Its Mechanism of Action

Department of Pathophysiology, Tongji University of Medical Sciences (Wuhan 430030) Ye Duyun, Wu Ping, Huang Yunfeng, Hong Zhigang, Xiong Zongbin and Yu Shangbin

**Abstract** The Effects of 3, 4-dihydroxyacetophenone (DHAP) on the tension of isolated guinea-pig trachea spirals were studied by tension recording method. It was found that DHAP relaxed the basal tension and markedly depressed the contractile response induced by the spasmogens (Ach, histamin, KCl, 5-HT) in a concentration-dependent manner. But indomethacin, a cyclooxygenase inhibitor, showed no influence on the relaxant effect of DHAP against the contraction of the spirals caused by Ach. DHAP could abolish the contraction induced by 5-HT both in phase 1 (release of intracellular calcium) and phase 2 (entrance of extracellular calcium). These results suggested that the relaxant effect of DHAP on isolated guinea-pig trachea spirals may be resulted from a decreased concentration of intracellular calcium.

**Key words** 3, 4-dihydroxyacetophenone trachea smooth muscle tension

青心酮(又名3,4-二羟基苯乙酮,DHAP)是从中药毛冬青 *Ilex pubescens* Hook. et Arn. 根中提取的有效成分。它能有效抑制家兔离体肺血管环的缺氧性肺血管收缩反应(HPV)<sup>[1]</sup>和降低慢性阻塞性疾病(COPD)患者的肺血管阻力等<sup>[2]</sup>。继发现DHAP对豚鼠在体气道内压呈双相调解后,本文观察了DHAP对豚鼠离体气管条张力的影响,并对其调控机制进行了初步研究,旨在为DHAP治疗COPD及支气管哮喘等呼吸道疾病提供实验及理论依据。

#### 1 材料

- 1.1 动物:健康成年雄性豚鼠,体重300~600 g,由同济医科大学实验动物中心提供。
- 1.2 药物:2%青心酮由北京医药制药工业研究所馈赠;乌拉坦(上海普扬第二中学化工厂);乙酰胆碱和组胺(美国Sigma公司);氯化钾(重庆北碚化学

试剂厂); Krebs-Henseleit (K-H)液 pH 7.4,成分 (mmol/L): NaCl 119, KCl 4.7, CaCl<sub>2</sub> 2.5, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2, NaHCO<sub>3</sub> 24, Glucose 11

1.3 仪器: JH-1B-25型张力传感器(航空工业部), RM-6000多道生理记录仪(NTHON KOHDEN)

#### 2 方法

- 2.1 气管环制备:20%乌拉坦(5 mL/kg)麻醉动物后,分离气管,按文献<sup>[3]</sup>方法制成宽约5 mm长20 mm螺旋条,悬挂于含K-H液浴槽中,通以95% O<sub>2</sub>+5% CO<sub>2</sub>的气体以保持溶液中  $P_{O_2} > 53.3$  kPa,维持37℃恒温。气管条连接于张力换能器,用生理记录仪记录张力变化<sup>[4]</sup>。实验前气管条均在1.5 g初张力下平衡1 h,用Ach( $20 \mu$ mol/L)预收缩气管条2~3次,以达到最大收缩,新鲜K-H液冲洗平衡后再进行实验。整个实验过程中每15 min更换新鲜K-H液1次。

\* Address: Ye Duyun, Department of Pathophysiology, Tongji University of Medical Sciences, Wuhan

叶笃筠 男,44岁,1982年毕业于同济医科大学,1987年获硕士学位,1989~1991年在德国自由大学热带病研究所进修。现在同济医科大学病理生理教研室暨卫生部呼吸系统病重点实验室工作,副教授。主要从事呼吸系疾病发病机制和活血化瘀中药药理机制研究。先后主持国家自然科学基金课题3项,卫生部和湖北省卫生厅课题各1项。

2.2 对气管条基础张力的影响: 气管条经平衡后, 分别在浴槽中加入不同剂量的 DHAP ( $1.98 \times 10^{-5}$ 、 $3.96 \times 10^{-5}$ 、 $7.92 \times 10^{-5}$  和  $1.58 \times 10^{-4}$  mol/L) 记录给药后 1 h 内张力变化

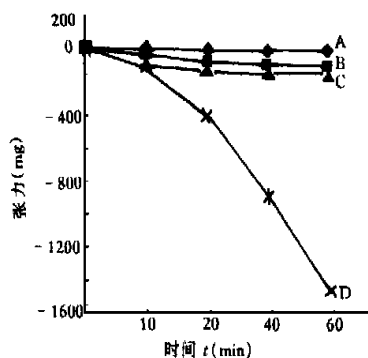
2.3 对致痉剂收缩反应的影响: 在浴槽中分别加入  $20 \mu\text{mol/L}$  Ach、 $20 \mu\text{mol/L}$  His 和  $15 \mu\text{mol/L}$  KCl 等致痉剂以诱发气管条收缩并记录其张力, 待收缩力达到坪值时, 再在浴槽中以累积给药法加入 DHAP 并观察张力变化, 分别求出  $IC_{50}$

2.4 消炎痛对 DHAP 扩张气管作用的影响: 气管条经平衡后, 分别在浴槽中加入  $1 \times 10^{-4}$  mol/L 消炎痛或等容积溶媒, 然后在浴槽中加入  $20 \mu\text{mol/L}$  Ach, 待收缩达到坪值时再在浴槽中以累加法加入 DHAP, 并观察张力变化

2.5 对 5-羟色胺 (5-HT) 所致两种收缩成分的影响: 以无钙 K-H 液温育气管条 30 min 后, 先加入 5-HT  $15 \mu\text{mol/L}$ , 待收缩达到坪值时再加入  $\text{CaCl}_2$   $2.5 \text{ mmol/L}$ , 使气管条进一步收缩并稳定, 换正常 K-H 液 3 次, 平衡约 30~45 min 直至基线稳定, 再分别加入  $3.98 \times 10^{-5}$  和  $1 \times 10^{-4}$  mol/L DHAP, 温育 10 min 重复上述步骤, 并观察张力的变化

### 3 结果

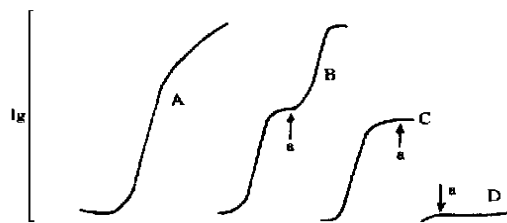
3.1 对气管条基础张力的影响: 给  $1.98 \times 10^{-5}$  mol/L DHAP 10 min 后, 正常豚鼠离体气管条张力一过性轻度增加, 但无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 随 DHAP 浓度的累加, 气管条张力呈剂量依赖性抑制 ( $P < 0.01$ ), 持续时间  $> 60 \text{ min}$  (图 1)



A- $1.98 \times 10^{-5}$  mol/L B- $3.96 \times 10^{-5}$  mol/L  
C- $7.92 \times 10^{-5}$  mol/L D- $1.58 \times 10^{-4}$  mol/L

图 1 不同浓度 DHAP 对豚鼠离体气管条基础张力的影响

3.2 对致痉剂收缩反应的影响: 如图 2 所示, DHAP 对 Ach、His 和 KCl 所致离体豚鼠气管收缩呈剂量依赖性抑制。  $IC_{50}$  值分别为:  $1.9 \times 10^{-4}$ 、 $3. \times 10^{-4}$  及  $2 \times 10^{-4}$  mol/L



A-K-H 液 B、C、D 无钙 K-H 液 C- $3.96 \times 10^{-5} \mu\text{mol/L}$  DHAP 预处理 D- $10^{-4} \mu\text{mol/L}$  DHAP 预处理 a 加入  $\text{CaCl}_2$   $25 \text{ mmol/L}$

图 2 DHAP 对 5-HT ( $15 \mu\text{mol/L}$ ) 所致两种收缩成分的影响

3.3 消炎痛对 DHAP 扩张气管作用的影响: 结果表明消炎痛虽使 DHAP 抑制 Ach 所致气管收缩的曲线右移, 但与对照组比较, 二者  $IC_{50}$  值及 DHAP 各浓度组抑制率经统计学处理均无明显差异

3.4 对 5-HT 所致两种收缩成分的影响: 如图 2 所示, DHAP 对 5-HT 所致气管平滑肌内钙释放引起的 I 相收缩和对外钙内流引起的 II 相收缩均有明显抑制。在 DHAP 的终浓度为  $3.96 \times 10^{-4} \mu\text{mol/L}$  时, 仅外钙内流引起的 II 相收缩被抑制, 随着其浓度的加大, DHAP 对内钙释放引起的 I 相收缩也有明显抑制作用, 其抑制率可达 100%

### 3 讨论

本研究证实 DHAP 能松弛正常豚鼠离体气管条; 对由 Ach、His、KCl 及 5-HT 等所致的豚鼠离体气管收缩亦有一定的抑制作用。鉴于其对正常的气管张力和众多的致痉剂所致的气管痉挛均有松弛作用, 故推测 DHAP 扩张气管的作用环节极有可能在受体后而非抑制受体或拮抗第一信使

在以往对 DHAP 扩张血管的作用机制的研究中, DHAP 抑制花生四烯酸代谢途径中环加氧酶的作用被认为是其扩张血管的重要作用机制之一<sup>[6]</sup>, 推测 DHAP 可能是一环加氧酶抑制剂。然而, 本实验发现经典的环加氧酶抑制剂消炎痛则对 DHAP 的松弛气管平滑肌的作用无明显影响。由此可见, DHAP 松弛气管的作用也许不是通过改变花生四烯酸代谢中的环加氧酶代谢途径。有人认为 DHAP 的钙拮抗作用在 DHAP 扩张人脐血管机制中占有重要地位, 推测 DHAP 为一非竞争性外钙内流拮抗剂, 但未对其是否有抑制内钙释放进行研究。5-HT 能激活其受体操纵钙通道, 同时释放胞内侧结合钙和贮存钙<sup>[7]</sup>。本实验的结果也表明: DHAP 在低剂量能有效地抑制豚鼠离体气管平滑肌由 5-HT 诱发的外钙内流引起的 II 相收缩, 随着剂量的增加其对内

钙释放引起的I相收缩也有明显抑制作用。故认为DHAP松弛豚鼠离体气管的作用也与其钙拮抗作用有关,且以抑制外钙内流作用为主。

总之,DHAP能松弛正常豚鼠的离体气管;抑制由Ach His NaCl和5-HT的离体豚鼠气管平滑肌的收缩反应;抑制由5-HT诱发的气管平滑肌细胞由内钙释放和外钙内流引起的II相收缩;结合我们过去的实验已证明DHAP能扩张肺血管和降低肺血管阻力,表明DHAP有可能成为治疗慢性阻塞

性肺病、支气管哮喘和肺动脉高压等具有一定开发利用价值的药物。

#### 参考文献

- 1 Farman Ullah, *et al.* J Tongji Medical Uni, 1994, 14(3): 252
- 2 林春龙,等.中华结核与呼吸病杂志,1995,18(2): 97
- 3 杨秋火,等.药理实验方法学.北京:人民卫生出版社,1982 906
- 4 黄引平,等.中华妇产科杂志,1993,28(3): 333
- 5 洪志刚,等.实用肺科杂志,1998,5(4): 12
- 6 Yang D S, *et al.* Prostaglandins. 1989, 38(4): 497
- 7 Janis R A, *et al.* J Med Chem, 1983, 26 775

(1999-11-29收稿)

## 通脉活血灵胶囊对实验性高脂血症家兔血脂及动脉粥样硬化的影响

河北省医学科学院(石家庄 050021) 李兰芳\* 张建新 兰漫野 刘赤平 陈素青 徐涛  
河北省中医学院 陈灵燕

**摘要** 观察通脉活血灵胶囊对实验性高脂血症家兔血脂调节变化和动脉粥样硬化形成的影响。实验结果表明,高脂饲料喂养家兔可导致高脂血症,并可诱发动脉粥样硬化(AS)。通脉活血灵胶囊2.4、1.2 g/kg组均可明显降低血清总胆固醇、血清甘油三酯、血清低密度脂蛋白,可升高血清高密度脂蛋白;并明显抑制AS形成和发展,且有明显的量效关系。

**关键词** 通脉活血灵胶囊 血清脂质 动脉粥样硬化

### Effect of Tongmai huoxueling Capsule on Blood Lipid and Atherosclerosis in Hyperlipidemic Rabbits

Hebei Academy of Medical Sciences (Shijiazhuang 050021) Li Lanfang, Zhang Jianxin, Lan Manye, Liu Chiping, Chen Suqing and Xu Tao

Hebei College of TCM Chen Lingyan

**Abstract** To study the effect of Tongmai huoxueling Capsule (TMHXL) on blood lipid and atherosclerosis. Hyperlipidemic rabbit models were prepared by feeding high lipid diet for 12 weeks. High, medium and low doses of TMHXL were fed thereafter. Their blood lipid levels were measured at the 12th week. The aorta was isolated and stained with sudan III and hematoxylin-eosin to examine the gross and microscopic evidences of atherosclerosis. TMHXL could decrease the serum total cholesterol (TC), triglyceride (TG) and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) content, but elevate the high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and prevent the formation of atherosclerosis. TMHXL is effective for the prevention of hyperlipidemia and the development of atherosclerosis.

**Key words** Tongmai huoxueling Capsule (TMHXL) hyperlipidemia atherosclerosis

通脉活血灵胶囊系具有益气活血、温经通脉功效的中药复方制剂。临床观察表明,通脉活血灵胶囊可明显改善高粘血症患者血液流变性,并明显降低血液粘稠度<sup>[1]</sup>。实验研究亦证明该药可显著改善实验性高粘血症家兔全血比粘度、全血还原粘度,明显抑制大鼠血小板聚集功能<sup>[2]</sup>。本文观察了通脉活血灵胶囊对实验性高脂血症家兔血脂和动脉粥样硬化

的影响

#### 1 材料

1.1 动物:选用健康日本大耳白家兔,雌雄各半,体重2.5~3.0 kg,河北省实验动物中心提供。

1.2 药物:通脉活血灵胶囊由本院药物研究室研制,主要由人参、三七、丹参、川芎、首乌、附子、大黄等组成,经加工制粒装胶囊(每粒重0.5 g相当于生

\* Address Li Lanfang, Hebei Academy of Medical Sciences, Shijiazhuang