

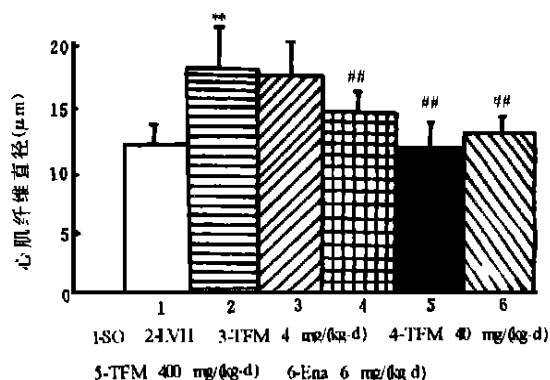


图 2 TFM对心肌纤维直径的影响

左室肥厚模型,其 HW /BW, LVW /LVW /BW 心肌纤维直径皆比假手术组增大,而 TFM 40, 400 mg / (k° d)组和 Ena组的上述指标皆明显比左室肥厚组缩小,说明两药对肾性高血压大鼠左室肥厚均有预防作用。而且本实验发现 TFM 并不明显地降低大鼠血压,提示 TFM 抑制肾性高血压左室肥厚的机制并非通过降低心脏的机械负荷而产生的。

许多文献^[4-6]认为, Ca^{2+} 超负荷是心肌肥厚发生机制的重要环节。实验中测定了心肌组织 Ca^{2+} 含

量,发现肥厚心肌组织 Ca^{2+} 含量显著增高,结果与上述报道相符。而 TFM可使心肌组织 Ca^{2+} 含量明显降低,我室以前研究亦证明 TFM对心肌细胞钙离子通道有阻断作用,提示这可能是 TFM 防止肾性高血压左室肥厚的作用机制之一。依那普利亦可降低心肌组织 Ca^{2+} 含量,这可能与其抑制血管紧张素II 的产生而防止 Ca^{2+} 超负荷有关^[7,8]。

本研究结果表明,TFM可在不明显降低血压的情况下,防止肾性高血压大鼠左室肥厚的发生,机制可能与其对心肌细胞的钙拮抗作用有关,但至于其它方面的详细作用机制尚有待进一步的探讨。

参考文献

- Weber J R, Pa P. Am Heart J, 1988, 116(1): 272
- Kuwajima I, Kardon M B, Pegram B L, et al. Hypertension, 1982, 4(3pt 2): 113
- Dlay M J, Elz J S, Nayler W G. Circ Res, 1987, 61(3): 560
- Marban E, Konetsune Y. Hypertension, 1990, 9(4): 225
- 章友华,徐守春. 中国循环杂志, 1994, 9(4): 225
- Sun L, Rao M R, Wang J X. Acta Pharmacologica Sinica, 1997, 18(3): 251
- Baker K M, Singer H A. Circ Res, 1998, 62(6): 896
- Endoh M, Blinks J R. Circ Res, 1988, 62(2): 247

(2000-01-19收稿)

狭序唐松草中三类生物碱对血小板聚集的影响[△]

中国医学科学院 药用植物研究所(北京 100094) 田 泽* 高光耀 杨峻山 李玲玲 肖培根
中国协和医科大学

摘 要 目的:研究狭序唐松草中三类生物碱 BBI ABI AP的抗血小板聚集作用。方法:采用比浊法进行体外抗血小板聚集研究。结果:BBI类和 ABI类能够抑制 ADP Coll诱导的大鼠血小板聚集,AP类与正常对照相比则无显著差异。结论:BBI类和 ABI类具有抗血小板聚集作用,且 BBI类作用强于 ABI类,AP类则几乎无作用。
关键词 狭序唐松草 生物碱 血小板聚集

Effects of Three Kinds of Alkaloids in *Thalictrum atriplex* on Rat Platelet Aggregation

Institute of Medicinal Plant, Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical College (Beijing 100094)
Tian Ze, Gao Guangyao, Yang Junshan, Li Lingling and Xiao Peigen

Abstract Inhibition of platelet aggregation by aporphine (AP), bio-benzyl-isoquinoline (BBI) and aporphine-benzyl-isoquinoline (ABI) alkaloids in *Thalictrum atriplex* Finet et Gagnep. *in vitro* was studied by turbidimetry. Results of the study showed that both BBI and ABI alkaloids could inhibit ADP and collagen induced platelet aggregation, while the AP alkaloids was devoid of such action. In conclusion, the alkaloids of BBI and ABI types have the effect of antiplatelet aggregation, with BBI showing the strongest activity, ABI the next and AP almost without any effect.

Key words *Thalictrum atriplex* Finet et Gagnep. alkaloids platelet aggregation

Address Tian Ze, Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing

田 泽 1990年毕业于原北京医科大学药学院(现北京大学),获学士学位;协和医科大学在读硕士,助理研究员,研究方向为心血管药理。参加研制的降糖药盐酸二甲双胍已获生产证书,参加研制的“肾茶”获民族药新药证书和云南省科技进步三等奖,作为第一、二作者发表论文 10余篇。

[△]国家自然科学基金资助课题,编号第 39570085号

狭序唐松草 *Thalictrum atriplex* Finet et Gagnep 是一种分布于中国西南部高原的民间草药和藏药,从其地上部分分离出阿朴菲 (aporphine, AP) 和阿朴菲苄基异喹啉 (aporphine-benzylisoquinoline, ABI)类生物碱^[1],从其地下根部分离出双苄基异喹啉 (bisbenzylisoquinoline, BBI)类生物碱^[2]。Schiff曾归纳了 60个生物碱类成分的生理活性,其中 BBI类生物碱有抑制血小板聚集作用^[3]。因此,我们系统地对狭序唐松草中主要生物碱成分抗血小板聚集作用进行了研究

1 材料与方法

1.1 动物:雄性 Wistar大鼠,体重 (300± 20) g,中国预防医学科学院流行病微生物研究所,合格证号:01-3008

1.2 药物:生物碱,纯度> 99%,高光耀博士提供;枸橼酸钠,分析纯,广州化学试剂厂;二磷酸腺苷 (ADP),Sigma 产品;胶原 (Coll),取大鼠皮肤自制

1.3 仪器:BS634型血小板聚集仪,北京生化制药厂;微量高速离心机,航空航天部华兴航空机轮公司;普通离心机

1.4 实验方法:按常规制备 PRP PPP,用 PPP调整 PRP使其血小板数在 2×10^8 个/毫升左右,试管内给药,观察药物对 ADP (0.1 mg/mL, 25μ L)、Coll (0.2 g/mL, 25μ L)诱导的血小板聚集的作用,并计算聚集抑制百分率。

聚集抑制百分率 (%) = (对照聚集百分率 - 药物聚集百分率) / 对照聚集百分率^[4]

2 结果

2.1 BBI类生物碱对血小板聚集的抑制作用:4个 BBI类生物碱对 ADP和 Coll诱导的血小板聚集均有不同程度的抑制作用 (21.03%~ 84.18%, $5 \sim 10 \mu$ g/mL),并可延缓 Coll诱导的大鼠血小板聚集 (延长 39~ 135 s, $5 \sim 10 \mu$ g/mL),尤以化合物 IX 和 XXII为强,表明该类生物碱具有潜在的抗血小板聚集活性 见表 1

表 1 BBI类生物碱对血小板聚集的影响 ($\bar{x} \pm s$)

诱导剂	组别	终浓度	抑制率 (%)
ADP	R-I *	5	28.52 $\triangle\triangle\triangle$
	R-II*	5	28.88 $\triangle\triangle\triangle$
	IX (thaliatriplexine)	5	66.70 $\triangle\triangle\triangle$
	XXII(thalirugidine)	5	55.91 $\triangle\triangle\triangle$
Coll	R-I *	5	-
	R-I *	10	21.03 $\triangle\triangle\triangle$
	R-II*	5	-
	R-II*	10	84.18 $\triangle\triangle\triangle$
	IX (thaliatriplexine)	5	69.35 $\triangle\triangle\triangle$
	XXII(thalirugidine)	5	61.48 $\triangle\triangle\triangle$

与对照相比: $\triangle\triangle\triangle P < 0.001$; * 表示新化合物待发表

2.2 AP类生物碱对血小板聚集的影响:4个 AP类生物碱在小剂量时对 ADP和 Coll诱导的血小板聚集几乎均无作用,大剂量时 IV 和 XV 对血小板聚集有些抑制作用。见表 2

表 2 AP类生物碱对血小板聚集的影响 ($\bar{x} \pm s$)

诱导剂	组别	终浓度	抑制率 (%)
ADP	I (N-demethylthalphenine)	5	-
		10	-
	IV (thali glucine)	5	7.75
		10	55.19 $\triangle\triangle\triangle$
	XV (N-methyl lauoetanine)	5	13.76 $\triangle$
		10	29.00 $\triangle\triangle\triangle$
Coll	XV I(isoboldine)	5	5.04
		10	3.79
	I (N-demethylthalphenine)	5	-
		10	5.96
	IV (thali glucine)	5	4.13
		10	23.83 $\triangle\triangle\triangle$
	XV (N-methyl lauoetanine)	5	5.57
		10	14.11 $\triangle$
	XV I(isoboldine)	5	-
		10	1.47

与对照相比: $\triangle P < 0.05$ $\triangle\triangle\triangle P < 0.001$

2.3 ABI类生物碱对血小板聚集的影响:6个 ABI类生物碱对 ADP和 Coll诱导的血小板聚集在小剂量 (5μ g/mL)时作用不明显或无作用,在大剂量 (10μ g/mL)时抑制作用较强 (34.1%~ 96.5%),提示该类生物碱在一定浓度时仍具有抗血小板聚集作用。见表 3

表 3 ABI类生物碱对血小板聚集的影响 ($\bar{x} \pm s$)

诱导剂	组别	终浓度	抑制率 (%)
ADP	II (dehydrothalifabrine)	5	5.48
		10	34.13 $\triangle\triangle\triangle$
	III (thali fabrine)	5	13.41 $\triangle$
		10	80.51 $\triangle\triangle\triangle$
	VIII*	5	10.59 $\triangle$
		10	83.37 $\triangle\triangle\triangle$
	X (thalifaretine)	5	-
		10	53.45 $\triangle\triangle\triangle$
	XIII (thalifaretine)	5	-
		10	69.50 $\triangle\triangle\triangle$
Coll	XV II	5	3.51
		10	59.81 $\triangle\triangle\triangle$
	II (dehydrothalifabrine)	10	50.70 $\triangle\triangle\triangle$
	III (thali fabrine)	10	94.35 $\triangle\triangle\triangle$
	V III	10	93.50 $\triangle\triangle\triangle$
	X (thalifaretine)	10	90.86 $\triangle\triangle\triangle$
	XIII (thalifaretine)	10	96.46 $\triangle\triangle\triangle$
	XV II	10	95.78 $\triangle\triangle\triangle$

与对照相比: $\triangle P < 0.05$ $\triangle\triangle\triangle P < 0.001$; * 新化合物待发表

3 讨论

狭序唐松草中不同结构类型的生物碱 (结构见图 1)对 ADP Coll诱导的血小板聚集的抑制作用明

显不同: AP作用较弱或基本无作用; ABI在大剂量 ($10\mu\text{g}/\text{mL}$)时抑制作用明显,小剂量 ($5\mu\text{g}/\text{mL}$)时基本无作用; BBI在小剂量 ($5\mu\text{g}/\text{mL}$)时即作用明显,并可延缓 Coll诱导的血小板聚集,提示在抗血小板聚集方面 BBI ABI二聚物强于 AP类单聚物;

二聚物中 BBI强于 ABI,BBI中具有两个 N-CH₃和饱和异喹啉的 IX,XXII和 R-III明显强于只有一个 N-CH₃和不饱和异喹啉环的 R-I 这为进一步研究异喹啉二聚生物碱的结构与抑制血小板聚集作用之间的关系提供了重要依据。

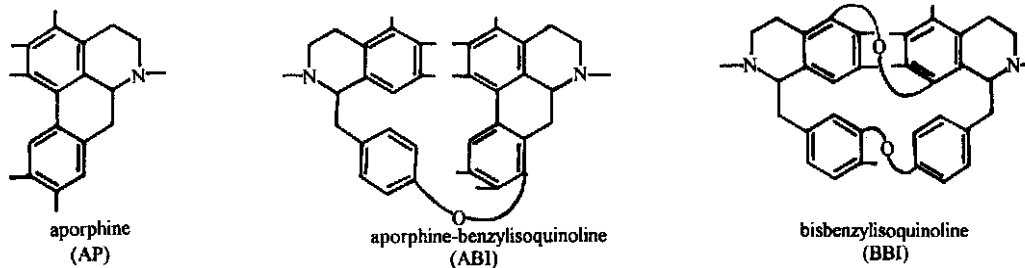


图 1 3种不同类型生物碱结构骨架

其它科属的 BBI类生物碱甲基莲心碱 (neferine)、粉防己碱 (tetrandrine)和蝙蝠葛碱 (dauricine)等亦能够抑制血小板聚集,大多数此类生物碱具有 Ca^{2+} 拮抗作用^[2],由于血小板内 Ca^{2+} 下降^[5]或拮抗 CaM 从而抑制血小板 PLA_2 的激活和花生四烯酸代谢途径而起到抑制血小板聚集作用^[6,7]。狭序唐松草中异喹啉生物碱的抗血小板聚集作用是否与 Ca^{2+} 拮抗有关,有待进一步研究。

参考文献

- 1 高光耀,王立为,陈四保,等. 中国药学杂志, 1999, 34(3): 157
- 2 高光耀,肖培根. 天然产物研究与开发, 1999, 11(3): 96
- 3 Paul L, Schiff J R. J Nat Prod, 1987, 50(4): 529; 1991, 54(3): 645
- 4 徐叔云,卞如廉,陈修,等. 药理实验方法学. 第二版. 北京: 人民卫生出版社, 1991: 1121
- 5 喻晶,胡文淑. 中国药理学与毒理学杂志, 1996, 10(2): 120
- 6 钱月明,黄成华. 中国药理学报, 1989, 10(1): 61
- 7 佟丽,岳天立. 药学报, 1989, 24(2): 85

(2000-02-24收稿)

油茶皂苷对缺氧复氧所致大鼠心脏损伤的保护作用及其机制探讨[△]

江西医学院药理教研室(南昌 330006) 李萍* 何明 黄起壬 彭维杰

摘要 目的:通过大鼠离体心脏 Langendorff灌流,观察油茶皂苷(sasanquasaponin, SQS)对缺氧复氧(anoxia/reoxygenation, A/R)损伤的保护作用及其机制。方法:A/R为缺氧 40 min再给氧 30 min;SQS 0.5 mg/L或 Gliberclamide 30 $\mu\text{mol}/\text{L}$ + SQS 0.5 mg/L于缺氧复氧前 15 min灌流 15 min,分别记录心功能及测量酶活性。结果:与 A/R组相比, SQS组能增加心肌的收缩功能,使氧自由基清除剂超氧化物歧化酶(SOD),谷胱甘肽转移酶(GSH-Px)活性增强,脂质过氧化产物丙二醛(MDA)生成减少,降低心肌组织钙含量,使肌酸激酶(CK)生成减少,所以 SQS对心肌 A/R损伤具有保护作用。在加入 K_{ATP} 通道阻断剂 Gliberclamide与 SQS同时灌注时,发现 SQS的上述作用消失。结论:SQS的心肌保护与 K_{ATP} 通道的开放有关。

关键词 油茶皂苷 缺氧/复氧 K_{ATP} 通道 gliberclamide

Protective Effect of Sasanquasaponin on Anoxia/Reoxygenation Injured Rat Myocardium and Its Mechanism of Action

Department of Pharmacology, Jiangxi Medical College (Nanchang 330006) Li Ping, He Ming, Huang Qiren and Peng Weijie

Abstract The protective effect and mechanism of action of sasanquasaponin (SQS) on isolated rat myocardial anoxia/reoxygenation (A/R) injury were studied. Rat A/R models were prepared by allowing the isolated rat heart to be injured for 40 min at anoxic condition and then followed by 30 min

* Address: Li Ping, Jiangxi Medical College, Nanchang

李萍 硕士学位,讲师。研究方向为心血管药理学。完成“油茶皂苷对离体大鼠心脏缺氧复氧损伤保护作用及机制研究”,该课题为江西省自然科学基金项目部分,已通过江西省科委科技成果鉴定。

[△]本课题为江西省自然科学基金资助项目