

缺血缺氧时,可产生大量炎症因子,因此可诱导 NO 的合成来发挥抗心肌损伤的作用。

本研究发现注射 ISO 前预适应地给予 SQS 后,可明显对抗 ISO 所造成的心肌损伤,表现在可对抗 ISO 所致的 S-T 段抬高,减少 S-T 段抬高次数,减少心律失常的发生;可显著降低血清 CPK 活性,减少 FFA 的含量;提高血清中腺苷的含量。组织学上, SQS 明显减轻了心肌细胞水肿、变性、坏死和炎症细胞浸润,这表明 SQS 可能有药理性预适应样作用。当使用了 NO 释放阻断剂 NET(作用在鸟苷酸环化酶环节)可减弱或取消 SQS 的药理性预适应作用,表明 SQS 产生的药理性预适应作用至少部分通过激活 NOS,诱导 NO 和腺苷的形成而发挥作用。但 SQS 药理性预适应作用的确切机制有待于进一步研究。

参考文献:

[1] 刘家骏. 茶皂苷抗真菌作用初步观察 [J]. 安徽医学, 1989, 10 (3): 54-56.
[2] 芦金清,李一敏. 油茶籽杀精子活性的研究 [J]. 湖北中医学院学报, 1988, 3: 50-52.
[3] 高望新,沈德利,李葆华,等. 油茶子皂苷在体外的杀精子作用 [J]. 江西医学院学报, 1991, 31: 11-13.

[4] 王知登,熊永革. 油茶总皂苷对血清胆固醇浓度的影响 [J]. 贵州医药, 1988, 12(4): 222-226.
[5] 何明,涂长春,黄起壬,等. 油茶总皂苷对异丙肾上腺素诱导大鼠心肌损伤的保护作用 [J]. 中国病理生理杂志, 1996, 12 (7): 736-737.
[6] Ueda Y. Method of extraction and isolation of sasanquanonin from the seeds saponin of *Thea sinensis* L. [J]. Pharm Bull, 1954, 2: 175-177.
[7] Xin H B, Zhang B H, Liu Y W, *et al.* Protective effects of cyproheptadine on isoprenaline induced myocardial injury in rat in vivo [J]. Chinese Pharmacol Toxicol, 1993, 7(3): 176-179.
[8] Murry C E, Jennings R B, Reimer K A. Preconditioning with ischemia: a delay lethal cell injury in ischemic myocardium [J]. Circulation, 1986, 74: 1124-1136.
[9] Bilinsk M, Ferdinandy P, Csonka C, *et al.* Rapid pacing-induced preconditioning is recaptured by farnesol treatment in hearts of cholesterol fed rats: role of polyphenyl derivatives and nitric oxide [J]. Mol Cell Biochem, 1996, 160: 265-271.
[10] Ursell P C, Mayes M. Anatomic distribution of nitric oxide synthase in the heart [J]. Int J Cardiol, 1995, 50: 217-223.
[11] Balligand J L, Kobzic L, Han X, *et al.* Nitric oxide dependent parasympathetic signaling is due to activation of constitutive endothelial (type III) nitric oxide synthase in cardiac myocytes [J]. J Biol Chem, 1995, 270: 14582-14586.
[12] Oddis O V, Finkels M S, NF-K B and GTP Cyclodolase regulate cytokine-induced nitric oxide production by cardiac myocytes [J]. Am J Physiol, 1996, 270: H1864-H1868.

左旋千金藤啶碱对 β 肾上腺素受体的拮抗作用

王 蕾¹, 汪明华²

(1. 青岛大学医学院 药理教研室, 山东 青岛 266021; 2. 上海医科大学药学院 药理教研室, 上海 200032)

摘要: 目的 研究左旋千金藤啶碱 (*l*-SPD) 对 β 肾上腺素受体的作用。方法 应用放射配体结合实验, 通过竞争 [³H] 双氢烯丙洛尔 ([³H] DHA) 特异性结合, 研究 *l*-SPD 对 β 肾上腺素受体的亲和力; 在离体猪冠状动脉环实验中, 观察 *l*-SPD 对 β 肾上腺素受体的拮抗作用。结果 *l*-SPD 能竞争 [³H] DHA 和兔肺细胞膜的结合部位, 其 *K_i* 值为 (5.75 ± 0.56) μ mol/L; *l*-SPD 使去甲肾上腺素 (NA) 对数累加量效曲线 (LCCRC) 右移又压低, 其 *P_{A2}* 和 *PD'₂* 值分别为 7.2 ± 0.78, 5.32 ± 0.13, 而普萘洛尔 (Pro) 使 NA 的 LCCRC 平行右移, *P_{A2}* 值 9.19 ± 0.17。结论 *l*-SPD 对 β 受体有拮抗作用。此外, 对其它受体可能也有影响。

关键词: β 肾上腺素受体; 左旋千金藤啶碱; 结合位点; 冠状血管

中图分类号: R285; R971.94 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2001)01-0046-03

Antagonism of *l*-stepholidine on β -adrenoceptors

WANG Lei¹, WANG Ming-hua²

(1. Department of Pharmacology, Medical College of Qingdao University, Qingdao Shandong 266021, China; 2. Department of Pharmacology, College of Pharmacy, Shanghai University of Medical Sciences, Shanghai 200032, China)

Abstract Object To study the effect of *l*-stepholidine (*l*-SPD) on β -adrenoceptors. **Methods** The affinity of *l*-SPD to β -adrenoceptors was investigated by radioligand binding assay by means of competitive [³H] labelled Dihydro-Aprenolol ([³H] DHA) specific binding. The antagonism of *l*-SPD on β -

② 收稿日期: 2000-07-12
作者简介: 王 蕾 (1967-), 女, 山东烟台人, 副教授, 硕士学位。1990年毕业于上海医科大学药学院药理学专业, 获学士学位, 1990年至今于青岛医学院药理教研室任教, 2000年获硕士学位。主要研究神经药理。

adrenoceptors was tested on pig coronary artery rings *in vitro*. **Results** [^3H] DHA binding assay showed that *l*-SPD specifically displayed binding affinity to β -adrenoceptors. The K_i value was $(5.75 \pm 0.56) \mu\text{mol/L}$; the logarithmic cumulative concentration-response curves (LCCRC) of *l*-SPD for NA on the pig coronary artery rings showed that the position of curves shifted to the right and the crest depressed. The values of pA_2 and PD_2 were 7.2 ± 0.78 and 5.32 ± 0.13 respectively. As a control, propranolol (Pro) could shift the curves parallelly to the right and the pA_2 value of Pro was 9.19 ± 0.17 . **Conclusion** The results suggested that *l*-SPD is a β -adrenoceptor antagonist and has affinities to more than one kind of receptor.

Key words β -adrenergic receptor; *l*-stepholidine; binding site; coronary vessels

四氢异喹啉类生物碱在植物界分布甚广,左旋千金藤啶碱(*l*-SPD)存在于广西地不容等植物中^[1],文献报道其有镇痛、镇静、催眠、降压和抗心律失常等作用^[2-4]。其镇痛、镇静、催眠作用与拮抗多巴胺受体和 5羟色胺受体有关,而降压和抗心律失常作用除与 α_1 、 α_2 受体拮抗作用及抑制 Ca^{2+} 进入细胞和细胞内 Ca^{2+} 动员有关外^[5,6],是否还与 β 受体有关,尚无报道。本实验用放射配体结合实验和离体猪冠状动脉环实验,观察其对 β 肾上腺素受体的作用。

1 实验材料

1.1 动物:新西兰大白兔,♀、♂兼备,体重 2~2.5 kg,上海医科大学实验动物中心提供(合格证号:医动字第 2-22-6号)。

1.2 试剂:[^3H]双氢烯丙洛尔([^3H]DHA),英国 Amersham 产品;普萘洛尔(Pro),北京制药厂生产,批号:940322;酚苄明, Singma 公司产品;重酒石酸去甲肾上腺素(NA),武汉制药厂生产,批号:960412;*l*-SPD由中科院上海药物所提供,分析纯,先配成 0.01 mol/L 溶液,再按所需浓度稀释。

2 方法

2.1 兔肺细胞膜的分离与制备:新西兰大白兔空气栓塞处死,迅速取兔肺组织,加磷酸缓冲液(pH 7.7)制成匀浆,以 1 000×g 离心 12 min,取上清液,再以 32 633×g 离心 15 min,弃上清液,沉淀加磷酸缓冲液(每管 1 mL)制成膜混悬液。以上操作均在 4℃ 以下进行,膜蛋白含量用 Lowry 法测定^[7]。

2.2 放射配体结合实验:在 β 受体结合实验中,每管含膜蛋白 500 μg ,1 nmol/L [^3H]DHA,不同浓度的 *l*-SPD,非特异性结合管内含 100 μL Pro,终体积为 400 μL 。每次实验均做复管,重复 3 次,各反应管混匀后于恒温水浴箱(37℃)振摇 10 min,在冰浴中终止反应。然后在玻璃纤维滤膜上(上海虹光纸厂 49 型)减压抽滤,滤膜干燥后用 γ -液闪计数器测其放射活性(cpm),制作竞争曲线,根据 Hill 作图求得 Hill 系数(n_H)和半效抑制浓度(IC_{50}),按文献^[8]求出其表观解离常数 K_i 。

2.3 离体猪冠状动脉环实验:取刚屠杀猪的冠状动脉,制成 3 mm 的动脉环,置于 37℃,20 mL K-Hen 营养液中(pH 7.2~7.3),通入 95% O_2 +5% CO_2 ,用记录仪描记血管张力变化。负荷 2.5 g,平衡 1 h,用 50 $\mu\text{mol/L}$ 酚苄明 30 min 阻断 α 受体。营养液冲洗,稳定 2 h,20 min 换 1 次营养液。加入 20 nmol KCl 产生收缩。在此张力基础上,用累积浓度法加入 NA 产生松弛,得到 NA 的对数累加量效曲线(LCCRC)。用 K-Hen 营养液冲洗标本并稳定 1 h,分别加入 30 nmol/L Pro 和 1, 3, 10 $\mu\text{mol/L}$ *l*-SPD,再按上述方法加入 NA,得到在 Pro 和 *l*-SPD 存在时 NA 的 LCCRC,分别求出 PA_2 和 PD_2 值^[9]。

3 结果

3.1 *l*-SPD 对兔肺细胞膜 β 肾上腺素受体的亲和性:*l*-SPD 能竞争 [^3H]DHA 与兔肺细胞膜 β 受体结合,与 β 受体有一定的亲和力,经 Scatchard^[10]分析法计算, [^3H]DHA 与兔肺细胞膜结合的 K_D 值为 1.35 nmol/L, *l*-SPD 的 K_i 值为 $(5.75 \pm 0.56) \mu\text{mol/L}$ 。

3.2 *l*-SPD 对猪冠状动脉环的作用

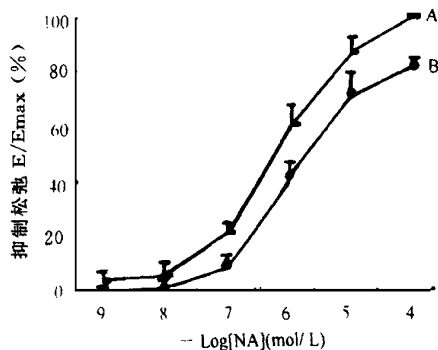
3.2.1 NA 的松弛作用:20 mmol/L KCl 在猪冠状动脉环上能产生持续性收缩,15 min 达峰值,张力增加到 $(1.7 \pm 0.4) \text{g}$,用累积浓度法加入 NA 产生松弛作用,NA 的 PD_2 值为 $6.1 \pm 0.33(n=8)$ 。

3.2.2 Pro 和 *l*-SPD 的拮抗作用:Pro 30 nmol/L 能竞争性拮抗 NA 产生的松弛,并使其 LCCRC 平行右移(图 1),Pro 对 NA 的 PA_2 值为 9.19 ± 0.17 ,*l*-SPD 的作用同 Pro 相似,使 NA 的 LCCRC 右移,同时压低(图 2),*l*-SPD 对 NA 的 PA_2 和 PD_2 值分别为 7.2 ± 0.78 和 $5.32 \pm 0.13(n=6)$ 。

4 讨论

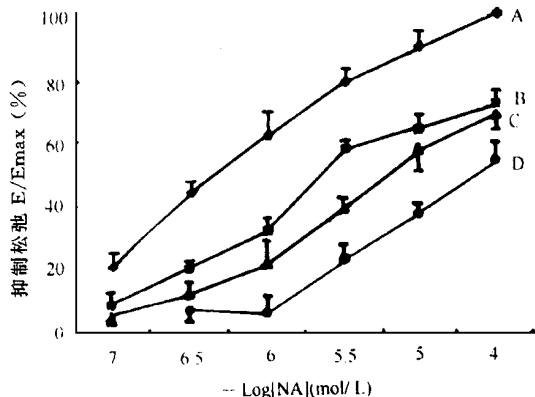
采用兔肺细胞膜进行放射配体结合实验,结果表明 *l*-SPD 能竞争 [^3H]DHA 与兔肺细胞膜的 β 受体结合,其 K_i 值为 $(5.75 \pm 0.56) \mu\text{mol/L}$,说明 *l*-SPD 对 β 受体有一定的亲和力。

放射配体结合实验虽有诸多优点,但不能揭示



A-N A B-N A+ 30 nmol Pro

图 1 Pro对 NA松弛离体猪冠状动脉量效曲线的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)



A-N A B-N A+ 1 μ mol/L l-SPD C-N A+ 3 μ mol/L l-SPD

D-N A+ 10 μ mol/L l-SPD

图 2 l-SPD对 NA松弛离体猪冠状动脉量效曲线的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

药物对受体的内在活性。本实验在放射配体结合实验的基础上,用离体猪冠状动脉环实验进一步证实 l-SPD的生物效应。用 NA作激动剂,先用酚苄明阻

断 α 受体,再加入不同浓度的 l-SPD,结果显示 l-SPD可使 NA的 LCCRC右移且抑制最大效应,其 PA_2 和 PD_2 值分别为 7.2 ± 0.78 和 5.32 ± 0.13 作为对照,Pro使 NA的 LCCRC平行右移, PA_2 值为 9.19 ± 0.17 。以上结果表明: l-SPD有 β 受体拮抗作用,此外,还可能作用于其他受体。

β 受体与心血管系统关系密切, β 受体拮抗剂阻断 β 受体,使心率减慢、心肌收缩力减弱、心输出量降低、冠脉流量下降、心肌耗氧量明显减少、血压下降。由本实验结果可以推测 l-SPD的降压和抗心律失常作用^[2,4]除与 α_1, α_2 受体拮抗作用及抑制 Ca^{2+} 进入细胞和细胞内 Ca^{2+} 动员有关外^[5,6],尚与阻断 β 肾上腺素受体有关。

参考文献:

- [1] 闵知大,钟守民.广西地不容生物碱的研究[J].药学学报,1980,15(8):532-537.
- [2] 金国章.左旋四氢巴马汀和它的第二代新药——左旋千金藤碱的药理研究进展[J].药学学报,1987,22(6):472-480.
- [3] Jin G Z, Wang X L, Shi W X. Tetrahydropyrobterterine—a new chemical type of antagonist of dopamine receptors[J]. Sci Sin(B), 1986, 29:527-534.
- [4] 张群英,贺广远,吴晓东.四氢小檗碱的抗心律失常作用[J].中国药理学通报,1991,7(6):459-462.
- [5] 吕志珍,魏璇,金国章,等.四氢小檗碱同类物对 α_1 肾上腺素受体的拮抗作用[J].药学学报,1996,31(9):652-656.
- [6] 杨申,缪永生,韩群,等.左旋千金藤立定和四氢小檗碱对高钾引起的大鼠胸主动脉条收缩和对 Ca^{2+} 内流的影响[J].中国药理学,1993,14(3):235-237.
- [7] Lowry O H, Rosebrough N J, Farr A L, et al. Protein measurement with the folin phenol reagent[J]. J Biol Chem, 1951, 193:265-273.
- [8] Bennett J P. Methods in binding studies. Neurotransmitter receptor binding[M]. New York: Raven press, 1978.
- [9] 徐端正,赵定义.药理受体参数 PD_2, PA_2, PD_2' 估计[J].上海第一医学院学报,1985,12(4):342-349.
- [10] 金正均,冀蔼瑶. Scatchard式与量效比式的比较[J].中国药理学,1983,4(1):73-76.

广泛征购天然纯品化合物

DELTA(忒尔塔)天然有机化合物信息中心是一家专业从事天然纯品化合物的研究、开发、生产、销售、收购于一体的专门机构,致力于中国中药事业、中国中药产业的现代化研究与发展。DELTA天然有机化合物信息中心有着较强的技术实力和先进的技术水平,有着广泛的世界渠道、经济实力和良好的信誉。为国内的科研院所、制药企业和世界各地的制药企业、研究机构提供天然来源的化学样品标准品和对照品,以及植物提取物。

目前,DELTA天然有机化合物信息中心有1000多种天然纯品化合物于世界各地,是国内最大的天然纯品化合物交流中心。目前,与国内外300多家科研院所有着良好的合作关系,为国内外广大天然药物研究人员的新药研究、新药开发、天然活性成分药理筛选,以及质量标准的制定、产品质量检测、质量控制等相关研究工作,起了一定的协助作用,对促进中国中药事业、中国中药产业的现代化研究与发展尽了一点微薄之力。我中心将一如既往地致力于中药新药、中药保健品、天然化妆品的研究、开发与生产。我中心愿与国内外广大天然药物研究人员一道,进一步促进中国中药现代化事业的发展!

我中心决定成立DELTA天然有机化合物化学样品库,广泛征购生物碱类、黄酮类、皂苷类、醌类、蒽类、木脂素类、内酯、香豆精、异香豆精、有机酸、色原酮类等天然纯品化合物,每种化合物购买量在50mg~10g,请提供化合物的中英文名称、现货数量和价格,另外我中心有大量的标准品对照品订单,欢迎来函或通过电子邮件索取,希望您能将可供化合物名单寄给我们,谢谢!

欢迎来人来函洽谈合作,我们会以诚相待,以最优质的服务送给您,欢迎您随时垂询(包括节假日)!本广告长期有效!

地址:安徽省宣州市环城北路15号 邮政编码(Postcode):242000

(Addr):15, North Road Round City, Xuan Cheng Anhui, P. R. China

电话:0086-563-2719448, 3010221 传真:0086-563-3010221

移动电话:013905630448

联系人:刘建豪

电子信箱:xcdelta@mail.ahwhptt.net.cn