

加味止嗽散有效部位群的平喘作用

徐乃玉¹, 顾振纶², 谢梅林², 周文轩², 郭次仪²

(1. 苏州大学药学院, 江苏 苏州 215123; 2. 苏州中药研究所, 江苏 苏州 215007)

止嗽散为清代程钟龄所拟, 由桔梗、荆芥、紫菀、百部、白前、甘草、陈皮等中药组成, 见于《医学心悟》, 属止咳化痰、疏风解表之剂^[1]。后人根据辨证论治的原则, 加减处方, 使止嗽散的适用范围更加广泛。本实验以止嗽散为基础, 加入地龙、杏仁等中药组成的加味止嗽散, 整体实验证明其具有镇咳、化痰、抗炎、平喘等药理作用。本实验运用现代分离技术对加味止嗽散有效部位群 (MZC) 进行系统的研究, 测定结果表明 MZC 中含有生物碱类和黄酮类化合物, 其中含黄酮类物质达 0.665%。本实验对 MZC 的平喘作用及其机制进行了初步探讨。

1 材料

1.1 药品与试剂: 加味止嗽散 (由荆芥、百部、紫菀、陈皮、甘草、地龙、杏仁等中药组成) 有效部位群 (MZC) 的制备: 中药用水煎煮 3 次, 合并水提液, 浓缩后用 70% 乙醇沉淀, 取乙醇溶部位, 回收乙醇后得到 MZC (含黄酮类物质 0.665%)。MZC 经药理实验被证实为平喘、镇咳、化痰的有效部位群。氨茶碱, 苏州医药集团有限公司产品; 氯化乙酰胆碱 (Ach), 上海试剂三厂; 磷酸组胺 (His), 中国科学院上海生物化学研究所。盐酸异丙肾上腺素注射液 (Isoprenaline, ISO), 上海禾丰制药有限公司。改良克-亨氏液 (Krebs-Henseleit 液, mmol/L): NaCl 118、KCl 4.7、CaCl₂ 2.52、NaHCO₃ 24.48、KH₂PO₄ 1.18、MgSO₄ · 7H₂O 3.4、葡萄糖 11.0, 用双蒸水配制, 用前充入 5% CO₂ 和 95% O₂ 的混合气体 10 min。所用试剂均为分析纯。

1.2 仪器: LMS—2B 型二道生理记录仪, 成都仪器厂。肌力换能器, 贝科测控设备有限公司。402 型超声雾化器, 上海四菱医疗器械厂。

1.3 动物: 纯白色健康豚鼠。离体实验采用体重 (300±50) g 豚鼠, 雌雄兼用, 由苏州大学实验动物中心提供。

2 方法

2.1 离体实验^[2]: 取豚鼠自甲状软骨下整段气管,

把气管周围的结缔组织剪除, 制备气管环链, 尽可能避开在 C 形环的开口处结扎。置于克-亨氏液中待用, 将麦氏浴槽固定于 (37±0.5) °C 恒温水浴中, 加入克-亨氏液 30 mL。将气管环链一端连于通气管上, 另一端连肌力换能器并与二道生理记录仪相连, 负荷为 2 g, 连续通入含 95% O₂ 和 5% CO₂ 的混合气体, 描记一段时间, 每隔 15 min 换液 1 次, 待基线平稳后进行实验。以等量生理盐水作对照, 计算并描绘药物对离体气管环的量效关系曲线。

2.2 整体实验^[3]: 取体重为 (250±30) g 豚鼠, 雌雄各半, 先将豚鼠置于约 4 L 玻璃钟罩中, 以 2% Ach 和 0.1% His 等量混合液定量喷雾 15 s 后, 记录豚鼠从接受喷雾到发生抽搐跌倒的引喘潜伏期。选用引喘潜伏期小于 120 s 的敏感豚鼠, 随机分为 5 组, 每组 8 只, MZC 组 ig MZC 7、14、28 g/kg, 氨茶碱组 ig 药物 0.15 g/kg, 连续 8 d, 末次给药后 30 min, 再次定量喷雾引喘 15 s, 记录豚鼠从接受喷雾到发生抽搐跌倒的引喘潜伏期与发生抽搐的动物数。观察 360 s, 超过 360 s 仍未抽搐昏倒者, 引喘潜伏期以 360 s 计。

2.3 统计方法: 数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 *t* 检验进行组间比较。

3 结果

3.1 MZC 对静息气管平滑肌的松弛作用: 待标本张力稳定后直接向浴槽中分别加入 ISO 累积浴槽终浓度 ($1 \times 10^{-9} \sim 1 \times 10^{-5}$ mol/L) 和 MZC 累积浴槽终质量浓度 (相当于生药 7.5、15、30、60、120 mg/mL, 下同), 正常对照组加入等量生理盐水; 观察各组给药后 5 min 曲线下落的幅度, 以 ISO 引起的最大效应为 100% 绘制药物的量效曲线, 求出药物的半数有效浓度 (EC₅₀)。结果表明, MZC 呈剂量依赖性地松弛静息气管平滑肌, 当浴槽终质量浓度为 120 mg/mL 时松弛效应接近 β 受体完全激动剂 ISO 1×10^{-5} mol/L 的松弛效应, 计算得 MZC 和 ISO 的 EC₅₀ 分别为 29.68 mg/mL、 3.88×10^{-8}

mol/L, ISO 亲和力常数 pD_2 为 7.41 (图 1)。

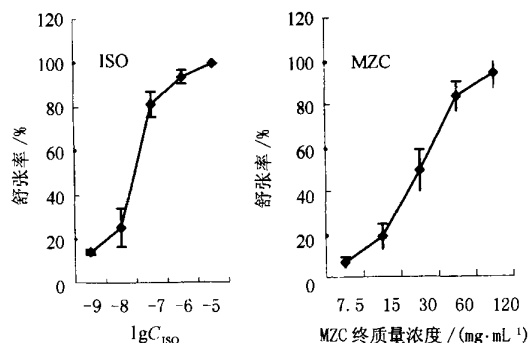
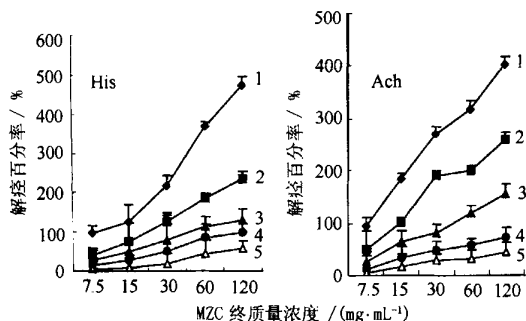


图 1 ISO 和 MZC 对静息正常豚鼠气管平滑肌的松弛作用 ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

Fig. 1 Relaxation of ISO and MZC on trachea smooth muscle in normal guinea pig ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

3.2 MZC 对由 His 引起痉挛气管平滑肌的作用: 气管平滑肌张力稳定后按累积法向浴槽中加入不同浓度激动剂 His ($1 \times 10^{-7} \sim 1 \times 10^{-3}$ mol/L), 随后每个 His 浓度分别累计加入 MZC (7.5、15、30、60、120 mg/mL), 观察气管平滑肌收缩和解痉反应, 计算解痉百分率。结果表明, MZC 能浓度依赖性地使 His 量效曲线右移, 最大效应降低 (图 2)。

3.3 MZC 对由 Ach 引起痉挛气管平滑肌的作用: 以 Ach ($1 \times 10^{-7} \sim 1 \times 10^{-3}$ mol/L) 代替 His, 按 3.2 项所述方法进行实验。结果 MZC 能浓度依赖性地使 Ach 量效曲线右移, 最大效应降低 (图 2)。



1~5- $1 \times 10^{-7} \sim 1 \times 10^{-3}$ mol/L His (Ach)

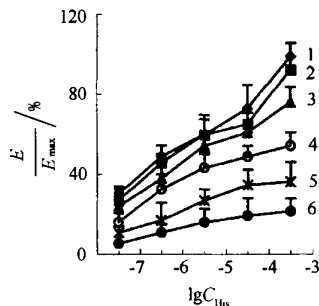
图 2 MZC 对由 His 和 Ach 引起痉挛气管平滑肌的作用 ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

Fig. 2 Effect of MZC on contracted trachea smooth muscle caused by His and Ach ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

3.4 MZC 拮抗 His 收缩气管平滑肌的作用: 先在浴槽中加入不同质量浓度 MZC (7.5、15、30、60、120 mg/mL), 再分别加入不同浓度激动剂 His ($1 \times 10^{-7} \sim 1 \times 10^{-3}$ mol/L), 观察气管平滑肌收缩反应, 以无药物干预的最大浓度激动剂 His 收缩为最大效应 E_{max} , 其他各组分别产生效应 (E), 计算

E/E_{max} 的值。结果表明, MZC 能浓度依赖性地使 His 量效曲线右移, E_{max} 降低 (图 3), 表现出非竞争性拮抗剂的特点。

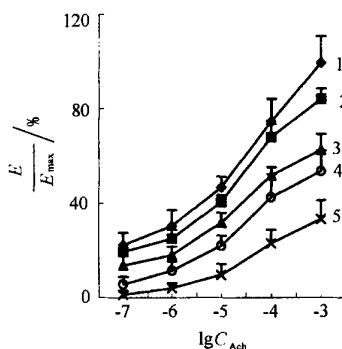
3.5 MZC 拮抗 Ach 收缩气管平滑肌的作用: 先在浴槽中加入系列质量浓度 MZC (7.5、15、30、60 mg/mL), 再分别加入系列浓度激动剂 Ach ($1 \times 10^{-7} \sim 1 \times 10^{-3}$ mol/L), 观察气管平滑肌收缩反应, 计算方法同 3.4。结果表明, MZC 能浓度依赖性地使 Ach 量效曲线右移, E_{max} 降低 (图 4), 表现出非竞争性拮抗剂的特点。



1-His 2~6-His+7.5、15、30、60、120 mg/mL MZC

图 3 MZC 拮抗 His 收缩气管平滑肌的作用 ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

Fig. 3 Effect of MZC on contracted trachea smooth muscle caused by His ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)



1-Ach 2~5-Ach+7.5、15、30、60 mg/mL MZC

图 4 MZC 拮抗 Ach 收缩气管平滑肌的作用 ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

Fig. 4 Effect of MZC on contracted trachea smooth muscle caused by Ach ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

3.6 MZC 对 His 和 Ach 混合喷雾引起豚鼠哮喘的保护作用: 结果表明, MZC 能剂量依赖性地延长豚鼠的引喘潜伏期, 发生抽搐昏倒的动物数也随剂量的增加而减少, 但较氨茶碱组略差 (表 1)。

4 讨论

急性慢性支气管炎为临床常见疾患, 主要表现为咳、喘、痰, 治疗以清肺祛邪、止咳定喘为原则。虽然哮喘发病机制尚未完全阐明, 但缓解哮喘发作是治疗的最基本的要求。目前已知 His、Ach 均为致喘炎

表 1 MZC 对豚鼠引喘潜伏期的影响 ($\bar{x} \pm s$)Table 1 Effects of MZC on latent period of asthma in guinea pig ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/ (g · kg ⁻¹)	抽搐动物/ 只	引喘潜伏期 (n=8)/s	
			给药前	给药后
模型	—	8	45.0 ± 7.2	49.8 ± 10.6
MZC	7	8	44.7 ± 7.0	128.1 ± 47.6*
	14	6	43.8 ± 10.0	215.4 ± 95.7**
	28	5	43.5 ± 11.2	272.8 ± 98.1**
氨茶碱	0.15	4	46.4 ± 8.1	298.0 ± 115.1**

与模型组比较: *P<0.05 **P<0.01

*P<0.05 **P<0.01 vs model group

性介质,在支气管哮喘发病过程中起着十分重要作用。本实验结果表明,MZC 可松弛正常豚鼠离体气管平滑肌,并且缓解由 His 和 Ach 所致的豚鼠哮喘,提示 MZC 的平喘作用与其缓解支气管平滑肌

痉挛有关;MZC 可对抗 His、Ach 收缩离体气管平滑肌的作用,并使两者量效曲线右移, E_{max} 降低,故推测 MZC 扩张气管的作用环节有可能不是阻断受体或/和拮抗第一信使,而是通过其他途径的非竞争性抑制。另有实验证明 MZC 可抑制过敏性介质的释放,并有明显的镇咳、化痰、抗炎等作用,且均具有量效关系趋势,提示 MZC 是通过多种药理机制产生平喘作用的。

References:

- [1] Huang B N, Wu X J. Study on Zhisousan [J]. *Gansu Tradit Chin Med* (甘肃中医), 1998, 11(4): 28-29.
- [2] Chen Q. *Methodology in Pharmacological Study on Chinese Materia Medica* (中药药理研究方法学) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1994.
- [3] Li Y K. *Methodology in Pharmacological Experiment of Chinese Materia Medica* (中药药理实验方法学) [M]. Shanghai: Shanghai Scientific and Technical Publishers, 1991.

氧化槐定碱镇痛作用的实验研究

闫琳,蒋袁絮*,姚婉霞

(宁夏医学院 药理学教研室,宁夏 银川 750004)

氧化槐定碱是从豆科槐属植物苦豆子 *Sophora alopecuroides* L. 中提取的生物碱,以往的研究显示其在抗心律失常、抗炎、镇静、免疫调节等方面均具有药理活性^[1,2],但关于其镇痛作用尚未见文献报道。本实验用经典的药理实验方法研究其镇痛作用。

1 材料

1.1 动物:昆明种小鼠,雌雄兼用,体重 18~22 g,兰州生物制品研究所提供。

1.2 药品与试剂:氧化槐定碱由宁夏药物研究所提供,质量分数>99%,批号 960368。吗啡购自东北制药厂,粉剂,批号 590004。甲醛为分析纯,批号 010818,北京化学试剂公司生产。

1.3 仪器:YLS-6A 智能热板仪(山东医疗设备站供应)。

2 方法

2.1 热板法致痛实验:将雌雄小鼠置于(55±0.5)℃热板仪上,以小鼠舔足为疼痛反应,以疼痛反应潜伏期为痛阈指标,测基础痛阈,筛除基础痛阈<5 s 或>30 s 的动物,将符合标准的小鼠随机分为

生理盐水(NS)组、阳性对照 1 组(盐酸吗啡 50 mg/kg)、阳性对照 2 组(阿司匹林 400 mg/kg)及氧化槐定碱组(500、750 和 1 000 mg/kg),每组 10 只。阿司匹林组 ig 给药,其余各组均 ip 给药,观察并记录给药前及给药后 15、30、60、90 min 的痛阈值,痛阈值>60 s 的以 60 s 计。

2.2 福尔马林致痛实验:将小鼠随机分为 NS 组、阳性对照 1 组(盐酸吗啡 50 mg/kg)、阳性对照 2 组(阿司匹林 400 mg/kg)及氧化槐定碱组(1 000 mg/kg),每组 10 只。阿司匹林组 ig 给药,其余各组均 ip 给药。给药后 1 h,小鼠右足底 sc 2% 福尔马林 10 μL,立即置于大烧杯中在 0~10 min 及 10~35 min 两个时间段记录累计舔足时间,分别代表 I 相和 II 相的疼痛指标。

2.3 竖尾实验:将小鼠随机分为阳性对照组(盐酸吗啡 50 mg/kg)、氧化槐定碱组(500 和 1 000 mg/kg),每组 10 只。各组均 ip 给药,观察给药后 1 h 内小鼠行为改变,以出现“S”形竖尾反应为阳性结果。

2.4 统计学方法:计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较

收稿日期:2005-10-18

基金项目:宁夏自然科学基金资助(C103)

作者简介:闫琳(1964—),女,甘肃省酒泉人,本科,长期从事药理学实验技术的研究工作。Tel: (0951) 4072614

*通讯作者 蒋袁絮