

贝母辛平喘作用及机制研究

赵 益¹, 朱卫丰^{1,2}, 刘红宁^{1,2}, 余日跃², 梁迎春^{3*}

(1. 现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004; 2. 江西中医学院, 江西 南昌 330004;
3. 北京杰华生物工程研究院, 北京 100102)

摘要:目的 探讨彭泽贝母有效成分贝母辛平喘作用及机制。方法 在离体器官水平, 采用气管条浴槽实验方法, 观测不同浓度的贝母辛对乙酰胆碱 (Ach)、组胺 (His)、CaCl₂、β 受体阻断剂、一氧化氮合酶抑制剂 5 种刺激因素诱发的气管平滑肌收缩的影响。结果 贝母辛 (0.046、0.092 mmol/L) 使 Ach 诱发的大鼠、豚鼠气管平滑肌的 EC₅₀ 增大。贝母辛 (0.092 mmol/L) 对 His 的 EC₅₀ 无影响。贝母辛 (0.092 mmol/L) 对 CaCl₂ 致气管平滑肌收缩的 EC₅₀ 均无显著性差异。贝母辛 3 个剂量对 Ach 引起的气管平滑肌细胞内钙的释放具有显著的抑制作用 ($P < 0.05$ 、 0.01 、 0.001), 且具有剂量依赖关系; 但对细胞外钙的内流均无明显抑制作用。与普萘洛尔 + DMSO 组比较, 普萘洛尔 + 贝母辛组对气管平滑肌张力无降低作用, 加入 L-NAME 后, 贝母辛组 3 个剂量均未能抑制气管平滑肌的收缩。结论 贝母辛通过作用于 M 受体、兴奋 β 受体和拮抗内钙释放, 促进生成和释放一氧化氮从而舒张气管平滑肌, 实现平喘的作用。

关键词: 贝母辛; 气管平滑肌; 平喘

中图分类号: R286.1

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2009)04-0597-05

Antiasthmatic mechanism of peimisine in *Fritillaria monantha*

ZHAO Yi¹, ZHU Wei-feng^{1,2}, LIU Hong-ning^{1,2}, YU Ri-yue², LIANG Ying-chun³

(1. Key Laboratory of Modern Preparation of Chinese Materia Medica, Ministry of Education, Nanchang 330004, China; 2. Jiangxi College of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China;
3. Beijing Jiehua Institute of Bioengineering, Beijing 100102, China)

Abstract: **Objective** To approach the antiasthmatic mechanism of peimisine in *Fritillaria monantha*. **Methods** To observe the effect of peimisine in the different concentration on the tracheal smooth muscle contraction *in vitro* organ induced by Ach, His, β-receptor, CaCl₂, Pro, in nitricoxide synthase catastaltica. **Results** Peimisine (0.046 and 0.092 mmol/L) made the EC₅₀ induced by Ach increased; The EC₅₀ of peimisine (0.092 mmol/L) was not changed by His; The EC₅₀ of peimisine (0.092 mmol/L) was not significantly different to tracheal smooth muscle contraction induced by CaCl₂; Three dosages of peimisine had significant inhibition on the release of intracellular calcium induced by CaCl₂ ($P < 0.05$, 0.01 , and 0.001) in a dose-dependent manner. But extracellular calcium influx was not significantly inhibited. Comparing with the L-NAME + dissolvant group, three dosages of peimisine couldn't restrain the contraction and had no significant difference. **Conclusion** Peimisine could affect M-receptor, excit β-receptor, restrain the release of internal calcium, and promote to release nitrogen monoxidum in order to relax tracheal smooth muscle and relieve asthma.

Key words: peimisine; tracheal smooth muscle; antiasthmatic

彭泽贝母 *Fritillaria monantha* Migo 主要分布于江西省彭泽、湖口等县, 地处长江中下游南岸地区。在当地, 人们一直用其代替川贝母使用, 临床上用干燥鳞茎入药, 具有清热润肺、化痰止咳的功效, 用于治疗痰热咳嗽、痰多胸闷、气管炎和慢性支气管炎等常见疾病。本课题组已经研究了彭泽贝母止咳平喘的药效物质基础, 表明彭泽贝母中的生物碱和

皂苷类成分是其主要的活性物质。贝母辛是从彭泽贝母中分离出的生物碱类有效成分^[1], 但到目前为止, 还未见对贝母辛舒张支气管平滑肌的报道。本研究首次在器官水平上阐明了贝母辛在舒张支气管平滑肌上的作用, 揭示出平喘机制, 为彭泽贝母的质量标准中活性指标确定提供了依据, 为进一步深入开发江西彭泽贝母新资源提供科学依据。

* 收稿日期: 2008-08-26

基金项目: 国家自然科学基金重点项目 (30160097)

作者简介: 赵 益, 女, 药理学硕士, 助教, 主要从事中药药理研究和新药开发。

Tel: 13576290914 E-mail: zhysyz2008@yahoo.com.cn

1 材料

1.1 动物:Wistar 大鼠,(220 ± 20) g; Hartley 豚鼠,(350 ± 50) g,雄性,军事医学科学院提供。

1.2 试剂:氯化乙酰胆碱、磷酸组胺 (Sigma); K-H 营养液 (1 000 mL 蒸馏水中 NaCl 7.67 g、KCl 0.344 g、MgCl₂ 0.254 g、CaCl₂ 0.202 g、NaHCO₃ 2.125 g、KH₂PO₄ 0.16 g、葡萄糖 2.189 g); 二甲基亚砜 (DMSO,北京化学试剂公司),无钙 K-H 营养液 (除去 CaCl₂,加入 EGTA 0.1 μmol/L),普萘洛尔;*L*-*N*-硝基精氨酸甲酯 (*L*-NAME); 贝母辛对照品由本实验室自制,结构经光谱鉴定,经高效液相色谱分析质量分数大于 99%。

1.3 仪器:Medlab-V/4CS 生物信号采集系统 (南京易美科技有限公司);麦氏浴槽、恒温循环器 (军事医学科学院实验仪器厂)。

1.4 药物的配制:精确称取贝母辛 10 mg,先加入 320 μL DMSO 完全溶解后,再加入 680 μL 蒸馏水混匀制备成混悬液,质量浓度为 10 mg/mL。药液配制后放置于 4 °C 冰箱,3 d 使用完后,再新鲜配制。药物最终浓度为 0.023、0.046、0.092 mmol/L。DMSO 最终体积分数为 0.064%。氯化乙酰胆碱:用生理盐水配制成 1×10^{-6} 、 1×10^{-5} 、 1×10^{-4} 、 1×10^{-3} 、0.01、0.1、1 mol/L。组胺: $1 \times 10^{-9} \sim 1 \times 10^{-3}$ mol/L。

2 实验方法^[2]

2.1 气管条的制备:处死大鼠或豚鼠,迅速取出主气管置于冷的通有 95% O₂ + 5% CO₂ 混合气体的 K-H 营养液中,剔除周围的软组织。大鼠气管剪成 4~5 mm 的气管条;将豚鼠气管剪成螺旋条,宽约 3 mm,长约为 20 mm。悬挂于盛有 20 mL K-H 营养液的恒温 (37 ± 0.5) °C 麦氏浴槽中,上端接肌肉张力换能器,传入 MadLab 生物医学信号采集处理系统,调零,1 g 定标,大鼠气管条初负荷给予约 1 g,豚鼠将气管螺旋条初负荷给予 1.5~2.0 g。每 15 min 换 1 次液,平衡约 1 h 后开始正式实验。

2.2 对乙酰胆碱 (ACh) 诱导的大鼠、豚鼠气管平滑肌收缩的影响:待气管螺旋条基线稳定后,用累积技术从 $1 \times 10^{-9} \sim 1 \times 10^{-3}$ 、0.01 mol/L 开始建立 ACh 量效曲线,记录各浓度引起气管收缩张力值 (*E*),以加入药物孵育前的 ACh 引起的最大收缩幅度 (*E*_{max}) 为 100%,以 $E/E_{\max} \times 100\%$ 计算收缩率,测定 ACh 量效关系曲线。待标本张力不再上升时冲洗气管条数次,每 15 min 更换 1 次 K-H 营养液,待基线恢复到实验前,分两次分别加入终浓度为

0.046、0.092 mmol/L 贝母辛溶液,孵育 20 min,并分别重复上述 ACh 的加入过程,记录各浓度引起气管收缩幅度,并重复建立 ACh 量效曲线。同上操作设置溶剂 (DMSO) 对照组。

2.3 对组胺 (His) 诱导的豚鼠气管平滑肌收缩的影响:方法参照 2.2,将 ACh 换成 His ($1 \times 10^{-9} \sim 1 \times 10^{-3}$ mol/L),累积加药间隔时间为 90 s,贝母辛浓度为 0.092 mmol/L。

2.4 对 CaCl₂ 诱导的豚鼠气管平滑肌收缩的影响:豚鼠离体气管螺旋条先用 K-H 液平衡 1 h 后,再用无钙 K-H、无钙高钾 K-H 液各平衡 30 min 之后,每间隔 5 min 累积加入 CaCl₂,使其浴槽中浓度为 1×10^{-5} 、 3×10^{-5} 、 1×10^{-4} 、 3×10^{-4} 、 1×10^{-3} 、 3×10^{-3} 、0.01 mol/L,记录各浓度引起气管收缩幅度 (*E*),以 CaCl₂ 引起的最大收缩幅度 (*E*_{max}) 作为 100%, $E/E_{\max} \times 100\%$ 计算收缩率,测定其量效关系曲线。冲洗气管条数次,在无钙高钾液中平衡后,加入贝母辛 (0.092 mmol/L),孵育 20 min,同上述加样制备 CaCl₂ 量效曲线。

2.5 对 ACh 诱发的两相收缩的影响:豚鼠离体气管螺旋条于 K-H 液中平衡约 1 h 后,换用无钙 K-H 液平衡 30 min,加入 ACh (浴槽终浓度 2×10^{-5} mol/L),待收缩至坪值,加入 CaCl₂ (浴槽终浓度为 2×10^{-5} mol/L) 以恢复 K-H 液中的 Ca²⁺ 浓度,使气管条进一步收缩并达稳定,此时作为最大收缩 100%,以此为对照,冲洗数遍,重新平衡后,在无钙 K-H 液中给予不同浓度的贝母辛 (0.023、0.046、0.092 mmol/L) 孵育 20 min 后,重复上述步骤,记录各点气管平滑肌张力值,获得相应的收缩率。

2.6 β 受体阻断剂对贝母辛舒张气管平滑肌的影响:豚鼠气管螺旋条于 K-H 液中平衡约 1 h 后,加入 ACh,使其终浓度为 1×10^{-5} mol/L,观察收缩达坪值后,再累积加入贝母辛,使累积浓度为 0.023、0.046、0.092 mmol/L,记录各时间点张力值,计算其收缩幅度。冲洗数遍平衡后,先加入终浓度为 0.2 mmol/L 的普萘洛尔,孵育 5 min,同上述方法加样,同时设置溶剂对照组。记录各时间点张力值,以加入药物孵育前的 ACh 引起的收缩为 100%,计算其收缩率。

2.7 一氧化氮合酶抑制剂对贝母辛舒张气管平滑肌的影响:方法参照 2.6,将 ACh 浓度换成 2×10^{-5} mol/L,加入药物换为 *L*-NAME, 1×10^{-4} mol/L,同法操作测定。

2.8 数据处理:实验数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间统

计学差异性比较用方差分析法 (AVONA),采用 SPSS 11.5 软件进行。

3 结果

3.1 对 Ach 诱导的大鼠、豚鼠气管平滑肌收缩的影响:在加入贝母辛 0.046、0.092 mol/L 孵育 20 min 后,可使 Ach 收缩大鼠、豚鼠气管平滑肌的 EC₅₀ 都增大,且和溶剂对照组比较均有显著性差异 ($P < 0.05$ 、 0.01 、 0.001)。随着贝母辛浓度的增加,Ach 量效曲线右移,引起大鼠气管平滑肌的最大收缩张力降低,而对豚鼠的最大张力无影响,显示贝母辛对 Ach 具有显著的非竞争性拮抗作用,提示贝母辛非竞争性拮抗气管平滑肌 M 受体从而抑制 Ach 引起的平滑肌收缩。结果中还可看出,溶剂 0.064 % DMSO 对大鼠的气管平滑肌无影响,与对照组比较无显著差异,但对豚鼠气管平滑肌的收缩率有所增加且最大张力为 (2.57 ± 0.33) g,说明豚鼠气管平滑肌对 DMSO 很敏感。结果见表 1 和图 1、表 2 和图 2。

表 1 贝母辛对 Ach 收缩大鼠离体气管平滑肌作用的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Effect of peimisine on tracheal smooth muscle contraction of rats induced by Ach ($\bar{x} \pm s$)				
组别	C (mmol · L ⁻¹)	样本数	Ach 的 EC ₅₀ / (mmol · L ⁻¹)	最大张力/g
对照	-	10	0.022 4 ± 0.001 1	3.22 ± 1.11
DMSO	-	10	0.029 5 ± 0.000 9	2.93 ± 1.08
贝母辛	0.046	8	0.038 0 ± 0.001 2 *	2.40 ± 1.03
	0.092	9	0.051 0 ± 0.001 5 **	2.25 ± 0.58 *

与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group

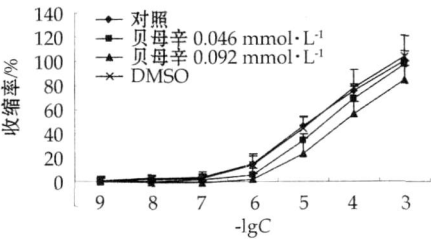


图 1 贝母辛对 Ach 收缩大鼠离体气管平滑肌量效曲线的影响

Fig. 1 Effect of peimisine on dose-effect curve of tracheal smooth muscle contraction of rats induced by Ach

3.2 对 His 诱导的豚鼠气管平滑肌收缩的影响:加入贝母辛 0.092 mmol/L 孵育 20 min 后,与 DMSO 比较,His 的 EC₅₀ 和最大张力无差异,说明贝母辛对 His 的 EC₅₀ 无影响。但加入贝母辛后,使得 His 每个浓度引起的收缩率都有下降作用。结

表 2 贝母辛对 Ach 收缩豚鼠离体气管平滑肌作用的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Effect of peimisine on tracheal smooth muscle contraction of guinea pig induced by Ach ($\bar{x} \pm s$)

组别	C (mmol · L ⁻¹)	样本数	Ach 的 EC ₅₀ / (mmol · L ⁻¹)	最大张力/g
对照	-	8	0.009 5 ± 0.000 4	2.51 ± 0.37
DMSO	-	7	0.006 4 ± 0.000 8	2.57 ± 0.33
贝母辛	0.046	6	0.029 5 ± 0.001 1 ***	2.24 ± 0.72
	0.092	8	0.027 5 ± 0.000 9 ***	2.44 ± 0.27

与溶剂组比较: *** $P < 0.001$

*** $P < 0.001$ vs DMSO group

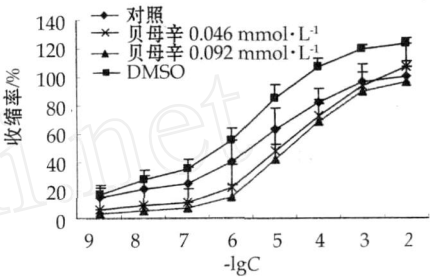


图 2 贝母辛对 Ach 收缩豚鼠离体气管平滑肌量效曲线的影响

Fig. 2 Effect of peimisine on dose-effect curve of tracheal smooth muscle contraction of guinea pig induced by Ach

果见表 3 和图 3。

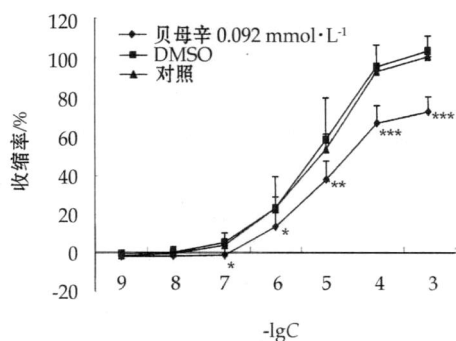
3.3 对 CaCl₂ 诱导的豚鼠气管平滑肌收缩的影响:与 DMSO 组比较,贝母辛 0.092 mmol/L 对 CaCl₂ 的 EC₅₀ 稍有降低且最大张力也无显著性差异;DMSO 对 CaCl₂ 的量效曲线无影响。与 DMSO 组比较,贝母辛 0.092 mmol/L 在 CaCl₂ 浓度从 $1 \times 10^{-4} \sim 0.01$ mol/L 时对气管平滑肌收缩有一定的舒张趋势,降低气管平滑肌的收缩幅度,但无显著性差异。实验结果提示,在加入高钾去极化引起钙内流后,气管平滑肌呈明显收缩,但加入贝母辛孵育后对钙内流无抑制作用。结果见表 4 和图 4。

3.4 对 Ach 诱发的两相收缩的影响:加入 Ach 后引起的细胞内钙释放所占比例较小,收缩幅度较小,加入 CaCl₂ 后 Ach 引起的细胞外钙内流致气管平

表 3 贝母辛对 His 收缩豚鼠离体气管平滑肌作用的影响 ($\bar{x} \pm s$, n = 8)

Table 3 Effect of peimisine on tracheal smooth muscle contraction of guinea pig induced by His ($\bar{x} \pm s$, n = 8)

组别	C (mmol · L ⁻¹)	His 的 EC ₅₀ / (mmol · L ⁻¹)	最大张力/g
对照	-	0.007 9 ± 0.000 8	2.25 ± 0.36
DMSO	-	0.006 3 ± 0.000 7	2.18 ± 0.22
贝母辛	0.092	0.007 9 ± 0.001 0	2.06 ± 0.24



与 DMSO 组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$
* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs DMSO group

图 3 贝母辛对 His 收缩豚鼠离体气管平滑肌量效曲线的影响

Fig.3 Effect of peimisine on dose-effect curve of tracheal smooth muscle contraction of guinea pig induced by His

表 4 贝母辛对 CaCl_2 收缩豚鼠气管平滑肌作用的影响
($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Effect of peimisine on tracheal smooth muscle contraction of guinea pig induced by CaCl_2 ($\bar{x} \pm s$)

组别	C/(mmol·L ⁻¹)	样本数	CaCl_2 的 EC_{50} /(mmol·L ⁻¹)	最大张力/g
对照	-	8	0.37 ± 0.20	1.20 ± 0.23
DMSO	-	8	0.37 ± 0.28	1.35 ± 0.26
贝母辛	0.092	7	0.65 ± 0.25	1.27 ± 0.27

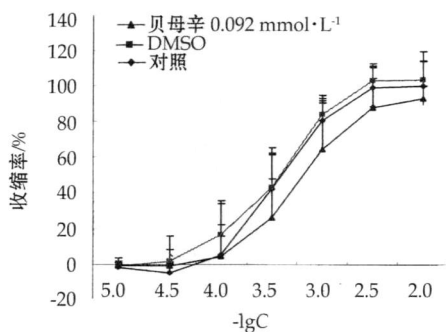


图 4 贝母辛对 CaCl_2 收缩豚鼠气管平滑肌量效曲线的影响

Fig.4 Effect of peimisine on dose-effect curve of tracheal smooth muscle contraction of guinea pig induced by CaCl_2

滑肌的收缩明显。从表 5 中可看出,与 DMSO 组比较,贝母辛 3 个剂量对 Ach 引起的气管平滑肌细胞内钙的释放具有显著的抑制作用 ($P < 0.05$ 、 0.01 、 0.001),且对细胞内钙的释放抑制作用具有剂量依赖关系;但是对于 Ach 引起的气管平滑肌细胞外钙的内流均无明显抑制作用;DMSO 组对 Ach 引起的气管平滑肌依赖细胞外钙内流有促进作用,与对照组比较有差异,DMSO 对气管平滑肌的依外钙收缩

有影响。在依外钙性收缩未被拮抗的情况下,贝母辛 0.023 mmol/L 可抑制 Ach 引起的总的收缩。以上结果说明贝母辛拮抗内钙释放的作用为其抑制 Ach 收缩气管平滑肌效应的主要机制。

表 5 贝母辛对 Ach 诱发豚鼠气管条两相收缩的影响
($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

Table 5 Effect of peimisine on two-phase of tracheal smooth muscle contraction of guinea pig induced by Ach ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

组别	C/(mmol·L ⁻¹)	依内钙收缩率/%	依外钙收缩率/%	总收缩率/%
对照	-	21.0 ± 3.8	79.0 ± 3.8	100.0 ± 0.0
DMSO	-	18.8 ± 5.8	108.5 ± 20.7	127.3 ± 24.7
贝母辛	0.023	7.0 ± 5.8 **	87.1 ± 12.7	94.1 ± 17.3 *
	0.046	5.6 ± 3.7 ***	98.5 ± 12.5	102.4 ± 12.5
	0.092	4.5 ± 3.0 ***	96.6 ± 24.0	97.1 ± 24.4

与 DMSO 组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$

与对照组比较: $P < 0.001$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs DMSO group

$P < 0.001$ vs control group

3.5 β 受体阻断剂对贝母辛舒张气管平滑肌的影响:与 DMSO 组比较,贝母辛 0.046 、 0.092 mmol/L 对 Ach 引起的气管平滑肌收缩有明显的抑制作用,具有显著性差异 ($P < 0.001$),贝母辛 0.023 mmol/L 无显著的抑制作用;在加入 β 受体阻断剂普萘洛尔后,Ach 引起的气管收缩有明显升高,与 DMSO 组比较具有显著性差异 ($P < 0.05$);与普萘洛尔 + DMSO 组比较,普萘洛尔 + 贝母辛组对气管平滑肌张力无降低作用,说明贝母辛不能拮抗 Ach 所致气管平滑肌痉挛,由此可见,贝母辛松弛气管平滑肌的作用有可能通过兴奋 β 受体所致。见表 6。

表 6 β 受体阻断剂对贝母辛舒张豚鼠气管平滑肌的影响
($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

Table 6 Effect of β -receptor blocking pharmac on relaxation of peimisine on tracheal smooth muscle of guinea pig ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

组别	C/(mmol·L ⁻¹)	收缩率/%
DMSO	-	93.3 ± 5.6
普萘洛尔 + DMSO	0.2	106.0 ± 34.5 *
贝母辛	0.023	85.4 ± 11.4
	0.046	58.9 ± 20.02 ***
	0.092	38.5 ± 25.6 ***
普萘洛尔 + 贝母辛	0.2 + 0.023	117.9 ± 28.6
	0.2 + 0.046	97.9 ± 38.6
	0.2 + 0.092	75.9 ± 42.4

与 DMSO 组比较: * $P < 0.05$ *** $P < 0.001$

* $P < 0.05$ *** $P < 0.001$ vs DMSO group

3.6 一氧化氮合酶抑制剂对贝母辛舒张气管平滑肌的影响:与 DMSO 组比较,贝母辛 0.046 、 0.092 mmol/L 对 Ach 引起的气管平滑肌收缩有明显的

抑制作用,具有显著性差异 ($P < 0.05, 0.01$),且呈现出一定剂量依赖关系;加入 *L*-NAME 抑制酶活性后,气管的收缩明显升高,收缩率从 $(95.3 \pm 13.7)\%$ 升高到 $(124.3 \pm 22.5)\%$,且有显著性差异。加入 *L*-NAME 后,贝母辛组 3 个剂量均未能抑制气管平滑肌的收缩,与 *L*-NAME + DMSO 组比较无显著性差异。结果见表 7。

表 7 *L*-NAME 对贝母辛舒张豚鼠气管平滑肌的影响
($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

Table 7 Effect of *L*-NAME on relaxation of peimisine on tracheal smooth muscle of guinea pig
($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

组 别	<i>C</i> (mmol · L ⁻¹)	收缩率/ %
DMSO	-	95.3 ± 13.7
<i>L</i> -NAME + DMSO	0.1	127.9 ± 6.1 ***
贝母辛	0.023	90.5 ± 10.2
	0.046	70.8 ± 20.6 *
	0.092	44.7 ± 29.4 **
<i>L</i> -NAME + 贝母辛	0.1 + 0.023	124.3 ± 22.5 *
	0.1 + 0.046	112.2 ± 22.8
	0.1 + 0.092	110.8 ± 24.4

与 DMSO 组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs DMSO group

4 讨论

彭泽贝母已经被确定为国产贝母属植物在江西的新分布,彭泽贝母中贝母辛的量远高于市售川贝母和浙贝母,目前已经建立了贝母的定量测定方法^[3],可作为彭泽贝母的特征化学成分之一,为建立可靠的彭泽贝母质量标准提供了指标选择。

贝母的平喘作用机制一般认为与其松弛支气管平滑肌,减轻气管、支气管痉挛,改善通气状况有关。支配气道平滑肌的神经主要有肾上腺素能神经和胆碱能神经,以及非肾上腺素能非胆碱能神经。兴奋支气管肾上腺素能受体,抑制胆碱能神经或阻断 M 受体均可引起支气管平滑肌舒张。因此本实验从兴奋或抑制受体的角度出发,研究贝母辛在舒张气管平滑肌上的作用,从而进一步揭示贝母辛的作用靶受体和机制。从结果可知,贝母辛通过作用于 M 受体、兴奋 β 受体和拮抗内钙释放,促进生成和释放 NO 从而达到舒张气管平滑肌,实现平喘的作用。

离体气管法是筛选平喘药常用的实验方法。豚鼠气管对药物的反应较其他动物气管的反应更敏感,且更接近于人的气管,因此豚鼠的气管是离体实验常用的标本。由于离体实验脱离了正常的生理环境,所得出的结论也有一定的局限性,所以在以后的研究中,本课题组将从整体实验出发,更全面充分地考察贝母辛的作用机制。

致谢:军事医学科学院放射与辐射医学研究所吕秋军教授对本实验的大力支持。

参考文献:

- [1] 张治针,范崔生. 江西彭泽贝母化学成分的研究(I) [J]. 中草药, 1994, 25(1): 48.
- [2] 李惠萍,白春学,吴淦桐,等. 溴化异丙托品和沙丁胺醇舒张气管平滑肌叠加作用的离体研究 [J]. 中国临床药理学与治疗, 2004, 9(1): 96-98.
- [3] 黄兴发. 泽贝母化学成分及贝杏甘口含片的研究 [D]. 南昌:江西中医学院, 2004.

正常人外周血单个核细胞对雷公藤内酯醇的耐药特征和机制的研究

张文娟,涂胜豪*,胡永红,方 赫

(华中科技大学同济医学院附属同济医院 中西医结合科,湖北 武汉 430030)

摘 要:目的 探讨正常人外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMC)对雷公藤内酯醇(trip-tolide, TP)的耐药特征和机制。方法 采用递增 TP 剂量的浓度梯度诱导法使 PBMC 产生耐药。MTT 比色法测定细胞对药物的敏感性及耐药指数(resistance index, RI),逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)法分别检测正常对照组和耐药组 PBMC 中多药耐药相关基因(multidrug resistance gene, MDR1)、多药耐药相关蛋白(multidrug resistance-associated protein, MRP)和肺耐药蛋白(lung resistance-related protein, LRP)的表达。酶联免疫吸附试验(ELISA)检测上清液中 IL-1 β 的量。结果 和正常细胞组相比,耐药组细胞的群体倍增时间延长 2.7 h, RI 是 1.99,并且 MDR1 mRNA、MRP mRNA、LRP mRNA 表达量明显增加($P < 0.01$)。TP 能显著抑制正常组 PBMC 分泌 IL-1 β ($P < 0.05$),但对耐药组的抑制作用不明显($P > 0.05$)。结论 TP 体外持续诱导可使正常人 PBMC 产生耐药,其耐药性的产生涉及多个相关基因的表达,这可能是导致类风湿关节炎(RA)病人临床服用雷公藤

* 收稿日期:2008-08-07

作者简介:张文娟(1982—),女,湖北省武汉市人,硕士,主要从事风湿病方面的研究。Tel: 13720161213 E-mail: zwj221@163.com

*通讯作者 涂胜豪 Tel: (027) 83663379 E-mail: shtu@tjh.tjmu.edu.cn