

芥子碱平喘作用及其机制研究

王辉², 苑艳霞¹, 邱琳¹, 冯宝民^{1*}, 王惠国¹, 蒋革¹, 史丽颖¹, 唐玲¹, 王永奇¹, 刘狄¹, 曹雪梅¹

1. 大连大学生物工程学院 药物研究所, 辽宁 大连 116622

2. 大连医科大学附属第一医院 急诊科, 辽宁 大连 116011

摘要: 目的 研究芥子碱的平喘作用及其机制。方法 采用整体动物引喘法研究芥子碱的平喘作用; 豚鼠肺支气管灌流法, 考察芥子碱对气道平滑肌的舒张作用。结果 中、高剂量 (14.8、74 mg/kg) 芥子碱 (ig 给药), 低、中、高质量浓度 (91.9、459.5、919.0 mg/L) 芥子碱 (喷雾给药) 均可明显延长 Ach 所致豚鼠哮喘的引喘潜伏期, 与对照组相比, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 芥子碱能够明显增加气道灌流液流速和灌流滴数, 与对照组相比, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 芥子碱以 ig 或喷雾方式给药, 均具有明显的平喘作用; 芥子碱能通过扩张气道平滑肌, 增加肺和气管容量, 从而起到平喘作用。

关键词: 芥子碱; 平喘; 喷雾; 支气管灌流; 乙酰胆碱

中图分类号: R96 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2011)01-0134-03

Effect of sinapine on relieving asthma and its mechanism

WANG Hui², YUAN Yan-xia¹, QIU Lin¹, FENG Bao-min¹, WANG Hui-guo¹, JIANG Ge¹, SHI Li-ying¹, TANG Ling¹, WANG Yong-qi¹, LIU Di¹, CAO Xue-mei¹

1. Institute of Materia Medica, Bio-engineering College of Dalian University, Dalian 116622, China

2. The First Hospital Affiliated to Dalian Medical University, Dalian 116011, China

Key words: sinapine; relieving asthma; spray administration; bronchial perfusion; acetylcholine

白芥子始载于《唐本草》, 为《中国药典》2010版收载中药, 是十字花科芥属植物白芥 *Sinapis alba* L. 的种子, 辛, 温, 归肺经, 具有温肺豁痰利气、散结通络止痛之功效。研究表明白芥子具有镇咳、祛痰、平喘作用^[1]。白芥子苷是其主要成分之一, 白芥子苷在芥子酶作用下水解为芥子碱^[2]; 芥子碱多以芥子碱硫氰酸盐的形式存在。《中国药典》2010版中以芥子碱硫氰酸盐的量来控制药材质量, 但芥子碱是否是白芥子平喘的药效物质基础尚未见报道。本研究拟利用整体动物的引喘实验, 考察芥子碱的平喘作用, 并通过芥子碱对离体气道平滑肌的作用研究芥子碱平喘的作用机制。

1 材料

氯化乙酰胆碱 (Ach, Sigma 公司), 0.9%氯化钠注射液 (武汉滨湖双鹤药业有限公司), 硫酸阿托

品 (杭州海阳医药化工有限公司), 芥子碱由本实验室制备, 质量分数为 99.9%。其他试剂均为国产分析纯。乐氏营养液 (Locke nutrient solution) 组成如下 (mmol/L): NaCl 118.4、KCl 4.7、CaCl₂ 2.5、MgSO₄·7H₂O 0.8、KH₂PO₄ 1.2、NaHCO₃ 25、葡萄糖 11.1, 加蒸馏水至 1 000 mL, 并调节 pH 至 7.4。

402AI 型超声喷雾仪 (江苏鱼跃医疗设备有限公司), 记滴换能器 (上海中胜科教设备有限公司), MedLab—u/4C501、HSS—1B 型超级恒温器及麦氏恒温浴槽 (南京美易科技有限公司)。

豚鼠, 体质量 (400±20) g, 雌雄兼用, 由大连医科大学实验动物中心提供。

2 方法

2.1 豚鼠筛选^[3]

将豚鼠放入 30 cm×40 cm×50 cm 密封透明塑

收稿日期: 2010-04-06

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30600802); 辽宁省高等学校优秀人才支持计划项目 (2008RC03); 教育部新世纪优秀人才支持计划 (NCET-09-0854)

作者简介: 王辉 (1976—), 男, 辽宁人, 硕士, 主要研究方向为急诊危重病医学。

*通讯作者 冯宝民 Tel: (0411)87402718-601 E-mail: fengbaomin@dlu.edu.cn

料箱中,用超声喷雾仪恒速喷入 2% Ach 15 s,观察豚鼠的引喘潜伏期(即从喷雾开始到哮喘发作、呼吸困难,直至抽搐跌倒的时间),一般不超过 120 s,超过者则作为不敏感动物,不予选用。

2.2 芥子碱平喘作用^[3]

2.2.1 芥子碱 ig 给药平喘作用 将筛选合格的豚鼠随机分为 5 组,每组 12 只,对照组给予蒸馏水 5 mL;阳性对照组给予硫酸阿托品 14.0 mg/kg;芥子碱低、中、高剂量组分别给予芥子碱 7.4、14.8、74 mg/kg。各组豚鼠给药 30 min 后,放入密闭的透明塑料箱中,待其稳定 1 min 后,用超声喷雾仪向箱内恒速喷入 2% Ach 15 s,记录引喘潜伏期。

2.2.2 芥子碱喷雾给药平喘作用 将芥子碱溶于蒸馏水中,配成不同质量浓度的芥子碱溶液。将筛选合格的豚鼠随机分为 5 组,每组 12 只,对照组给予蒸馏水;阳性对照组给予硫酸阿托品 173.6 mg/L;芥子碱低、中、高剂量组分别给予芥子碱 91.9、459.5、919.0 mg/L。用超声喷雾仪将芥子碱溶液以雾化形式喷出,超声喷雾仪上的药物雾化出口紧扣豚鼠口鼻上,以确保给药量一致。各组豚鼠给药 60 s 后,立即放入密封的透明塑料箱中,待其稳定 1 min 后,用超声喷雾仪恒速喷入 2% Ach 15 s 引喘,记录引喘潜伏期。

2.3 芥子碱对豚鼠离体肺支气管平滑肌的作用^[4]

预先准备好肺、支气管灌流装置。储液瓶内充满含氧乐氏营养液,经恒温(37℃)水浴到达灌流套管。取豚鼠,木槌击毙,劲总动脉放血,迅速打开胸腔,暴露心脏及肺,将气管连同左右肺一起取出,立即浸入 37℃含氧乐氏营养液中,轻轻挤捏数次,排出肺内气体。用注射器吸取乐氏营养液 5 mL,经气管注入肺内,使肺膨胀。然后将气管用丝线扎于灌流装置的套管上,在肺表面用针散在刺 7~9 个小孔,使液体流出速度为 50 滴/min。待液体流出量恒定后,即可将 0.5 mL 药物注入套管顶端的橡皮管内,观察并比较各组给药后 3 min 内液体流出滴数及流出量。

2.4 统计学处理

所得数据用 SPSS 10.0 软件处理,数据呈正态分布,且方差齐,符合方差分析条件。多重差异显著分析采用 LSD 法,结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示。

3 结果

3.1 芥子碱平喘作用

由表 1 可知,与对照组相比,芥子碱(ig 给药)

中、高剂量均可延长豚鼠引喘潜伏期,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。且高剂量芥子碱平喘作用明显,与阳性对照药效果相当,组间差异不显著。

由表 2 可知,与对照组相比,芥子碱(喷雾给药)低、中、高质量浓度均可明显延长豚鼠引喘潜伏期,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。芥子碱低、中、高质量浓度各组延长豚鼠引喘潜伏期作用与阳性对照药物硫酸阿托品效果相当,组间差异不显著。

表 1 芥子碱(ig 给药)平喘作用($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Table 1 Relieving asthma effect of sinapine by ig administration ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	引喘潜伏期/s
对照	—	52.575 0 ± 7.826 0
硫酸阿托品	14.0	70.466 7 ± 7.495 4*
芥子碱	7.4	58.808 3 ± 5.874 8
	14.8	60.875 0 ± 6.194 2*
	74	71.227 0 ± 14.387 5*

与对照组比较: * $P < 0.05$, 下表同

* $P < 0.05$ vs control group, following tables are same

表 2 芥子碱(喷雾给药)平喘作用($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Table 2 Relieving asthma effect of sinapine by spray administration ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	ρ /(mg·L ⁻¹)	引喘潜伏期/s
对照	—	52.325 0 ± 13.107 5
硫酸阿托品	173.6	61.741 7 ± 7.649 2*
芥子碱	91.9	60.883 3 ± 7.048 9*
	459.5	61.466 7 ± 9.546 6*
	919.0	61.091 7 ± 13.963 6*

3.2 芥子碱对豚鼠离体肺支气管气道平滑肌作用

由表 3 可知,高、中、低质量浓度芥子碱均可增加离体肺支气管气道的灌流液滴数和灌流量,与对照组相比,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。说明芥子碱具有松弛气道平滑肌的作用。

4 讨论

本实验对白芥子主要化学成分芥子碱的平喘作用及其机制进行了研究,结果发现芥子碱具有明确的平喘作用。给药途径为 ig 时,中、高剂量的芥子碱能够明显延长实验动物的引喘潜伏期,且高剂量芥子碱平喘作用与阳性对照药硫酸阿托品效果相当。喷雾给药时,低、中、高剂量芥子碱均可延长实验动物的引喘潜伏期,作用效果与阳性对照药硫

表 3 芥子碱对豚鼠离体肺支气管气道平滑肌的舒张作用 ($\bar{x} \pm s, n=6$)Table 3 Expansion effect of sinapine to airway smooth muscle in isolated bronchus of guinea pig ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组 别	$\rho/(\text{mg} \cdot \text{L}^{-1})$	灌流液滴数	液体流出量/mL
对照	—	160.33 $\pm$ 8.82	12.935 0 $\pm$ 0.321 5
硫酸阿托品	200.0	88.00 $\pm$ 19.39*	7.245 0 $\pm$ 1.280 2*
芥子碱	22.4	188.00 $\pm$ 10.18*	15.085 0 $\pm$ 1.000 8*
	44.8	209.17 $\pm$ 5.74*	16.826 7 $\pm$ 0.575 9*
	360.0	219.00 $\pm$ 11.30*	17.046 7 $\pm$ 0.634 7*

酸阿托品无差异,芥子碱相对分子质量(310)小于硫酸阿托品的相对分子质量(694),更适用于喷雾治疗。气管平滑肌痉挛是引起哮喘的直接原因,目前,支气管平滑肌松弛药是治疗哮喘的主要药物。离体肺支气管灌流实验用于考查药物对离体气道平滑肌的舒张作用,该方法简便、可靠,与其他离体气管法相比,本法所得的结果反映了全部气道平滑肌张力情况。为明确芥子碱平喘作用机制,本实验采用离体气管灌流法考察芥子碱对气道平滑肌的作用^[5],结果显示,芥子碱水溶液作用于豚鼠的离体气道,能够显著增加离体肺的灌流滴数和灌流量,这是由于芥子碱使得气道平滑肌松弛、从而导致气道容积扩张所致。

本实验结果表明,芥子碱能非常显著地延长豚

鼠的引喘潜伏期,表明芥子碱具有明显的平喘作用,使气管平滑肌舒张是芥子碱平喘作用的主要机制之一,其确切作用机制有待进一步研究。

参考文献

- [1] 张学梅,刘凡亮,梁文波,等.白芥子提取物的镇咳、祛痰及平喘作用研究[J].中草药,2003,34(7):635-637.
- [2] 柯木根,吴国欣,林燕妮,等.芥子碱的研究概况[J].中草药,2007,38(9):1436-附3.
- [3] 吕秋军.新药药理学研究方法[M].北京:化学工业出版社,2007.
- [4] 李仪奎.中药药理实验方法学[M].上海:上海科学技术出版社,2006.
- [5] 侯媛媛,李若洁,程彬峰,等.清肺消炎丸对豚鼠的镇咳平喘作用研究[J].药物评价研究,2010,33(2):103-105.

天津中草药杂志社开通网上在线投稿系统

天津中草药杂志社编辑出版的4种期刊《中草药》、*Chinese Herbal Medicines* (CHM)、《现代药物与临床》(原刊名《国外医药·植物药分册》)、《药物评价研究》(原刊名《中文科技资料目录·中草药》)为提高稿件处理效率,更好地为广大读者和作者服务,从2010年1月开始,中草药杂志社开通网上在线投稿系统。

1. 在线投稿请登陆天津中草药杂志社网站: <http://www.中草药杂志社.中国>或 www.tiprpress.com 点击进入4刊网页,在页面左侧有“作者登录”链接,第一次登陆按操作说明注册后进行在线投稿;作者可通过点击“作者登录”进行稿件查询。
2. 原则上不再采用电子邮件、纸质投稿。

在此,对广大作者、读者和编委对杂志社长期以来的支持表示深深的感谢!