DOI:10.16016/j.1000-5404.1979.02.004

氢溴酸苦甘草碱的平喘作用原理

二、从植物性神经系统方面初步探讨

训练部药理教研室　李英衢　喻声亮　张苏红　李福涛　程　瑜

从目前国内、外研究资料来看，植物神经系统紊乱和过敏是喘息型慢性支气管炎和哮喘发病机制中的二个主要方面。在植物神经系统紊乱方面，目前多认为是由于β肾上腺素受体功能低下所致①，但近年来也有一些学者提出α肾上腺素受体兴奋与哮喘发作有关②。根据国内外一些报导，如阿托品类药物可部分防止或制止哮喘的发作，认为副交感神经系统亢进，在哮喘和慢性支气管炎的发病中亦占有一定的地位③④。

本实验的目的：在交感神经系统方面，观察氢溴酸苦甘草碱对支气管β肾上腺素受体及α肾上腺素受体的作用；在副交感神经系统方面，观察氢溴酸苦甘草碱在整体动物及离体气管对抗乙酰胆碱的作用，并初步探讨它对抗乙酰胆碱的作用原理。

（一）氢溴酸苦甘草碱对交感神经系统的作用

1. 氢溴酸苦甘草碱对支气管平滑肌的直接作用

实验方法：用离体豚鼠气管法，取豚鼠42只，击昏后，取出气管一段，连接于L形0.1毫升吸管上，置于37℃台氏液中，通以氧气，待气管在连续10分钟内稳定时（误差在0.0005　毫升以内），然后注入药液于100毫升的浴槽内，观察10分钟，比较用药前后的变动格数（1格=0.001毫升）。用t测验求其作用的显著性。实验结果见表1。

表1　氢溴酸苦甘草碱对气管平滑肌的直接作用

药　　物	浓度(g/ml)	动　物　数	用药后平均下降格数±标准误	t　值
氢溴酸苦甘草碱	6×10^{-6}	10	0.15±0.816	0.18(P>0.5)
氢溴酸苦甘草碱	1.2×10^{-5}	10	0.98±0.209	4.67(P<0.005)
氢溴酸苦甘草碱	6×10^{-5}	12	1.125±0.223	5.03(P<0.001)
氨　茶　碱	6×10^{-6}	10	5.66±0.825	6.86(P<0.001)

实验结果：氨茶碱对支气管平滑肌有明显的直接松弛作用，而在同等浓度，氢溴酸苦甘草碱则无直接松弛作用，但增加该药的浓度2倍及10倍，则产生明显的直接松弛作用。

2. 氢溴酸苦甘草碱对支气管平滑肌上的β受体的作用

实验方法：同样用离体豚鼠气管，先加入氢溴酸苦甘草碱，观察它对离体气管的松弛作用，冲洗后，待气管收缩恒定，加入0.1%心得安（在100毫升浴槽中，加入0.2毫升），再待气管收缩恒定后，然后加入同样浓度的氢溴酸苦甘草碱，比较用心得安前后氢溴酸苦甘草碱对气管平滑肌的作用，用t测验求其作用的显著性，实验结果见表2。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

表2 氢溴酸苦甘草碱对气管平滑肌上β受体的作用

药物	浓度(g/ml)	动物数	用药后平均下降格数±标准误	t 值
氢溴酸苦甘草碱	6×10^{-5}	10	1.27±0.242	5.233(P<0.001)
氢溴酸苦甘草碱(用心得安后)	6×10^{-5}	10	0.51±0.315	1.617(P>0.1)

实验结果：氢溴酸苦甘草碱对气管平滑肌有明显的松弛作用，但用心得安阻断气管平滑肌上的β受体后，氢溴酸苦甘草碱对气管平滑肌的松弛作用消失，故氢溴酸苦甘草碱对气管平滑肌的直接作用，可能是通过兴奋气管平滑肌上的β受体而起作用，其作用原理与异丙肾上腺素相似。

3. 氢溴酸苦甘草碱对支气管平滑肌上的α受体的作用

实验方法：用豚鼠肺灌流法⑤，豚鼠体重约250—350克，雌雄不分，击昏后，迅速取出气管及两侧肺，将气管连接于玻璃气管导管，用恒温(37—38℃)，恒压)气管导管与灌流液面的距离为30厘米）及充氧的Kreb氏液（以后简称K氏液）灌流，两侧肺用针共刺50小孔，以便灌流液从肺的小孔流出，调节流出液量为每分钟30—40毫升，用药前每3分钟观察一次流出量，待连续三次的流出量恒定后，然后经灌流橡皮管注入药液于灌流液中，每次1毫升，如连续用数药，则各药相隔1分钟，待用药完毕，立即连续观察5分钟内的流出量。算出用药前及用药后每分钟的流出量，用t 测验求出用药前、后相差的显著性，或比较两组相差的显著性。

氢溴酸苦甘草碱有兴奋支气管平滑肌上的β受体而引起支气管松弛的作用，故需先用心得安阻断β受体后，然后才能观察出氢溴酸苦甘草碱对α受体兴奋剂新福林有无直接对抗作用，以便说明氢溴酸苦甘草碱对支气管的松弛作用，除由于兴奋β受体外，是否对α受体还有作用。

实验分三组：第一组用心得安及K氏液，第二组用心得安、K氏液及新福林，第三组用心得安、氢溴酸苦甘草碱及新福林。实验结果见表3。

表3 氢溴酸苦甘草碱对支气管上α受体的作用

组别	药物	动物数	用药前流出量的平均值(ml/分)	用药后流出量的平均值(ml/分)	用药前后相差的平均值(ml/分)	两平均值相差±其标准误	t 值
1	0.1% 心得安 + K 氏液	5	31.40	26.92	4.48		12.21* (P<0.01)
2	0.1% 心得安 + K 氏液 + 1%新福林	10	31.37	23.58	7.79	3.31±1.472	2.248** (P<0.05)
3	0.1% 心得安 + 4%氢溴酸苦甘草碱 + 1%新福林	10	31.25	19.58	11.67	7.19±1.827	3.935** (P<0.005)

注：（1）*心得安用药前后比较，求t值。
（2）**2组、3组与1组作比较，求t值。
（3）2组与3组比较：t = 2.410，P<0.05。

实验结果：单独使用0.1% 心得安溶液，对支气管有收缩作用；加用1%新福林溶液后，与单独使用0.1% 心得安组比较，支气管收缩更为显著，说明1%新福林溶液对支气管有收缩作用；但再加用4%氢溴酸苦甘草碱溶液后，与单独使用0.1% 心得安组比较，支气管收缩亦更为显著，故说明氢溴酸苦甘草碱对新福林无对抗作用。由于新福林

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

对支气管的收缩作用，是通过兴奋支气管平滑肌上的α肾上腺素受体，故也就说明氢溴酸苦甘草碱无阻断α肾上腺素受体的作用。在表3中，2组与3组比较有明显差别，说明用心得安阻断支气管的β受体后，氢溴酸苦甘草碱反有加强新福林对支气管的作用。

（二）氢溴酸苦甘草碱对付交感神经系统的作用

1。氢溴酸苦甘草碱对抗乙酰胆碱的作用

(1)整体动物实验

实验方法：豚鼠喷雾法，用4%氯化乙酰胆碱溶液喷雾，喷雾箱体积为31×31×26.5 cm，压力180毫米汞柱。喷雾时间2分钟，取出观察8分钟，以自动翻倒为指标，与生理盐水比较，计算出其翻倒保护率，并用X^2测验求出其差别的显著性。

$$\text{翻倒保护率}=\frac{\text{对照组翻倒百分数}-\text{药物组翻倒百分数}}{\text{对照组翻倒百分数}}\times 100$$

实验结果见表4。

表4 氢溴酸苦甘草碱对抗乙酰胆碱的作用（豚鼠喷雾行端法）

组别	药物	剂量	给药方法	动物数	翻倒数	翻倒保护率	X^2 值
1	生理盐水	1ml/kg	肌肉注射	10	9		
	氢溴酸苦甘草碱	30mg/kg	肌肉注射	10	0	100%	12.9(P<0.005)
	氨茶碱	200mg/kg	肌肉注射	10	0	100%	12.9(P<0.005)
	硫酸阿托品	0.5mg/kg	肌肉注射	10	0	100%	12.9(P<0.005)
2	生理盐水	1ml/kg	肌肉注射	10	10		
	氢溴酸苦甘草碱	20mg/kg	肌肉注射	10	0	100%	16.2(P<0.005)
	氨茶碱	125mg/kg	肌肉注射	10	0	100%	16.2(P<0.005)
	硫酸阿托品	0.25mg/kg	肌肉注射	10	0	100%	16.2(P<0.005)
3	生理盐水	1ml/kg	肌肉注射	10	9		
	氢溴酸苦甘草碱	10mg/kg	肌肉注射	10	0	100%	12.9(P<0.005)
	氨茶碱	75mg/kg	肌肉注射	10	1	88.9%	9.8(P<0.005)
	硫酸阿托品	0.125mg/kg	肌肉注射	10	0	100%	12.9(P<0.005)

实验结果：在整体动物实验，氢溴酸苦甘草碱有非常明显的对抗乙酰胆碱作用，其对抗乙酰胆碱引起支气管收缩的作用，比氨茶碱强。

(2)离体豚鼠气管实验

实验方法见上。对离体豚鼠气管连续给药三次：第一次单独给予氯化乙酰胆碱，观察5分钟内的增加格数(1格=0.001毫升)，然后用台氏液冲洗，待气管在连续10分钟稳定后再第二次同时给予氯化乙酰胆碱及苦甘草碱，观察5分钟内的增加或减少格数；第三次同时给予氯化乙酰胆碱及氨茶碱作比较。用t测验比较单用乙酰胆碱组与乙酰胆碱加药物组的两平均值相差的显著性。为了确定连续三次使用乙酰胆碱有无显著差别，我们用另一组动物，比较在同一气管连续使用三次氯化乙酰胆碱，观察它们对气管的收缩作用，用t测验结果：第二次、第三次给药与第一次给药比较，无显著差别。实验结果见表五。

实验结果：在离体豚鼠气管实验，苦甘草碱与氨茶碱都有对抗乙酰胆碱收缩气管的作用，但苦甘草碱的作用比氨茶碱弱（P<0.025），与整体动物实验结果不一样。

2。观察氢溴酸苦甘草碱对胆碱受体（M受体）的作用

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表5 苦甘草碱对抗乙酰胆碱的作用（离体豚鼠气管法）

组别	药物	浓度(g/ml)	动物数	用药后增加格数的平均值	两平均值相差±标准误	t 测验
1	乙酰胆碱	6×10^{-7}	15	17.13		
	苦甘草碱（同时加乙酰胆碱）	6×10^{-6}	15	9.21	7.92±2.74	P<0.01
	氨茶碱（同时加乙酰胆碱）	6×10^{-6}	15	4.37	12.76±2.49	P<0.01
2	乙酰胆碱（第一次）	6×10^{-7}	5	12.72		
	乙酰胆碱（第二次）	6×10^{-7}	5	9.60	3.12±4.18	P>0.05
	乙酰胆碱（第三次）	6×10^{-7}	5	11.58	1.14±4.47	P>0.05

氢溴酸苦甘草碱有对抗乙酰胆碱的作用，它的作用原理，是否与阿托品一样通过阻断M受体？用以下实验证明。

实验方法：用豚鼠肺灌流法，动物分三组：每组10只，第一组使用氯化乙酰胆碱（5:100,000）1毫升，在用药前1分钟，先用K氏液1毫升作对照；第二组先用硫酸阿托品（1:100,000）1毫升，1分钟后用同样浓度的氯化乙酰胆碱1毫升；第三组先用0.1%心得安溶液1毫升，将支气管的β受体阻断，1分钟后给予4%氢溴酸苦甘草碱注射液1毫升，1分钟后给予同样浓度的氯化乙酰胆碱1毫升。比较各组用药前、后相差的显著性，实验结果表6。

表6 氢溴酸苦甘草碱对M受体的作用

组别	药物	动物数	用药前流出量的平均值(ml/分)	用药后流出量的平均值(ml/分)	用药前后相差的平均值±标准误	t 值
1	K氏液+乙酰胆碱（5:100,000）	10	32.5	11.60	20.9±3.131	6.675（P<0.001）
2	阿托品（1:100,000）+乙酰胆碱（5:100,000）	10	22.47	22.06	0.41±0.520	0.787（P>0.4）
3	0.1% 心得安+4%氢溴酸苦甘草碱+乙酰胆碱（5:100,000）	10	32.14	3.60	28.54±1.266	22.543（P<0.001）

实验结果：乙酰胆碱对支气管有收缩作用，其作用原理是通过兴奋支气管上的M受体，阿托品通过阻断M受体而对抗乙酰胆碱的作用。氢溴酸苦甘草碱有兴奋支气管上β受体而引起支气管松弛作用，但用心得安阻断β受体后，氢溴酸苦甘草碱则失去对抗乙酰胆碱的作用。故氢溴酸苦甘草碱对抗乙酰胆碱的作用，不是通过阻断M受体。

3. 氢溴酸苦甘草碱对真性胆碱脂酶活力的影响

真性胆碱脂酶能破坏植物性神经末梢释放的乙酰胆碱，本实验目的是观察氢溴酸苦甘草碱对抗乙酰胆碱的作用是否与真性胆碱脂酶有关。

实验方法：用全血真性胆碱脂酶测定法[9]。原理是以一定量的血液与已知量3甲基乙酰胆碱在37℃孵育一定时间后终止酶反应，剩余的3甲基乙酰胆碱用碱性羟胺法测定，从用去的β甲基乙酰胆碱的量计算酶活力。β甲基乙酰胆碱与羟胺作用生成乙酰羟

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

胺，乙酰羟胺与铁离子在酸性溶液中形成一种红紫色复合物，它的颜色深浅与乙酰胆碱的浓度成正比。

操作步骤：取家兔10只，每日肌肉注射氢溴酸苦甘草碱每公斤体重20毫克，在用药前及用药后第一小时、第七天及第十四天，用以肝素抗凝的注射器，从兔耳静脉抽血，在取出的抗凝血液中，首先吸取血液0.1毫升，加蒸馏水0.9毫升溶血，测定此溶血样品的酶活力。另放置一毫升抗凝血液于血球比积管中，离心，记录血球比积。样品及试剂加入程序和同量见表7。

表7 样品及试剂加入程序和同量（ml）

试剂(ml)	样品(A)	空白管	标准(C)	非酶(B)
溶血样品	0.2	—	—	—
磷酸缓冲液	0.3	0.8	0.3	0.3
β甲基乙酰胆碱	0.5	—	0.5	0.5
保温30分钟	37℃	37℃	室温或10℃	37℃
碱性羟胺*	2.0	2.0	2.0	2.0
溶血样品	—	0.2	0.2	0.2
2NHCl	2.0	2.0	2.0	2.0
$FeCl_3$	3.0	3.0	3.0	3.0
过滤				

注：滤液用72型分光光度计比色（540mμ光板）

* 碱性羟胺5分钟后作用完毕

计算方法：

A：实验管平均光密度

B：非酶水解管平均光密度

C：标准管平均光密度

标准管加入的底物量 = 7 μM（或按实际称量计算）

$$\text{酶活力} = \frac{\frac{B-A}{C} \times 7 \times 0.01}{0.02 \times \text{比积}}$$

这样即可测得每0.01ml R.B.C. 真性胆碱脂酶在37℃30分钟内水解底物的μg分子数，以μM Mech/0.01ml/30′R.B.C. 表示。实验结果见表8。

表8 氢溴酸苦甘草碱对红细胞真性胆碱酯酶活力的影响

取血时间		动物数	用药前平均值	用药后平均值	用药前后相差±标准误	t 值
用药后	第1小时	10	1.143	2.423	1.280±1.059	1.208(P>0.2)
	第7天	10	1.143	2.376	1.233±0.630	1.957(P>0.05)
	第14天	10	1.143	1.475	0.332±0.276	1.204(P>0.2)

实验结果：对家兔每日肌肉注射氢溴酸苦甘草碱每公斤体重20毫克，取用药后第1小时、第7天及第14天的血液测定真性胆碱脂酶活力，与用药前比较，无明显差别。

讨论与小结

氢溴酸苦甘草碱的平喘作用是多方面的，它有抗过敏作用，其作用点可能是抑制慢反应物质的形成（已于另文阐述）。在交感神经系统方面，氢溴酸苦甘草碱能通过兴奋气管平滑肌上的β肾上腺素受体，而引起气管平滑肌松弛，但没有阻断支气管上α肾上腺素受体的作用。用心得安阻断支气管的β受体后，氢溴酸苦甘草碱反有加强α受体兴奋剂新福林引起支气管收缩的作用。氢溴酸苦甘草碱是否有促进肾上腺素髓质释出儿茶酚胺的作用，目前正在进一步研究。在副交感神经系统方面，氢溴酸苦甘草碱有对抗乙酰胆碱的作用，它对抗乙酰胆碱的作用不像阿托品，不是通过阻断M受体。在整体动物实验，它对抗乙酰胆碱的作用比氨茶碱强；而在离体气管，它对抗乙酰胆碱的作用比氨茶碱弱。在离体气管，用心得安阻断β受体后，氢溴酸苦甘草碱则失去对抗乙酰胆碱的作用，故氢溴酸苦甘草碱在离体气管对抗乙酰胆碱的作用，可能是通过兴奋气管上的β受体而使气管松弛的结果。但在整体动物，氢溴酸苦甘草碱对抗乙酰胆碱的作用较强，故可能还有神经、体液的因素参与。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

由于氢溴酸苦甘草硷对真性胆硷脂酶水解乙酰胆硷的作用无影响，故它在整体动物对抗乙酰胆硷的作用，是否是通过神经的因素参与，尚待进一步探讨。

（氢溴酸苦甘草硷由上海南昌制药厂供给，特此致谢）。

参考文献

1. Szentivanyi, A. J.: Allergy 42:203 (1968)。

2. M.Beil,M.A.de Kock.Respiration 35: 78-86 (1978)

3. Levison MD et al. Pediat. Clin. N. Amer. 21(4):951-965 (1974)

4. 平喘药研究资料汇编，浙江省防治慢性气管炎办公室 36-44 (1977)。(内部资料)

5. Christine J.E. et al. Br.J. Pharmac. 55:547 (1975)

6. 解放军307医院：全血真性胆硷脂酶测定法。慢性气管炎病因研究实验方法汇编，全军防治慢性气管炎办公室，1977,2，(内部资料)

海风藤的药理初步研究（四）

——防止去甲肾上腺素引起的心肌坏死*

训练部药理教研室　黄钺华　吴廷璜　邬黎青

我们已经报导了海风藤可使流经心肌缺血区的侧支循环血流量增加①。适当的侧支循环可防止缺血心肌发生的功能障碍②，并可能使冠心病病人生命延长③。但有人认为侧支循环还不能满足应激状态下心肌对氧的需要④。已知冠心病病人在发生急性心肌梗塞之前，常有严重的或持久的应激状态⑤，应激时体内儿茶酚胺大量释放⑥，可以引起心肌缺血性坏死，因此认为应激诱发的急性心肌梗塞与去甲肾上腺素有关⑦。本实验是为了查明海风藤注射剂是否能防止由去甲肾上腺素引起的心肌坏死。

实验方法

共对12只白兔进行实验。给药组6只，由腹腔注射100%海风藤注射液（2毫升/公斤），每日两次；对照组6只兔，给等量生理盐水。先连续给药两天，第三天上午给药一次后30分钟，用乌拉坦将两组动物麻醉（1克/公斤），并从耳静脉滴注下述药物：重酒石酸去甲肾上腺素1毫克/公斤，加于生理盐水（80毫升/公斤），使在四小时中均匀地滴注完毕。然后让动物从麻醉中自行恢复，当天下午和第四天照常给海风藤注射液，第五天于滴注去甲肾上腺素后48小时重击动物头部致死，迅速取出心脏放冰箱中进行冰冻，24小时后用组织化学染色法来定量地鉴别坏死心肌的范围⑧，就是将心脏横切成厚约0.5厘米的薄片，在室温下用生理盐水轻轻涮洗后，将心肌放入磷酸缓冲液(pH=7.4)配制的氯化硝基四氮唑兰溶液(50毫克/100毫升)中，在37°C下保温20分钟，使未坏死的心肌染兰色，而坏死的心肌细胞则因腺粒体脱氢酶系统已经失去组织化学染色特性，不能染色而呈灰白色，然后将心肌放入10%甲醛溶

*本文的摘要曾交1978年第十五届中国生理学会交流

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net