

非甾体抗炎药对前列腺素与人血清白蛋白结合的抑制作用

霍颐年 王振纲 金荫昌 (中国协和医科大学药理室, 北京 100005)

摘要 用平衡透析法检测若干非甾体抗炎药和非抗炎药对³H标记的前列腺素E₁、F_{2α}、A₁与人血清白蛋白结合的影响, 发现0.1-10mM的水杨酸钠、阿司匹林、消炎痛、布洛芬和保泰松能明显抑制这三种前列腺素与人血清白蛋白的结合, 而所用的非抗炎药(氯丙嗪、优降宁、可卡因、普鲁卡因、苯佐卡因和棉酚等)则无明显的抑制作用。

关键词 非甾体抗炎药; 前列腺素; 人血清白蛋白; 平衡透析

前列腺素(PG)种类很多, 可能各与特异受点结合而发挥作用⁽¹⁾。非甾体抗炎药(NSAID)作用机制可能与抑制PG合成有关⁽²⁾, 但对PG与受点结合的影响还不清楚。白蛋白与某些PG有一定亲和力^(3,4), 我们采用它作为一种“代受点”进行研究, 观察NSAID对PG与白蛋白结合的影响, 为今后研究NSAID对PG与PG受点结合的影响提供线索, 并从一个侧面探索NSAID的作用机理。

材料与 方法

药品及试剂 0.05 M, pH 7.4 磷酸缓冲液

(PBS)(本室配制); 人血清白蛋白(HSA)(上海生物制品研究所, 纯度不低于95%, 批号807201, 用无离子水配成2.6%溶液); 水杨酸钠、消炎痛、盐酸氯丙嗪和优降宁(CP, 购自北京第三制药厂); 盐酸普鲁卡因、苯佐卡因(CP, 购自北京市医药公司); 扑热息痛(CP, 购自北京第二制药厂); 阿司匹林、保泰松、安替比林(CP, 北京制药厂赠); 布洛芬(CP, 卫生部药品检验所赠); 秋水仙硷、盐酸可卡因、 α -萘酚、棉酚(CP, 本所提供); [³H]PGE₁(英国 Amersham Radiochemical Centre 的产品, 比活度 50 Ci/mmol, 浓度 1000 μ Ci/ml, 稀释分装成 18 nCi/ μ l(约 18 000 cpm/ μ l)的溶液备用; [³H]PGF_{2 α} (来源同上, 比活度 160 Ci/mmol, 浓度 500 μ Ci/ml, 分装成 16 nCi/ μ l(约 16 000 cpm/ μ l)的溶液); [³H]PGA₁(中国科学院上海原子核研究所产品, 比活度 41 Ci/mmol, 浓度 200 μ Ci/ml, 分装成 16 nCi/ μ l(约 16 000 cpm/ μ l)的溶液)。

平衡透析 透析袋系美国 Union Carbide Corporation, Visking Division 的产品。透析槽中盛含(药物组)或不含(对照组)药物的 PBS

5 ml. 透析袋内加 0.5 ml 2.6% HSA 及用无水乙醇配制的各种 $[^3\text{H}]$ PG 分装液 5-6 μl , 约 1×10^5 cpm. 于 4°C 放 18-20 h. 从透析槽和透析袋各取 100 μl , 加 5 ml 甲苯闪烁液, 另加 1.5 ml 无水乙醇助溶. 用 Beckman LS-8000 型液体闪烁计数器测定放射活性.

计算 $B\% = (C_i - C_o) \cdot V_i / (C_i V_i + C_o V_o)$
 $B\%$: $[^3\text{H}]$ PG 与 HSA 的结合%; C_i : 袋内 cpm; C_o : 袋外 cpm; V_i : 袋内液容量; V_o : 袋外液容量.

$$I\% = (\bar{x}_c - \bar{x}_d) / \bar{x}_c$$

$I\%$: 药物对 $[^3\text{H}]$ PG 与 HSA 结合的抑制%;
 \bar{x}_c : 对照组 $B\%$ 均值; \bar{x}_d : 药物组 $B\%$ 均值.

统计学处理 按下式将 $B\%$ 作数据转换:
 $A = \text{Arc sin} \sqrt{B\%}$. 根据 A 值进行 t 检验(成组比较). 每一组与对照组先作 F 检验(方差齐性检验), 若方差齐性, 即方差间无显著差别时, 则求出综合标准差, 再作 t 检验; 若方差不齐, 即方差间差别有显著意义时, 则作 t' 检验⁽⁵⁾.

结果与讨论

本实验所用几种 NSAID 对 PG 与 HSA 的结合有明显抑制. 水杨酸钠在 1mM ($16\text{mg}\%$)

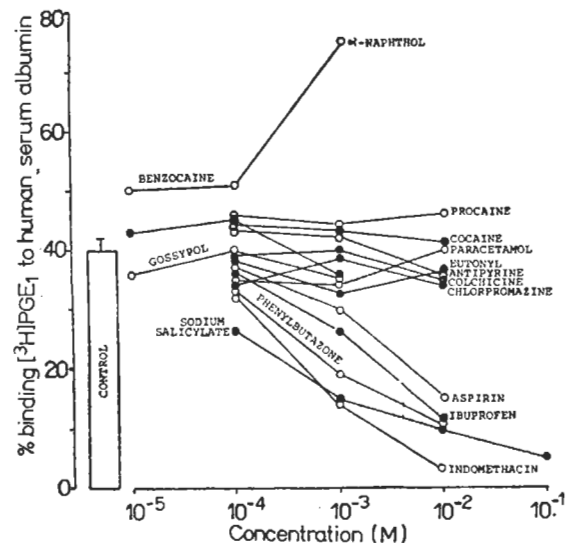


Fig 1. The % binding of $[^3\text{H}]$ PGE₁ to human serum albumin under various concentrations (0.1-10 mM) of drugs which inhibit prostaglandin biosynthesis.

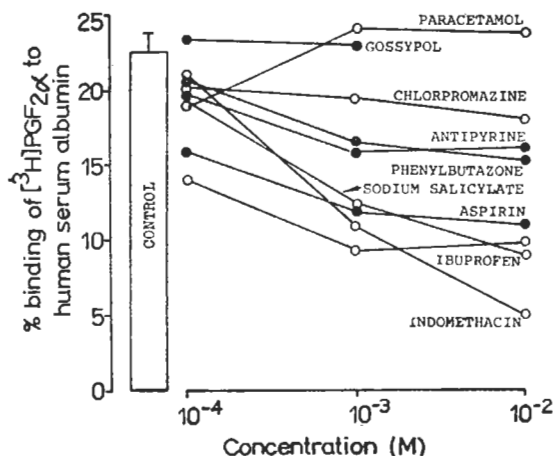


Fig 2. The % binding of $[^3\text{H}]$ PGF_{2 α} to human serum albumin under the influence of 9 drugs.

时, 对 $[^3\text{H}]$ PGE₁ 与 HSA 结合的 $I\%$ 为 $63.3 \pm \text{SD}2.1\%$ ($p < 0.001$). 水杨酸钠的最大有效血药浓度是 2.5mM ($40\text{mg}\%$)⁽⁶⁾. 这表明水杨酸钠在有效血药浓度下即能显著抑制 PGE₁ 与 HSA 结合; 其对 PGF_{2 α} 和 PGA₁ 也有类似作用(见图 1-3). 阿司匹林的抗炎效力及有效血药浓度⁽⁶⁾ 与水杨酸钠相仿, 对 PG 与 HSA 结合的抑制作用也相似. 消炎痛的这种抑制作用很强, 并随浓度增大而明显增强, 如对 PGE₁ $I\%$ 均值, 由 0.1mM 时的 10.3% 增加到 10mM 时的 91.3% . 从图中可看出, 保泰松和布洛芬对 PG 与 HSA 的结合也有明显抑制作用, 但较消炎痛弱.

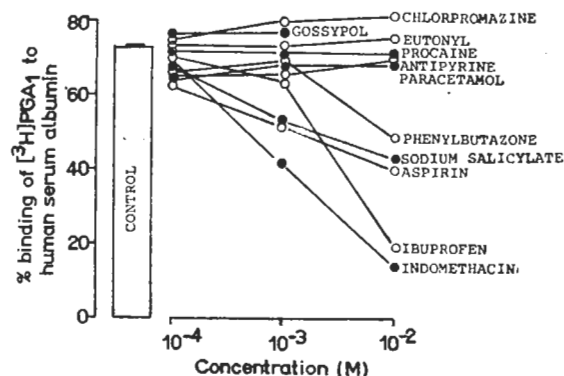


Fig 3. The % binding of $[^3\text{H}]$ PGA₁ to human serum albumin under the influence of 11 drugs.

对 NSAID 作用机理现多用其抑制 PG 合成酶来解释, 但还不能将 NSAID 的全部或大部作用均归因于这一点⁽⁷⁾。近年来发现许多非抗炎药甚至某些食物, 如氯喹、氯丙嗪、阿的平、局麻药、胰岛素、锌、铜、维生素 C 及 E、豆蔻、长链脂肪酸及葡萄糖(高浓度)等亦能抑制 PG 合成⁽⁷⁾, 这就使对 NSAID 作用机理的认识更复杂化。为了深入探讨 NSAID 作用机理, 并比较抗炎药与非抗炎药对 PG-HSA 结合的抑制作用, 本实验选择性对照研究了一些能抑制 PG 合成的非抗炎药⁽⁸⁻¹⁰⁾。结果表明, 这些药物对 PG 与 HSA 的结合无明显影响, NSAID 对 PG 与 PG 受点蛋白结合的影响有待研究。

致谢 史以庆、程锦轩同志给予帮助。

Acta Pharmacologica Sinica 1985 Sep; 6 (3) : 178-180

INHIBITORY EFFECTS OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS ON BINDING OF PROSTAGLANDINS TO HUMAN SERUM ALBUMIN

HUO Yi-nian, WANG Zhen-gang, JIN Yin-chang

(Dept Pharmacology, Peking Union Medical College, Beijing 100005)

ABSTRACT This paper deals with the influence of some acidic nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) (sodium salicylate, aspirin, indomethacin, ibuprofen and phenylbutazone) and other agents (chlorpromazine, eutonyl, cocaine, procaine, benzocaine, gossypol, etc.) on the binding of [³H]PGE₁, [³H]PGF_{2α} and [³H]PGA₁ to human serum albumin (HSA) determined by equilibrium dialysis.

With adequate concentrations (0.1-10 mM)

all the acidic NSAID significantly inhibited the binding of the [³H]PG to HSA. The nonanti-inflammatory drugs which inhibited prostaglandin synthesis showed no significant inhibitory activity on prostaglandin binding to HSA.

KEY WORDS non-steroidal anti-inflammatory agents; prostaglandin; human serum albumin; equilibrium dialysis

参 考 文 献

- 1 Kennedy I, Coleman RA, Humphrey PPA, Levy GP, Lumley P. *Prostaglandins* 1982; 24: 667
- 2 Vane JR. *Nature (New Biol)* 1971; 231: 232
- 3 Unger WG. *J Pharm Pharmacol* 1972; 24: 470
- 4 Gueriguan JL. *J Pharmacol Exp Ther* 1976; 197: 391
- 5 上海第一医学院卫生统计学教研组. 医学统计方法. 第1版. 上海: 上海科学技术出版社, 1979: 29-36
- 6 李端. 血药浓度与给药方案. 第1版. 上海: 上海科学技术出版社, 1981: 6-9
- 7 Metz SA. *Med Clin North Am* 1981; 65: 713
- 8 Flower RJ. *Pharmacol Rev* 1974; 26: 33
- 9 Lee RE. *Prostaglandins* 1974; 5: 63
- 10 Kunze H, Bohn E, Vogt W. *Biochim Biophys Acta* 1974; 360: 260