

组异肽对离体豚鼠门静脉环肌的作用

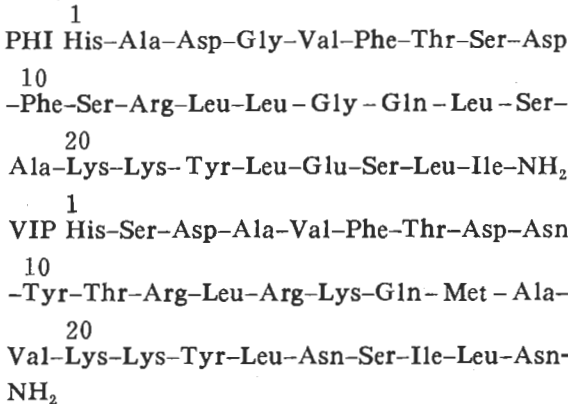
魏 湘 李文雄* 杨藻宸 (上海医科大学基础部药理教研室, 上海 200032, 中国)

矢岛治明 (京都大学药学部, 京都 606, 日本国)

摘要 组异肽(PHI)0.067-2.2 μM 能降低由甲氧胺所致离体豚鼠门静脉环肌的张力升高, 此作用强度与异丙肾上腺素近似, 不受植物神经系统受体阻断剂硫酸阿托品和盐酸心得安的影响, 但可被舒血管活性肠肽(VIP)抗血清所拮抗。结果提示, PHI对离体豚鼠门静脉环肌张力的作用部位可能在VIP受体。

关键词 组异肽; 门静脉; 甲氧胺; 阿托品; 心得安; 血管活性肠肽抗血清;

组异肽(PHI, peptide having NH-terminal histidine and COOH-terminal isoleucine amide)是继VIP之后于1981年从猪十二指肠分离的一种类似VIP的直链多肽⁽¹⁾, 由27个氨基酸组成。



PHI具有松弛非血管平滑肌, 促进小肠水, 电解质分泌以及促进胰岛素释放等生物活性^(1,2,4), 并具有较弱的扩张下颌下腺血管作用⁽³⁾。但对其他血管的作用尚未见报道。本实验主要是研究PHI对离体豚鼠门静脉环肌的作用。

方法和材料

豚鼠体重 $304 \pm \text{SD } 45 \text{ g}$, $\text{♀} \text{♂}$ 不拘。取门静脉0.7 cm, 下钩将标本固定于容有5 ml

Ringer液内。通95% $\text{O}_2 + 5\% \text{CO}_2$, 37 $^\circ\text{C}$ 。上吊钩连在LW-20-1力、位移换能器(上海医用电子仪器厂)上, 通过台式平衡记录仪(上海大华仪表厂), 以4 mm/min的纸速记录门静脉环肌的活动。

甲氧胺(武汉制药厂), PHI和VIP抗血清(粉剂, 用时配制成水剂, 日本京都大学药学部合成, 矢岛治明教授提供), 硫酸阿托品(上海第十制药厂), 盐酸心得安(北京制药厂)。

结 果

PHI对门静脉环肌的作用 标本先用甲氧胺4 μM 激动, 使张力上升到稳定时为100%。然后依次加入0.067, 0.22, 0.67, 2.2 μM 的PHI, 结果所试7例门静脉标本的张力都降低, 并呈浓度依赖关系(图1)。如与异丙肾上腺素相比较, 其浓度反应曲线略高, 算出异丙肾上腺素的 $\text{pD}_2 = 6.7$, 95%可信限是5.8-7.0; PHI的 $\text{pD}_2 = 6.0$, 95%可信限是5.9-6.1; 两者相差不显著。

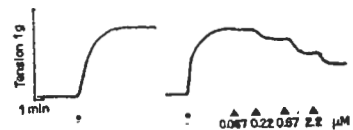


Fig 1. Effect of PHI on guinea pig portal vein [●]Methoxamine, [▲]PHI

植物神经系统受体阻断剂对PHI作用的影响 按上述方法获得门静脉环肌对PHI的浓度-反应曲线后, 换洗浴液4次, 待标本稳定后, 加硫酸阿托品1.4 μM 或盐酸心得安6.8 μM , 30 min后, 再次加入甲氧胺激动标本, 重复做出PHI的浓度-反应曲线。结果表明, 加入硫酸阿托品或盐酸心得安后, PHI对门静脉

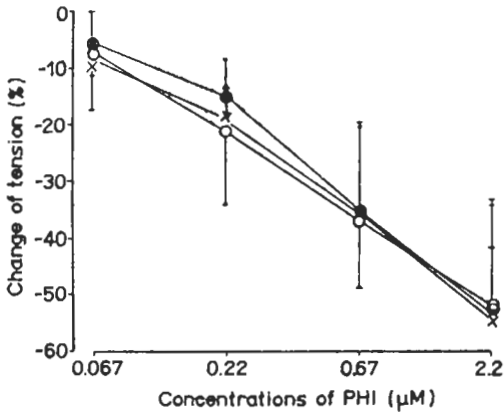


Fig 2. Influences of atropine and propranolol on effect of PHI. [●] control (n=7), [×] after atropine (n=7), [○] after propranolol (n=5). $\bar{x} \pm SD$.

环肌的作用与不加入硫酸阿托品或不加盐酸心得安相似, 并无明显差别。

VIP-抗血清对 PHI 作用的影响 按上法获得浓度-反应曲线后, 换洗浴液 4 次, 待标本稳定后, 加 VIP-抗血清 (1:200000), 45 min 后, 再加入甲氧胺激动标本, 并重复做出 PHI 的浓度-反应曲线。结果 VIP-抗血清能明显地拮抗 PHI 对门静脉环肌的抑制作用, 0.067 μM PHI 对门静脉环肌的抑制作用可被完全拮抗 (图 3)。给 VIP-抗血清与不给 VIP-抗血清相比, 各相同浓度的 PHI 对门静脉环肌的作用, 均有显著或非常显著的差别。

讨 论

本实验的结果表明, PHI 对甲氧胺所致的门静脉环肌张力的升高有抑制作用, 并存在浓度依赖关系。PHI 的这种抑制作用不受 β -肾上腺素能受体阻断剂盐酸心得安和 M-胆碱能

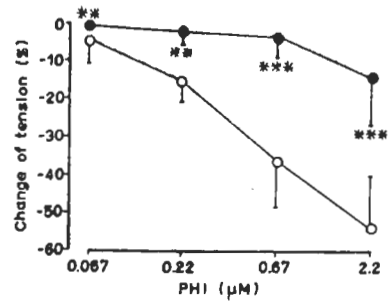


Fig 3. Influence of VIP-antiserum (1:200 000) on effect of PHI. [○] control (n=7), [●] after VIP-antiserum (n=4). $\bar{x} \pm SD$, **p<0.05, ***p<0.01.

受体阻断剂硫酸阿托品的影响, 但可被 VIP-抗血清所拮抗。Bataille 发现 PHI 与 VIP 受体有很高的亲和力, 它可以直接与肝细胞膜或小肠上皮细胞膜上 VIP 受体结合⁽⁵⁾。本室以前的工作中曾发现 VIP 抗血清 VIP₁₄₋₂₈ 片段能拮抗 PHI 对透壁刺激豚鼠胆囊的抑制作用⁽²⁾, 本文结果与上述结果相符。

致谢 徐端正副主任技师协助处理实验数据; 傅为民同志参加部分技术工作。

参 考 文 献

- 1 Tatemoto K, Mutt U. *Proc Natl Acad Sci* 1981; 78: 6603
- 2 Lee WH, Wei X, Yang ZC. *日本平滑筋誌* 1984; 20: 333
- 3 Lundberg JM, Tatemoto K. *Eur J Pharmacol* 1982; 83: 143
- 4 Itoh N, Obata KI, Yanaihara N, Okamoto H. *Nature* 1983; 304: 547
- 5 Bataille D, Gespach C, Laburthe M. *et al. FEBS Lett* 1980; 144: 240

Acta Pharmacologica Sinica 1985 Dec; 6 (4) : 239-241

EFFECT OF PEPTIDE WITH HISTIDINE AND ISOLEUCINE AMIDE ON ISOLATED CIRCULAR MUSCLE OF PORTAL VEIN OF GUINEA PIG

WEI Xiang, LEE Wen-Hsiung, YANG Zao-chen

(Dept Pharmacology, Faculty of Basic Medical Science, Shanghai Medical University, Shanghai 200032, China)

YAJIMA Haruaki (Faculty of Pharmaceutic Science, Kyoto University, Kyoto 606, Japan)

ABSTRACT A synthetic porcine peptide with NH-terminal histidine and isoleucine amide (PHI) was found to decrease tensile increment of isolated circular muscle of guinea pig portal vein induced by methoxamine ($4 \mu\text{M}$) at concentrations of 0.067 - $2.2 \mu\text{M}$. The effect of PHI ($\text{pD}_2 = 6.0$) was similar ($p > 0.05$) to that of isoprenaline ($\text{pD}_2 = 6.4$). The action of PHI was not affected by propranolol ($6.8 \mu\text{M}$) and atropine ($1.4 \mu\text{M}$), but antagonized by vasoactive intestinal polypeptide (VIP)

antiserum. These results suggest that the effect of PHI on the tension of the circular muscle of guinea pig portal vein is not related to adrenoceptors and cholinceptors but probably to VIP receptors.

KEY WORDS peptide with histidine and isoleucine amide, methoxamine; portal vein; atropine; propranolol; vasoactive intestinal peptide antiserum