

药物对清醒无拘束豚鼠气道反应性的影响¹

居星耀² 陆智勇 张炜萍 魏尔清

(浙江医科大学药理学教研室、神经生物学实验室, 杭州 310031)

摘要 在清醒无拘束豚鼠, 观察药物对组胺气雾剂气道反应性的作用。证明速激肽拮抗剂CP-96345和SR-48968、汉防己甲素降低组胺气道反应性的作用, 并表明氨茶碱、沙丁胺醇、扑尔敏也能降低气道反应性, 普萘洛尔则增高气道反应性, 地塞米松对气道反应性影响不显著。

关键词 气道反应性 CP-96345 SR-48968 组胺

气道反应性 (airway responsiveness) 增高是支气管哮喘的主要特征之一^[1], 能否降低气道反应性是平喘药疗效评价的重要指标。对于哮喘患者, 组胺气雾剂是最常用的测定气道反应性的药物之一。本实验室最近建立了一种简单实用的清醒无拘束豚鼠气道反应性测定方法, 能客观定量地观察动物对组胺 (histamine, His) 及乙酰胆碱气雾敏感性改变 (待发表资料)。本实验进一步测定了一些药物对豚鼠组胺气道反应性的影响, 以评价速激肽拮抗剂及其他影响气道功能的药物对气道反应性的作用。

1 材料和方法

1.1 动物 Hartley 健康豚鼠 (300—500 g), 雌雄不拘, 由浙江医科大学实验动物中心提供。

1.2 药品 磷酸组胺 (His, 中科院上海生化所东风生化技术公司); 氨茶碱注射液 (江苏常州市第二制药厂); 沙丁胺醇 (上海信谊制药厂); 汉防己甲素 (浙江金华制药厂); 扑尔敏注射液 (江苏省泰兴县制药厂); 地塞米松磷酸钠注射液 (江苏省苏州第六制药厂); 普萘洛尔注射液 (北京制药厂); CP-96345 (美国 Pfizer 公司赠送); SR-48968 (法国 Sanofi 公司赠送)。

1.3 气道反应性测定 将清醒豚鼠置于密闭容器内, 通过压力换能器与平衡记录仪相连。以 4 L/

min 气流保持动物通气 (图 1)。测定呼吸运动时, 暂时封闭通气管, 测盒内呼吸时的容量变化。将不同浓度的 His 向容器内喷雾 30 s, 观察记录 3 min 内豚鼠的呼吸幅度与频率。以呼吸容量变化 (ΔV) 大于基础值 1 倍, 或呼吸频率增加 50% 以上, 或出现呼吸不规则作为喘息的指标, 并将组胺的引喘浓度 PC_{100} (使 ΔV 增加 100% 所需的组胺浓度) 作为定量观察指标。

1.4 药物作用 根据本实验室以往确定的有效剂量和给药次数, 作如下分组: (1) CP-96345 1 mg/kg, ip, 实验前 1 h 给药; (2) SR-48968 1 mg/kg, ip, 实验前 1 h 给药; (3) CP-96345 和 SR-48968 各 1 mg/kg, ip, 实验前 1 h 给药; (4) 汉防己甲素 50 mg/kg, ip, bid $\times 2$; (5) 沙丁胺醇 0.5 mg/kg, ip, 实验前 0.5 h 给药; (6) 普萘洛尔 1 mg/kg, ip, 实验前 1 h 给药; (7) 氨茶碱 25 mg/kg, ip, 实验前 1 h 给药; (8) 地塞米松 5 mg/kg, ip, bid $\times 2$; (9) 扑尔敏 1 mg/kg, ip, 实验前 1 h 给药; (10) 对照组: 生理盐水 1 ml/kg, ip。用药后观察比较组间的 His PC_{100} , 部分药物还观察用药前后的变化。

2 结果

单用或合用 CP-96345、SR-48968, 氨茶碱、沙丁胺醇、汉防己甲素可增高豚鼠 His PC_{100} ,

1 本研究得到国家自然科学基金 (No. 39270789) 的资助;

2 现在湖州市妇幼保健院

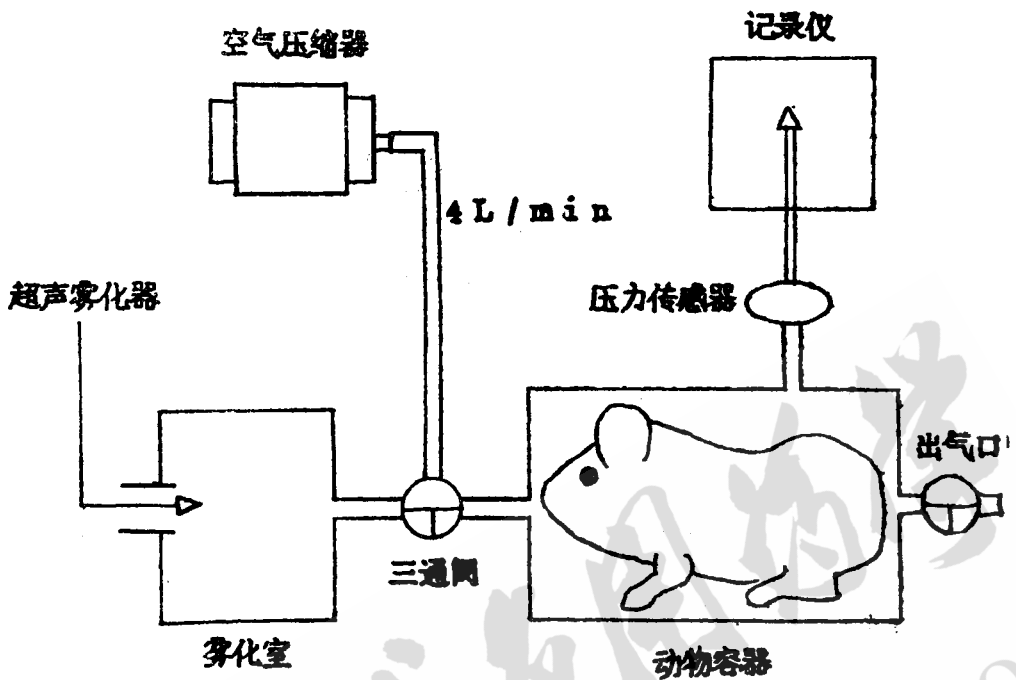


图1 清醒豚鼠气道反应性测定装置

普萘洛尔显著降低豚鼠 His PC₁₀₀，地塞米松对豚鼠 His PC₁₀₀ 的改变不显著；H₁ 受体拮抗剂扑尔敏也显示显著的抑制作用(见表1，表2)。

3 讨论

测定麻醉豚鼠气道反应性的影响因素较多，用清醒动物模型更能准确反映药物对气道反应性的影响。本实验室建立的无拘束清醒豚鼠气道反应性测定方法有以下特点：(1)操作简单；(2)可定量分析；(3)连续可测；(4)不影响豚鼠的中枢神经功能、无创伤、无应激，结果比较接近临床(待发表资料)。因此，我们采用这一方法评价药物对气道

表1 药物对清醒豚鼠 His PC₁₀₀ 作用的比较

药 物	n	His PC ₁₀₀ log($\mu\text{mol}/\text{m}^3$)
对照组	15	1.6383 ± 0.187
扑尔敏	6	1.9673 ± 0.091**
CP-96345	7	1.9085 ± 0.102**
SR-48968	7	1.8075 ± 0.139*
CP+SR	7	2.1394 ± 0.459**
地塞米松	7	1.5295 ± 0.237

$\bar{x} \pm s$ ，与对照组比较，*P < 0.05，**P < 0.001，t 检验

表2 清醒豚鼠 His PC₁₀₀ 在用药前后变化以及组间比较

药 物	n	His PC ₁₀₀ [log($\mu\text{mol}/\text{m}^3$)]			比例(后/前)※
		给药前His浓度	给药后His浓度	差值(后-前)	
对照组	10	1.4793 ± 0.159	1.4492 ± 0.155	-0.0301 ± 0.095	0.95 ± 0.16
氨茶碱	10	1.4492 ± 0.324	1.7803 ± 0.293**	0.3311 ± 0.171**	2.30 ± 0.95**
沙丁胺醇	9	1.3622 ± 0.279	1.7302 ± 0.261**	0.3679 ± 0.201**	3.90 ± 4.38*
汉防己甲素	10	1.6900 ± 0.127	1.8104 ± 0.155*	0.1204 ± 0.155**	1.40 ± 0.52*
普萘洛尔	11	1.4588 ± 0.342	1.1161 ± 0.342**	-0.3427 ± 0.000**	0.46 ± 0.08*

$\bar{x} \pm s$ ，*P < 0.05，**P < 0.005，与对照组比较；#P < 0.05，##P < 0.005，与给药前比较。t 检验。※比例 = 给药后与给药前 His PC₁₀₀ 的比值。

反应性的作用。

速激肽拮抗剂 CP-96345 和 SR-48968 单用或合用都能提高豚鼠 His PC₁₀₀, 说明清醒豚鼠的组胺气道反应性与速激肽类有关。CP-96345 和 SR-48968 是速激肽 NK-1 受体和 NK-2 受体选择性拮抗剂^[2], Kudlacz 等^[3]证明这两种拮抗剂可以抑制速激肽(SP 和 NKA)引起的清醒豚鼠气道反应。组胺是哮喘发病中的一个主要炎症介质, 能促使气道局部的感觉神经C-纤维释放感觉神经肽(包括速激肽), 这与组胺气道反应性直接相关^[4], 本实验支持这一点。抑制组胺气道反应性的作用, 至少包括对气道平滑肌收缩和气道微血管渗漏的抑制, NK-1 受体主要介导微血管渗漏, 而 NK-2 受体主要介导平滑肌收缩^[2], 两类拮抗剂可能通过这些环节起效。

对于已知的影响气道功能的药物, 本实验揭示了它们对清醒豚鼠气道反应性的作用。扑尔敏为本实验的工具药, 其提高豚鼠 His PC₁₀₀ 的作用主要通过拮抗气道内的组胺受体。中药有效成分汉防己甲素的抗过敏抗哮喘作用已有报道^[5,6], 我们进一步证明本药能降低清醒豚鼠气道反应性。 β_2 受体激动药沙丁胺醇显著提高豚鼠 His PC₁₀₀, 这与其气道平滑肌舒张作用有关, β 受体拮抗剂普萘洛尔降低 His PC₁₀₀, 从反面证实了这点。氨茶碱也能降低气道反应性, 与其平喘作用一致。本实验中, 未能观察到糖皮质激素地塞米松对组胺气道反应性的作用, 可能对正常动物或致敏动物有差异, 也可能作用时间太短。

本实验结果明确了速激肽拮抗剂和汉防己甲素降低豚鼠组胺气道反应性的作用; 同时, 通过本实验室建立的方法验证了影响气道功能药物对豚鼠气道反应性的作用, 为检测药物对气道反应性的作用提供了简便有效的手段。

参 考 文 献

- 1 Boushey HA, Holtzman MJ, Sheller JR, et al. Bronchial hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121:389.
- 2 Regoli D, Boudon A, Fauchere J-L. Receptors and antagonists for substance P and related peptides. *Pharmacol Rev* 1994; 46 (4); 551.
- 3 Kudlacz EM, Logan DE, Shatzer SA, Farrell AM, Baugh LE. Tachykinin-mediated respiratory effects in conscious guinea pigs: modulation by NK₁ and NK₂ receptor antagonists. *Eur J Pharmacol* 1993; 241(1); 17.
- 4 Martins MA, Shore SA, Drazen JM. Release of tachykinins by histamine, methacholine, PAF, LTD₄ and substance P from guinea pig lungs. *Am J Physiol*, 1991, 261, L449.
- 5 卞如濂, 周汉良, 谢强敏等. 汉防己甲素抗过敏作用的观察. *中草药*, 1984; 15; 262.
- 6 李玮, 周汉良, 杨秋火等. 粉防己碱对肥大细胞的功能的抑制. *中国药理学报*, 1987; 8; 450.

收稿日期: 1996-04-24

Effects of Drugs on Airway Responsiveness to Histamine Aerosol in
Unrestrained Conscious Guinea Pigs

Ju Xing-yao, Lu Zhi-yong, Zhang Wei-ping, Wei Er-qing

(Dept. of Pharmacology and Laboratory of Neurobiology, Zhejiang medical
University, Hangzhou 310031)

Abstract: We observed the effects of drugs on airway responsiveness to histamine aerosol with a determining system in unrestrained conscious guinea pigs. It was demonstrated that CP-96345 and SR-48968, the specific antagonists of tachykinin receptors and tetrandrine, attenuated airway responsiveness. Our results also showed that aminophylline, salbutamol, chlorpheniramine decreased the responsiveness to histamine, propranolol increased the responsiveness to histamine and dexamethasone did not change the responsiveness to histamine.

Key words: Airway reponsiveness, CP-96345, SR-48968, Histamine

(on page 9)