

吲哚美辛和乙胺嗪对缺氧大鼠肺血管阻力的影响

王志强* 范明** 苏运超** 王迪浔** 金咸蓉**

(江西省宜昌医学专科学校病理生理教研室, 宜昌 443003)

摘要 在慢性和急性缺氧条件下, Hilltop(HT)大鼠肺血管阻力(PVR)升高程度显著比 Wistar(WT)大鼠高。吲哚美辛可减少 WT 大鼠 PGI_2 产生, 提高 PVR, 对 HT 大鼠则减少 TXA_2 产生, 降低 PVR。乙胺嗪和 U-60257B 通过抑制 5-脂加氧酶使白三烯(LTs)产生减少, 在缓解两种大鼠的缺氧性 PVR 增高中起重要作用。

关键词 吲哚美辛 乙胺嗪 肺循环 缺氧 前列腺素

近年发现动物的肺泡缺氧引起的肺动脉高压与花生四烯酸代谢产物有密切关系。本工作在慢性缺氧和急性缺氧条件下, 给大鼠加用吲哚美辛(Indomethacin)和乙胺嗪(Diethylcarbamazine, DEC)及 U-60257B (Piriprost), 分别抑制环加氧酶和 5-脂加氧酶, 以观察不同种系缺氧大鼠肺血

管阻力(PVR)的变化, 并探讨药物对大鼠缺氧性肺血管反应的作用及其机制。

1 材料和方法

1.1 急性缺氧组

成年 Hilltop(HT)大鼠和 Wistar (WT)大鼠各 16 只, 体重 $358 \pm 32 \text{ g}$ 。用乌拉坦(1 g/kg, ip)

*王志强, 男, 38 岁。1978 年毕业于宜昌医学专科学校, 1988 年获硕士学位, 讲师, 本文为国家自然科学基金资助项目。

**同济医科大学病理生理教研室

麻醉后,行颈总动脉插管和肺动脉插管,连接多道生理记录仪。用氯化琥珀酰胆碱(10 mg/kg)松弛呼吸肌,气管插管接呼吸机进行正压人工呼吸。动物稳定15 min后测动脉压、心率、心输出量、肺动脉压,计算PVR作为正常值。PVR计算公式为:

$$PVR(\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}) = \text{肺动脉压}(\text{kPa}) \times 600 / \text{心输出量}(\text{L}/\text{min})$$

大鼠在给药前做对照缺氧试验,即通过呼吸机吸入10% O₂(10% O₂+90% N₂混合气体),记录缺氧3min时各指标。解除缺氧后15 min给药,给药分两组:①吡唑美辛组,静脉注入吡唑美辛溶液(3 mg/kg,吡唑美辛原粉剂购自上海第十七制药厂,用生理盐水配制),给药后45 min做缺氧试验;②U-60257B组,静脉注入U-60257B溶液(10 mg/kg,U-60257B粉剂由美国Upjohn公司赠送,用生理盐水配制),给药后5 min做缺氧试验。用缺氧时PVR增加值(Δ PVR)作为肺血管反应指标。

1.2 慢性缺氧组

成年♂HT大鼠和WT大鼠各40只,实验前体重 353 ± 38 g。除常压对照组外,大鼠放入减压舱每天减压缺氧8 h,舱内气压维持在50 kPa,温度在17~26℃,每天放入减压舱前后给药各一次,连续21 d。两种大鼠各分为五组,每组8只大鼠:①缺氧对照组,经胃给生理盐水;②吡唑美辛组,经胃给吡唑美辛溶液(10 mg/kg);③DEC组,经胃

给DEC溶液(350 mg/kg,DEC片剂50 mg/片,来源于南京制药厂,用生理盐水配成溶液);④联合用药组,同时给予吡唑美辛和DEC,方法剂量同②、③组;⑤常压对照组,在常压环境饲养,不作任何处理。21 d后,大鼠体重无明显变化,在常压麻醉下测血流动力学指标,计算PVR。

1.3 大鼠血浆TXB₂和6-酮-PGF_{1 α} 测定

成年♂HT大鼠和WT大鼠各32只,体重 350 ± 41 g。两种大鼠各分为四组:①正常对照组,从颈动脉抽血3 ml备测;②缺氧组,通过呼吸机吸10%低氧气体3 min时抽动脉血3 ml备测;③吡唑美辛组,静脉注入吡唑美辛溶液(6 mg/kg)0.5 h后抽动脉血3 ml备测;④吡唑美辛加缺氧组,注吡唑美辛后,吸低氧气体3 min抽动脉血3 ml备测。TXB₂和6-酮-PGF_{1 α} 放射免疫测定根据汪钟^[1]和史以庆^[2]的方法进行。

2 结果

2.1 药物对急性缺氧大鼠PVR的影响

急性缺氧使两种大鼠的PVR均显著增加,HT大鼠PVR增高程度显著高于WT大鼠。U-60257B显著抑制了两种大鼠的缺氧性PVR升高,抑制率HT大鼠为46.7%,WT大鼠为88.7%,对HT大鼠的抑制作用较弱。吡唑美辛使HT大鼠的 Δ PVR轻度下降,WT大鼠的 Δ PVR则显著升高,用吡唑美辛后,两种大鼠的 Δ PVR差异消失(见表1)。

表1 急性缺氧大鼠肺血管阻力增值变化($\bar{x} \pm s, \frac{\text{dyn}\cdot\text{sec}}{\text{cm}^2}$)

	U-60257B组		吡 唑 美 辛 组	
	给 药 前	给 药 后	给 药 前	给 药 后
HT大鼠	40812 $\pm$ 4088	19299 $\pm$ 2646 Δ	42253 $\pm$ 5457	29098 $\pm$ 5236
WT大鼠	13067 $\pm$ 1389*	1510 $\pm$ 274* Δ	13274 $\pm$ 1888*	29389 $\pm$ 3173 Δ

注: *与HT大鼠比较, $P < 0.001$; Δ 与给药前比较, $P < 0.001$

2.2 药物对慢性缺氧大鼠PVR的影响

两种大鼠慢性缺氧对照组PVR值均较常压组明显升高,HT大鼠升高程度显著强于WT大鼠。吡唑美辛对WT大鼠缺氧性PVR变化有增强作用,对HT大鼠影响则不明显。DEC可完全抑制(100%)WT大鼠缺氧性PVR升高,而在HT大鼠只部分抑制(70.9%)。联合用药组WT大鼠的PVR值介于单用两药之间,而对HT大鼠PVR

变化的抑制程度较单用两药大,联合用药组两种大鼠PVR无显著差异(见表2)。

2.3 大鼠血浆TXB₂和6-酮-PGF_{1 α} 浓度变化

正常组血浆TXB₂和6-酮-PGF_{1 α} 两种大鼠水平相近。缺氧组WT大鼠血浆6-酮-PGF_{1 α} 浓度比正常组显著升高,TXB₂无明显变化,HT大鼠血浆TXB₂浓度明显高于正常组,6-酮-PGF_{1 α} 无明显变化。吡唑美辛组和吡唑美辛加缺氧组血浆两

表2 慢性缺氧大鼠 PVR 变化

$$(\bar{x} \pm s, \frac{\text{dyn} \cdot \text{sec}}{\text{cm}^5})$$

	HT 大 鼠	WT 大 鼠
常压对照组	40675 ± 1996	38978 ± 2621
缺氧对照组	87829 ± 6283 Δ	76271 ± 3274* Δ
吲哚美辛组	88016 ± 7528 Δ	93780 ± 4263 Δ *
乙胺嗪组	54393 ± 2939 Δ *	35948 ± 3182* Δ
联合用药组	47538 ± 4148*	62106 ± 9968 Δ

注: * 与 HT 大鼠比较, $P < 0.05$, Δ 与常压对照组比较, $P < 0.05$; + 与缺氧对照组比较, $P < 0.05$ 。

表3 吲哚美辛和急性缺氧对大鼠血浆6-keto-PGF_{1 α} 和TXB₂浓度影响($\bar{x} \pm s$, pg/ml)

	HT 大 鼠		WT 大 鼠	
	6-keto-PGF _{1α}	TXB ₂	6-keto-PGF _{1α}	TXB ₂
正常对照组	295.3 ± 18.8	220.5 ± 18.0	241.9 ± 24.8	246.0 ± 18.0
缺氧组	304.7 ± 38.0	308.7 ± 25.8 Δ	661.8 ± 69.5* Δ	258.6 ± 20.5
吲哚美辛组	65.6 ± 10.9 Δ	50.8 ± 9.6 Δ	74.1 ± 10.6 Δ	50.7 ± 14.1 Δ
吲哚美辛加缺氧组	68.5 ± 5.9 Δ *	40.7 ± 6.3 Δ *	70.4 ± 10.1 Δ *	51.4 ± 26.2 Δ *

注: * 与 HT 大鼠比较, $P < 0.001$; Δ 与正常对照组比较, $P < 0.001$; + 与缺氧组比较, $P < 0.001$ 。

近年的研究提出, 白三烯(LTs)是缺氧性肺血管收缩的重要介质^{[5][6]}。本实验用 DEC 和 U-60257B 抑制花生四烯酸脂加氧酶而抑制 LTs 产生, 均可完全抑制 WT 大鼠缺氧性肺血管增阻反应, 对 HT 大鼠只有部分抑制作用。这说明 LTs 对 WT 大鼠肺血管缺氧性增阻反应起着决定性作用, 而 HT 大鼠除 LTs 外, 还有其它因素(如 TXA₂)介导肺血管对缺氧的收缩反应。

参 考 文 献

- 1 汪钟, 朱国强, 黄如松, 等. 血栓素 B₂ 放射免疫分析. 中国医学科学院学报, 1988, 8(2):139.
- 2 史以庆. 6-酮-PGF_{1 α} 放射免疫测定. 中国医学科学院学报, 1986, 8(4):310.
- 3 Ou LC, Smith RP. Strain and sex differences in the cardiopulmonary adaptation of

种物质均较正常组和缺氧组显著降低(见表3)。

3 讨论

本实验观察到两种大鼠出现显著的缺氧性肺血管增阻反应, 并且这种反应在两种大鼠间存在明显差异, 这与 Ou 等人的结果一致^[3]。机制研究发现, 缺氧时 WT 大鼠血浆6-酮-PGF_{1 α} (PGI₂的代谢产物)大量增加, TXB₂(TXA₂的代谢产物)无变化, HT 大鼠血浆 TXB₂显著增加而6-酮-PGF_{1 α} 变化不明显。应用吲哚美辛^[4](花生四烯酸环加氧酶抑制剂)后主要抑制 WT 大鼠肺血管中 PGI₂的作用, 因而表现为血管收缩加强, 对 HT 大鼠则主要抑制肺血管中 TXA₂的作用, 所以血管收缩反而减弱。

rats to high altitude (41498). Pro Soc Exp Bio Med, 1984, 177:308.

- 4 Schuette AH, Huttemeier PC, Watkins WD, et al. Effect of lung thromboxane generation on regional blood flow during sheep bypass. Am J Physiol, 1982, 242(2), H462.
- 5 Voelkel NF, Morganroth M, Feddersen OC. Potential role of arachidonic acid metabolites in hypoxic pulmonary vasoconstriction. Chest 1985, 88(4), 245s.
- 6 Morganroth ML, Stenmark KR, Zirrolli JA, et al. Leukotriene C₄ production during hypoxic pulmonary vasoconstriction in isolated rat lungs. Prostaglandins 1984, 28(6), 867.

收稿日期, 1993-07-30

Effects of Indomethacin and Diethylcarbamazine on Pulmonary Vascular
Resistance in Rats with Hypoxia

Wang Zhiqiang

(Department of Pathophysiology, Yichang Medical College, Yichang 443003)

Fan Ming, Su Yunchao, Wang Dixun, Jin Xianrong

(Department of Pathophysiology, Tongji Medical University)

Abstract The pulmonary vascular resistance (PVR) of Hilltop (HT) rats was higher than that of Wistar (WT) rats during chronic and acute hypoxia. Indomethacin enhanced PVR in WT rats by decreasing the release of TXA_2 . Diethylcarbamazine and U-60257B inhibited the 5-lipoxygenase and the production of leukotriene, which was important in moderating hypoxic pulmonary vasoconstriction of two strains of rats.

Key words Indomethacin Diethylcarbamazine Pulmonary circulation Anoxia Prostaglandins

(on page 11)