

白三烯拮抗剂 ONO-1078 对抗原诱导的豚鼠

皮肤微血管渗漏的抑制作用*

魏尔清 王瑶尘 辛小华 卞如濂 (浙江医科大学药理学教研室, 杭州 310006)

摘要 扑尔敏预先处理的致敏豚鼠, 白三烯拮抗剂 ONO-1078 显著抑制抗原引起的依文思蓝在耳廓皮肤的渗出, 静脉注射的 ID₅₀ 为 0.035 mg/kg, 腹腔注射为 0.36 mg/kg, 提示白三烯参与皮肤过敏反应, ONO-1078 对过敏性皮肤病变有治疗价值。但静脉注射较大剂量的 ONO-1078 可直接引起皮肤微血管渗漏和短暂性血压降低, 而腹腔注射无这些作用。

关键词 4-氧-8-[对-(4-苯丁氧基)苯甲酰氨基]-2-(5-四唑基)-4H-1-苯并吡喃半水合物 微血管渗漏性 皮肤过敏反应

硫肽白三烯类(LTs, 包括 LTC₄, LTD₄, LTE₄)是炎症反应的主要介质, 也参与皮肤的炎症过程, 提示 LT 拮抗剂有治疗皮肤炎症的可能^[1]。皮肤炎症反应中微血管渗漏是一种重要病变, 可以引起充血、肿胀、瘙痒等症状。本实验在致敏豚鼠观察了新的高效 LT 拮抗剂 ONO-1078 (4-氧-8-[对-(4-苯丁氧基)苯甲酰氨基]-2-(5-四唑基)-4H-1-苯并吡喃半水合物)对抗原引起的皮肤微血管渗漏性增高的作用, 并对该药不同给药途径的特点作了探讨。

1 材料与方法

1.1 动物致敏

Hartley 豚鼠 310 ± 43 g, 雌雄兼用, 由浙江医科大学实验动物中心提供。卵白蛋白 (Grade V, Sigma Chemicals) 2 mg 和氢氧化铝 100 mg 溶于 0.5% CMC/生理盐水 2 ml 中, 腹腔注射, 4wk 后实验。

1.2 抗原引起的皮肤微血管渗漏及血压变化

腹腔注射戊巴比妥钠 30 mg/kg 麻醉动物。左侧颈动脉插管以压力换能器 (MPX-50DP, Motorola) 测动脉血压变化; 右侧颈静脉插管供给药用。动物以下述药物处理: 静脉注射扑尔敏 1 mg/kg

*本文系浙江省自然科学基金项目(NO.391033)

(阻断组胺释放引起的致死性反应); 2 min 后静脉或腹腔注射 ONO-1078 (日本小野制药株式会社赠送) 0.01—3 mg/kg (对照组注射溶媒: 5 % 乙醇-生理盐水 1 ml/kg); 10 min 后静脉注射依文思蓝 30 mg/kg, 间隔 2 min 再注射卵白蛋白 5 mg/kg。10 min 后颈动脉切断, 从颈静脉注射生理盐水 50 ml, 冲洗血液中残留的染料。然后, 剪下右耳廓或其他部位皮肤, 称重, 剪碎, 浸入 5 ml 丙酮-生理盐水混合液 (7:3) 内。48 h 后, 离心, 取上清液, 用 721 型分光光度计测定 OD 620 nm 处光密度, 并以依文思蓝标准液定量计算染料渗出量。

1.3 统计学处理

结果均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 用 t 检验, 方差分析或 Mann-Whitney U 检验分析差异的显著性。ID₅₀ (抑制渗漏反应 50% 所需要的剂量) 按 Tallarida 等的方法^[2]计算。

2 结果

未用卵白蛋白致敏豚鼠, 卵白蛋白注射后皮肤依文思蓝渗出很少, 各部位平均为 2.6 ± 1.2 ($\mu\text{g/g}$ 组织, $n = 16$); 但在致敏豚鼠, 注射抗原可显著增高渗出量, 其中耳廓为 77.5 ± 24.1 ($n = 6$); 上唇 49.3 ± 17.9 ($n = 6$); 足跖 22.3 ± 6.2 ($n = 6$); 腹部 25.6 ± 6.8 ($n = 6$); 背部 18.2 ± 0.8 ($n = 6$), 均有显著意义 ($P < 0.01$)。耳廓是最敏感的部位, 因此, 以下均采用耳廓为观察对象。

静脉或腹腔注射 ONO-1078 均明显抑制抗原引起的染料渗出量 (表 1), 静脉注射组 ID₅₀ = 0.035 mg/kg (95% 可信限: 0.030—0.041 mg/kg); 腹腔注射组 ID₅₀ = 0.36 mg/kg (95% 可信限: 0.33—0.40 mg/kg)。但静脉注射较大剂量, ONO-1078 本身引起依文思蓝渗出, 而腹腔注射则无这一反应。

表 1 ONO-1078 对抗原引起的皮肤微血管渗漏的抑制作用

剂 量		依文思蓝渗出量(μg/g组织)			抑 制
(mg/kg)		对照 (n)	抗原攻击 (n)	差 值	%
静脉注射					
溶 媒	—	7.9±3.6(9)	66.8±20.2(13)***	58.9	—
ONO-1078	0.01	9.7±2.8(4)	54.6±15.9(5)***	44.9	23.8
	0.03	15.0±10.0(6)	37.6±12.0(6)*****	22.6	61.6
	0.3	20.2±9.0(9)**	35.9±20.9(11)*****	15.7	73.3
腹腔注射					
溶 媒	—	7.0±2.5(6)	61.3±13.9(7)***	54.3	—
ONO-1078	0.3	7.7±3.1(6)	38.4±10.1(7)*****	30.7	43.5
	1.0	7.4±2.9(5)	18.8±10.9(5)***	11.4	79.0
	3.0	9.6±4.6(4)	21.0±10.0(4)***	11.4	79.0

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, 与各自的溶媒/对照组比较; ## $P < 0.01$, ### $P < 0.001$, 与各自的溶媒/抗原组比较; 差值 = 各抗原攻击组渗出量 - 相应对照组渗出量; 抑制百分率 = (溶媒组差值 - 各 ONO-1078 组差值) / 溶媒组差值 $\times 100\%$ 。

在扑尔敏处理后, 静脉注射抗原对 ONO-1078 或对照组致敏豚鼠的血压无明显影响。但静脉注射 ONO-1078 可引起短暂性血压降低 (10—30%), 5 min 左右恢复, 腹腔注射无此反应。

3 讨论

本实验首先观察了抗原诱导的致敏豚鼠皮肤微血管渗漏的特点。在 H_1 受体拮抗剂扑尔敏预先处理的动物, 静脉注射抗原不仅引起气道痉挛和气道微血管渗漏^[3], 也诱导显著的皮肤微血管渗漏反应, 其中耳廓皮肤最为敏感。微血管渗漏受血管内

皮细胞通透性、血压等因素影响, 本实验表明用扑尔敏处理的豚鼠, 抗原攻击后 10 min 内血压改变不明显, 因此血管内皮细胞通透性增高是主要原因。

LTD₄ 和 LTC₄ 可在抗原的刺激下从皮下组织的肥大细胞释放, 两者诱导皮肤微血管渗漏的作用都很强^[4-6]; 最近, 王玉英等报导异位皮炎的皮肤内 LTC₄ 含量增高^[1], 这些都提示 LTs 在过敏等原因引起的皮肤炎症有重要作用, 也提示 LT 拮抗剂的治疗意义。

ONO-1078 主要试用于哮喘的治疗, 也发现能

对抗LTs引起皮肤反应,其作用比经典的LT拮抗剂FPL-55712强100倍^[5,6],但本药对过敏性皮肤病的治疗价值尚未探讨。本实验中,静脉或腹腔注射ONO-1078可抑制抗原引起的皮肤微血管渗漏反应,这一作用有明显的剂量依赖关系,证实本药对过敏性皮肤炎症反应有治疗作用。经不同途径给药,ONO-1078表现不同特点,静脉注射的作用比腹腔给药强(前者的ID₅₀为0.035 mg/kg,后者为0.36 mg/kg),但可直接增高微血管渗漏性,还可引起短暂的血压降低;而腹腔注射则无这些直接作用。说明本药静脉给药有微血管刺激性以及降压作用,因此,血管外途径给药较为安全。

参 考 文 献

- 1 王玉英,李世荫,王晶,等.牛脾转移因子及白三烯C₄与异位皮炎.中华皮肤科杂志,1994,27(1):13
- 2 Tallarida RJ, Murray RB. Manual of Pharmacologic Calculations. New York: Springer-Verlag, 1981. 14—19.
- 3 魏尔清,徐文静,唐法娣,等.4-氧-8-[对-(4-苯丁氧基)苯甲酰氨基]-2-(5-四唑基)-4H-1-苯并吡喃抑制抗原诱导的豚鼠气道收缩及微血管渗漏的作用.中国药理学和毒理学杂志,1994,8(2):102
- 4 Rinkema LE, Bemis KG, Fleisch JH. Production and antagonism of cutaneous vascular permeability in the guinea pig in response to histamine, leukotrienes, and A23187. J Pharmacol Exp Ther, 1984, 230(3):550
- 5 Obata T, Katsube N, Miyamoto T, et al. New antagonists of leukotrienes: ONO-RS-411 and ONO-RS-347. Adv Prostaglandin Thromboxane Leukotriene Res, 1985, 15:229
- 6 Nakai H, Konno M, Kosuge S, et al. New potent antagonists of leukotrienes C₄ and D₄. 1. synthesis and structure-activity relationships. J Med Chem, 1988, 31:84

收稿日期:1994-09-05

Inhibition of Antigen-induced Skin Microvascular Leakage in Guinea

Pigs by ONO-1078, a Leukotriene Antagonist

Wei Erqin, Wang Yaochen, Xin Xiaohua, Bian Rulian

(Department of Pharmacology, Zhejiang Medical University, Hangzhou 310006)

Abstract ONO-1078, a leukotriene antagonist, could significantly inhibited antigen-induced extravasation of Evans blue in auricle skin in chlorpheniramine-pretreated actively sensitized guinea pigs, with ID₅₀ values of 0.035 mg/kg for intravenous administration and 0.36 mg/kg for intraperitoneal injection. The result suggested the involvement of leukotrienes and the therapeutic implication of ONO-1078 in skin anaphylactic response. It was also found that ONO-1078 in larger intravenous doses could directly elicit skin microvascular leakage and a transient hypotension, and it had no effects while injected intraperitoneally.

Key words ONO-1078 { 4-oxo-8-[p-(phenylbutyloxy)benzoylamino]-2-(5-tetrazol)-4H-1-