

药物对抗原诱导的气道阻力 增高和微血管渗漏的作用¹

魏尔清 孙树华² (浙江医科大学药理学教研室, 杭州 310031)

摘要 在致敏豚鼠, 白三烯拮抗剂ONO-1078抑制抗原诱导的气道(支气管和肺)微血管渗漏和气道阻力增高, 甲吡酮可以增强抗原诱导的两种反应, 氢化可的松可抑制抗原的反应和甲吡酮的增强作用。在上述反应中, 气道的微血管渗漏和气道阻力增高之间有显著的相关关系。结果说明这些药物对气道的作用, 与改变气道阻力和微血管渗漏性都有关。

关键词 ONO-1078 甲吡酮 氢化可的松 微血管渗漏性 气道阻力

近年来认识到, 气道微血管渗漏造成血浆外渗、气道粘膜和粘膜下水肿、气道内渗出液增加, 从而缩小气道口径并增强气道收缩反应^[1]。平喘药物的作用也应包括对微血管渗漏的抑制, 但在动物实验中, 评价平喘药疗效的指标主要还仅是气道扩张作用。本实验观察了白三烯拮抗剂ONO-1078^[2,3]、内源性糖皮质激素合成抑制剂甲吡酮^[4]和氢化可的松对气道微血管渗漏的作用, 并与其气道扩张作用作了比较。

1 材料和方法

1.1 药品

ONO-1078(4-氧-8-[对-(4-苯丁氧基)苯]甲酰胺

氨基]-2-(5-四唑基)-4H-1-苯并吡喃, 日本小野制药株式会社赠送); 卵白蛋白(Grade V)、依文思蓝、甲吡酮和氢化可的松(美国Sigma公司); 扑尔敏(上海延安制药厂); 其他药物均为市售分析纯品。

1.2 方法

Hartley豚鼠270—450 g, 雌雄兼用, 由浙江医科大学实验动物中心提供。卵白蛋白(OA)2 mg和氢氧化铝100 mg溶于0.5%CMC/生理盐水2 ml中, 腹腔注射诱导致敏, 4 wk后实验。腹腔注射戊巴比妥钠30 mg/kg麻醉动物后, 右侧颈静脉插管供给药用。经气管插管以动物人工呼吸机(DH-

1. 本文得到浙江省自然科学基金(No 391033)和浙江省卫生厅1992年度科研基金资助。

2. 杭州市药品检验所。

140, 浙江医科大学医疗仪器厂)作通气(潮气量 5 ml, 80次/min), 插管的侧支联接压力转换器(MPX 10DP, 美国 Motorola 公司)记录气道内压, 作为气道阻力程度的指标。微血管渗漏的指标, 采用静脉注射依文思蓝, 让其与血浆蛋白结合, 根据其血管外渗出量, 判断渗漏程度。

动物依次静脉注射下列药物: 扑尔敏 1 mg/kg (阻断组胺释放引起的致死性反应); 2 min 后注射 ONO-1078 0.03—0.3mg/kg(对照组注射溶媒5%乙醇-生理盐水 1 ml/kg); 10 min 后注射依文思蓝 30 mg/kg; 间隔 2 分钟再注射 OA 5 mg/kg。另一组动物, 在注射 OA 前 1h 腹腔注射甲吡酮 0.15 g/kg 和/或氢化可的松(HC), 不用 ONO-1078, 其他药物同上。

注射 OA 10 min 后切断颈动脉, 从颈静脉注射生理盐水50 ml, 冲洗血液, 去除残留的染料。然后分离出支气管主干和右下肺叶、称重, 剪碎,

表 1 ONO—1078(ONO)对抗原(OA)诱导的气道内压和微血管渗漏的抑制作用

剂 量 (mg/kg)	n	气道内压		依文思蓝渗出(μg/g组织)	
		kPa	增加%	支 气 管	肺
对照	8	1.2±0.5	-7±20	30.7±11.5	15.7±5.7
ONO	4	1.0±0.3	15±23	26.3±10.6	14.5±6.2
ONO	7	1.4±0.8	3±8	60.4±14.7***	19.4±5.9
OA	12	2.5±0.9**	167±107**	79.9±18.2***	32.9±9.7***
OA+ONO	5	2.0±0.5	126±61***	42.8±20.0**	14.2±6.6**
OA+ONO	11	1.3±0.3**	11±20***	59.2±22.1**	18.8±5.3***

***P<0.01, ***P<0.001, 与对照比较; #P<0.01, ###P<0.001, 与OA比较; 增加%; 为抗原攻击前基础值的百分比, 下同

2.2 甲吡酮和氢化可的松的作用

腹腔注射甲吡酮对豚鼠气道内压无明显影响, 但本身能增加依文思蓝渗出, 本品明显增强抗原诱导的气道阻力增高和渗出反应。氢化可的松本身对气道内压和染料渗出无明显作用, 但能抑制抗原诱导的气道阻力增高和渗出反应, 并抑制甲吡酮的增强作用(表 2)。

2.3 抗原诱导的气道微血管渗漏与气道内压的相互关系

用不同药物处理, 抗原攻击后气道微血管渗漏与气道内压都有密切的相关关系(表 3), ONO-1078和氢化可的松抑制气道阻力上升和微血管渗漏, 而甲吡酮则增强这两种反应。支气管微血管渗

漏入 5 ml 丙酮-生理盐水混合液(7:3)中。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, 并以依文思蓝标准曲线定量计算染料渗出量。

1.3 统计处理

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。

2 结 果

2.1 ONO-1078的作用

静脉注射 ONO-1078(0.03, 0.3 mg/kg)不影响气道内压, 但可剂量依赖性抑制抗原诱导的气道阻力增高。大剂量 ONO-1078(0.3 mg/kg)可显著增高支气管依文思蓝渗出, 小剂量无此作用, 对肺组织也无作用。ONO-1078显著抑制抗原诱导的气道微血管渗漏; 但由于大剂量本身的直接作用, 因此对支气管的抑制作用不及对肺组织的抑制作用明显(表 1)。

漏可被大剂量ONO-1078本身所增高, 因而与该药抑制气道阻力增高作用的相关性不明显。

3 讨 论

气道微血管渗漏主要发生于支气管血管的毛细血管后小静脉, 可引起气道粘膜肿胀, 是平滑肌收缩引起的气道狭窄的增强因子^[1]。观察药物对气道微血管渗漏的作用, 可以更全面地阐明呼吸系统药物作用特点和机理。用依文思蓝作指示剂观察微血管渗漏反应是一种简便易行的实验指标, 可以与气道阻力同时研究^[5], 值得在呼吸药理中采用。

本实验观察了三类对气道有不同作用的药物。ONO-1078是新的选择性白三烯(LTC₄、LTD₄、LTE₄)拮抗剂^[2], 有较强的对抗气道痉挛的作用^[3],

表2 甲吡酮(M)和氢化可的松(HC)对抗原(OA)诱导的气道内压和微血管渗漏的作用

	剂 量 (mg/kg)	n	气道内压		依文思蓝渗出($\mu\text{g/g}$ 组织)	
			kPa	增加%	支 气 管	肺
对照	—	7	1.7 ± 0.6	-2 ± 5	30 ± 13	16 ± 6
M	150	6	1.3 ± 0.5	-3 ± 16	$57 \pm 18^{**}$	$37 \pm 13^{**}$
HC	20	6	1.5 ± 0.4	-8 ± 16	25 ± 20	16 ± 12
HC+M		6	1.6 ± 0.5	2 ± 9	39 ± 9	20 ± 11
OA	5	9	$2.5 \pm 0.5^{**}$	$72 \pm 35^{***}$	$63 \pm 14^{**}$	$47 \pm 22^{**}$
OA+M		11	$3.1 \pm 0.8^{***}$	$183 \pm 73^{*****}$	79 ± 45	$76 \pm 34^{****}$
OA+HC		7	1.5 ± 0.5	$5 \pm 25^{**}$	$39 \pm 18^{**}$	$27 \pm 7^{**}$
OA+HC+M		7	1.7 ± 0.5	$15 \pm 16^{**}$	$40 \pm 17^{**}$	$20 \pm 8^{**}$

** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, 与对照比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$, ### $P < 0.001$, 与OA比较

表3 抗原诱导的气道微血管渗漏与气道内压(增加%)的相互关系

组 别		n	相关系数(r)	P 值
ONO-1078	支气管微血管渗漏/气道内压	38	0.223	> 0.05
	肺微血管渗漏/气道内压	38	0.664	< 0.01
甲 吡 酮	支气管微血管渗漏/气道内压	20	0.678	< 0.01
	肺微血管渗漏/气道内压	20	0.707	< 0.01
氢化可的松	支气管微血管渗漏/气道内压	16	0.611	< 0.01
	肺微血管渗漏/气道内压	16	0.682	< 0.01

本实验表明该药对抗原攻击造成的微血管渗漏和气道阻力增高均有抑制作用;糖皮质激素合成抑制药甲吡酮显著增强抗原诱导的这两种反应;外源性糖皮质激素氢化可的松对抗原攻击的保护作用,以及抑制甲吡酮对抗原的增敏作用,也表现在抑制气道阻力增高和降低微血管渗漏两方面。

ONO-1078、糖皮质激素和甲吡酮处理后,抗原诱导的气道微血管渗漏与气道阻力间都有较好的相关性,提示气道微血管渗漏性与气道阻力有某种内在因果关系,至少是并存的两种表现;药物抗哮喘或增强哮喘的作用,不仅与改变气道阻力有关,也与改变微血管渗漏性相关。与气道阻力增高反应相比,微血管渗漏更容易发生,静脉注射大剂量ONO-1078可增加支气管微血管渗漏,但腹腔注射无这种反应。甲吡酮本身也增高气道微血管渗漏,这与抑制皮质醇合成有关(待发表资料)。据我们观察,甲吡酮增强哮喘作用与血浆皮质醇浓度降低直接相关,而其本身对离体支气管-肺标本无直接的微血管渗漏与平滑肌收缩作用(待发表资料)。甲吡酮为内源性糖皮质激素对哮喘反应调控的研究提供了实验模型,但其作用特点及机制有待进一步研究。

参 考 文 献

- 1 魏尔清. 支气管血管系统与哮喘. 生理科学进展, 1993, 24(3): 275
- 2 Nakai H, Konno M, Kosuge S, et al. New potent antagonists of leukotrienes C_4 and D_4 . 1. synthesis and structure-activity relationships. J Med Chem, 1988, 31:84
- 3 Yamaguchi T, Kohroggi H, Honda I, et al. A novel leukotriene antagonist, ONO-1078, inhibits and reverses human bronchial contraction induced by leukotrienes C_4 and D_4 and antigen in vitro. Am Rev Respir Dis, 1992, 145:923
- 4 Werner R. Effect of metopirone-ditartrate on thermogenesis in the guinea-pig. Comp Biochem Physiol, 1988, 90C(2):445
- 5 Hui KP, Lotvall JO, Chung KF, et al. Attenuation of inhaled allergen-induced airway microvascular leakage and airflow obstruction in guinea pigs by a 5-lipoxygenase inhibitor (A-63182). Am Rev Respir Dis, 1991, 143:1015

收稿日期: 1994-05-25

Effects of Drugs on Antigen-induced Bronchoconstrictor and Airway
Microvascular Leakage in Sensitized Guinea Pigs

Wei Erqin Sun Shuhua

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

Abstract In actively sensitized guinea pigs, ONO-1078, a potent specific antagonist for leukotrienes, inhibited the antigen-induced microvascular leakage in the bronchi, lungs and bronchoconstrictor response. Metyrapone potentiated these responses, while hydrocortisone inhibited both the responses to antigen and the potentiating effect of metyrapone. There were significant correlations between antigen-induced airway microvascular leakage and bronchoconstriction in these groups. The results suggest that airway microvascular leakage is involved in the effects of these drugs on the airways.

Key words ONO-1078 Metyrapone Hydrocortisone Microvascular leakage Bronchoconstriction

(on page 9)