

哌啶啉对豚鼠气道神经功能的影响¹

方理本 翁莉霞² (浙江医科大学药理教研室, 杭州 310006)

摘要 渐增浓度的哌啶啉($0.01 \sim 1.0 \mu\text{mol/L}$)抑制电场刺激引起的豚鼠离体支气管内的胆碱能神经和感觉神经C纤维的兴奋作用,该作用可被纳洛酮阻断。哌啶啉不抑制卡巴可引起的支气管平滑肌收缩,也不抑制电场刺激引起的离体气管的松弛作用。说明哌啶啉通过 μ 阿片受体介导,具有抑制豚鼠气道内的兴奋性神经末梢的功能。

关键词 哌啶啉 纳洛酮 胆碱能神经 感觉神经 气道 电场刺激

电场透壁刺激(EFS)引起豚鼠离体气管、支气管神经末梢释放递质,进而引起平滑肌收缩或松弛。EFS引发的兴奋性反应呈现二个时相: I期——快速而短暂的收缩,由胆碱能神经末梢释放乙酰胆碱引起; II期——缓慢而持久的收缩,由感觉神经C纤维在末梢端释放神经肽所致。EFS引起的气管平滑肌的松弛反应则由非肾上腺素能神经和肾上腺素能神经末梢兴奋释放递质所致。这些神经的功能都和呼吸道高反应性密切相关^(1~5)。国外的研究报道:阿片类药物抑制感觉神经末梢释放神经肽而抑制气道平滑肌的收缩和小血管的扩张、渗漏^(6~9)。本文采用电场透壁刺激法,研究镇痛药哌啶啉⁽¹⁰⁾—— μ 阿片受体激动剂在较低浓度时对气管、支气管中的几类神经末梢功能的影响,以便进一步了解这类药物在呼吸系统中的作用原理。

1 材料与方法

1.1 Hartley豚鼠,雌雄不拘($n=15, 305 \pm 31 \text{ g}$),浙江医科大学实验动物中心提供。豚鼠被击昏后股动脉放血,取其气管和肺,在克-亨氏溶液中小心分离气管和肺门支气管。支气管剪成螺旋条标本,胸内气管横切成3~4 mm宽的环,再在软骨环正中切开成为气管片标本。支气管和气管标本分别悬挂在平行的铂金电极中间,并置于充满克-亨氏溶液的器官浴槽内,连续充氧,调节静止张力0.5 g, 37°C恒温,稳定1 h以上,其间更换克-亨氏溶液

3次以上,充分稳定后进行电场透壁刺激。

1.2 电场刺激参数:电压48 V,波宽0.8 ms,频率15 Hz,刺激串长15 S(生理实验多用仪JJC-2型)。EFS引起的平滑肌张力变化通过拉力换能器(YHN)和台式自动平衡记录仪(XWJ-264)记录($\bar{x} \pm s \text{ mg}$)。数据用配对小样本t检验法行显著性测验, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

1.3.1 为了排除哌啶啉可能直接抑制支气管平滑肌的收缩作用,观察哌啶啉 $1 \mu\text{mol/L}$ 对卡巴可 $1 \mu\text{mol/L}$ 引起的收缩作用的影响。

1.3.2 观察渐增浓度的哌啶啉($0.01 \sim 1.0 \mu\text{mol/L}$)对EFS引起的支气管平滑肌收缩的抑制作用。

1.3.3 为了充分观察EFS引起的气管平滑肌的松弛性反应,先用辣椒素($1 \mu\text{mol/L}$)处理气管片20 min,以破坏感觉神经C纤维,再经阿托品($1 \mu\text{mol/L}$)阻断胆碱能神经的兴奋反应后,观察哌啶啉($1 \mu\text{mol/L}$)对气管肾上腺素能和非肾上腺素能神经兴奋引起的气管平滑肌松弛反应的影响。

1.4 辣椒素(Cap)、纳洛酮(Nal)、卡巴可(Car)购自美国Sigma Co.,盐酸哌啶啉(Peth)由沈阳第一制药厂生产(870405)。

2 结果

2.1 低浓度的Peth对EFS引起的胆碱能神经兴奋和感觉神经C纤维兴奋所致的支气管平滑肌的收缩(Phase I、Phase II)均有明显的抑制作用(见

1 浙江省自然科学基金资助项目

2 浙江医科大学医学系七年制硕士生

表1 哌啶抑制豚鼠离体支气管的EFS引起的I期和II期的收缩反应。

哌啶($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)		收缩张力/mg			
		0	0.01	0.1	1.0
I 期	(n=10)	76±37	66±31	58±31*	46±33**
II 期	(n=10)	45±16	40±17*	26±20**	27±11**

* $P<0.05$, ** $P<0.01$, 和对照组比较。

表1)。

2.2 纳洛酮 $10\mu\text{mol/L}$ 部分或全部逆转Peth $\mu\text{mol/L}$ 对EFS引起的支气管的I、II期收缩反应的抑制作用(图1)。

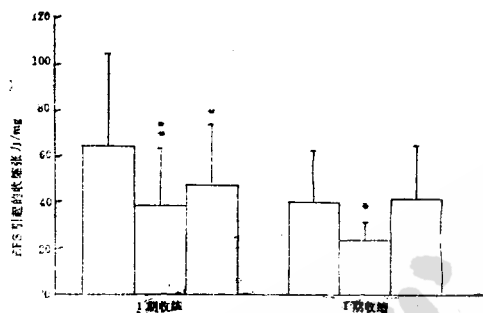


图1 纳洛酮($10\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)反转哌啶($1\mu\text{mol/L}$)对豚鼠支气管的I、II期收缩的抑制作用。第1、2、3直方图分别是:对照组,哌啶组,纳洛酮组(各组 $n=7$)。和对照组比较: * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。

2.3 Peth $1\mu\text{mol/L}$ 无明显抑制Car $1\mu\text{mol/L}$ 引起的支气管平滑肌收缩的作用。Peth处理前后的Car引起的收缩张力分别是 $195.0\pm88.9\text{mg}$ 和 $179.8\pm81.9\text{mg}$ ($n=8$, $P>0.05$)。

2.4 Peth不抑制豚鼠离体气管平滑肌的松弛反应(图2)。由EFS引起的气管平滑肌的松弛张力,在Peth前是 $-181.8\pm87.0\text{mg}$,用Peth $3\mu\text{mol/L}$ 处理后为 $-214.1\pm119.4\text{mg}$ 。

3 讨论

结果显示,低浓度Peth没有直接抑制卡巴可引起的支气管平滑肌的收缩作用,但能明显地抑制EFS引起的胆碱能神经和感觉神经C纤维末梢兴奋所致的支气管平滑肌收缩作用,而且这种抑制作用能被阿片受体拮抗剂纳洛酮逆转,因为Peth主要是 μ 阿片受体的激动剂⁽¹⁰⁾,说明 $0.01\sim1.0\mu\text{mol/L}$ Peth的上述抑制作用是通过胆碱能神经和感觉神经C纤维末梢上的 μ 阿片受体介导的。

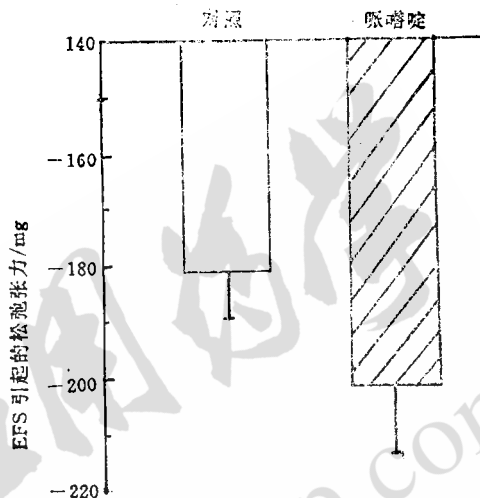


图2 豚鼠气管经阿托品和辣椒素处理后(各 $1\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$),哌啶 $3\mu\text{mol/L}$ 不抑制EFS引起的松弛反应($n=4$, $P>0.05$)。

此外,较高浓度的Peth($3\mu\text{mol/L}$)不抑制豚鼠气管的肾上腺素能和非肾上腺素能神经末梢兴奋所致的气管平滑肌的松弛反应,说明较低浓度的Peth较专一地抑制气道内兴奋性神经功能而不抑制抑制性的神经功能,这种作用或许有益于呼吸道高敏性疾病的治疗。

Reference

- 1 Barnes PJ. Asthma as an axon reflex. *Lancet* 1986; 1: 242-245.
- 2 Fang L-B. et al. Mediator difference in contractions between trachea and bronchus of guinea pig induced by stimulation of C fibers in vitro. *Acta Pharmacol Sin* 1994; 15(5): 436-438.
- 3 方理本,等. C类神经末梢兴奋引起豚鼠离体气道收缩的作用. *浙江医科大学学报* 1993; 22(5): 193-195.
- 4 Lundbeg JM. et al. Effects and distribution of capsaicin-sensitive SP neurons

- with special reference to the trachea and lungs. *Acta Physiol Scand* 1983, 119: 243—252.
- 5 Andersson RGG. et. al. The excitatory non-cholinergic non-adrenergic nervous system of the guinea-pig airways. *Eur J Respir Dis* 1983, 64:141—157.
- 6 Belves MG. et al. Modulation of cholinergic neurotransmission in guinea-pig airways by opioids. *Br J Pharmacol* 1990, 100: 131—137.
- 7 Bartho L. et al. Peripheral effects of opioid drugs on capsaicin-sensitive neurons of guinea-pig bronchus and rabbit ear. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1987, 336:316—320.
- 8 Frossarol N. et al. μ -opioid receptors modulate non-cholinergic constrictor nerves in guinea-pig airway. *Eur J Pharmacol* 1987, 141: 519—522.
- 9 Ray NT et al. Morphine but not sodium cromoglycate, modulates the release of SP from capsaicin-sensitive neurones in the rat trachea in vitro. *Br J Pharmacol* 1991, 102:797—800.
- 10 Gilman AG. et al. *Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8th ed, Pergamon press, 1990, P504.

收稿日期: 1994-07-21

Effects of Pethidine on the Neurous Functions of Guinea-pig Airway in vitro

Fang Li-ben, Weng Li-xia

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

Abstract Pretreatment with pethidine ($0.01-1.0 \mu\text{mol/L}$) inhibited EFS-induced phase I and Phase II contractions of guinea pig bronchi ($n=10$) in vitro. The inhibition of pethidine was reversed by naloxone ($10 \mu\text{mol/L}$) ($n=7$, $P, 0.05$), whereas the contraction induced by carbachol ($1 \mu\text{mol/L}$) had no inhibition on relaxed response [of tracheae that was EFS-induced ($n=4$, $P>0.05$)]. The results suggested that Pethidine inhibit activation of cholinegic and caps-aicin sensory nerves of guinea pig airway only via μ -opioidreceptor.

Key words Pethidine Naloxone

(on page 6)