

白细胞三烯拮抗剂 ONO-1078 对豚鼠迷走神经电刺激引起 气道痉挛及微血管渗漏作用*

魏尔清 王瑶尘 陈丽萍 唐法娣 卞如濂

(浙江医科大学药理学教研室, 杭州 310006)

提要 阿托品预先处理的豚鼠, 电刺激迷走神经(10 Hz, 5 ms, 2 V 或 10 V, 90 s)引起气道阻力增高, 气管、支气管和肺内气道的依文思蓝渗出量增加, 并随刺激强度加大而增强。白细胞三烯拮抗剂 ONO-1078(0.03, 0.1 mg · kg⁻¹, iv)对气道阻力的增高无明显影响; 但显著抑制微血管渗漏, 在刺激强度低(2 V)时更明显。结果提示白细胞三烯类参与神经原性炎症时的气道微血管渗漏反应。

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(ONO-1078); 白细胞三烯; 迷走神经电刺激; 微血管通透性

感觉神经(C 纤维)受刺激后, 可通过轴突反应, 引起周围感觉神经末梢释放神经肽类, 如 P 物质(SP)、神经激肽 A, B(NKA, NKB)、降钙素基因相关肽(CGRP)等, 诱发平滑肌收缩、血管扩张、微血管通透性增高、白细胞趋化等炎症变化, 即神经原性炎症(neurogenic inflammation), 这一炎症改变也参与哮喘的发病过程^(1,2)。此外, 白细胞三烯类(leukotrienes, LTs)是哮喘发病中的主要炎症介质, 有很强的气道平滑肌收缩、微血管通透性增高等作用⁽³⁾。神经原性炎症中除了释放的神经肽, LTs 是否也参与其发病过程? 为阐明这一问题, 本文应用 LTC₄, D₄ 和 E₄ 的选择性拮抗剂 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(ONO-1078)^(4,5), 在我们建立的神经原性炎症模型⁽⁶⁾上, 观察了电刺激迷走神经(ESV)诱导的气道痉挛和微血管渗漏与 LTs 的关系。

材 料 和 方 法

Hartley 豚鼠(雌雄各半, 345 ± s 56 g, 浙江医科大学实验动物中心提供)以戊巴比妥钠(30 mg · kg⁻¹, ip)麻醉后, 分离并切断颈部两侧迷走神经, 在外周端放置刺激电极。并作气管插管, 以动物人工呼吸机(DH-140, 浙江医科大学医学仪器实验厂生产)作人工呼吸(频率: 80 次/min, 潮气量: 5 ml), 气管导管以 T 型管连接, 侧管接于压力传感器(MDX 10DP, 美国 Motorola 公司产品), 测定气道内压(IPP)变化。

动物用阿托品(1 mg · kg⁻¹, ip)预先处理, 10 min 后, 静脉内分别给予依文思蓝(30 mg · kg⁻¹)和 ONO-1078(0, 0.03, 0.1 mg · kg⁻¹), 2 min 后电刺激两侧迷走神经(10 Hz, 5 ms, 2 V 或 10 V, 90 s)。刺激后 5 min, 切断颈动脉, 并在 1.5 min 内 iv 50 ml 生理盐水, 驱除血管

本文于 1993 年 11 月 22 日收到。

* 浙江省自然科学基金项目, No. 391033

内的依文思蓝,然后分离气管、主支气管、肺内气道(IPA)中心部分和外周部分,按报道的方法提取和测定组织中依文思蓝含量⁽⁶⁾。

结果以 *t* 检验、方差分析或 Mann-Whitney U 检验作统计学分析。ONO-1078 由日本小野制药株式会社赠送,依文思蓝为美国 Sigma 公司产品,硫酸阿托品注射液为杭州民生药厂产品。

结 果

各组气道内压(IPP)基础值的平均数在 1.14~1.67 kPa,各组间无显著差异,ONO-1078 对 IPP 基础值无明显影响。电刺激迷走神经(ESV)可引起 IPP 增高,在低强度(2 V)时,刺激后 IPP 基本恢复正常;而较高强度(10 V)刺激后,IPP 仍持续增高;ONO-1078 对 IPP 的增高无明显抑制作用(图 1)。

ESV 显著增加气管、主支气管、肺内气道(IPA)中心部分和外周部分的依文思蓝渗出量,在气管和主支气管的作用更为明显。ONO-1078 对刺激强度为 2 V ESV 引起的反应均有抑制作用,但在气管和主支气管不能完全抑制。对 10 V 的刺激,较大剂量(0.1 mg·kg⁻¹)时才部分抑制气管和主支气管的渗出反应,在 IPA 则作用不明显(图 2)。

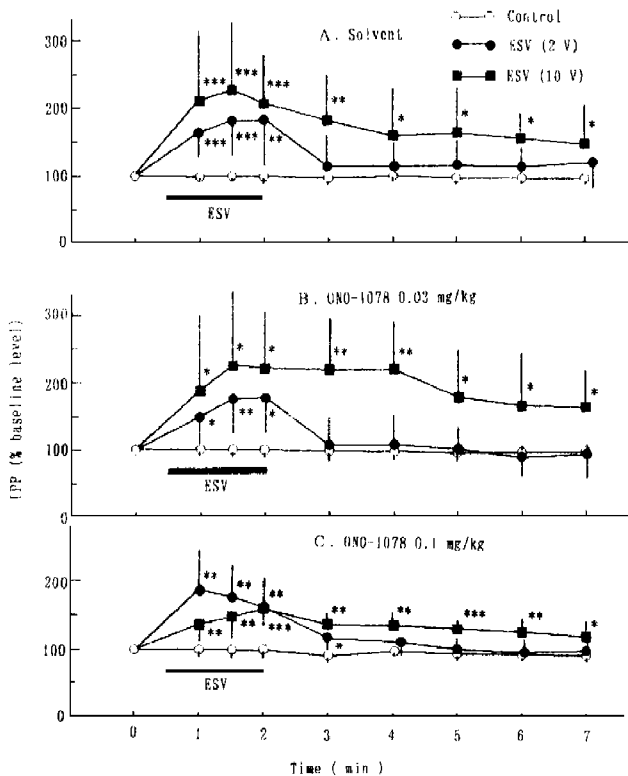
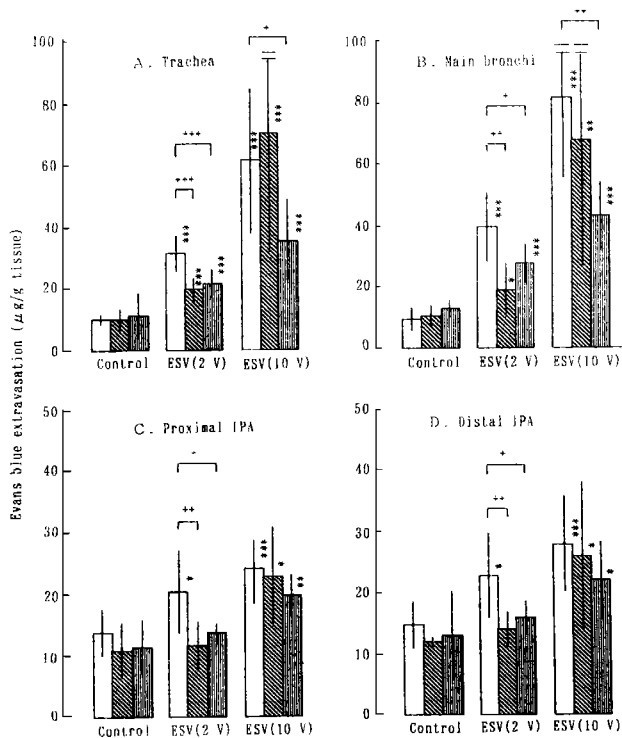


Fig 1 Effect of ONO-1078 on ESV-induced increase of intrapulmonary pressure(IPP) in atropine-pretreated guinea pigs. $\bar{x} \pm s$, $n=5 \sim 11$, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ vs baseline level.



□ Solvent; ▨ ONO-1078 0.03 mg.kg⁻¹; ▩ ONO-1078 0.1 mg.kg⁻¹

Fig 2 Effect of ONO-1078 on ESV-induced increase of Evans blue extravasation in trachea (A), main bronchi(B), peripheral(C) and distal intrapulmonary airways(D) of atropine-pretreated guinea pigs. $\bar{x} \pm s$, $n = 5 \sim 11$, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ vs solvent control; + $P < 0.05$, ++ $P < 0.01$, +++ $P < 0.001$ vs related group.

讨 论

ESV 引起呼吸道神经末梢释放乙酰胆碱和神经肽类,前者的作用可被阿托品阻断,后者可被 SP 拮抗剂或辣椒素破坏 C 纤维而阻止^(7~9)。本实验以阿托品预先处理动物,ESV 诱导的气道痉挛和微血管渗漏反映了神经肽类引起的呼吸道神经原性炎症反应,这种反应随刺激强度加大而增强。ONO-1078 是 LTC₄, D₄ 和 E₄ 的选择性拮抗剂,对 LTB₄ 和其他炎症介质无作用(小野制药株式会社资料),对 LTC₄, D₄ 或抗原引起的气道痉挛和微血管渗漏有较强的抑制作用,其作用强度比典型的 LT 拮抗剂 FPL-55712 强 100 倍以上,对哮喘治疗有实用价值,也是有效的研究工具药^(4,5,10)。本实验中,ONO-1078 并不能抑制 ESV 引起的气道痉挛,提示 LTs 对此反应不起主要作用。另一方面,ESV 诱导的微血管渗漏被 ONO-1078 抑制,在低强度刺激更明显,说明神经原性炎症引起的微血管通透性增高可能与 LTs 释放有一定的关系。虽然两者间具体的因果关系有待进一步探讨,但 LTs 除了本身有很强的作用外,还参与血小板激活因子、血栓素、C 纤维引起的气道或肺血管反应^(11~13),因此 LTs 也有可能是神经肽微血管通透性增高反应的一种中间介质。

哮喘是一种炎症性病变,伴有气道粘膜损伤脱落,使感觉神经末梢暴露而引起神经原性炎

症,诱发或加重气道平滑肌痉挛、粘液分泌亢进以及微血管渗漏引起的血浆外渗、管壁肿胀^(1,2)。微血管渗漏反应是形成气道狭窄的重要原因,阻断这一病理过程是哮喘治疗环节之一⁽¹⁴⁾。本实验为这方面的进一步研究提供了有效的方法。

参 考 文 献

- 1 Barnes PJ, et al. Neuropeptides in the respiratory tract. *Am Rev Respir Dis* 1991;144: 1391.
- 2 Kowalski ML, et al. Neurogenic inflammation in the airways. 1. Neurogenic stimulation induces plasma protein extravasation into the rat airway lumen. *Ibid* 1989;140: 101.
- 3 Drazen J. Leukotrienes in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88: 303.
- 4 Obata T, et al. New antagonists of leukotrienes; ONO-RS-411 and ONO-RS-3478. *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukotriene Res* 1985;15: 229.
- 5 Nakai H, et al. New potent antagonists of leukotrienes C₄ and D₄. 1. Synthesis and structure-activity relationships. *J Med Chem* 1988;31: 84.
- 6 Wei EQ and Bian RL. Vascular permeability increased by histamine aerosol, capsaicin, and electric stimulation of vagus nerves in guinea pigs. *Acta Pharmacol Sin* 1992;13: 312.
- 7 Lei YH, et al. Inhibition of neurogenic plasma exudation in guinea pig airways by CP-96, 345, a new non-peptide NK1 receptor antagonist. *Br J Pharmacol* 1992;105: 261.
- 8 Lundberg JM, et al. A substance P antagonist inhibits vagally induced increase in vascular permeability and bronchial smooth muscle contraction in the guinea pig. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983;80: 1120.
- 9 Lundberg JM, et al. Effects and distribution of vagal capsaicin-sensitive substance P neurones with special reference to the trachea and lungs. *Acta Physiol Scand* 1983;119: 243.
- 10 Yamaguchi T, et al. A novel leukotriene antagonist, ONO-1078, inhibits and reverses human bronchial contraction induced by leukotrienes C₄ and D₄ and antigen *in vitro*. *Am Rev Respir Dis* 1992;145: 923.
- 11 Kidney JC, et al. Inhibition of platelet-activating factor-induced bronchoconstriction by the leukotriene D₄ receptor antagonist ICI 204,219. *Ibid* 1993;147: 215.
- 12 Socier SJ, et al. Leukotriene antagonists attenuate thromboxane inducible pulmonary hypertension. *Pediatr Res* 1989;26: 83.
- 13 Ellis JL, et al. Leukotriene involvement in the sensory C fiber response of guinea pig airways. *Am Rev Respir Dis* 1990;141: A661.
- 14 魏尔清. 支气管血管系统与哮喘. 生理科学进展 1993;24: 275.

EFFECT OF A LEUKOTRIENE ANTAGONIST, ONO-1078, ON ELECTRIC STIMULATION OF VAGUS (ESV)-INDUCED BRONCHOCONSTRICTION AND MICROVASCULAR LEAKAGE IN GUINEA PIGS

EQ Wei, YC Wang, LP Chen, FD Tang and RL Bian

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

ABSTRACT In atropine-pretreated guinea pigs, electric stimulation of vagus (ESV, 10 Hz, 5 ms, 2 V or 10 V, for 90 s) increased intrapulmonary pressure (IPP), and Evans blue extravasation in trachea, main bronchi, peripheral and distal intrapulmonary airways in a voltage-dependent manner. ONO-1078, a novel leukotriene antagonist, (0.03 and 0.1 mg · kg⁻¹, iv) showed no remarkable inhibiting effect on ESV-induced increase of IPP. However, the agent significantly inhibited ESV-induced increase of Evans blue extravasation in the airways, especially in lower potency of stimulation (2 V). The results suggest that leukotrienes may be involved in airway microvascular leakage in response to neurogenic inflammation.

Key words 4-Oxo-8-[*p*-(4-phenylbutyloxy) benzoylamino]-2-(tetrazol-5-yl)-4H-1-benzopyran hemihydrate (ONO-1078); Leukotriene; Electric stimulation of vagus; Microvascular permeability