

## 戊脉安抗过敏反应慢反应物质的作用

张洪泉 (新疆医学院药理教研室, 乌鲁木齐 830054)

卞如濂 (浙江医科大学平喘药研究室, 杭州 310027)

**提要** 戊脉安 Ver 能明显抑制变态反应慢反应物质 SRS-A 100 U/ml 引起离体豚鼠气管条或肺条的收缩作用, 也拮抗 SRS-A 引起离体人气管或肺条的收缩和增加肺溢流作用。Ver 对整体豚鼠 SRS-A 性的喘息具有保护作用。Ver 的拮抗作用是与溶液中的  $Ca^{++}$  浓度有关, 高  $Ca^{++}$  时它的拮抗 SRS-A 作用减弱, 低  $Ca^{++}$  时拮抗 SRS-A 作用增强。

**关键词** 戊脉安; 过敏反应慢反应物质; 肺; 气管; 钙

过敏反应慢反应物质(SRS-A)是一种速发型过敏反应的化学介质。在小鼠、大鼠、豚鼠以及人的多数组织可以释放 SRS-A, 其中以肺组织释放最多。它主要作用于呼吸道平滑肌使之收缩, 缓慢而持久<sup>(1)</sup>。鉴于 SRS-A 对呼吸道的特殊作用, 所以筛选 SRS-A 拮抗剂有可能成为一种新类型的平喘药<sup>(2,3)</sup>。在筛选过程中发现戊脉安具有明显的拮抗 SRS-A 作用。这将为我们寻找临床上治疗哮喘病人开辟了一个新的途径。

### 材 料 和 方 法

氯化钙(上海化学试剂厂, AR); 戊脉安(Finland Chemical Co). SRS-A(浙江医科大学平喘药研究室制, 经鉴定品); 豚鼠, 体重

300-400 g, ♀ ♂不拘。

豚鼠和肺癌病人切除的气管及肺条, 按文献<sup>(4)</sup>制作气管条及肺条  $12 \times 2 \times 2$  mm 悬于 10 ml Krebs-Henseleit 液中, 通以 95%  $O_2 + 5\%$   $CO_2$  平衡 1 h 后进行实验。实验标本的药物效应曲线通过拉力换能器至自动记录仪上。

豚鼠肺溢流的观察, 按文献<sup>(5)</sup>通过压力换能器将溢流量记录于自动记录仪上。豚鼠 SRS-A 性喘息的观察, 将豚鼠按体重均匀分组, 分别置 4 L 的玻璃罩内以 400 mmHg 的恒压喷入 SRS-A(2000 U/ml), 每次喷雾 15 s。喷雾停止后观察 6 min 内豚鼠出现喘息性抽搐的潜伏期和发生数; 然后给药, 观察药物的作用。

### 结 果

**对豚鼠离体气管和肺条的作用** 预先加入 Ver 后, 可以明显抑制 SRS-A(100 U/ml)对气管条和肺条的收缩作用, 其抑制作用呈剂量依赖关系(图 1)。Ver 拮抗 SRS-A 的半数抑制剂量在气管上为  $8 \mu\text{g/ml}$ , 在肺条上为  $6.4 \mu\text{g/ml}$ 。拮抗 SRS-A 的作用在肺条上较气管明显 ( $n = 10, p < 0.05$ )。当 Ver 剂量提高至  $15 \mu\text{g/ml}$  时随着 SRS-A 剂量的递增 Ver 的抑制%曲线与单独的 SRS-A 反应曲线不呈平行右移的关系(图 2), 说明 Ver 的拮抗作用可能是一种

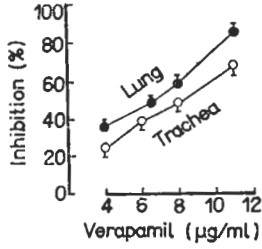


Fig 1. Verapamil antagonized the SRS-A responses in isolated tracheal and lung strips of guinea pigs (n = 10,  $\bar{x} \pm SD$ )

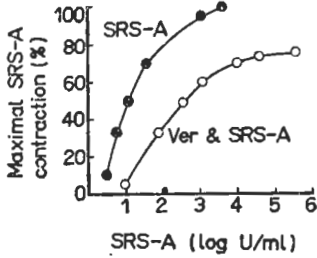


Fig 2. Verapamil 15 µg/ml antagonized the contraction of guinea pig lung strips induced by SRS-A 非竞争性拮抗。

当用有效剂量的 Ver 6.6 µg/ml 与肺条接触 10 min 用不同剂量的 SRS-A 引起肺条收缩, 在不同浓度 Ca<sup>++</sup> 时, Ver 对 SRS-A 引起肺条收缩作用抑制率是不同, 见图 3。发现 Ca<sup>++</sup>0.37 mM 时 Ver 的抑制作用增强 (n = 6, p < 0.01), Ca<sup>++</sup>13.2 mM 时 Ver 的抑制作用减弱 (n = 6, p < 0.02) 与正常 Ca<sup>++</sup>2.2 mM 时 Ver 抑制率有显著差异, 说明 Ver 在豚鼠肺条上拮抗 SRS-A 的作用可被外加的 Ca<sup>++</sup> 所抵消。

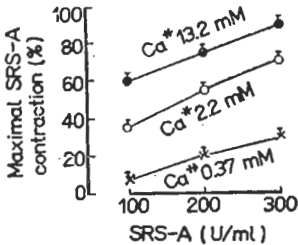


Fig 3. Influence of verapamil on calcium mediated action in isolated lung strips of guinea pigs (n = 6,  $\bar{x} \pm SD$ )

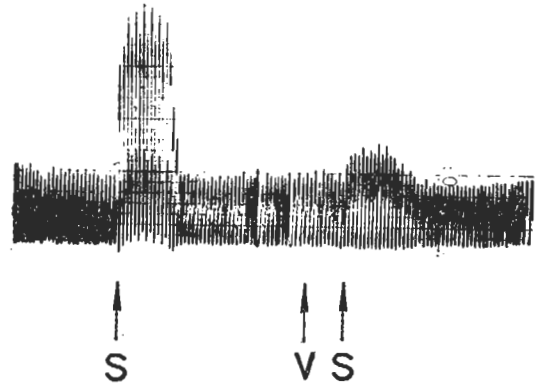


Fig 4. Verapamil (25 mg/kg, V) antagonized SRS-A (4000 U/kg, S) in the respiratory airflow of guinea pigs (n = 6,  $\bar{x} \pm SD$ )

**对人离体支气管条和肺条的作用** SRS-A 100 U/ml 可使人的支气管或肺条明显收缩。Ver 7.0 µg/ml 明显抑制 SRS-A 的收缩作用 (n = 6, p < 0.05)。说明 Ver 在人支气管或肺条上亦能拮抗 SRS-A 的收缩作用。

**对豚鼠肺溢流的作用** 豚鼠 iv SRS-A 4000 U/kg 后, 引起豚鼠肺溢流明显增加 22.2 ± 2.0 cm H<sub>2</sub>O, 预先 iv Ver 25 mg/kg 10 min 后再给上述剂量的 SRS-A 时, 结果肺溢流为 14.4 ± 1.0 cm H<sub>2</sub>O n = 6, p < 0.001 图 4, 说明 Ver 能明显拮抗 SRS-A 增加的肺溢流作用。

**对豚鼠 SRS-A 性喘息的作用** 结果列于表 1。不论气雾吸入, ip 或 iq 预先给予 Ver 对豚鼠的 SRS-A 性喘息均能起到保护作用, 表现引喘潜伏期明显延长, 豚鼠由于喘息所致的抽搐数减少。

### 讨 论

根据文献<sup>(6)</sup>法纯化的 SRS-A 筛选得到具有一定选择性的拮抗剂戊脉安, 是一种 Ca<sup>++</sup> 通道阻滞剂, 具抗心律失常的作用<sup>(7)</sup>。哮喘的发作可能与气道平滑肌细胞内的 Ca<sup>++</sup> 浓度的变化有关<sup>(8)</sup>。能阻止细胞 Ca<sup>++</sup> 内流的药物可能具有预防哮喘发作的作用, 我们的实验证实

Tab 1. Verapamil antagonized the asthmatic attacks induced by slow reacting substance of anaphylaxis. (6 guinea pigs/group) \* $p > 0.05$ , \*\* $p < 0.05$ , \*\*\* $p < 0.01$

Verapamil	Latent period (s)		Attacked animals	
	Before	After	Before	After
Inhale 0.25% 2 min	106.5 ± 2.4	255 ± 73***	6 / 6	2 / 6
ip 25 mg/kg	106 ± 9	200 ± 47**	6 / 6	4 / 6
ig 25 mg/kg	106 ± 11	252 ± 11**	6 / 6	3 / 6

溶液中  $Ca^{++}$  浓度的改变能明显影响 SRS-A 对气管和肺条的收缩, Ver 本身对气道平滑肌的舒缩无影响, 但能显著拮抗 SRS-A 对气道平滑肌的收缩。可能通过以下作用: (1) 阻断细胞外  $Ca^{++}$  向膜内转运, 可能与降低膜的通透性有关<sup>(9)</sup>; (2) 阻断 SRS-A 作用于 SRS-A 受体<sup>(10)</sup>, 使受体不能激活  $Ca^{++}$  通道, 使得通道有部分被阻滞, 细胞外  $Ca^{++}$  流入细胞内减少, 从而使平滑肌的张力降低。

#### 参 考 文 献

1 Parker CW, Charles W, Louis M. *J Allergy*

- Clin Immunol* 1979; 63 : 1  
 2 Killf, David M, James N: *Agents Actions* 1981; 11 : 391  
 3 卞如濂、杨秋火、耿宝琴、谢强敏. 中华结核和呼吸系疾病杂志 1981; 4 : 203  
 4 Lulich KM, Noyman PS, Smith AP. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1979; 6 : 625  
 5 邢文镛、周仲达. 中华医学杂志 1977; 57 : 708  
 6 Orange RP, Austen KF. *J Immunol* 1973; 110 : 760  
 7 Mayler MG. *Basic Res Cardiol* 1981; 76 : 1  
 8 Elliott MJ. *J Pharm Sci* 1980; 69 : 243  
 9 Ahmed HP. *Br J Pharmacol* 1983; 80 : 503 p  
 10 Findlay SR. *J Immunol* 1981; 126 : 728

*Acta Pharmacologica Sinica* 1985 Jun; 6 (2) : 110-112

## ANTI-SLOW REACTING SUBSTANCE OF ANAPHYLAXIS EFFECT OF VERAPAMIL

ZHANG Hong-quan

(Dept Pharmacology, Xinjiang Medical College, Wulumuqi 830054)

BIAN Ru-lian

(Lab Anti-asthmatic Drugs, Zhejiang Medical University, Hang-zhou 310027)

**ABSTRACT** Verapamil significantly inhibited the contraction of guinea pig tracheal and lung strips induced by SRS-A 100 U/ml *in vitro*. Verapamil also inhibited the contraction of human bronchial and lung strips induced by SRS-A U/ml *in vitro*. Pretreatment of verapamil 25 mg/kg iv antagonized the augmentation of respiratory airflow induced by SRS-A.

Verapamil alleviated the asthmatic attacks of guinea pig induced by SRS-A. The anti-SRS-A effect of verapamil was reduced, when the extracellular  $Ca^{++}$  level was elevated, and *vice versa*.

**KEY WORDS** verapamil, SRS-A, trachea, lung, calcium