

豚鼠气管平滑肌的血管活性肠肽能神经递质

杨秋火、卞如濂 (浙江医科大学药理学教研室, 杭州 310027)

提要 豚鼠离体气管透壁刺激可引起双相反应。普萘洛尔仅部分阻断其抑制性反应, 提示豚鼠气管上还存在着非肾上腺素能神经抑制性反应(NAIR)。血管活性肠肽拮抗剂(VIP₁₄₋₂₈)可抑制 NAIR 26±21%, 表明VIP可能是豚鼠气管平滑肌NAIR的一种神经递质。豚鼠致敏后, 气管平滑肌的VIP能抑制性反应明显地减弱。

关键词 电刺激; 豚鼠; 神经传递; 血管活性肠肽; 气管

气道平滑肌是由兴奋性胆碱能神经和抑制性肾上腺素能神经支配。气道平滑肌还存在着非肾上腺素能抑制性神经^(1,2), 它的缺乏, 常与气道的高敏性有关^(2,3)。这涉及到哮喘等高敏性疾病的发病机理和治疗问题。非肾上腺素能神经抑制性反应(non-adrenergic inhibitory response, NAIR)的神经递质究竟是什么, 尚不清楚^(1,4), 本文采用豚鼠离体气管透壁刺激(transmural stimulation, TMS)法, 着重探讨血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)作为豚鼠气管平滑肌非肾上腺素能抑制性神经递质的可能; 同时观察致敏豚鼠气管平滑肌神经递质的变化情况。

方法和材料

标本制备及透壁刺激装置 豚鼠体重 $390 \pm SD 39$ g, ♀♂不拘, 放血致死, 取出全部气管置于Krebs-Henseleit液中备用。刺激装置仿文献⁽⁵⁾, 作些改进。溶液改从下端进入管内, 从上端出, 这样溶液流畅, 又无死腔和气泡⁽⁶⁾。

刺激参数 方波刺激 0.2 ms, 刺激电压 40 V, 刺激频率 30 Hz, 每隔 10 min 连续刺激

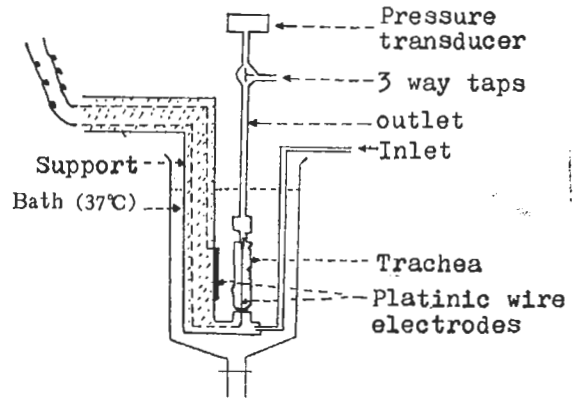


Fig 1. Apparatus to record pressure changes of guinea pig trachea induced by transmural electric stimulation.

10 s。当刺激时, 引起气管平滑肌收缩或舒张, 相应地使气管内压力升高或降低, 通过压力换能器输入记录仪。以引起气管内压力先升高、后有较大下降的双相反应为最适的刺激参数。

豚鼠的致敏 以5%卵白蛋白液, 于每只足蹠sc 0.1 ml, 同时ip 0.4 ml。20 d后供实验用。取已致敏的豚鼠于实验前4 d ip 2×10^{10} 百日咳菌苗以强化致敏。正常不致敏的豚鼠离体气管标本作为对照组。

为了减少每只标本之间的差异, 分析结果时均以每只标本用药前的反应为100%, 分别计算并比较对照组和致敏组用药后TMS反应幅度改变的%, 数值取 $\bar{x} \pm SD$ 。

结 果

离体豚鼠气管按上述刺激参数TMS引起的双相反应可被TTX 0.1 μmol/L所阻断, 而不被C₀ 0.3 μmol/L所减弱(图2), 表明此TMS引起的双相反应属于节后神经源性的。

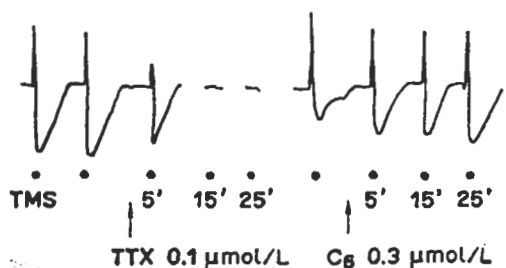


Fig 2. Effects of tetrodotoxin (TTX) and hexamethonium (C_6) on biphasic response after transmural stimulation (TMS) of isolated trachea of guinea pig.

浴槽内加入阿托品 $1 \mu\text{mol/L}$ 30 min 后, TMS 引起双相反应的兴奋性收缩反应几乎完全被阻断 ($n=8$)。加入普萘洛尔 $3 \mu\text{mol/L}$ 后 30 min, TMS 引起的抑制性松弛反应: 对照组被减弱 $41 \pm 13\%$ ($n=8$), 致敏组被减弱 $51 \pm 9\%$ ($n=8$), 两组结果无明显差别, 表明正常豚鼠和致敏豚鼠气管上肾上腺素能神经抑制性反应(AIR)占 TMS 引起的全部抑制性反应的 % 无显著差别。

标本的浴槽中加入阿托品和普萘洛尔接触 30 min 后, 对照组加入 $VIP_{14-28} 10 \mu\text{mol/L}$ 后 30-60 min, NAIR 被减弱 $26 \pm 21\%$, 占全部

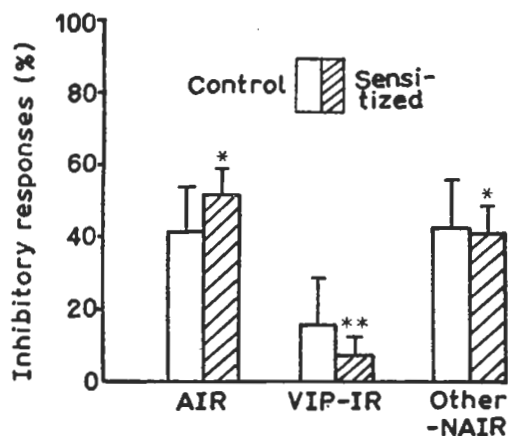


Fig 3. Percentage of adrenergic, VIPergic and other non-adrenergic inhibitory responses in total inhibitory responses respectively, during TMS of isolated trachea of guinea pig. $\bar{x} \pm SD$, * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$. AIR, adrenergic inhibitory response, VIP-IR, VIPergic inhibitory response, Other NAIR: other non-adrenergic inhibitory response.

抑制性反应的 $16 \pm 14\%$ ($n=8$); 而致敏组, 加入 VIP_{14-28} 后, NAIR 被减弱 $15 \pm 11\%$, 占全部抑制性反应的 $7 \pm 5\%$ ($n=9$), 与对照组比较有显著差别 ($p < 0.05$) (图 3)。

讨 论

豚鼠离体气管 TMS 引起先兴奋、后抑制的双相反应, 可被低浓度的钠通道阻滞剂 TTX 所阻断, 而不被神经节阻滞剂 C_6 所减弱, 表明此双相反应不是肌肉源性的, 而是属于节后神经源性的^(1,3,7)。TMS 引起的兴奋性反应可被阿托品阻断, 提示豚鼠气管 TMS 引起的兴奋性反应系胆碱能神经释放递质所致^(7,8); 其抑制性反应可部分地被普萘洛尔阻断, 说明抑制性反应中还存在着 NAIR。这 NAIR 的神经递质是什么? VIP 可能是豚鼠气管 NAIR 的一种递质⁽³⁾。我们也证实了 VIP 对离体豚鼠气管平滑肌有松弛作用, 其 pD_2 为 7.3 ± 0.5 ; 当气管标本预先接触 VIP 拮抗剂 $VIP_{14-28} 10 \mu\text{mol/L}$, VIP 松弛气管平滑肌的作用被对抗, 而异丙肾上腺素松弛气管平滑肌的作用不受影响。VIP₁₄₋₂₈ 系 VIP 分子的片段, VIP₁₄₋₂₈ ($10 \mu\text{mol/L}$) 可明显地抑制 VIP 松弛反应, 但不影响异丙肾上腺素的松弛反应。VIP₁₄₋₂₈ 与 VIP 之间 pA_2 值为 5.9 ⁽⁹⁾, 说明 VIP₁₄₋₂₈ 是目前比较好的 VIP 特异性拮抗剂。本文观察 VIP₁₄₋₂₈ 对 NAIR 的影响, 发现 NAIR 被减弱了, 提示 VIP 可能是豚鼠气管平滑肌的 NAIR 的一种神经递质, 支持了文献(3)的论说。但本实验结果表明 TMS 引起的抑制性反应中, 还存在着相当比例(约 40%) 的其他 NAIR, 而这部分 NAIR 的神经递质又是什么? 其中还可能含有 VIP 递质, 或其他的递质, 有待于进一步探讨。

Chesrown 等指出: 气道高敏性常与其 NAIR 功能的下降有关^(2,3)。我们设想豚鼠致敏后可能引起某些内在神经递质的变化。本实验采用致敏豚鼠的气管标本, 分析其递质的变化。结果表明, 致敏组的标本与对照组比较,

肾上腺素能抑制性反应无明显变化,但是VIP介导的VIP能抑制性反应比对照组却有显著地减弱($P < 0.05$)。提示,哮喘等气道高敏性疾病的病因,可能与气道VIP能抑制性反应的功能下降有关。对气道高敏性有关疾病治疗的研究提供理论依据^(10,11)。

致谢 VIP₁₄₋₂₈ 由李文雄教授提供

参 考 文 献

- 1 Coleman RA, Levy GP. A non-adrenergic inhibitory nervous pathway in guinea pig trachea. *Br J Pharmacol* 1974; 52 : 167
- 2 Chesrown SE, Vanugopalan CS, Glod WM, Drazen JM. *In vivo* demonstration of non-adrenergic inhibitory innervation of the guinea pig trachea. *J Clin Invest* 1980; 65 : 314
- 3 Matsuzaki Y, Hamasaki Y, Said Si. Vasoactive intestinal peptide (VIP), a possible transmitter of non-adrenergic relaxation of guinea pig airways. *Science* 1980; 210 : 1252
- 4 Burnstock G. Autonomic innervation and

- transmission. *Br Med Bull* 1979; 35 : 255
- 5 Farmer JB, Coleman RA. A new preparation of the isolated intact trachea of the guinea pig. *J Pharm Pharmacol* 1970; 22 : 46
- 6 杨秋火、方理本、卞如濂。透壁刺激法。生理科学 1985; 4 : 255
- 7 Carlyle RF. The responses of the guinea pig isolated intact trachea to transmural stimulation and the release of an Ach-like substance under conditions of rest and stimulation. *Br J Pharmacol* 1964; 22 : 126
- 8 Foster RW. A note on the electrically transmural stimulation isolated trachea of the guinea pig. *J Pharm Pharmacol* 1964; 16 : 125
- 9 Lee WH, Bian RL, Zhou HL, *et al.* Effects of PHI (peptide histidine isoleucine) on mechanical activity and cyclic nucleotides content in isolated guinea pig trachea. 日本平滑筋誌 1984; 20 : 220
- 10 Boushey HA, Holtzman MJ, Sheller JR, Nadel JA. Bronchial hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121 : 389
- 11 Annika L. Autonomic innervation of the human respiratory tract as revealed by histochemical and ultrastructural methods. *Eur J Respir Dis* 1985; 140 (suppl) : 7

Acta Pharmacologica Sinica 1986 Nov; 7 (6) : 516-518

VIPergic transmitter of trachea smooth muscle in guinea pigs

YANG Qiu-huo, BIAN Ru-lian

(Dept Pharmacology, Zhejiang Medical University, Hangzhou 310027)

ABSTRACT Transmural stimulation of the isolated trachea of guinea pig produced a biphasic response. The inhibitory response was partially reduced ($41 \pm 13\%$) by propranolol ($3 \mu\text{mol/L}$), suggesting that the inhibitory response was adrenergic and that non-adrenergic component was also present. Vasoactive intestinal peptide 14-28 decreased the non-adrenergic inhibitory response (NAIR) by $26 \pm 21\%$ ($16 \pm 14\%$ of all inhibitory responses). This shows that vasoactive intestinal peptide may be a

transmitter of NAIR of guinea pig trachea smooth muscle. In sensitized preparations, VIPergic inhibitory response (VIP-IR) was only $7 \pm 5\%$ of all inhibitory responses. The VIP-IR of trachea smooth muscle of the sensitised guinea pigs was obviously reduced.

KEY WORDS electric stimulation; guinea pigs; neural transmission; vasoactive intestinal peptide; trachea