

REFERENCES

1 WHO Expert Committee. Safe use of pesticides. *WHO Tech Rep Ser* 720 1985 : 14

2 Kolmodin-Hedman B, Swensson A, Akerblom M. Occupational exposure to some synthetic pyrethroids (permethrin and fenvalerate). *Arch Toxicol* 1982; 50 : 27

3 Wang XR, Zhai WL. Cellular and biochemical effects in the bronchoalveolar lavage fluid of the rats exposed to fenvalerate. *Chin J Pharmacol Toxicol* 1988; 2 : 271

4 Brain JD, Frank NR. Recovery of free cells from rat lungs by repeated washings. *J Appl Physiol* 1968; 25 : 63

5 Wang XR, Zhai WL. The effects of fenvalerate on the lung and peripheral blood of rats. *J Health Toxicol* 1988; 2 : 150

6 Wang XR, Zhai WL. Analysis of the constituents in bronchoalveolar lavage fluid and serum and exploration of the significance. *J prevent Med Chin PLA* 1989; 7 : 118

7 Flannigan SA, Tucker SB, Key MM, et al. Primary irritant contact dermatitis from synthetic pyrethroid insecticide exposure. *Arch Toxicol* 1985; 56 : 288

8 Chiang CL, Devonshire AL. Changes in membrane phospholipids, identified by arrhenius plots of acetylcholinesterase and associated with pyrethroid resistance (kdr) in houseflies (*Musca domestica*). *Pestic Sci* 1982; 13 : 156

9 Blussé van Oud Alblas A, Mattie H, van Furth R. A quantitative evaluation of pulmonary macrophage kinetics. *Cell Tissue Kinet* 1983; 16 : 211

气管灌注氟戊菊酯对大鼠肺泡巨噬细胞超微结构的影响

王心如、翟为雷 (南京医学院职业卫生与毒理学教研室, 南京 210029, 中国)

摘要 采用电镜检查 and 形态学计量技术观察氟戊菊酯(Fen)对肺泡巨噬细胞的毒性, 并以毒性指数(TI)评价中毒效应程度。发现 Fen 的无效剂量为 $0.19 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 阈剂量 $\leq 0.93 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, $> 4.66 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 可导致严重的细胞生物膜损伤。染毒后 4-24 h 为反应高峰期, $TI = 1.81-1.32$, 4 d 后恢复正常。结果提示, Fen 具有毒性作用发生快及生物降解快的特点。

关键词 戊酸盐类; 灌洗术; 支气管; 肺泡; 巨噬细胞; 电子显微镜检查; 毒理学; 农药

中国药理学报 *Acta Pharmacologica Sinica* 1991 Sep; 12 (5) : 420-422

二氢埃托啡对离体豚鼠回肠、小鼠和兔输精管电场刺激收缩的影响

王丹心、秦伯益 (军事医学科学院毒物药物研究所, 北京 100850, 中国)

Effect of dihydroetorphine on contraction response of guinea pig ileum, mouse, and rabbit vas deferens induced by electric field stimulation *in vitro*

WANG Dan-Xin, QIN Bo-Yi (Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China)

ABSTRACT Dihydroetorphine (DHE) inhibited contraction response of isolated guinea pig ileum and mouse vas deferens induced by electric field

stimulation with IC_{50} values of $(4.4 \pm 4.3) \times 10^{-16} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ and $(1.1 \pm 1.4) \times 10^{-18} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ respectively. These effects of DHE were antagonized by naloxone (Nal). On guinea pig ileum, the antagonistic effect of Nal against DHE was similar to those against morphine and etorphine. However, on mouse vas deferens, the antagonistic effect of Nal against DHE was more potent than those against morphine and etorphine. Besides, DHE showed antagonistic effect on k-receptors in isolated rabbit vas deferens.

KEY WORDS dihydroetorphine; morphine; naloxone; ileum; vas deferens

Received 1990 Nov 5

Accepted 1991 May 2

摘要 二氢埃托啡(DHE)可抑制离体豚鼠回肠(GPI)和小鼠输精管(MVD)由电场刺激引起的收缩, IC_{50} 值分别为 $(4.4 \pm 4.3) \times 10^{-16} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $(1.1 \pm 1.4) \times 10^{-18} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。纳洛酮(Nal)可拮抗 DHE 的作用, 在 GPI 上, Nal 对 DHE 的拮抗作用与其对吗啡和埃托啡的拮抗作用相同, 在 MVD 上, Nal 对 DHE 的拮抗作用大于后两者。在兔输精管上, DHE 对 κ 受体具有一定的拮抗作用。

关键词 二氢埃托啡; 吗啡; 纳洛酮; 回肠; 输精管

二氢埃托啡(dihydroetorphine, DHE)为一强效镇痛药, 与吗啡相比, 具有强效、低成瘾性的特点^(1,2)。DHE 对放射配体的竞争抑制实验表明其对 μ 受体具有很强亲和力, 但与吗啡相比, DHE 对 δ 和 κ 受体也有一定的亲和力⁽³⁾。为了解 DHE 对 μ , δ 和 κ 受体的药理学特性, 本文观察 DHE 对电场刺激离体豚鼠回肠、小鼠和兔输精管收缩的影响。

MATERIALS AND METHODS

药物 二氢埃托啡(DHE)、埃托啡(Eto)、纳洛酮(Nal)皆由本所合成、吗啡(Mor)由青海制药厂出品、*trans*-(±)-3,4-dichloro-*N*-methyl-*N*-[2-(1-pyrrolidinyl)cyclohexyl]-benzene-acetamide methane sulfo-nate (U-50488H)由中国人民解放军防化学科学技术研究院合成。

豚鼠回肠、小鼠和兔输精管标本的制备方法参考文献^(4,5,6)。电场刺激参数为: 波宽 0.5 ms, 频率 0.125 Hz; 电压, 豚鼠回肠为 70 V, 小鼠和兔输精管为次最大收缩电压(分别为 120-150 V 和 40-50 V); 平衡张力, 豚鼠回肠和兔输精管为 500 mg, 小鼠输精管为 300 mg。恒温 37°C, 通以 95% O₂ + 5% CO₂, 浴槽容量 10 ml。

Krebs'液: NaCl 118.96, KCl 4.73, CaCl₂ 2.55, KH₂PO₄ 1.18, MgSO₄ · 7H₂O 1.22, NaHCO₃ 25, glucose 10 (mmol · L⁻¹)。小鼠和兔输精管的营养液中不含 MgSO₄。

实验步骤 离体标本在一定张力下平衡 1 h, 每 15 min 换一次营养液, 然后给一定的电场刺激, 待收缩幅度平稳后开始给药。药物以累

积浓度给药法加入, 每一标本都作出无拮抗剂存在时测试药的对数累积浓度反应曲线(logarithm cumulative concentration response curve, LCCRC)以及不同浓度 Nal 存在时的 LCCRC, 前后次序交替, 为防止标本疲劳所引起的收缩减弱, 每一标本都只重复两条 LCCRC, 其间以营养液冲洗数次并平衡 30 min。

数据处理 用对数变换法将药物的 LCCRC 变换为直线, 再经直线回归求出抑制最大收缩 50% 时药物的浓度 IC_{50} 。不同浓度 Nal 存在时的 IC_{50} 值与无 Nal 存在时的 IC_{50} 值之比 R 代入公式 $K_B = (B) / (R-1)$ 可求出拮抗剂的解离常数 K_B 。(其中 (B) 为拮抗剂浓度), 其负对数即 pA_2 , Hill 系数由 Schild 作图法求出⁽⁷⁾。

数据皆以 $\bar{x} \pm SD$ 表示, 差别的显著性采用 t 检验。

RESULTS

DHE 抑制豚鼠回肠和小鼠输精管由电场刺激引起的收缩, 呈浓度依赖性, 其 IC_{50} 值见 Tab 1。Nal 可拮抗 DHE 的作用, pA_2 值见 Tab 2。

DHE $1 \times 10^{-10} - 1 \times 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 对兔输精管由电场刺激引起的收缩无抑制作用。但预先加 $1 \times 10^{-8} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 可拮抗 κ 受体激动剂 U-50488H 的作用, 其拮抗作用的 pA_2 值为 8.7 ± 0.4 。

DISCUSSION

豚鼠回肠主要含 μ 受体⁽⁸⁾, DHE 在豚鼠回肠上的作用很强, Nal 拮抗 DHE 的 pA_2 值与拮抗 Mor 和 Eto 的 pA_2 值相近, 提示在豚鼠回肠上 DHE、Mor 和 Eto 作用于相同的 μ 受体。小鼠输精管含 δ 和 μ 受体, 以 δ 受体占优势⁽⁸⁾, DHE 在小鼠输精管上的作用极强, 其 IC_{50} 值比在豚鼠回肠上低三个数量级。但 DHE 在小鼠输精管上是否主要作用于 δ 受体尚不能肯定, 原因有: Nal 拮抗 DHE 的作用

Tab 1. IC_{50} ($\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) of dihydroetorphine, morphine, and etorphine in inhibiting the contraction response of isolated ileum and vas deferens induced by electric field stimulation. $\bar{x} \pm \text{SD}$.

	Guinea pig ileum	n	Mouse vas deferens	n
DHE	$(4.4 \pm 4.3) \times 10^{-16}$	5	$(1.1 \pm 1.4) \times 10^{-18}$	21
Mor	$(7.1 \pm 7.9) \times 10^{-8}$	6	$(2.6 \pm 2.2) \times 10^{-7}$	8
Eto	$(2.1 \pm 2.3) \times 10^{-12}$	4	$(2.5 \pm 4.7) \times 10^{-12}$	4

Tab 2. pA_2 ($\bar{x} \pm \text{SD}$) of naloxone in antagonizing the effect of dihydroetorphine, morphine, and etorphine in guinea pig ileum and mouse vas deferens. $^{**}P < 0.05$ vs Mor and Eto.

	ileum	n	vas deferens	n	Schild coefficient
DHE	8.9 ± 0.4	5	$9.5 \pm 0.3^{**}$	5	-1.441
Mor	8.9 ± 0.5	5	8.4 ± 0.5	5	-1.092
Eto	8.8 ± 0.4	4	8.4 ± 0.4	4	-

大于拮抗 Mor 和 Eto, 提示 DHE 作用的受体与 Mor 和 Eto 的不同, 而 Mor 和 Eto 在小鼠输精管上主要作用于 δ 受体⁽⁹⁾, 放射配体竞争抑制实验结果提示 DHE 对 μ 受体的亲和力大于 δ 受体上千倍⁽³⁾。另外, Nal 在 MVD 上拮抗 DHE 的作用经 Schild 作图求得斜率为 -1.441, 不同于作用于单一受体的斜率 -1, 提示 DHE 在小鼠输精管上作用于两个或两个以上结合位点, 这两个位点是否就是 δ 和 μ 位点, 尚待确定。

本文中 Eto 和 DHE, 特别是 DHE 的 IC_{50} 值, 与其抑制放射配体与大鼠脑阿片受体结合的 IC_{50} 值⁽³⁾ (3.4×10^{-13} - 6.7×10^{-10} $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 之间极不平行。为排除因离体标本超敏等原因造成的误差, 我们进行了反复实验, 结果是一致的。此现象可能是因: (1) 离体外周标本上的阿片受体不同于中枢; (2) 药物的内在活性极强, 在极少量受体的占领下就可产生很强的作用。

DHE 对兔输精管电场刺激的收缩无抑制作用, 而兔输精管上主要含 κ 受体, 被认为是检定 κ 受体激动剂的生物检定模型⁽⁶⁾。因此, 可认为 DHE 对 κ 受体无激动活性。DHE 可拮抗 κ 受体激动剂 U-50488H 的作用, 提示 DHE 对 κ 受体具有一定的拮抗作用。

ACKNOWLEDGMENTS 本所宋运金副研究员提供 DHE 和 Eto; 姚霞君副研究员提供 Nal。

REFERENCES

- Huang M, Qin BY. Analgesic and other CNS depressive effects of dihydroetorphine. *Acta Pharmacol Sin* 1982; 3 : 9
- Huang M, Qin BY. Physical dependence of dihydroetorphine in mice and monkeys. *Acta Pharmacol Sin* 1982; 3 : 81
- Wang DX, Huang M, Qin BY. Binding characteristic of dihydroetorphine to opioid receptors in rat brain. *Chin J Pharmacol Toxicol* 1991; 5 (3) (in press)
- Kosterlitz HW, Lydon RJ, Watt AJ. The effects of adrenaline, noradrenaline and iso-renaline on inhibitory α - and β -adrenoceptors in the longitudinal muscle of the guinea-pig ileum. *Br J Pharmacol* 1970; 39 : 398
- Hughes J, Kosterlitz HW, Leslie FM. Effect of morphine on adrenergic transmission in the mouse vas deferens. Assessment of agonist and antagonist potencies of narcotic analgesics. *Br J Pharmacol* 1975; 53 : 371
- Oka T, Negishi K, Suda M, Matsumiya T, Inazu T, Ueki M. Rabbit vas deferens: a specific bioassay for opioid κ -receptor agonists. *Eur J Pharmacol* 1981; 73 : 235
- Arunlakshana O, Schild HO. Some quantitative uses of drug antagonists. *Br J Pharmacol* 1959; 14 : 48
- Lord JAH, Waterfield AA, Hughes J, Kosterlitz HW. Endogenous opioid peptides: multiple agonists and receptors. *Nature* 1977; 267 : 495
- Ward SJ, Portoghes PS, Takemori AE. Improved assays for the assessment of κ - and δ -properties of opioid ligands. *Eur J Pharmacol* 1982; 85 : 163