

白三烯受体拮抗剂扎鲁司特对肉鸡肺动脉压的影响

欧德渊 乔健 刘文菊 李静 范春艳 高铭宇 邹淑梅

(中国农业大学 动物医学院,北京 100094)

摘要 分别对常温和低温饲养的31和38日龄艾维茵肉鸡翼静脉注射0.5 mL·kg⁻¹白三烯受体拮抗剂扎鲁司特(1 g·mL⁻¹),采用右心导管法测定注射药物前后肺动脉压和股动脉压的变化。结果显示2日龄常温饲养肉鸡注射扎鲁司特5 min后肺动脉收缩压((3.31±0.31)和(4.63±0.34) kPa)显著($P<0.05$)或极显著($P<0.01$)高于注射前((2.53±0.25)和(3.10±0.38) kPa),但舒张压无显著变化。2日龄段低温饲养肉鸡在注射扎鲁司特5 min后肺动脉收缩压((4.42±0.28)和(5.70±0.42) kPa)显著($P<0.05$)或极显著($P<0.01$)高于注射前((3.75±0.23)和(4.99±0.37) kPa),并且肺动脉舒张压((2.16±0.24)和(3.40±0.31) kPa)也显著($P<0.05$)高于注射前((1.71±0.19)和(2.49±0.38) kPa)。常温和低温饲养的肉鸡注射扎鲁司特后股动脉压均无显著性变化。静脉注射白三烯受体拮抗剂扎鲁司特可使肉鸡肺动脉压升高,表明内源性白三烯具有降低肺动脉压的作用。

关键词 扎鲁司特;白三烯;肉鸡;肺动脉压

中图分类号 S 851.338; S 858.31

文章编号 1007-4333(2004)02-0048-04

文献标识码 A

Effect of leukotrienes receptor antagonists Zafirlukast on pulmonary artery pressure in broiler chickens

Ou Deyuan, Qiao Jian, Liu Wenju, Li Jing, Fan Chunyan, Gao Mingyu, Zou Shumei

(College of Veterinary Medicine, China Agricultural University, Beijing 100094, China)

Abstract The effect of Zafirlukast on pulmonary artery pressure (PAP) was investigated in broiler chickens. The birds were reared under normal ambient temperature (NT) and low ambient temperature (LT). The PAP and femoral artery pressure (FAP) was measured at 31, 38 days of age. The results shows 1) The pulmonary artery systolic pressures (PASP) under NT significantly increased from (2.53±0.25) kPa to (3.31±0.31) kPa ($P<0.05$) in 31 day chicken, and PASP increased from (3.10±0.38) kPa to (4.63±0.34) kPa in 38 day chicken after intravenous injection of Zafirlukast ($P<0.01$). While the pulmonary artery diastolic pressure (PADP) of NT was not significantly different. But under the condition of LT, the injection of Zafirlukast significantly increased PASP from (3.75±0.23) kPa to (4.42±0.28) kPa in 31 day chicken ($P<0.05$), and from (2.49±0.38) kPa to (3.40±0.31) kPa in 38 day chicken ($P<0.05$). 2) The FAP in all groups were not significantly different after the injection of Zafirlukast ($P>0.05$). Those data suggest that Zafirlukast significantly increase the PAP of broiler chickens, and endogenous leukotrienes may decrease the PAP of the birds.

Key words Zafirlukast; endogenous leukotrienes; broiler chickens; pulmonary artery pressure

白三烯(Leukotrienes, LTs)是花生四烯酸脂氧化酶代谢中产生的一类炎症介质,包括LTB₄和半胱氨酸LTs(即LTC₄、LTD₄和LTE₄),可由肺中多种细胞产生,其中的肥大细胞是LTs的主要合成部位,合成后就地释放而发挥作用。这类炎症介质与

许多炎症疾病如支气管哮喘(哮喘)、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、类风湿性关节炎、炎性肠病和囊性纤维化等有密切关系^[1]。近年来,在人类和小鼠低氧性肺动脉高压中也有大量研究,并发现LTs中的LT-E₄、LT-D₄和LT-C₄等具有收缩血管作用^[2],从

收稿日期:2004-01-05

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30070567,30371063)

作者简介:欧德渊,博士研究生;乔健,教授,博士生导师,通讯作者,主要从事禽类心血管系统病理生理学研究。

而可导致肺动脉高压 (pulmonary hypertension, PH)^[2,3]。但也有研究表明:LTs 注入肺或支气管循环后引起血管扩张,使局部血流量增加^[4];当狗肠系膜和肾血管在体外受 LTs 作用时,出现依赖内皮细胞的松弛反应^[5];Sakuma 等认为 LT-C₄ 或 LT-D₄ 可能刺激了内皮舒张因子(NO)的释放而致血管舒张^[5];另外,在有些个体内某些血管床的收缩也伴有另一些血管床的扩张。因此认为 LTs 起收缩血管作用的概念不完全正确^[4]。由此看出,LTs 对肺动脉压的调节作用仍有争议。

LTs 的生物活性作用是通过与其特异性受体结合而产生的,故抑制 LTs 与其受体结合就会抑制 LTs 的生物学效应(包括 LTs 的肺血管收缩及导致肺动脉压升高的作用)。扎鲁司特(Zafirlukast)是多肽性 LT-C₄、LT-D₄ 和 LT-E₄ 的受体拮抗剂,属于竞争性抑制,具有高选择性的特点。其可作为研究 LTs 生物学效应的工具药,即通过观察扎鲁司特对动物机体功能和代谢的影响,反证 LTs 的作用。扎鲁司特在小鼠低氧性肺动脉高压中已有少量研究^[6],但在肉鸡中的未见研究报道。本研究拟采用急性试验,以扎鲁司特为工具药,观察内源性 LTs 对常温和低温(诱发 PH)饲养的肉鸡肺动脉压(pulmonary artery pressure, PAP)的影响,探讨扎鲁司特及内源性 LTs 对肉鸡 PAP 的调节作用,为 LTs 与肉鸡心血管系统疾病之间的关系研究提供基础资料。

1 材料与方法

1.1 试验仪器、药品

360 型生理多导仪,日本三荣公司生产;外径 0.9 mm 聚乙烯塑料软管,中国医学科学院基础所生理室提供,常规手术器械 1 套。扎鲁司特药品为英国捷利康产品。

1.2 试验动物

60 只 17 日龄艾维茵商品代肉鸡常规育雏和免疫,随机分为 2 组。常温组:30 只,22~23 饲养。低温组:30 只,9~11 中饲养。其他条件均相同,自由采食和饮水。分组后 14 d(31 日龄)和 21 d(38 日龄),每组随机抽取 10 只鸡,于试验前对试验鸡禁食 1 夜,只供饮水。经预备试验选择最佳剂量为 0.5 mL·kg⁻¹扎鲁司特(1 g·mL⁻¹),经翼静脉注射,利用右心导管法和股动脉插管测定注射药物前后肺动脉压及股动脉压的变化。

1.3 肺动脉压的测定

利用右心导管法直接测定肺动脉压。将鸡仰卧保定在手术台上,用 5% 盐酸普鲁卡因在右侧颈部作皮下浸润麻醉。切开皮肤,分离皮下结缔组织,游离右侧颈静脉 1 cm 左右,结扎远心端,在近心端剪口,将导管沿向心方向缓缓插入,经前腔静脉、右心房、右心室到达肺动脉,将压力信号由压力传感器传输给多导仪显示压力波形,并记录压力值^[7]。

1.4 股动脉压的测定

利用股动脉插管直接测定股动脉压。同右心导管法一样将试验鸡麻醉后切开皮肤,分离股动脉 1 cm 左右,结扎远心端,在近心端剪口,将接有聚乙烯塑料软管的平头针头直接插入股动脉中,用生理多导仪记录其压力值。

1.5 数据的统计分析

试验结果以均数 ± 标准误 (Mean ± SEM) 表示,用 SPSS 软件 Paired samples T Test 检验分析注射药物前后的差异性,用 Independent samples T Test 比较两温处理的差异性。

2 结果

2.1 对肺动脉压的影响(表 1)

31 和 38 日龄常温饲养肉鸡在注射药物后的 5 min 内其肺动脉收缩压显著 ($P < 0.05$) 或极显著 ($P < 0.01$) 高于注射前,5~10 min 后仍高于注射前,但无显著性差异 ($P > 0.05$)。10 min 后恢复至注射前水平,但有的个别肉鸡肺动脉收缩压可持续升高 20~30 min。注射药物后舒张压也较注射前升高,但却无显著性差异 ($P > 0.05$)。低温饲养的两日龄肉鸡,静注同等剂量扎鲁司特后,5 min 内不仅肺动脉收缩压显著 ($P < 0.05$) 或极显著 ($P < 0.01$) 高于注射前,而且舒张压也显著 ($P < 0.05$) 高于注射前。与常温饲养肉鸡相似,在注射药物后 5~10 min 之间一般仍高于注射前(但已无显著差异, $P > 0.05$),然后恢复至注射前水平,但也有持续时间长达 20~30 min。

低温饲养的肉鸡,注射扎鲁司特前其肺动脉收缩压和舒张压均显著 ($P < 0.05$) 或极显著 ($P < 0.01$) 高于常温饲养的肉鸡。

2.2 对股动脉压的影响(表 1)

31 和 38 日龄,常温和低温饲养的肉鸡,其股动脉压收缩压和舒张压在注射扎鲁司特前后均无显著性差异 ($P > 0.05$)。

表 1 急性注射扎鲁司特后肉鸡肺动脉压和股动脉压的变化

Table 1 The pulmonary artery pressure and femoral artery pressure after intravenous injection of Zafirlukast in broiler chickens

 $n = 7, \text{kPa}$

记录时间/ min	常温饲养				低温饲养			
	31 日龄		38 日龄		31 日龄		38 日龄	
	收缩压	舒张压	收缩压	舒张压	收缩压	舒张压	收缩压	舒张压
肺动脉压								
注药前	2.53 ± 0.25	0.980 ± 0.20	3.10 ± 0.38	1.60 ± 0.41	3.75 ± 0.23	1.71 ± 0.19	4.99 ± 0.37	2.49 ± 0.38
1	3.31 ± 0.31 *	1.60 ± 0.31	4.63 ± 0.34 **	2.51 ± 0.31	4.42 ± 0.28 **	2.13 ± 0.18 *	5.25 ± 0.39 *	2.87 ± 0.42
2	3.22 ± 0.25 *	1.44 ± 0.33	4.51 ± 0.28 **	2.44 ± 0.33	4.18 ± 0.30 *	2.16 ± 0.24 *	5.52 ± 0.35 *	3.20 ± 0.30 *
5	3.29 ± 0.33 *	1.47 ± 0.26	4.13 ± 0.28 *	2.19 ± 0.31	4.27 ± 0.31 *	1.98 ± 0.22	5.70 ± 0.42 *	3.40 ± 0.31 *
8	2.80 ± 0.20	1.36 ± 0.24	3.85 ± 0.30	2.02 ± 0.22	4.09 ± 0.31	1.96 ± 0.21	5.30 ± 0.47	3.20 ± 0.60
10	2.53 ± 0.19	1.11 ± 0.21	2.51 ± 0.31	1.75 ± 0.23	3.47 ± 0.26	1.58 ± 0.21	5.05 ± 0.46	3.04 ± 0.52
股动脉压								
注药前	17.89 ± 1.75	14.86 ± 1.87	17.99 ± 1.55	14.79 ± 0.68	17.92 ± 1.48	14.33 ± 1.59	17.94 ± 1.68	14.38 ± 1.85
1	18.00 ± 2.67	15.32 ± 2.39	17.66 ± 2.54	14.99 ± 2.84	18.09 ± 2.27	13.66 ± 2.67	18.59 ± 2.49	14.33 ± 2.00
2	18.00 ± 1.67	16.00 ± 2.40	17.96 ± 2.05	14.32 ± 1.27	17.86 ± 1.25	14.19 ± 2.85	17.29 ± 2.09	14.33 ± 2.08
5	17.66 ± 3.27	15.33 ± 1.63	18.08 ± 2.88	14.32 ± 0.97	18.06 ± 3.33	15.33 ± 2.67	17.33 ± 1.65	15.03 ± 2.90
8	17.66 ± 2.49	14.33 ± 1.63	17.99 ± 2.33	14.66 ± 1.77	17.86 ± 3.61	14.66 ± 1.87	17.99 ± 1.33	14.33 ± 2.27
10	18.00 ± 1.69	14.66 ± 2.49	17.86 ± 2.53	14.76 ± 2.41	17.93 ± 2.33	14.49 ± 1.52	18.06 ± 2.57	14.45 ± 1.80

注: *: $P < 0.05$ ** : $P < 0.01$ 与注射前比较; : $P < 0.05$, : $P < 0.01$ 与常温饲养同日龄比较。

3 讨论与结论

3.1 扎鲁司特使肺动脉压升高

目前,有研究证实 $L\text{Ts}$ 有肺血管收缩作用^[2,8],而且参与了人类和小鼠低氧性肺动脉高压的形成^[2,3]。扎鲁司特是 $L\text{Ts}$ 受体拮抗剂,可阻断 $L\text{Ts}$ 与其特异性受体结合,而抑制 $L\text{Ts}$ 的生物学效应(包括 $L\text{Ts}$ 的收缩肺血管及导致 PH 的作用)。在缺氧性肺动脉高压研究方面,庞宝森^[6]等报道 $L\text{Ts}$ 受体拮抗剂扎鲁司特可使低氧性大鼠肺动脉压显著下降,另一 $L\text{Ts}$ 受体拮抗剂孟鲁司特也被证实对小鼠低氧性肺动脉高压有预防作用^[3]。但也有报道表明, $L\text{Ts}$ 注入肺或支气管循环后引起血管扩张,使局部血流量增加^[4]。Sakuma 等^[5]和 Secret 等^[9]也认为 $L\text{Ts}$ 由于刺激了内皮细胞释放 NO 而使血管舒张。由此看出, $L\text{Ts}$ 对肺动脉压的调节作用仍有争议。本研究的目的在于两方面,其一是研究扎鲁司特对正常健康肉鸡肺动脉压的影响,以探讨内源性 $L\text{Ts}$ 对肉鸡肺动脉压的调节作用。其二是通过环境低温诱发肉鸡 PH,研究扎鲁司特及内源性 $L\text{Ts}$ 对已发生 PH 的肉鸡肺动脉压的影响。结果发现,无论是 31 还是 38 日龄,常温饲养的健康肉鸡在静注扎鲁司特后 5 min 内,肺动脉收缩压显著升高,5 ~

10 min 时也高于注药前(但无显著性差异),这表明了扎鲁司特对正常肉鸡有升高肺动脉压的作用。由静注扎鲁司特可升高健康肉鸡的肺动脉压可推测,内源性 $L\text{Ts}$ 在正常肉鸡中具有降低肺动脉压的作用。

本试验中,低温饲养的肉鸡的肺动脉压(收缩压和舒张压)显著或极显著高于常温饲养的肉鸡,说明可用环境低温诱发肉鸡 PH。对环境低温诱发 PH 的肉鸡所进行的急性试验表明,静注白三烯受体拮抗剂扎鲁司特 5 min 内,不仅使肺动脉收缩压显著升高,同时还使肺动脉舒张压也显著升高,即扎鲁司特对 PH 肉鸡也有升高 PAP 的作用。由此推测,内源性 $L\text{Ts}$ 在低温诱发 PH 的肉鸡中也可能具有降低 PAP 的作用。

正常肉鸡和环境低温诱发 PH 的肉鸡的急性试验均表明了白三烯受体拮抗剂扎鲁司特均有升高肺动脉压的作用,内源性 $L\text{Ts}$ 在肉鸡中具有降低肺动脉压的作用。笔者在慢性实验中也同样发现扎鲁司特能使肺动脉压升高(另文报道),这与人类和大鼠上的研究结果不同,这种差异可能是由于试验动物的种属不同所致,但 $L\text{Ts}$ 在肺血管作用的种属依赖性已得到证实^[10]。

3.2 扎鲁司特促进肉鸡 PAP 升高与体循环无关

本试验中,在常温条件下饲养的健康肉鸡和环境低温下饲养发生肺动脉高压的肉鸡,反映体循环压力水平的股动脉收缩压及舒张压在静注扎鲁司特前后均无显著性差异($P > 0.05$),表明急性注射扎鲁司特对股动脉压无明显的影响。提示内源性 L Ts 不参与体循环的调节,这与卜小宁等^[11]的报道相似;同时说明,静脉注射扎鲁司特后肉鸡肺动脉压的升高与体循环无关。

3.3 小结

静脉注射白三烯受体拮抗剂扎鲁司特可升高(健康和 PH)肉鸡的 PAP,提示内源性白三烯具有降低 PAP 的作用;扎鲁司特不影响肉鸡的股动脉压,即扎鲁司特升高 PAP 的作用与体循环无关。

参 考 文 献

- [1] Birke F W, Meade C J, Anderskewitz R, et al. *In vitro* and *in vivo* pharmacological characterization of BIL 284, a novel and potent leukotriene B(4) receptor antagonist[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2001, 297:458 ~ 466
- [2] 杜军保主编. 缺氧性肺动脉高压——基础·临床[M]. 北京:北京医科大学·中国协和医科大学联合出版社, 1993. 64 ~ 134
- [3] 陈小菊,程德云,关键,等. 孟鲁司特对大鼠低氧性肺动脉高压的预防效应[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2003, 34(3):555 ~ 558
- [4] 吴其夏主编. 体液因素和血液循环病理生理学[M]. 北京:北京医科大学·中国协和医科大学联合出版社, 1994. 155 ~ 156
- [5] Sakuma I, Levi R. Vasomotor effects of leukotrienes C₄ and D₄ onavian pulmonary artery and aorta: characterization and mechanisms[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1988, 524:91 ~ 102
- [6] 庞宝森,王辰,周建群,等. 扎鲁司特对低氧性肺动脉高压大鼠的影响[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2000, 23(3):144 ~ 146
- [7] 乔健,董世山,乔惠理,等. 右心导管法直接测定肉仔鸡肺动脉压[J]. *中国农业大学学报*, 1998, 3(3):115 ~ 116
- [8] Leffler C W, Mitchell J A, Green R S. Cardiovascular effects of leukotrienes in neonatal piglets. Role in hypoxic pulmonary vasoconstriction[J]? *Circ Res*, 1984, 55(6):780 ~ 787
- [9] Secrest R J, Olsen E J, Chapnick B M. Leukotriene D₄ relaxes canine renal and superior mesenteric arteries[J]. *Circ Res*, 1985, 57(2):323 ~ 329
- [10] 王志强. 前列腺和白三烯与其他介质在肺中的相互作用[J]. *国外医学:生理病理科学与临床分册*, 1989, 9(4):172 ~ 174
- [11] 卜小宁,王辰,庞宝森,等. 扎鲁司特对慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压的临床治疗研究[J]. *中华内科杂志*, 2001, 40(3):190 ~ 191