

2 种组织胺受体拮抗剂对肉鸡肺动脉压和股动脉压的影响

欧德渊 乔健 赵立红 刘文菊 高铭宇 李静 范春艳

(中国农业大学 动物医学院,北京 100094)

摘要 组织胺是调节动物肺血管舒缩的重要介质之一,为了观察内源性组织胺对肉鸡肺动脉压(PAP)和股动脉压的作用,采用组织胺 H₁ 受体拮抗剂(扑尔敏)和 H₂ 受体拮抗剂(西咪替丁)进行急性试验。试验发现:1)扑尔敏可降低正常肉鸡的肺动脉收缩压(注射前(2.74 ± 0.29) ~ (4.76 ± 0.49) kPa,注射后(2.47 ± 0.23) ~ (3.95 ± 0.54) kPa),而西咪替丁升高肺动脉收缩压(注射前(3.03 ± 0.27) ~ (4.97 ± 0.36) kPa,注射后(3.64 ± 0.30) ~ (5.42 ± 0.60) kPa);对已发生肺动脉高压的肉鸡,2种组织胺受体拮抗剂均降低其肺动脉收缩压(P < 0.05)。2)2种组织胺受体拮抗剂对肉鸡股动脉压均无显著影响。结果表明,内源性组织胺通过 H₁ 和 H₂ 受体介导调控正常肉鸡 PAP,但其可能具有升高肺动脉高压肉鸡 PAP的作用。

关键词 组织胺;扑尔敏;西咪替丁;肺动脉压;肉鸡

中图分类号 S 851.338; S 858.31

文章编号 1007-4333(2005)02-0045-04

文献标识码 A

Effect of chlorphenamine maleate and cimetidine on pulmonary artery pressure in broiler chicken

Ou Deyuan, Qiao Jian, Zhao Lihong, Liu Wenju, Gao Mingyu, Li Jing, Fan Chunyan

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

Abstract The present study was an investigation of two histamine receptor antagonists, chlorphenamine maleate (H₁-receptors antagonists) and cimetidine (H₂-receptors antagonists) on pulmonary artery pressure (PAP) and femoral artery pressure (FAP) in acute experiment with broiler chicken. The results were as follows: 1) Chlorphenamine maleate decreased the pulmonary artery systolic pressure (PASP) (2.74 ± 0.29) ~ (4.76 ± 0.49) kPa vs (2.47 ± 0.23) ~ (3.95 ± 0.54) kPa. But cimetidine increased the PASP ((3.03 ± 0.27) ~ (4.97 ± 0.36) kPa vs (3.64 ± 0.30) ~ (5.42 ± 0.60) kPa). Both histamine receptor antagonists also decreased the PAP of pulmonary hypertension (PH) birds. 2) There was not significantly different among the FAP of all groups after the injection of two histamine receptor antagonists (P > 0.05). Those data indicated that histamine controlled the PAP by two receptor antagonists in broiler chicken, and endogenous histamine induced an increase of the PAP of the PH birds.

Key words histamine; chlorphenamine maleate; cimetidine; pulmonary artery pressure; broiler

组织胺广泛存在于动物全身各组织的肥大细胞(mast cells, MC)中。肺内含大量的MC,且多毗邻肺血管分布。目前多数学者认为缺氧时肥大细胞脱颗粒,释放组织胺引起肺血管收缩^[1]。赵风瑞^[2]等证实了组织胺可引起离体肺动脉(pulmonary artery)及肺静脉(pulmonary vein)的血管收缩反应。肺血管有组织胺 H₁ 和 H₂ 受体,前者收缩血管,后者扩

张血管,给予 H₁ 受体拮抗剂氯苯吡胺、异丙嗪和本海拉明等可降低肺血管对低氧的加压反应,而 H₂ 受体拮抗剂 metiamide 可使低氧引起的肺血管加压反应增强,同时给予 H₁、H₂ 受体拮抗剂可完全阻断低氧引起的肺血管加压反应^[3]。肺动脉压正常时,外源性组织胺主要作用于 H₁ 受体引起肺血管收缩。当已存在肺动脉高压(pulmonary hypertension,

收稿日期: 2004-09-09

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,现工作单位贵州大学;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, Tel: 010-62732378

PH)时,组织胺主要通过 H_2 受体使肺血管扩张^[1]。虽然目前普遍认为组织胺是缺氧时肺内释放的收缩血管物质,但还发现组织胺可使已收缩的肺血管床舒张。猫缺氧形成肺动脉高压时,应用 H_1 受体和 H_2 受体阻断剂均不能改变其肺动脉高压^[1],由此可以看出,组织胺对肺动脉压的调节作用仍有争议。

组织胺的生物活性作用是通过与其特异性受体结合而产生的,故抑制组织胺与其受体结合就会抑制组织胺的生物学效应(如组织胺引起的肺血管收缩等)。扑尔敏和西咪替丁是 H_1 和 H_2 受体拮抗剂,属于竞争性抑制剂,具有高选择性的特点,可作为研究组织胺生物学效应的工具药,即通过观察扑尔敏和西咪替丁对动物机体功能和代谢的影响,反证组织胺的作用。已有关于扑尔敏和西咪替丁对小鼠低氧性肺动脉高压作用影响的研究^[4-5],但对肉鸡的相关研究尚未见报道。本研究拟采用急性试验,以扑尔敏(Chlorphenamine Maleate)和西咪替丁(Cimetidine)为工具药,探讨内源性组织胺对肉鸡肺动脉压(pulmonary artery pressure, PAP)和低温诱发PH肉鸡^[6]PAP的调节作用,同时观察这2种组织胺受体拮抗剂对股动脉压的影响,为研究组织胺与肉鸡心血管系统疾病之间的关系提供基础资料。

1 材料与方法

1.1 试验仪器和药品

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),常规手术器械一套。扑尔敏(天津金耀氨基酸有限公司,批号027151)、西咪替丁(北京永康药业有限公司,批号0210231)、普鲁卡因(北京第四制药厂,批号20000212)、柠檬酸钠(广州化学试剂厂,批号861001)等。

1.2 试验动物

80只常规育雏和免疫的17日龄艾维茵商品代肉鸡随机分为2组,每组40只。常温组22~23饲养,低温组9~11饲养;其他条件相同,自由采食和饮水。分别于分组后14 d(31日龄)、21 d(38日龄),每组随机取鸡5只,试验前禁食一夜,只供饮水。根据预备试验选择最佳剂量,扑尔敏0.4 mL/kg(0.5 mg/mL)、西咪替丁0.4 mL/kg(10 mg/mL),经翼静脉注射,测定注射前后鸡肺动脉压^[6]和股动脉压变化。

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%(质量分数)盐酸普鲁卡因在其右侧颈中部做皮下浸润麻醉。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

利用直接插管法测定股动脉压。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,用生理多导仪记录压力值。

1.5 数据的统计分析

用SPSS软件 Paired-samples T Test 检验分析各处理组注射药物前后的差异性,用 Independent-samples T Test 比较2组处理间的差异性。

2 结果

2.1 扑尔敏对肺动脉压的影响

注射扑尔敏使肉鸡肺动脉压呈双向反应。31和38日龄的常温组及31日龄的低温组,注射药物后的5 min内,肉鸡肺动脉收缩压和舒张压显著($P < 0.05$)或极显著($P < 0.01$)高于注射前;5 min后显著($P < 0.05$)或极显著($P < 0.01$)低于注射前;10 min后大多数肉鸡恢复至注射前水平,但个别肉鸡肺动脉收缩压持续降低20~40 min;整个过程以降低肺动脉压为主。38日龄低温组肉鸡,有的在注射药物后的5 min内舒张压升高,但与注射前相比差异不显著($P > 0.05$),而在5 min后其肺动脉收缩压显著降低($P < 0.05$);有的鸡注射药物后仅肺动脉收缩压持续降低20~40 min,舒张压无显著性改变(表1)。

2.2 西咪替丁对肺动脉压的影响

注射西咪替丁使肉鸡肺动脉压呈双向反应。31和38日龄的常温组及31日龄的低温组,注射药物后的5 min内其肺动脉收缩压和舒张压显著($P < 0.05$)或极显著($P < 0.01$)低于注射前;5 min后显著($P < 0.05$)或极显著($P < 0.01$)高于注射前;10 min后多数恢复至注射前水平,但个别肉鸡肺动脉收缩压持续升高20~40 min;整个过程以升肺动

脉压为主。38 日龄低温组肉鸡,有的注射药物后 5 min 内舒张压较注射前显著降低 ($P < 0.05$),而在 5 min 后肺动脉收缩压也升高,但与注射前无显著性

差异 ($P > 0.05$);有的注射药物后仅肺动脉收缩压持续升高 20 ~ 40 min。舒张压无显著性改变(表 2)。

表 1 扑尔敏对肺动脉压和股动脉压的影响

Table 1 Pulmonary artery pressure and femoral artery pressure after intravenous injection of chlorphenamine maleate in broiler chickens

动脉压	记录 时间/ min	常温饲养(22~23)				低温饲养(9~11)			
		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	注药前	2.74 ± 0.29	1.34 ± 0.27	3.43 ± 0.42	1.59 ± 0.45	3.94 ± 0.18	1.62 ± 0.19	4.76 ± 0.49	2.55 ± 0.48
	1	3.06 ± 0.32*	1.89 ± 0.29*	3.99 ± 0.44	1.89 ± 0.38	4.41 ± 0.11*	2.39 ± 0.37*	5.42 ± 0.70	2.37 ± 0.62
	2	3.27 ± 0.36**	1.94 ± 0.32*	4.12 ± 0.47*	2.26 ± 0.41*	4.63 ± 0.11*	2.34 ± 0.23*	5.65 ± 0.76	2.69 ± 0.57
	5	2.47 ± 0.23*	1.51 ± 0.32	2.85 ± 0.48*	1.38 ± 0.41	3.67 ± 0.24	1.86 ± 0.22	4.05 ± 0.60*	2.29 ± 0.36
	8	2.47 ± 0.23*	1.51 ± 0.32	2.63 ± 0.43	1.38 ± 0.37	3.41 ± 0.28*	1.70 ± 0.26	3.95 ± 0.54**	2.20 ± 0.44*
	10	2.73 ± 0.30	1.59 ± 0.36	3.17 ± 0.43	1.47 ± 0.37	3.72 ± 0.15	1.76 ± 0.25	4.46 ± 0.50	2.18 ± 0.36
股	注药前	17.43 ± 0.77	12.91 ± 0.65	17.76 ± 1.23	15.69 ± 0.88	17.23 ± 1.48	14.51 ± 1.32	19.01 ± 1.40	16.09 ± 1.34
	1	17.69 ± 0.78	13.43 ± 0.57	17.63 ± 1.17	15.83 ± 0.93	17.64 ± 1.47	14.91 ± 1.45	19.68 ± 1.98	16.49 ± 1.65
	2	18.23 ± 0.72	13.84 ± 0.71	17.89 ± 1.04	15.96 ± 0.84	17.64 ± 1.36	14.77 ± 1.24	20.93 ± 2.45	17.29 ± 1.65
	5	18.23 ± 0.62	13.70 ± 0.69	18.16 ± 1.38	16.09 ± 1.10	17.50 ± 1.57	14.64 ± 1.36	20.62 ± 1.85	17.05 ± 1.48
	8	17.83 ± 0.65	13.43 ± 0.44	18.16 ± 1.23	15.96 ± 1.03	17.56 ± 1.48	14.64 ± 1.36	18.88 ± 1.55	16.23 ± 1.40
	10	17.43 ± 0.76	13.17 ± 0.53	18.02 ± 1.24	15.56 ± 0.97	17.37 ± 1.49	14.37 ± 1.33	19.29 ± 1.68	16.44 ± 1.40

注: *为 $P < 0.05$, **为 $P < 0.01$,与注射前比较; 为 $P < 0.05$,与常温饲养比较,样本数 $n = 5$;下同。

表 2 西咪替丁对肉鸡肺动脉压和股动脉压的影响

Table 2 Pulmonary artery pressure and femoral artery pressure after intravenous injection of cimetidine in broiler chickens

动脉压	记录 时间/ min	常温饲养(22~23)				低温饲养(9~11)			
		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	注药前	3.03 ± 0.27	1.17 ± 0.12	3.11 ± 0.34	1.49 ± 0.34	3.11 ± 0.35	1.48 ± 0.34	4.97 ± 0.36	2.34 ± 0.34
	1	2.55 ± 0.23*	1.33 ± 0.25	2.71 ± 0.32**	1.41 ± 0.29	2.71 ± 0.32*	1.41 ± 0.29*	4.17 ± 0.29*	1.94 ± 0.43
	2	2.42 ± 0.27*	1.01 ± 0.15	2.39 ± 0.29**	1.22 ± 0.29	3.75 ± 0.45*	1.22 ± 0.28*	4.12 ± 0.36*	2.02 ± 0.39*
	5	3.59 ± 0.30*	1.43 ± 0.25	3.75 ± 0.45*	1.36 ± 0.45	3.75 ± 0.45*	1.36 ± 0.45	5.32 ± 0.52*	2.66 ± 0.36*
	8	3.64 ± 0.30*	1.22 ± 0.18	3.78 ± 0.47	1.56 ± 0.36	3.78 ± 0.47	1.57 ± 0.36	5.42 ± 0.60	2.29 ± 0.32
	10	3.17 ± 0.29	1.22 ± 0.11	3.46 ± 0.41	1.62 ± 0.32	3.46 ± 0.40	1.62 ± 0.32	4.92 ± 0.52	1.97 ± 0.61
股	注药前	17.16 ± 0.57	13.82 ± 0.52	18.10 ± 1.53	15.24 ± 1.34	18.36 ± 0.88	13.97 ± 0.84	21.01 ± 0.68	17.95 ± 0.47
	1	16.49 ± 0.57	13.30 ± 0.59	17.44 ± 1.44	15.11 ± 1.44	17.43 ± 0.83	13.70 ± 0.99	18.88 ± 0.62	16.23 ± 0.97
	2	16.49 ± 0.57	13.30 ± 0.59	17.57 ± 1.54	15.24 ± 1.54	17.83 ± 0.85	14.13 ± 0.85	18.97 ± 0.85	16.15 ± 1.28
	5	16.89 ± 0.71	13.57 ± 0.72	17.57 ± 1.77	15.11 ± 1.48	18.49 ± 1.12	13.70 ± 0.96	20.74 ± 0.65	17.69 ± 0.62
	8	17.29 ± 0.69	13.83 ± 0.65	17.83 ± 1.68	15.11 ± 1.49	18.76 ± 0.97	14.23 ± 0.85	21.15 ± 0.48	17.90 ± 0.22
	10	17.02 ± 0.62	13.69 ± 0.62	18.10 ± 1.53	15.37 ± 1.34	18.62 ± 0.89	14.24 ± 0.86	21.28 ± 0.29	18.35 ± 0.33

低温饲养的肉鸡,注射扑尔敏和西咪替丁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(表 1、2)。

2.3 扑尔敏和西咪替丁对股动脉压的影响

31 和 38 日龄常温和低温饲养的肉鸡,静脉注射扑尔敏后股动脉收缩压和舒张压升高,但无显著性差异 ($P > 0.05$);静脉注射西咪替丁后股收缩压和舒张压降低,但亦无显著差异 ($P > 0.05$,表 1、2)。

3 结论与讨论

3.1 扑尔敏和西咪替丁使肺动脉压变化呈双向反应

本研究发现,肉鸡 31、38 日龄常温组和 31 日龄低温组,静脉注射扑尔敏后,肺动脉收缩压升高,5 min 后下降,而且维持时间较长,其效应以降低肺动脉压为主。由静脉注射扑尔敏后使肺动脉压升高的作用推测,内源性组织胺通过 H_1 受体介导肺血管

收缩而使肺动脉压升高。静脉注射西咪替丁后,肺动脉压下降,5 min后升高,整个过程以升高效应为主;这与H₁受体介导收缩血管和H₂受体介导扩张血管的结果一致。由此推测,内源性组织胺表现出通过2种受体共同调节肉鸡肺动脉压的作用,即通过与H₁受体结合使肺血管收缩从而导致肺动脉压升高,通过与H₂受体结合使肺血管舒张而导致肺动脉压降低。

注射扑尔敏后肉鸡肺动脉压出现短暂的升高和注射西咪替丁后肺动脉压出现短暂的降低,可能是这2种组织胺受体拮抗剂作用于心脏,使心脏收缩功能改变所致,但具体机理仍需进一步研究。值得一提的是,有的肉鸡注射扑尔敏后仅肺动脉压升高,注射西咪替丁后仅肺动脉压下降;这可能是个体差异所致,但为何有如此差异,值得进一步研究。

3.2 扑尔敏和西咪替丁降低肺动脉高压肉鸡的肺动脉压

本研究中发现,低温饲养肉鸡的肺动脉压显著或极显著高于常温饲养的肉鸡,说明用环境低温手段成功诱发了肉鸡的PH。对这些肉鸡进行的急性试验结果表明,静脉注射组织胺H₁受体拮抗剂扑尔敏5 min内,虽然使肉鸡肺动脉收缩压升高,但与注射前无显著性差异,而5 min后肺动脉收缩压显著下降;其过程以降低肺动脉收缩压为主。静注西咪替丁后肉鸡肺动脉压显著降低,5 min后虽使肺动脉压有所升高,但上升幅度不大,无显著性差异;整个过程也以降低肺动脉压为主。这表明,对已发生肺动脉高压的肉鸡静脉注射H₁和H₂受体拮抗剂,其效应均以降低肺动脉压为主。这提示内源性组织胺对肺动脉高压肉鸡可能有升高肺动脉压的作用。此结果与 Millgde 等^[8]报道的组织胺可限制肺动脉高压动物肺动脉压过度上升的结果不一致,其原因需进一步研究。

3.3 扑尔敏和西咪替丁对肉鸡肺动脉压的调节作用可能与体循环无关

静脉注射组织胺,多引起肉鸡肺血管收缩及体血管扩张,少数为肺血管扩张^[3]。本试验中,在常温条件下饲养的健康肉鸡和低温下饲养发生了肺动脉高压的肉鸡,静脉注射扑尔敏后其股动脉收缩压和舒张压均升高,但无显著性差异($P > 0.05$);静脉注射西咪替丁后使股动脉收缩压和舒张压降低,但亦无显著性差异($P > 0.05$),表明急性注射扑尔敏和西咪替丁对股动脉压无明显的影响。de Jong 等

报道,组织胺的释放并不介导股动脉的舒张,而且也不被组织胺受体拮抗剂所阻断^[9],本研究结果与此一致。体循环血管与肺循环血管对组织胺的反应相反,可能与肺循环的动脉与静脉节段间对组织胺的反应存在差异,与H₁和H₂受体存在数量差别有关^[3]。由扑尔敏和西咪替丁均未使股动脉压显著变化而使肺动脉压显著变化的结果推测,组织胺H₁和H₂受体拮抗剂对肺动脉压的调节作用可能与股动脉压无关。

静脉注射组织胺受体拮抗剂扑尔敏和西咪替丁可对正常肉鸡的肺动脉压进行双向调节,限制已形成肺动脉高压肉鸡肺动脉压的过度升高,同时在肺动脉高压肉鸡中,内源性组织胺又具有升高肺动脉压的作用;扑尔敏和西咪替丁不影响肉鸡的股动脉压,表明扑尔敏和西咪替丁调节肺动脉压的作用与体循环无关。

参 考 文 献

- [1] 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
- [2] 赵风瑞,赵莹昕,李福田,等. 离体人肺血管对收缩剂效应的研究[J]. 中华胸心血管外科杂志,1996,12(4): 235 - 237
- [3] 吴其夏 主编. 体液因子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. 13 - 34
- [4] 喻林升,朱金昌,吴梅筠,等. 大鼠肥大细胞的法医学实验研究[J]. 中国法医学杂志,1995,10(4): 196 - 200
- [5] Onodera S. Pulmonary vasoconstrictor responses[J]. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi, 1992,30:15 - 25
- [6] 乔健,董世山. 右心导管法直接测定肉鸡肺动脉压[J]. 中国农业大学学报,1998,3(3): 117 - 118
- [7] Hattori Y, Kimura S, Fujii S, et al. Effects of histamine on mechanical performance and biochemical and electrical activity in the heart of monkeys (*Macaca fuscata*) [J]. Eur J Pharmacol, 1983,9: 11 - 19
- [8] Milledge J S, Catley D M. Angiotensin converting enzyme response to hypoxia in man: its role in altitude acclimatization[J]. Clin Sci (Lond), 1984,67(4): 453 - 456
- [9] de Jong D M, Hoogerwerf N, Scheffer G J. Atracurium induced vasodilatation is not mediated by histamine in the isolated femoral artery of the rabbit[J]. Eur J Anaesthesiol, 1996,13(4): 333 - 339