

磷酸喹派的抗组胺作用

傅定一 曹丽华 朱丽莎 马秀霞* (唐山煤矿医学院药理教研组, 唐山 063013)

提要 用麻醉大鼠血压、离体豚鼠回肠标本和豚鼠喷雾吸入组胺引致“哮喘”试验, 均观察到磷酸喹派有较强的抗组胺作用。它使组胺收缩离体豚鼠回肠的剂量-效应曲线平行右移, 拮抗参数 pA_2 为 5.40(95% 可

信限 5.30-5.50), 表明它的抗组胺作用可能为竞争性拮抗。

关键词 磷酸喹派; 抗组胺; 血压; 离体回肠; 哮喘; 拮抗参数 pA_2

1982年7月20日收稿 1983年5月31日修回
在全国第一届抗炎免疫药理学术会议(1982年9月)宣读
*河南煤矿卫生学校进修教师

磷酸喹派(piperaquine phosphate)是由上海医药工业研究院合成的长效抗疟药, 化学全

名为1,3双-[4-(7'-氯-喹啉基-4')哌嗪-1]丙烷四磷酸盐,与国外报道的13288 R.P.化学结构⁽¹⁾相同。我们在大鼠实验性关节炎和棉球性肉芽肿增殖实验中观察到磷酸喹哌有抗炎作用⁽²⁾,为了分析其抗炎作用的作用机理,探讨了它的抗组胺作用。

方法与结果

磷酸喹哌由上海医药工业研究院供给。用蒸馏水溶解配制成所需浓度进行实验。磷酸组胺为中国科学院上海生物化学研究所出品,批号721043,干重含量不少于98%。盐酸苯海拉明注射液为广州第三制药厂出品,批号711032,每安瓿1ml,内含盐酸苯海拉明0.02g。

麻醉大鼠血压试验 取体重 $285 \pm (SD) 15$ g的大鼠,ip乌拉坦1g/kg麻醉后,颈总动脉插管经水银检压计描记动脉血压。观察给予磷酸喹哌前后iv组胺(剂量12.5 μ g/kg)降压作用强度的变化。iv磷酸喹哌5和10mg/kg后大鼠血压稍有下降,迅即恢复至原水平。当血压恢复并稳定数min后再iv同剂量的组胺,可见组胺的降压作用明显减弱。应用磷酸喹哌5mg/kg后组胺的降压作用较给药前减弱 $13 \pm (SD) 7$ mm Hg ($n = 12$), $p < 0.001$ 。增加磷酸喹哌的剂量到10mg/kg,其抗组胺作用也随之增强,平均降压反应较用药前减弱 $17 \pm (SD) 8$ mm Hg ($n = 10$)。

离体豚鼠回肠试验 取豚鼠远端回肠一小段,放入盛有30ml改良Krebs液的麦氏浴管中,通O₂,水浴温度38 $^{\circ}$ C。将肠管的一端固定,另一端连接杠杆,在记纹鼓上描记其收缩强度。先平衡30-45min后开始试验。依次加入递增剂量的磷酸组胺并描记肠管的最大收缩效应,每次加入组胺描记完毕后,用改良Krebs液洗涤3次,并经过一定时间(约10min)待肠管的反应性恢复正常,用高一级剂量的组胺重复试验,测得对照期组胺收缩肠管的剂量-效应曲线。然后加入一定剂量的磷酸喹哌,再

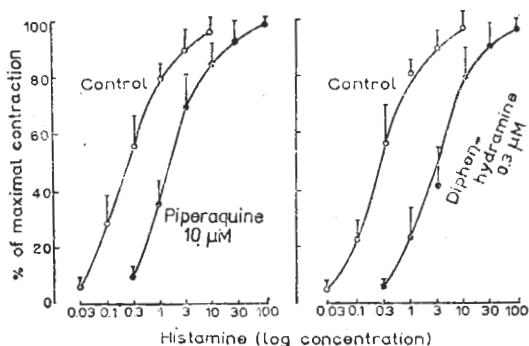


Fig 1. Effects of piperazine and diphenhydramine on contraction of isolated guinea pig ileum to histamine ($n = 6$, $\bar{x} \pm SD$)

重复试验,测得用药后组胺的剂量-效应曲线。结果表明,磷酸喹哌浓度在10 μ M时明显拮抗组胺收缩肠平滑肌的作用,使剂量-效应曲线平行右移。这一作用与盐酸苯海拉明0.3 μ M时所产生的抗组胺作用相近似(见图1)。按Schild的方法⁽³⁾,求得磷酸喹哌的拮抗参数 $pA_2 = 5.4$ (95%可信限5.3-5.5),盐酸苯海拉明的 $pA_2 = 7.8$ (95%可信限7.7-8.0)。

豚鼠吸入组胺引致哮喘试验 取体重 194 ± 14 g豚鼠,按文献⁽⁴⁾预先经用0.3%磷酸组胺喷雾吸入使产生哮喘反应。选用能在4min内发生Ⅲ级反应的豚鼠,每组8只,预选后1周进行试验。一组ig给予磷酸喹哌100mg/kg,另一组灌等量蒸馏水作为对照。2h后进行组胺喷雾,每次由给药组和对照组各取1只豚鼠放入喷雾箱内配对试验。结果:对照组8只豚鼠全部发生哮喘反应,其中Ⅱ级反应3只,Ⅲ级反应5只;磷酸喹哌组的8只豚鼠中有5只未发生哮喘反应,其余Ⅱ级反应1只,Ⅲ级反应2只,潜伏期也有所延长。

讨 论

磷酸喹哌与磷酸氯喹均属于4-氨基喹啉类抗疟药。氯喹有一定的抗组胺作用⁽⁵⁾。关于磷酸喹哌有无抗组胺作用尚未见报道。本文实

验结果表明,磷酸喹啉能显著对抗组胺引起的大鼠血压下降和离体豚鼠回肠收缩反应,也能对抗组胺引起的豚鼠支气管痉挛。说明磷酸喹啉对组胺 H_1 受体有较强的阻断作用。虽然在离体豚鼠回肠试验,它的 pA_2 较盐酸苯海拉明为低,但根据它使组胺收缩离体豚鼠回肠的剂量-效应曲线平行右移,表明它的抗组胺作用可能为竞争性拮抗作用。

参 考 文 献

- 1 瞿逢伊,李进才、陈周道、杨茂祥。中华医学杂志 1981;61:388
- 2 傅定一、廉乐贤、曹丽华。(待发表)
- 3 金正均。药物和受体反应的动力学。张昌绍、张毅主编。药理学;第1卷。第1版。北京:人民卫生出版社,1965:27
- 4 中国医学科学院药物研究所。中草药有效成分的研究;第二分册。第1版。北京:人民卫生出版社,1972:76
- 5 Sams WM Jr. *Mayo Clin Proc* 1967; 42:300

Acta Pharmacologica Sinica 1983 Dec; 4 (4) : 287-289

ANTIHISTAMINIC ACTION OF PIPERAQUINE

FU Ding-yi, CAO Li-hua, ZHU Li-sha, MA Xiu-xia

(Dept of Pharmacology, Tangshan Mining Medical College, Tangshan 063013)

ABSTRACT Piperazine is 1, 3-Bis-[4-(7'-chloro-quinoline-4') piperazine-1] propane tetraphosphate. The antihistaminic actions of piperazine were studied on blood pressure in anesthetized rat, isolated guinea pig ileum, and asthma in guinea pig induced by inhaling histamine spray. Piperazine had a marked antihistaminic action. Piperazine 10 μ M antagonized the histamine-induced contraction of isolated

guinea pig ileum, shifting the dose-response curve to the right. The antagonist parameter, $pA_2 = 5.4$ (95% confidence limits 5.3-5.5). The results suggest that the antihistaminic action of piperazine is probably competitive.

KEY WORDS piperazine; antihistaminics; blood pressure; isolated ileum; asthma; pA_2