

尼卡地平的免疫抑制作用

陈蔚如、胡 坚、张洪泉 (新疆医学院药理教研室, 乌鲁木齐 850054)

提要 观察尼卡地平(Nic)对小鼠免疫系统的影响, 发现 ip Nic 5, 10, 15 mg/(kg·d) × 4 d, 使免疫器官脾脏和胸腺的重量明显减轻, 单核巨噬细胞系统对碳粒的廓清速率显著降低, ig 使腹腔巨噬细胞的吞噬功能及抗 SRBC 抗体-溶血素的生成被显著抑制。Nic 10 和 15 mg/(kg·d) × 8 d sc 明显抑制对 SRBC 的迟发型过敏反应。这些结果说明 Nic 具有免疫抑制作用。

关键词 尼卡地平, 环磷酰胺, 免疫抑制, 溶血素, 活性碳廓清, 吞噬作用, 迟发型超敏性

尼卡地平(Nicardipine, Nic)属二氢吡啶类化合物, 为一种钙拮抗剂, 具有强力扩血管作用⁽¹⁾。钙拮抗剂除了对心血管有明显药理作用外, 还具有抑制过敏介质释放和对抗过敏介质对呼吸道平滑肌的收缩作用⁽²⁻⁴⁾。本文初步观察 Nic 对小鼠免疫功能的影响。

材 料

小鼠由新疆医学院动物饲养室供应。Nic 淡黄色粉剂, 南京医药工业研究所 1983 年产品, 纯度 99.83%。环磷酰胺, 白色结晶针剂, 上海第十二制药厂产品(批号 841008)。地塞米松磷酸钠注射液, 苏州长征制药厂生产(批

号 840830)。肝糖元白色粉剂, 上海化学试剂采购供应站(批号 800721), 配成 0.2% 溶液高压消毒备用, 印度墨汁, 北京化工厂产品(批号 801223)。

方法与结果

对免疫器官重量的影响 瑞士小鼠 50 只, ♀♂兼用, 体重 $21 \pm SD 3$ g, 鼠龄 50 d 左右, 随机分为: 对照组, ip 10 ml/kg 生理盐水; 环磷酰胺组, ip 10 mg/kg; 实验组, 分别 ip Nic 5, 10, 及 15 mg/kg; qd × 4。于末次给药后 24 h 称脾脏、胸腺重量, 结果不同剂量的 Nic 和环磷酰胺均能显著减轻脾脏和胸腺重量, 见表 1。

对小鼠碳廓清作用的影响 瑞士小鼠 52 只, ♀♂兼用, 体重 $20 \pm SD 3$ g, 鼠龄 50 d 左右。实验分组、给药剂量和方法同上。于末次给药后 24 h, 每鼠经尾 iv 印度墨汁 0.2 ml, 注射后 2 和 20 min 分别由眼后静脉丛取血 20 μ l, 溶于 2 ml 0.1% Na_2CO_3 溶液中, 静置 24 h, 用 XG-125 型分光光度计 680 nm 波长测定光密度, 按公式⁽⁵⁾计算廓清指数 CI。结果见表 2, Nic 各剂量组和环磷酰胺组 CI 值均明显小于对照组,

Tab 1. Influence of ip nicardipine and cyclophosphamide daily for 4 d on the weights of spleen and thymus. $\bar{x} \pm SD$, *** $p < 0.01$

	Daily dose		Weight(mg/kg)	
	(mg/kg)	Mice	Spleen	Thymus
Saline	—	8	8051 ± 757	4120 ± 640
Nicardipine	5	10	6010 ± 1152***	2440 ± 435***
	10	11	4609 ± 741***	2027 ± 332***
	15	11	4191 ± 749***	1964 ± 311***
Cyclophosphamide	10	10	4390 ± 747***	2130 ± 330***

Tab 2. Decrease of clearance rate of iv charcoal particles by ip nicardipine and cyclophosphamide daily for 4 d. $\bar{x} \pm SD$, *** $p < 0.01$

	Daily dose (mg/kg)	Mice	Clearance index
Saline	—	19	0.030 ± 0.013
Nicardipine	5	7	0.010 ± 0.004***
	10	7	0.008 ± 0.004***
	15	6	0.004 ± 0.003***
Cyclophosphamide	10	13	0.007 ± 0.004***

对腹腔巨噬细胞吞噬功能的影响

BALB/C小鼠44只, ♀♂兼用, 体重22 ± 3 g, 鼠龄54 d左右。实验分组, 剂量同前, ig给药, qd × 4。于首次给药后24 h, 每鼠ip 0.2%肝糖元2 ml以活化腹腔巨噬细胞。末次给药后24 h处死小鼠, 注射2.5 ml生理盐水冲洗腹腔, 吸取冲洗液2 ml置于放有两张盖玻片(2 × 2 cm)的小培养皿内, 每皿加5%鸡红细胞0.5 ml, 于37℃孵育30 min, 1:1丙酮-甲醇溶液固定, Giemsa-磷酸缓冲液染色, 镜下计数100个巨噬细胞中吞噬鸡红细胞的细胞数, 作为吞噬%。结果Nic各剂量组和环磷酰胺组的吞噬%均明显小于对照组(表3)。反映Nic和环磷酰胺抑制巨噬细胞的吞噬功能。

对小鼠抗体形成的影响

用SRBC免疫小鼠, 致敏后产生的抗SRBC抗体-溶血素与SRBC一起体外温育, 在补体参于下发生溶血反应。以此观察药物对抗体形成的影响。瑞士小鼠44只, ♀♂兼用, 体重20 ± 3 g, 鼠龄

Tab 3. Inhibition of peritoneal macrophages phagocytosing chicken erythrocytes by ig nicardipine and cyclophosphamide daily for 4 d. $\bar{x} \pm SD$, *** $p < 0.01$

	Daily dose (mg/kg)	Mice	% Phagocytosis
Saline	—	10	68 ± 5
Nicardipine	5	7	56 ± 8***
	10	8	45 ± 12***
	15	10	32 ± 10***
Cyclophosphamide	10	9	41 ± 9***

50 d左右。分组, 给药剂量同前, ig给药, qd × 4。首次给药后即每鼠ip 3:5(vol/vol) SRBC 0.2 ml。小鼠于末次给药后24 h断颈取血, 血清稀释度1:500, 取此血清样品1 ml加10%的SRBC 0.5 ml及1:10稀释的豚鼠血清1 ml, 37℃温育10 min, 按比色法⁽⁶⁾测定并计算半数溶血值 HC_{50} 。结果Nic各剂量组和环磷酰胺组 HC_{50} 均显著或非常显著低于对照组。反映Nic和环磷酰胺抑制溶血素生成(表4)。

Tab 4. Inhibition of hemolysins formation by ig nicardipine and cyclophosphamide daily for 4 d. $\bar{x} \pm SD$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$

	Daily dose (mg/kg)	Mice	50% Hemolytic concentration
Saline	—	9	187 ± 65
Nicardipine	5	10	124 ± 18**
	10	8	114 ± 15**
	15	9	105 ± 17***
Cyclophosphamide	10	8	19 ± 11***

对绵羊红细胞迟发足垫反应的影响 用SRBC致敏小鼠⁽⁷⁾, 4-5 d后再用SRBC皮下

Tab 5. Influence of sc nicardipine and dexamethasone daily for 8 d on delayed hypersensitivity reaction of footpad induced by SRBC in mice. $\bar{x} \pm SD$, compared with saline *** $p < 0.01$

	Daily dose (mg/kg)	Mice	Right (before attack)	Footpad thickness (mm)	
				Left (24 h after attack)	Difference
Saline	—	13	2.04 ± 0.17	2.71 ± 0.25	0.68 ± 0.17
Nicardipine	10	13	2.03 ± 0.14	2.44 ± 0.23	0.41 ± 0.18***
	15	8	1.93 ± 0.17	2.26 ± 0.05	0.34 ± 0.16***
Dexamethasone	2.5	13	2.01 ± 0.10	2.18 ± 0.10	0.18 ± 0.06***

攻击,引起迟发型超敏反应(DTH),以此观察药物对细胞免疫的影响。昆明鼠47只,体重 19 ± 3 g,鼠龄47d左右,♀♂兼用。本实验除设立对照组和实验组外,另设地塞米松组。药物由背部sc qd×8,剂量见表5。给药后d3每鼠右侧足跖sc 10%(vol/vol)SRBC生理盐水悬液0.05ml(约 1.5×10^8 SRBC)。致敏后d5,左侧足跖sc 5%(vol/vol)SRBC生理盐水悬液0.05ml(约 0.8×10^8 SRBC)。抗原攻击后24h用游标卡尺(精密度0.05mm)测量左足跖厚度。足跖肿胀程度以左右足跖厚度差(mm)表示,结果Nic和地塞米松均明显抑制DTH。

讨 论

本文观察钙拮抗剂Nic对小鼠免疫功能的影响。实验发现,Nic明显降低碳廓清速度,抑制腹腔巨噬细胞的吞噬功能;显著减轻脾脏及胸腺重量,对溶血素形成及DTH亦有明显抑制作用。这些结果表明Nic对非特异性免疫、体液免疫和细胞免疫功能均有抑制作用。在本文的所有实验资料中,Nic的免疫抑制作用表现出良好的剂量效应关系。Nic 10mg/kg对免疫器官重量,碳廓清及腹腔巨噬细胞吞噬功能的抑制作用与环磷酰胺10mg/kg的作用相近。在碳廓清和腹腔巨噬细胞吞噬功能方面,Nic 15mg/kg的抑制作用较强。在抑制溶血素形成和DTH方面,环磷酰胺和地塞米松的作用强。

绵羊红细胞迟发足垫反应是一种简便可行的细胞免疫实验。本实验中对照组(生理盐水

组)足跖肿胀程度与文献(7)接近。糖皮质激素类是临床和实验室广泛用于抑制迟发型超敏反应的药物⁽⁸⁾,因此我们选择地塞米松为DTH的阳性对照。

Nic的免疫抑制作用可能和其钙阻断作用有关。在细胞免疫方面,细胞外 Ca^{2+} 的内流对T淋巴细胞的激活和增殖有关键性作用,几种钙通道阻滞剂如维拉帕米、硝苯吡啶、硫氮草酮通过阻断 Ca^{2+} 内流抑制T淋巴细胞的增殖反应⁽⁹⁾。胞浆内的游离 Ca^{2+} 浓度与巨噬细胞化学趋向等功能的调节亦有关⁽¹⁰⁾。对于Nic免疫抑制作用的作用环节、作用部位及其和钙阻断作用的关系有必要深入研究。

参 考 文 献

- 1 Terai M, Yakenaka T, Macno H. Inhibition of calcium influx in rabbit aorta by nicardipine hydrochloride (YC-93). *Biochem Pharmacol* 1981; 30 : 375.
- 2 Vylee, Hughes JM, Seale JP, Temple DM. Verapamil inhibits mediator release from human lung *in vitro*. *Thorax* 1983; 38 : 386
- 3 Barnes PJ, Wilson NM, Brown MJ. A calcium antagonist, nifedipine, modifies exercise-induced asthma. *Ibid* 1981; 36 : 726
- 4 Avenier C, Cerrina J, Duroux P, Floch A, Pradel J, Renier A. Sodium cromoglycate, verapamil and nicardipine antagonism to leukotriene D₄ bronchoconstriction. *Br J Pharmacol* 1983; 78 : 301
- 5 金筠芳、梁惠珍、曹翠玉、王祖武、舒荣生、李晓玉。甘蔗多糖的免疫活性。中国药理学报 1981; 2 : 269
- 6 陈敏珠、史敏言。血清溶血素测定法。见:徐叔云、卞如瀛、陈修,主编。药理实验方法学。北京:人民卫生出版社,1982:945-6

- 7 Lagrange PH, Mackaness GB, Miller TE. Influence of dose and route of antigen injection on the immunological induction of T cells. *J Exp Med* 1974; 139 : 528
- 8 Weston WL, Claman HN, Krueger GG. Site of action of cortisol in cellular immunity. *J Immunol* 1973; 110 : 880
- 9 Birx DL, Berger M, Fleisher TA. The

- interference of T cell activation by calcium channel blocking agents. *Ibid* 1984; 133 : 2904
- 10 Hirata M, Hashimoto T, Hamachi T, Koga T. Changes of intracellular free Ca^{2+} in macrophages following *N*-formyl chemotactic peptide stimulation. Direct measurement by the loading of quin 2. *J Biochem (Tokyo)* 1984; 96 : 9

Acta Pharmacologica Sinica 1987 Jan; 8 (1) : 76-79

Immunological inhibition of nicardipine

CHEN Wei-Ru, HU Jian, ZHANG Hong-Quan

(Dept Pharmacology, Xinjiang Medical College, Urumuchi 830054)

ABSTRACT Nicardipine ip 5,10,15 mg/kg daily \times 4 d caused marked decreases of the weights of spleen and thymus, and marked decrease of clearance rate of iv charcoal particles in mice. Nicardipine ig at the above doses markedly inhibited phagocytosis of peritoneal macrophages of mice and production of hemolysins in mice immunized with SRBC. Nicardipine sc 10, 15 mg/kg daily \times 8 d markedly suppressed

the delayed hypersensitivity reaction of footpad induced by SRBC in mice. These results suggested that nicardipine was capable of suppressing some immune functions.

KEY WORDS nicardipine; cyclophosphamide; immunosuppression; hemolysins; charcoal clearance; phagocytosis; delayed hypersensitivity