

前列腺素 $F_{2\alpha}$ 對大鼠呼吸機械特性的影響

史金燾* 林正發**

摘要

麻醉狀態的大鼠由靜脈注射前列腺素 $F_{2\alpha}$ 後30秒，其肺彈性顯著降低，並有劑量反應之關係存在；注射後30分鐘內肺彈性漸恢復至正常，但30分鐘後肺彈性又趨降低。激素施予初期，呼吸阻力並無顯著變化，30分鐘後呼吸阻力有顯著的上升。低劑量的前列腺素 $F_{2\alpha}$ 在注射後1分鐘內，使大鼠的血壓升高；同期內高劑量激素則使血壓降低。前列腺素 $F_{2\alpha}$ 在藥理劑量下會影響大鼠的呼吸機械特性，其機制可能與氣道平滑肌的收縮有關。

緒言

動物體內激素種類很多，而每一種激素對動物的作用也不只有一種反應。以激素對哺乳類呼吸生理的影響而言，血管加壓素（抗利尿素，Vasopressin）不僅能調節排尿量，也能促使血管平滑肌收縮，而使血壓增高。報告指出血管加壓素也影響大鼠的呼吸機械特性，即使其肺彈性降低（Hwang and Chen, 1977；Lin and Shih, 1982）。催產素（Oxytocin）也會降低大鼠的肺彈性（Lin and Shih, 1982）。他如乙酰膽鹼素（Acetylcholine）、血管緊張素（Serotonin）可使中央氣道的平滑肌收縮，而使解剖無效腔減小，以致呼吸阻力增加，但對周圍氣道的平滑肌則無多大作用（Widdicombe, 1963；Colebatch et al, 1966）。

前列腺素類（Prostaglandins）是一種環狀脂質，幾乎所有的細胞中均有其存在，其主要功能的是使許多器官的平滑肌收縮。由於各種前列腺素對不同器官有所不同的反應，所以有關各種前列腺素的作用，均有研究報告。例如哺乳類的前列腺素 $F_{2\alpha}$ 可由許多組織及器官中分泌，其作用

是使消化道、呼吸道、子宮、輸卵管及血管的平滑肌收縮。現已知肺組織中有許多不同的細胞會製造前列腺素 $F_{2\alpha}$ ，當呼吸系統遇到過敏性刺激時，即釋放出來（Piper and Vane, 1969；Green et al, 1974；Adkinson et al, 1980），引起氣管收縮，造成呼吸困難。因此，氣喘患者對前列腺素 $F_{2\alpha}$ 最為敏感，常致窒息等嚴重疾病（Patel, 1975；Brown et al, 1978；Zemint, 1978）。

由於前列腺素 $F_{2\alpha}$ 對呼吸的影響，因動物種類的不同而有所不同（Mathe et al., 1972；Al-Ubaidi and Bakhle, 1980）。學者曾以流灌方法研究前列腺素 $F_{2\alpha}$ 對大鼠肺呼吸生理的影響（Al-Ubaidi and Bakhle, 1980），我們實驗研究的主要目的是探討前列腺素 $F_{2\alpha}$ 對大鼠呼吸機械特性的影響，希望能對該激素的功能多加瞭解。

材料與方法

體重為200克至400克之大鼠（Long-Evans strain）在動物房（ $25 \pm 1^\circ\text{C}$ ）飼養於自然日週期的環境。前列腺 $F_{2\alpha}$ 以生理食鹽水稀釋至

*國立台灣師範大學生物學系

**國立台灣師範大學生物研究所畢業生

1 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 和 1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。

一、潮氣容積 (Tidal volume)、氣體流量 (Flow rate) 以及胸腔內壓 (Intrapleural pressure) 之測定是根據我們實驗室過去所採行的方法 (Hwang and Chen, 1977 ; Lin and Shih, 1982)。

二、前列腺素 $F_{2\alpha}$ 之給予是依逢機的方式行之，由頸靜脈注入 (約經 30 秒)，注射完後即時記錄，定為零分鐘，其後 0.5、1、2、3、5、10、15 及 30 分鐘及記錄一次。每兩種劑量的給予時間至少相隔 1 小時。

三、血壓之測定是根據 Lin and Shih (1982) 行之。

四、計算方法

大鼠肺彈性及呼吸阻力的計算，係依 Amdur and Mead (1958) 的方法，即在安靜呼氣之末及吸氣之末所得之潮氣容積 (Tidal volume) 除以胸腔內壓的差，即為肺彈性，即

$$\text{肺彈性 (ml/cm H}_2\text{O)} = \frac{\text{潮氣容積 (ml)}}{\text{胸腔內壓差 (cm H}_2\text{O)}}$$

呼吸阻力為吸氣與呼氣達一半時胸腔內壓的差，除以當時氣體流量的差。即：

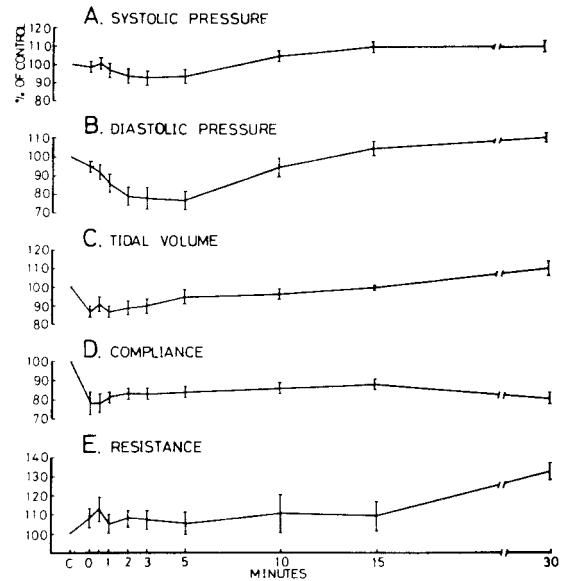
$$\text{呼吸阻力 (cmH}_2\text{O/ml/sec)} = \frac{\text{胸腔內壓差 (cmH}_2\text{O)}}{\text{流量差 (ml/sec)}}$$

實驗結果所得之潮氣容積、肺彈性、呼吸阻力、血壓均與未經激素處理前 (即對照組) 之值相比，換算為百分比後，以 Student's *T*-test 檢定其在統計上的意義。

結 果

大鼠未經前列腺素 $F_{2\alpha}$ 處理時，其潮氣容積為 $3.24 \pm 0.14 \text{ ml}$ ，肺彈性為 $1.768 \pm 0.0814 \text{ ml/cmH}_2\text{O}$ ，呼吸阻力為 $0.0810 \pm 0.0046 \text{ cmH}_2\text{O/ml/sec}$ ，心縮及心舒壓各為 $126 \pm 3 \text{ mmHg}$ 及 $77 \pm 3 \text{ mmHg}$ (Lin and Shih, 1982)。

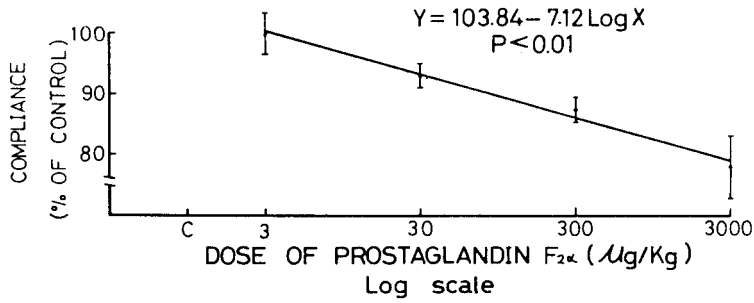
以高濃度前列腺素 $F_{2\alpha}$ (3000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ b.w.) 注入大鼠，其時間反應如圖 1 所示，在注射 30



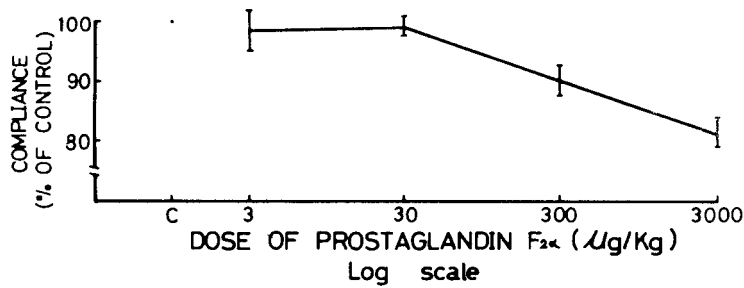
圖一 前列腺素 $F_{2\alpha}$ (3000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ b.w.) 對大鼠血壓 (A, B)、潮氣容積 (C)、肺彈性 (D) 和呼吸阻力 (E) 改變的時間反應圖 ($n = 10$)。垂直線表 \pm S.E.，橫座標上之 c 是對照組。

秒及 30 分鐘後，肺彈性 (圖 1, D) 降低最為顯著 ($p < 0.001$)。肺彈性在注射後 30 秒，降為注射前的 78.26%，後來肺彈性逐漸再恢復至注射前的數值，但在注射後 30 分鐘時，肺彈性再度降為注射前的 81.41%。至於呼吸阻力 (圖 1, E) 在注射後 30 秒時，其上升的程度並不顯著 ($P > 0.05$)，但在 30 分鐘後，則上升至注射前的 132.59% ($P < 0.001$)，這種情形繼續維持 10 至 15 分鐘，接著又趨近於對照組之值 (Lin, 1980)。

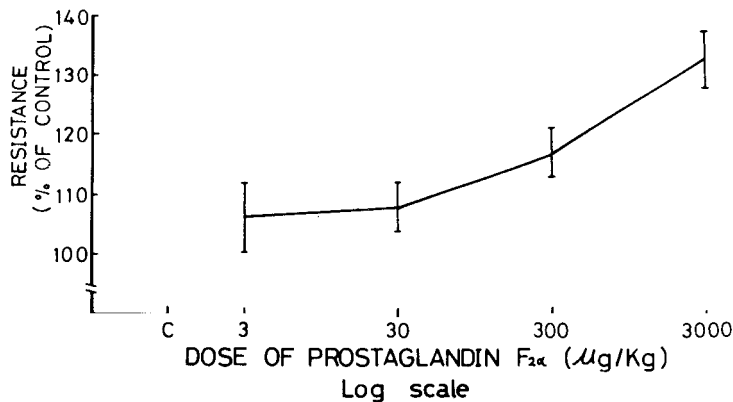
不同劑量的前列腺素 $F_{2\alpha}$ 注射入大鼠 30 秒後，記錄其呼吸機械特性，得到劑量反應如圖 2 所示，大鼠的肺彈性是隨著注射劑量的增加而遞減，其直線迴歸係數為 -7.12 。如圖 3 所示，注射 30 分鐘，肺彈性有少許降低，但其降低的程度不隨注射劑量的增加而成直線遞減。至於呼吸阻力，如圖 4 所示，注射後 30 分鐘，呼吸阻力雖然上升，但也未隨注射劑量的增加而直線遞增。圖 5 表示不同劑量之前列腺素 $F_{2\alpha}$ 對潮氣容積、肺彈性及呼吸阻力的影響。



圖二 各種濃度的前列腺素 F_{2α} 注射 30 秒後，肺彈性降低劑量反應圖 (n=10)。垂直線表 ± S.E.，C 為對照組。



圖三 各種濃度的前列腺素 F_{2α} 注射 30 分鐘後，肺彈性降低的劑量反應圖 (n=10)。垂直線表 ± S.E.，C 為對照組。



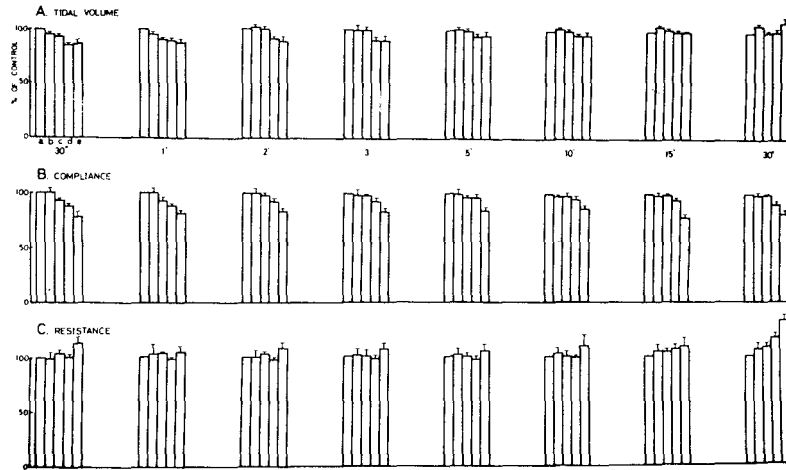
圖四 各種濃度的前列腺素 F_{2α} 注射 30 分鐘後，呼吸阻力上升的劑量反應圖 (n=10)。垂直線表 ± S.E.，C 為對照組。

前列腺素 F_{2α} 對大鼠血壓的影響如圖 6 所示，以低劑量 (3 μg 或 30 μg/kg b.w.) 注射後 1 分鐘內，血壓 (心縮及心舒壓) 會上升 (P < 0.05)，但兩分鐘後，又隨之即趨近對照組之值。當高劑量 (300 μg 或 3000 μg/kg b.w.) 在

注射後兩分鐘內，使血壓降低 (P < 0.05)，大約在 5 分鐘後，血壓又趨近於正常。

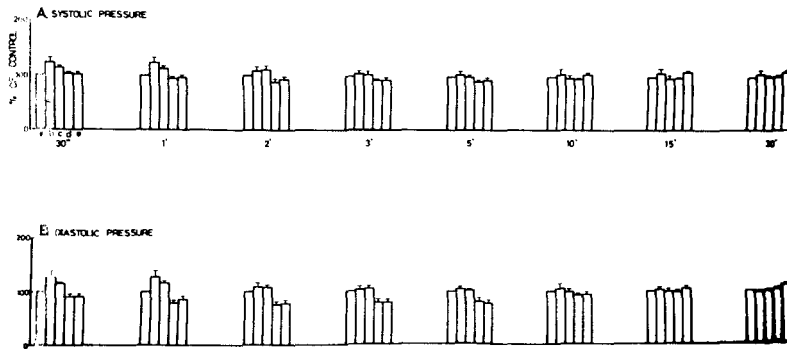
討 論

本實驗以前列腺素 F_{2α} (藥理濃度) 對麻醉



圖五 不同劑量之前列腺素 $F_{2\alpha}$ 對潮氣容積 (A)、肺彈性 (B) 和呼吸阻力 (C) 的影響 (n=10)。

a : 對照組, b : $3 \mu\text{g}/\text{kg}$ b.w., c : $30 \mu\text{g}/\text{kg}$ b.w.,
d : $300 \mu\text{g}/\text{kg}$ b.w., e : $3000 \mu\text{g}/\text{kg}$ b.w., 柱上垂直線表 \pm S.E.。



圖六 不同劑量之前列腺素 $F_{2\alpha}$ 對血壓之影響 (n=10)。

a : 對照組 b : $3 \mu\text{g}/\text{kg}$ b.w., c : $30 \mu\text{g}/\text{kg}$ b.w.,
d : $300 \mu\text{g}/\text{kg}$ b.w., e : $3000 \mu\text{g}/\text{kg}$ b.w., 柱上垂直線表 \pm S.E.。

的大鼠呼吸機械特性作觀察，結果顯示大鼠對此激素的反應是隨劑量的增加，而有劑量反應。因取同一動物作不同劑量的實驗，所以在實驗過程中，不同劑量的給予均採逢機方式，以避免激素在動物體內藥積而影響結果。兩種劑量的給予，均相隔 1 小時以上，並於確定動物已恢復正常後，才進行下一實驗。為使激素能迅速到達肺組織，我們採用心導管注射法，在歷時 30 秒之注射過程中，即記錄反應情形，因此實驗的整個過程，均有記錄。

大鼠經注射前列腺素 $F_{2\alpha}$ 後 30 秒鐘，其肺彈性即有明顯的下降，但是其呼吸阻力的變化並不顯著。此結果雖與在天竺鼠所作的實驗結果相似，但前列腺素 $F_{2\alpha}$ 對天竺鼠的呼吸阻力上升的影響，遠大過於大鼠 (Drazen and Austen, 1974)。大鼠的結果可能是由下列原因形成，大鼠接受前列腺素 $F_{2\alpha}$ 刺激後，體內所釋放的 RCS (Rabbit aorta contracting substance) 較少，或者大鼠根本不釋放 SRS-A (Slow-reacting substance of anaphylaxis, Al-

Ubaidi and Bakhle, 1980), 所以沒有導致呼吸阻力明顯上升。由於本實驗使用麻醉的大鼠, 也可能在此狀況下, 其呼吸道平滑肌對藥物的反應性稍為降低 (Spriggs, 1965, Douglas et al, 1972; Douglas et al, 1973)。

當大鼠經注射前列腺素 $F_{2\alpha}$ 後 30 分鐘, 大鼠的肺彈性降低, 而其呼吸阻力則有明顯的上升, 此結果和在天竺鼠所得的結果相似。大鼠的肺彈性低降的程度遠不如呼吸阻力的變化, 這可能是因為交感神經與副交感神經相互拮抗的結果。Woolcock 等人 (1969a, b) 將狗的交感神經去除後, 再刺激迷走神經, 發現肺彈性降低的程度比未去除前要大。他們認為副交感神經在周圍氣道的作用, 受到交感神經的拮抗。Cabezas 等人 (1971) 也認為副交感神經促使氣道收縮的作用會受交感神經之影響。

Drazen and Austen (1975) 曾用阿托品 (Atropine) 處理天竺鼠探討迷走神經是否涉及前列腺素對周圍氣道平滑肌的影響, 結果發現激素確會直接作用於周圍氣道的平滑肌而使肺彈性降低, 其反應在注射激素後 20 秒就顯示出來, 顯然迷走神經的反射作用未曾涉及, 但在注射後 3 至 8 分鐘, 天竺鼠的肺彈性又告降低, 呼吸阻力再度上升, 他們認為這是由於迷走神經反射作用的影響。本實驗發現大鼠肺彈性於前列腺素 $F_{2\alpha}$ 處理後 30 秒, 即有明顯的降低, 可能是由於激素促使周圍氣道平滑肌收縮的結果, 但此時激素並未使中央氣道平滑肌收縮。至 15 分鐘後肺彈性再度降低, 至 30 分鐘時達到最低 (圖 1, D), 而呼吸阻力也上升, 推測此時激素可能已經影響到迷走神經, 而由迷走神經的作用, 共同促使中央及周圍氣道的平滑肌收縮, 導致上述的結果。

許多報告指出藥物與抗原會引起呼吸阻力上升 (Olsen et al, 1965; Woolcock et al, 1969a; Mills and Widdicombe, 1970; Cobatch and Mitchell, 1971; Alanko and Popprus, 1973, Kessler et al, 1973, Wasserman, 1975; Benson and Graf, 1977), 這種現象經發現均與迷走神經有關。如果阻斷

切斷或冷卻迷走神經的徑路, 這種呼吸阻力上升就會消失。Kessler 等人 (1973) 發現抗原會引起氣管收縮, 導致呼吸阻力增加, 其所引起的氣管收縮部位, 與以電刺激迷走神經所導致的結果相同。

大鼠經低劑量前列腺素 $F_{2\alpha}$ 處理後, 在短時間內顯示血壓曾升高, 但隨後即趨正常。如以高劑量前列腺素 $F_{2\alpha}$ 處理大鼠, 其血壓則下降, 5 分鐘後即又趨接近對照組值, 這與 Mathe 等人 (1972) 在天竺鼠及貓以前列腺素 $F_{2\alpha}$ 處理後之結果相似。Dawes 等人 (1951) 稱高劑量前列腺素 $F_{2\alpha}$ 使大鼠血壓下降, 是因前列腺素 $F_{2\alpha}$ 會誘發迷走神經, 而導致血壓下降, 本實驗之結果是否也因此故, 則有待進一步探討。

致 謝

本實驗所使用之 prostaglandin 2α 係由 Dr. John E. Pike, The Upjohn Company, U.S.A. 所贈送, 特此申謝。又本實驗進行中, 承蒙師大黃基礎教授協助, 文稿寫作中亦承黃教授提出意見, 一併致謝。

參考文獻

1. Adkinson, N.F., Jr., H.H., Newball, S. Findlay, K. Adams and L.M. Lichtenstein, 1980. Anaphylactic release of prostaglandins from human lung in vitro. *Amer. Rev. Respiratory Disease* 121:911
2. Admur, M.O., and J. Mead, 1958. Mechanics of respiration in unanesthetized guinea pigs. *Amer. J. Physiol.* 192:364-368.
3. Alanko, K. and H. Poppius, 1973. Anticholinergic blocking of prostaglandin-induced bronchoconstriction. *Brit. Med. J.* 1:294.
4. Al-Ubaid, F. and Y.S. Bakhle, 1980. Differences in biological activation of arachidonic acid in perfused lungs from guinea pig, rat and man. *Euro-*

- penan J. Pharmacol. 62:89-96.
5. Benson, M.K. and P.D. Graf, 1977. Bronchial reactivity : interaction between vagal stimulation and inhaled histamine. J. Appl. Physiol. 43: 643-647.
 6. Brown, R., R.H. Inagram, and E. R. McFadden, Jr., 1978. Effects of prostaglandin $F_{2\alpha}$ on lung mechanics in nonasthmatic and asthmatic subjects. J. Appl. Physiol. 44:150-155.
 7. Cabezas, G.A., P.D. Graf and J. A. Nadel, 1971. Sympathetic versus parasympathetic nervous regulation of airways in dogs. J. Appl. Physiol. 31:651-655.
 8. Colebatch, H.J.H., C.R. Olsen, and J.A. Nadel, 1966. Effect of histamine, serotonin, and acetylcholine on the peripheral airways. J. Appl. Physiol. 21:217-226.
 9. Colebatch, H.J.H. and C.H.Mitchell, 1971. Constriction of isolated living liquid-filled dog and cat lung with histamine. J. Appl. Physiol. 30:691-702.
 10. Dawes, G.S., J.C. Mott and J.G. Widdicombe, 1951. Respiratory and cardiovascular reflexes from the heart and lungs. J. Physiol.(London) 115:258-291.
 11. Douglas, J.S., M.W. Dennis, P. Ridgway, and A. Bouhuys, 1972. Airway constriction in guinea pigs. J. Pharmacol. Expt. Therap. 184:98-109
 12. Douglas, J.S., M.W. Dennis, P. Ridgway and A. Bouhuys, 1973. Airway constriction in guinea pigs : Interaction of histamine and autonomic drugs. J. Pharmacol. Expt. Therap. 184:169-179.
 13. Drazen, J. M. and K.F. Austen, 1975. Atropine modification of the pulmonary effect of chemical mediators in the guinea pig. J. Appl. Physiol. 38:834-838.
 14. Green, K., P. Hedovist, and N. Svanborg, 1974. Increased plasma levels of 15-keto-13, 14-dihydro-prostaglandin $F_{2\alpha}$ after allergen-provoked asthma in man. The Lancet, 1419-1421.
 15. Hwang, J.C. and S.M. Chen, 1977. The effect of vasopressin on respiratory mechanics in rats. Biol. Bull. N.T.N.U., R.O.C. 12:15-22
 16. Kessler, G.F., J.H.M. Austin, P.D. Graf, G. Gamsu and W.M. Gold, 1973. Airway constriction in experimental asthma in dogs : tantalum bronchographic studies. J. Appl. Physiol. 35:703-708
 17. Lin, J. F. and J. T. Shih, 1982. Effects of vasopressin and oxytocin on respiratory mechanics in rats. Biol. Bull. N.T.N.U., R.O.C. 17: 113-120.
 18. Lin, J. F., 1980. Effects of three hormones on respiratory mechanics in rats, Master's Thesis, N.T.N.U. Taiwan, R.O.C.
 19. Mathe, A.A., K. Strandberg, and B. Fredholm, 1972. Antagonism of prostaglandin $F_{2\alpha}$ induced bronchoconstriction and blood pressure changes by polyphloretin phosphate in the guinea-pig and cat. J. Pharm. Pharmacol. 24:378.
 20. Mills, J.E. and J.G. Widdicombe, 1970. Role of the vagus nerves in anaphylaxis and histamine-induced

- bronchoconstrictions in guinea-pigs. Brit. J. Pharmacol. 39:724-731.
21. Olsen, C. R., H.J.H. Colebatch, P.E. Mebel, J.A. Nadel and N.C. Staub, 1965. Motor control of pulmonary airways studied by nerve stimulation. J. Appl. Physiol. 20: 202-208.
 22. Patel, K.R., 1975. Atropine, sodium cromglycate, and thymoxamine in PGF_{2α} induced bronchoconstriction in extrinsic asthma. Brit. Med. J. 2:360-362.
 23. Piper, R. J. and J. R. Vane, 1969. Release of additional factors in anaphylaxis and its antagonism by anti-inflammatory drugs. Nature, 223: 29-37.
 24. Spriggs, T.L.B. 1965. The effects of anesthesia induced by urethane or phenobarbitone upon the distribution of peripheral catecholamines in the rat. Brit. J. Pharmacol. 24:752-758.
 25. Wasserman, M.A. 1975. Broncho-pulmonary responses to prostaglandin F_{2α}, histamine and acetylcholine in the dog. European J. Pharmacol. 32:146-155.
 25. Widdicombe, J. G. 1963. Regulation of tracheobronchial smooth muscle. Physiol, Rev. 43:1-37.
 26. Woolcock, A.J., P.T. Macklem, J. C. Hogg, N.J. Wilson, J.A. Nadel, N.R. Frank and J. Brain. 1969a, Effect of vagal stimulation on central and peripheral airways in dogs. J. Appl. Physiol. 26:806-813.
 27. Woolcock, A.J., P.T. Macklem, J.C. Hogg and N.J. Wilson, 1969b, Influence of autonomic nervous system on airway resistance and elastic recoil. J. Appl. Physiol. 26(6):814-818.
 28. Ziment, I. 1978. Respiratory pharmacology and therapeutics Chapter 4. Branchospasm. pp. 105-146.

Effect of Prostaglandin F_{2α} on Respiratory Mechanics in the rat

Jin-Taur Shih* and Jeng-Far Lin**

Abstract

Pharmacological dose of prostaglandin F_{2α} was injected into anesthetized rat intravenously. About 30 seconds after the administration of prostaglandin F_{2α}, the lung compliance decreased substantially. Results showed dose-response relationship. After

*Department of Biology, National Taiwan Normal University

**Graduate of the Institute of Biology, National Taiwan Normal University, 1981.

the initial decrease, the lung compliance was recovered to normal range, but it decreased again after 30 minutes of hormone administration. The respiratory resistance did not change during the first 30 minutes after the injection of prostaglandin $F_{2\alpha}$, but the respiratory resistance increased significantly after this period. The systolic and diastolic pressure increased one minute after low dose of prostaglandin $F_{2\alpha}$, while the blood pressure decreased due to high dose of this hormone within the same period. The possible mechanism of prostaglandin $F_{2\alpha}$ is suggested to relate the contraction of smooth muscle in the respiratory tracts.