

Histamine反應上Cimetidine的抑制作用

周榮柱 劉惠美 蕭瑞倉 林淑華 廖忠信

組織胺 (Histamine) 廣佈體內組織，而其感受器 (receptor) 一般被區分為 H_1 及 H_2 感受器。自Black等於1972年首先合成一系列的 H_2 感受器遮斷劑 (H_2 -receptor blockers) 以來，引發甚多 H_2 -感受器的研究。尤其在胃分泌上，心臟收縮上及血壓反應上，組織胺有明顯的作用存在，而 H_1 -感受器遮斷劑並不能抑制其反應，知有 H_2 -感受器的存在。

本實驗乃應用Cimetidine (最新的 H_2 -感受器遮斷劑，SK&F) 進行了數項藥理實驗。得知Cimetidine不影響組織胺對腸管，膀胱的收縮，而能遮斷對子宮的作用。又能抑制組織胺對離體心臟的作用。尤其在無麻醉大白鼠血壓實驗上，Cimetidine能抑制組織胺的血壓下降，但並不影響noradrenaline, isoprenaline的血壓反應，有特異抑制作用。

組織胺 (Histamine) 很廣泛地分佈在哺乳類動物體內，能使一般平滑肌收縮，能促進胃液分泌，能使心臟工作量增加，會使小動脈擴張，能增加微血管的滲透作用，在過敏、炎症上有相當意義存在⁽¹⁾。

組織胺為autacoids的一種，在肥滿細胞有高濃度存在，在受刺激或抗原抗體反應時會大量放出，具有生理及病理上的重要性。其作用點通常區分為 H_1 及 H_2 感受器，在1972年以前所知道的拮抗藥只有 H_1 -感受器遮斷劑 (H_1 -receptor blockers)，而1972年Black等首先合成一系列的 H_2 -感受器遮斷劑 (H_2 -receptor blockers)^(2,3,4)，並且引發了一連串的研究，因有甚多這方面的報告，使得組織胺 H_2 -感受器的研究突飛猛進。

而我們在1977年初由東京大學師長寄來少量的Cimetidine (H_2 -感受器遮斷劑)，立即着手數項藥理實驗；天竺鼠離體小腸平滑肌，膀胱平滑肌，離體心臟灌流實驗，大白鼠離體子宮平滑肌⁽⁵⁾，以及無麻醉大白鼠血壓實驗

台北醫學院 藥理學科
67年5月25日受理

驗^(6,7)。試驗Cimetidine對組織胺反應的影響，並討論其作用點。再次確認組織胺 H_1 及 H_2 -感受器的分佈。

實驗方法及材料

一、天竺鼠離體平滑肌實驗

天竺鼠 (體重300g前後) 經撲殺放血，立即開腹取出迴腸 (3cm)，盲腸紐 (2~3cm)，膀胱 (剪呈螺旋條片，3mm×2cm) 平滑肌標本，懸掛於含有Locke Ringer Solution的organ bath內，溫度保持在32°C，並通以空氣，使達到平衡狀態後，以累積用量技術法加入收縮藥 (組織胺)，收縮反應經由描劃桿 (lever) 等張地記錄在煤煙紙上，經洗滌後再以抑制藥diphenhydramine (H_1 感受器遮斷劑) 或Cimetidine (H_2 感受器遮斷劑) 先行加入3分鐘後，再加入累積用量的組織胺，記錄其收縮反應，把收縮反應依百分比率換算畫成用量反應曲線 (dose response curves)⁽⁸⁾，比較抑制藥存在與否的反應差異 (圖1)。

二、大白鼠子宮平滑肌實驗

大白鼠(體重 150~200g,)撲殺放血後,取出子宮(3cm),同上懸掛在 organ bath 內,溫度保持在 37°C,通入空氣(或 O₂ 95%, CO₂ 5%),等待子宮平滑肌出現規律的自動收縮運動時,才加入適量的組織胺(以 Single dose technique)記錄其抑制反應,又洗滌後,再候自動運動出現時,先加入 Cimetidine 3 分鐘後再加入組織胺再次記錄其反應。比較 Cimetidine 處理前後的組織胺反應。

三、天竺鼠離體心臟灌流實驗⁽⁵⁾

天竺鼠(體重 300g 以上)撲殺後,立即開胸取出心臟,迅速地接裝在 Langendorff's apparatus 上,灌流液為通入氧氣飽和的 Kreb's-Henslet's Solution,而且溫度保持在 37±0.5°C,經由大動脈灌入冠血管循環而流出,以量筒收集流出液,當為冠血流量的測定。心臟收縮則由心尖所接絲線以等張的記錄;等心臟收縮及冠血流量穩定平衡後,藥物經由冠狀動脈投入(i, c)觀察投藥前後心收縮力,心跳數及冠血流量的變化。

四、無麻醉大白鼠(conscious)血壓實驗^(6, 7)

大白鼠(體重 250~300)在乙醚輕度麻醉下,自尾靜脈插入導管(cannula)當做靜脈投藥用(i, v)。另外自尾動脈插入導管至腹動脈,另一端接連壓力傳導計(pressure transducer)記錄血壓,而由三叉接管不定時注入 heparin 以防止管內的凝血阻塞。由血壓振幅上導出心跳數。等大白鼠清醒安定後,方投與藥物觀察血壓心跳反應(圖 2)。

藥 物

作用藥(Agonists):

Histamine-dihydrochloride, Noradrenaline (α -Stimulant), Isoprenaline (β -Stimulant)。

拮抗藥(Antagonists):

Diphenhydramine (H₁-感受器遮斷劑), Cimetidine (H₂-感受器遮斷劑),

phentolamine (α -感受器遮斷劑), Propranolol (β -感受器遮斷劑)。

使用藥物在離體標本實驗上,溶液中的最終濃度以 g/ml 為單位,離體心臟實驗上實際投入量以 μ g 為單位,在無麻醉大白鼠血壓實驗上以 μ g/kg 或 mg/kg 為單位。

實驗結果

一、天竺鼠離體迴腸,盲腸紐,膀胱平滑肌實驗

如圖 3 所示,在迴腸標本上,組織胺的用量反應曲線會因 diphenhydramine 10⁻⁸ g/ml 的存在而向右平行移動,這乃是競爭性拮抗作用的典型結果^(8,9)。然而 Cimetidine 10⁻⁶ 或 10⁻⁵ g/ml 的存在與否都不能使組織胺用量反應曲線改變。

其他盲腸紐,膀胱標本上 diphenhydramine 存在同樣有向右移動現象,而 Cimetidine 存在並無任何影響。

二、大白鼠子宮平滑肌實驗

首先知子宮平滑肌在 37°C 安定條件下,有規律性自動運動出現,投與組織胺 10⁻⁶ 或增量至 10⁻⁵ g/ml 有明顯的自動運動抑制作用(圖 4)。而如果先以 Cimetidine 10⁻⁴ g/ml 處理再加入組織胺,則自動運動的抑制很明顯地被遮斷。洗滌後,出現自動運動時再加入組織胺仍有明顯的抑制作用出現。

三、天竺鼠離體心臟灌流實驗

由冠狀動脈投入組織胺 1 μ g (i, c) 則會使心收縮增加,心跳增加,冠血流量增加(圖 5),而如果先投入 Cimetidine 10 μ g 十秒後速投入組織胺 1 μ g 則其心收縮有部分被抑制,心跳增加明顯的被抑制,冠血流量也被抑制。Cimetidine 確能抑制組織胺對心臟的作用^(3,4)。

四、無麻醉大白鼠(Conscious rats)血壓實驗

首先投以典型升壓藥 noradrenaline (5 μ g/kg, IV) 有升壓及反射性心跳減慢作用,而且 Phentolamine 5mg/kg 能完全

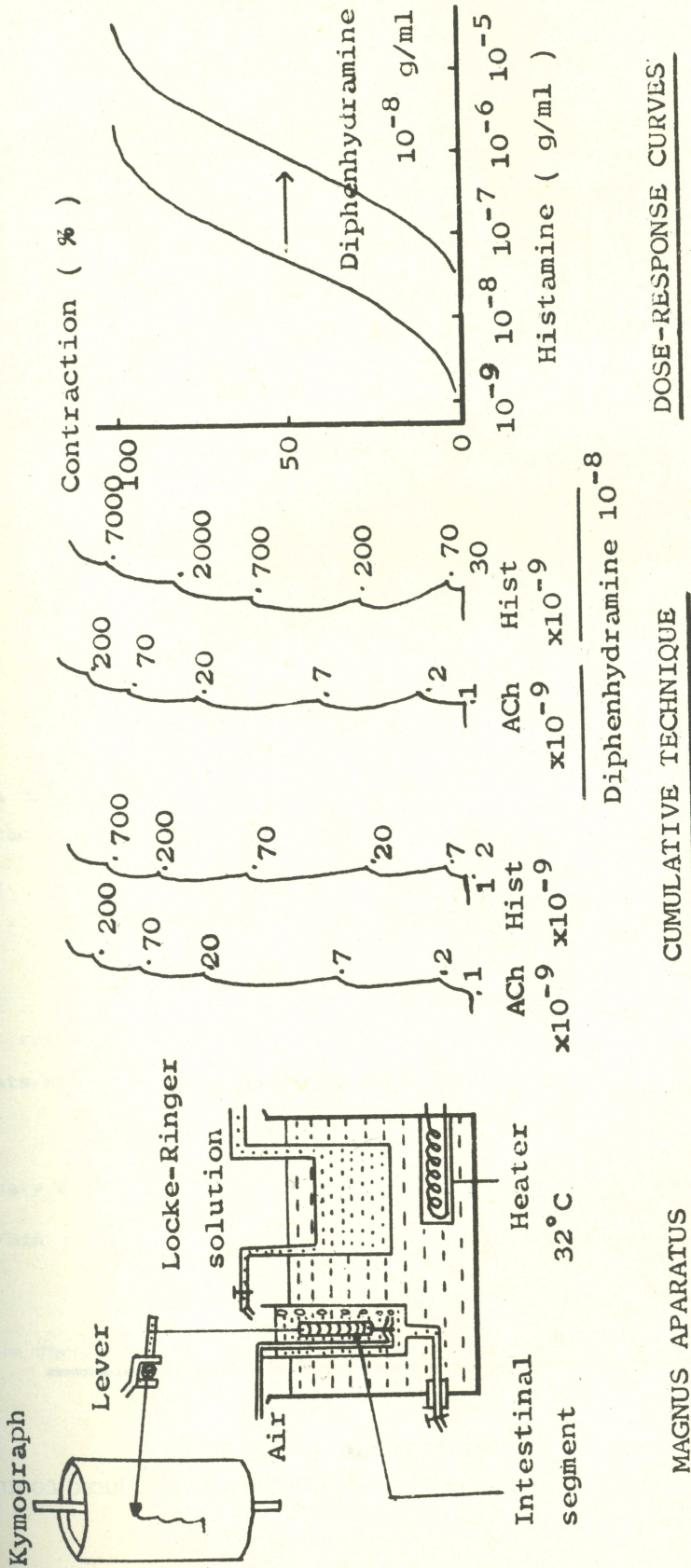


Fig 1. Experiment with isolated smooth muscle in Magnus apparatus and cumulative dose response curves.

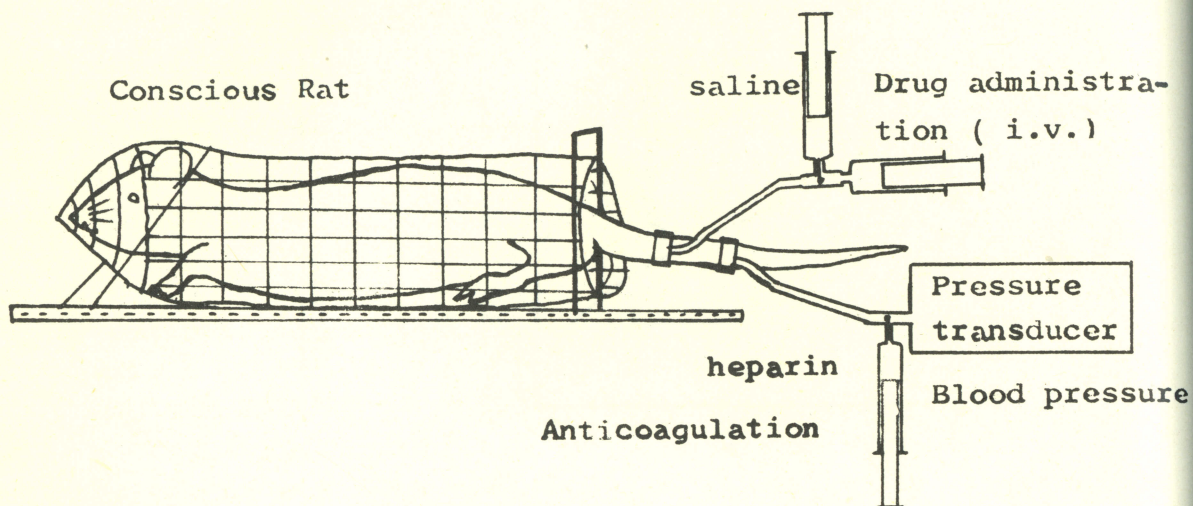


Fig 2. Method for recording blood pressure in conscious rat

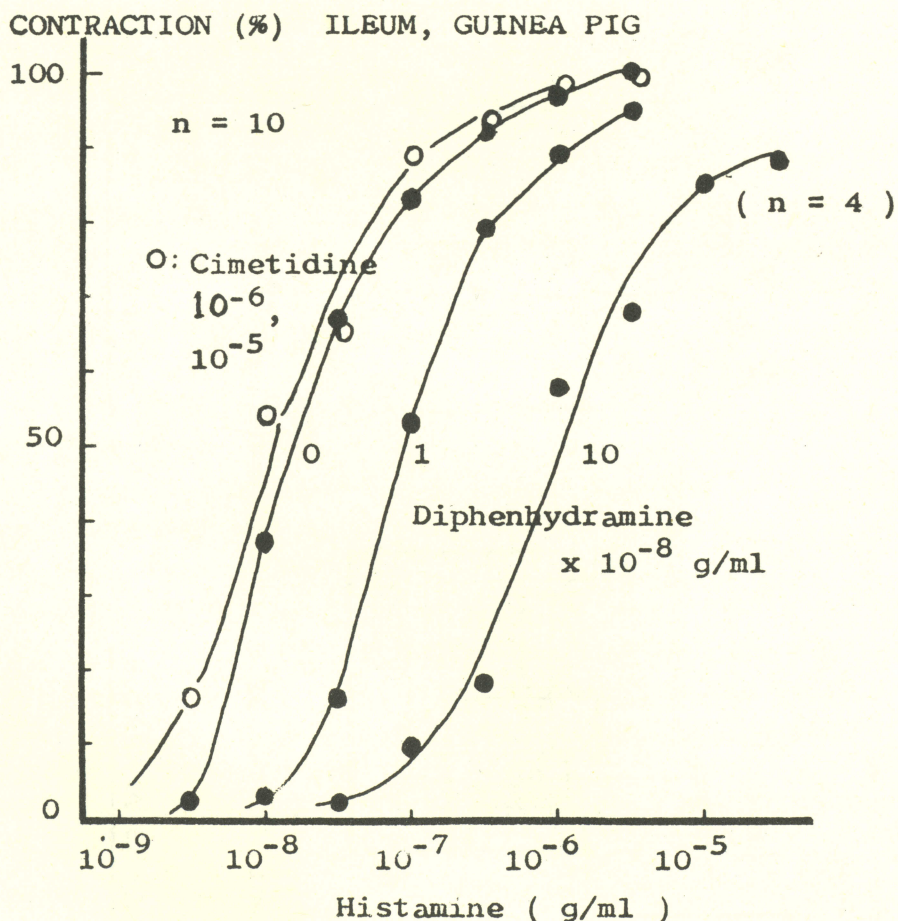


Fig 3. The effects of diphenhydramine and cimetidine on histamine-induced contraction in ileum of guinea-pig.

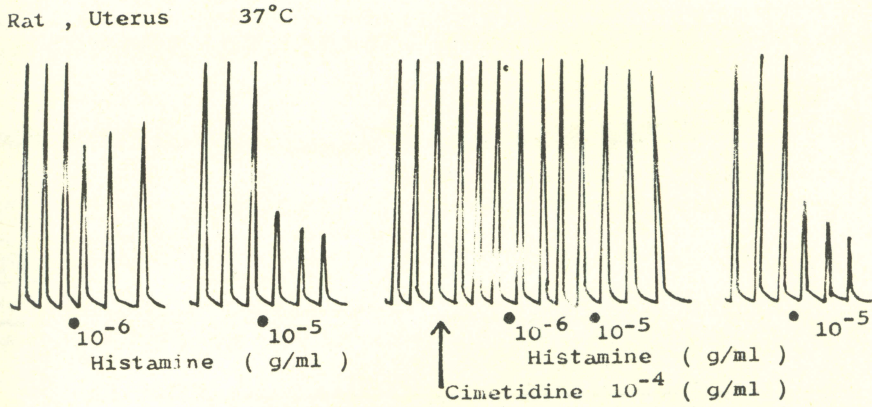


Fig 4. The effects of histamine and cimetidine on the spontaneous rhythmic contractions of rat uterus.

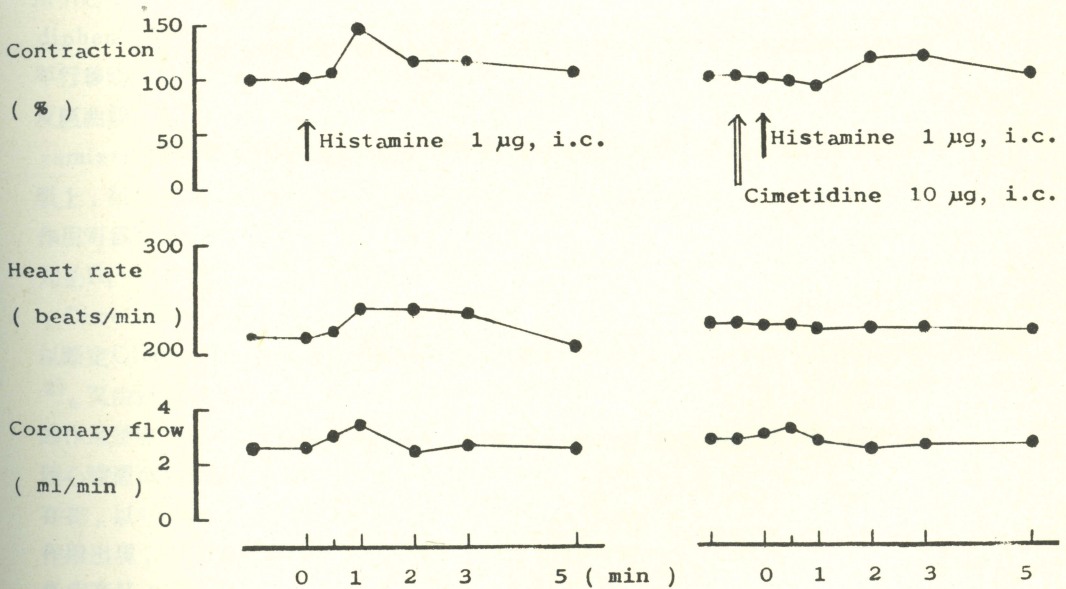


Fig 5. The effects of histamine and cimetidine on the isolated perfused heart of guinea-pig.

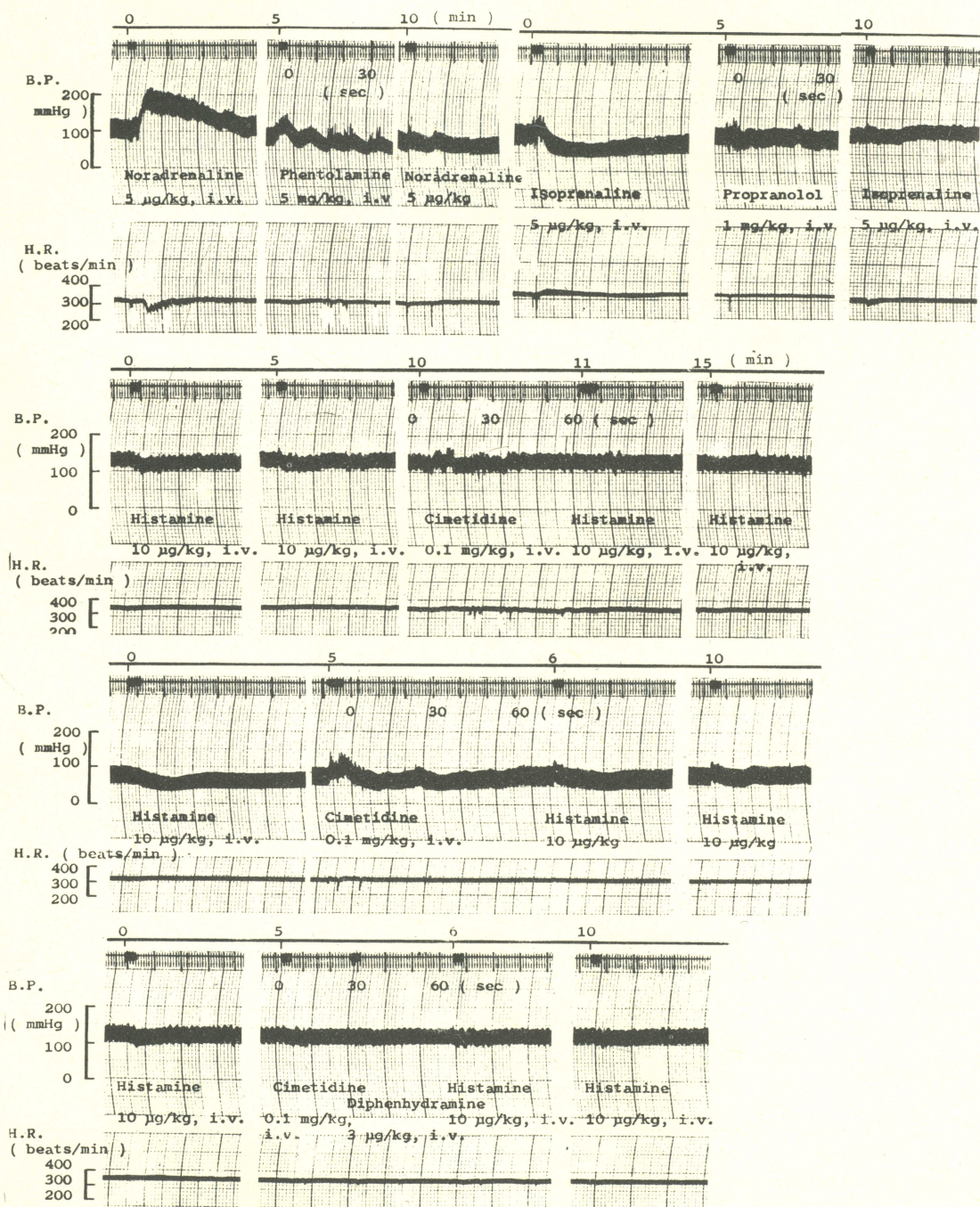


Fig 6. The effects of drugs on BP and HR in conscious rats.

抑制 noradrenaline 的升壓作用。另外典型降壓藥 isoprenaline $5\mu\text{g}/\text{kg}$ 有降壓及心跳加速作用，而且 propranolol $1\text{mg}/\text{kg}$ 有明顯抑制 isoprenaline 之降壓及心跳加速作用。同時 Cimetidine $0.1\text{mg}/\text{kg}$ 並不影響 noradrenaline 及 isoprenaline 的反應。再者組織胺 $10\mu\text{g}/\text{kg}$ 靜脈注射有平均 18mmHg 的降壓作用，diphenhydramine $10\mu\text{g}/\text{kg}$ 就有抑制作用，使組織胺的降壓變為 10mmHg ，而 Cimetidine $0.1\text{mg}/\text{kg}$ 也有短暫性的抑制組織胺的降壓作用，使組織胺的降壓變為 8mmHg ，以 Cimetidine $0.1\text{mg}/\text{kg}$ 加 diphenhydramine $3\mu\text{g}/\text{kg}$ 能抑制組織胺的降壓作用，使組織胺的降壓變為 4mmHg 。尤其在較低血壓狀態時，Cimetidine 能明顯地抑制組織胺的血壓下降作用（圖 6）。

討 論

由文獻報告上，一般腸管，膀胱平滑肌的組織胺收縮反應是作用在組織胺 H_1 - 感受器所引起，而由以上的實驗顯示有一致的結果，diphenhydramine 能使組織胺反應曲線向右平行移動，而 Cimetidine 並不改變組織胺的反應曲線，甚至 Cimetidine 加 diphenhydramine 也沒有更大的改變。大白鼠子宮平滑肌上，組織胺有自動運動抑制作用，而此抑制作用可為 Cimetidine 的存在所明顯的遮斷，知是 H_2 - receptor 的介在，而且經由洗滌後，Cimetidine 的遮斷作用可被洗去，由此可以斷定 Cimetidine 的遮斷作用是可逆的^(1, 2)。又由過去的文獻報告上知道組織胺對心臟的作用是有 H_1 及 H_2 - 感受器的介在，而在離體心臟灌流實驗首先組織胺 $1\mu\text{g}$ 有強力的作用存在，以 Cimetidine $10\mu\text{g}$ 就有明顯的抑制作用出現，但未能完全遮斷，知除 H_2 - 感受器外尚有 H_1 - 感受器的介在事實存在^(3, 4)。

最後在無麻醉大白鼠血壓實驗上，首先以典型升壓藥 noradrenaline 及降壓藥 isoprenaline 確認了血壓心跳的反應，然後又以既知抑制藥 phentolamine 及 propranolol

個別確認其遮斷作用。更進一步以不會影響以上血壓反應用量的 Cimetidine 來進行檢討對組織胺降壓反應的影響。在一般麻醉動物的血壓實驗上，diphenhydramine 加 Cimetidine 可抑制組織胺的血壓反應，而 Cimetidine 單獨使用並無遮斷效果^(2, 3, 4)。然而在無麻醉大白鼠血壓實驗上，我們發現 Cimetidine 就能遮斷組織胺的降壓作用。又由最近的報告上，Cimetidine 能有效地抑制 H_2 - agonist (Dimaprit) 的血壓反應⁽¹⁰⁾。組織胺對心血管的反應是作用在 H_1 及 H_2 感受器，因此，Cimetidine 及 diphenhydramine 有明顯抑制作用。

以麻醉動物測量血壓反應，藥物的作用會被麻醉藥所影響。另外由頸動脈或尾動脈（腹動脈）所測得的心血管系反應會有差異，還有組織胺的投藥位置，投藥速度以及用量的不同，也會有相當差異的血壓反應，以上事實值得再加以檢討。還有在無麻醉大花鼠胃液分泌實驗上，組織胺能使胃液分泌量及胃酸放出量增加，而 Cimetidine 確實能抑制組織胺的作用，在胃腺上組織胺是作用在 H_2 - 感受器而使胃分泌增加⁽¹¹⁾。近年來 Cimetidine 在胃，十二指腸潰瘍治療上有相當好的臨床效果。

以上大部分實驗結果，我們已在 1977 年度中國藥學會上發表⁽¹²⁾。

誌 謝

本研究所使用 Cimetidine 乃東京大學師長及 SK&F 所贈 謹此誌謝。本研究的進行上藥理學科師長、同學有甚多的助力也一併誌謝。

References

1. Goodman LS, Gilman A: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, New York, Macmillan Publishing Co., fifth edition, p. 590, 1975.
2. Black JW, et al: Definition and antagonism of histamine H₂-receptors. *Nature* 236:385-390, 1972.
3. Goth A: Histamine H₂-receptor antagonists symposium. *Fed Proc* 35-8; 1923-1952, 1976.
4. Broadley KJ: The role of H₁ and H₂-receptors in coronary vascular response to histamine of isolated perfused hearts of guinea-pigs and rabbits. *Br J Pharmac* 54: 511-521, 1975.
5. The staff of the department of Pharmacology, University of Edinburgh: Pharmacological experiments on isolated preparations, London, E & S Livingstone Ltd., p.69, p.94 and p.116, 1970.
6. 中尾一郎：高血壓 Rat 反射性徐脈機構異常上降壓劑的效果。東京大學，博士論文，1976。
7. Nakao K, Kato H, Takagi K: Effect of Beta-adrenergic receptor blocking agents on blood pressure in conscious hypertensive rats. *Jap J Pharmac* 25: 25-34, 1975.
8. Van Rossum JM: Cumulative dose-response curves, *Archs Int Pharmacodyn Ther* 143: 299-330, 1963.
9. 津田恭介，野上壽：醫藥品開發基礎講座 V.7, 藥效的評價(1)藥理試驗法(中) P763, 東京, 地人書館, 1971。
10. Flynn SB, Johnston BB, Owen DAA: The cardiovascular response to Dimaprit, a selective histamine H₂-receptor agonist. *Br J Pharmac* 61: 101-107, 1977.
11. 陳憲宗，黃明義，陳維白，廖忠信：黃連湯、生薑瀉心湯、柴胡桂枝湯對大花鼠胃液分泌的影響。中國藥學會77年會
12. 周榮桂、劉惠美、蕭瑞昌、廖忠信：**Histamine** 的心血管系反應上 **Cimetidine** 的抑制作用。中國藥學會。1977年會。

The Inhibitory Effects of Cimetidine on Histamine Response in Various Tissues

Jung-Kuei CHOU, Hui-Mei LEW, Rei-Tsang SHIOU, Shu-Hwa LIN
and Chung Shin LIAO

Cimetidine, a selective histamine H₂-receptor antagonist, is synthesized and studied by Smith Kline & French laboratory.

A small amount of cimetidine is given from Dr. S Okabe (University of Tokyo) and SK&F. We used it to investigate histamine responses in several pharmacological experiments. In isolated ileum and taenia caecum of guinea-pig, histamine induced dose-dependent contraction and that was inhibited by diphenhydramine (H₁-antagonist) pretreatment, but that was not affected by cimetidine pretreatment. Histamine could inhibit the spontaneous rhythmic contraction of rat uterus at 37°C. This inhibition could be blocked by cimetidine pretreatment. In isolated perfused heart of guinea-pig, histamine had temporarily positive inotropic effect, positive chronotropic effect and increasing coronary flow. Pretreating with cimetidine, these effects were partially reduced. Using conscious rat, histamine was intravenously injected from tail vein. Histamine (10 ug/kg) produced blood pressure depression temporarily (18 mmHg). This depression was partially inhibited (8 mmHg) by cimetidine pretreatment, and mostly inhibited (4 mmHg) by cimetidine and diphenhydramine combination. The concentration of cimetidine we used, couldn't change the pressure effects of noradrenaline and isoprenaline in the same conscious rat. In the experiment of gastric secretion in conscious rats, histamine increased gastric secretion and acid output. This histamine effect was inhibited by cimetidine pretreatment, but was not changed by promethazine (H₁-antagonist).