

可乐定抑制胃肠运动及机理研究

王永祥 郭立新* 徐叔云

(安徽医科大学药理教研室, 合肥)

提要 可乐定 (15~120 $\mu\text{g}/\text{kg}$, sc) 剂量依赖式地抑制小鼠及大鼠胃肠推进运动及小鼠排便反射, 此作用明显强于吗啡。可乐定 (120 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{d}\times 10\text{d}$, sc) 对小鼠上述作用未产生耐受性。icv 可乐定 (12 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 抑制大鼠胃肠推进运动作用强于 sc 同剂量的可乐定。育亨宾 (0.5~5 mg/kg, sc) 剂量依赖式地拮抗可乐定对小鼠胃肠推进运动及排便的抑制作用。

关键词 可乐定; 胃肠推进运动; 排便; 育亨宾

可乐定 (clonidine) 是肾上腺素 α 受体激动剂, 在临床上用作降压药并具有多种药理作用⁽¹⁾。近年来报道可乐定有抗蓖麻油所致实验性腹泻作用⁽²⁾, 并在临床上试用于治疗顽固性腹泻⁽³⁾。本文研究可乐定对胃肠推进运动和排便反射的抑制作用, 并分析其作用机理和部位。

材 料

动物 小鼠体重 $21\pm 3\text{g}$, 大鼠体重 $231\pm 48\text{g}$, $\text{♀}\text{♂}$ 兼用, 本校实验动物科提供。

药品 盐酸可乐定, 卫生部药品生物制品检定所产; 盐酸育亨宾, 美国 Sigma 公司产。

方法与结果

一. sc 可乐定对小鼠及大鼠胃肠推进运动的抑制作用

小鼠或大鼠禁食 24 h 后, ig 5% 炭末, 10% 阿拉伯胶悬液 (小鼠 0.2 ml/只, 大鼠 1 ml/只), 30 min 后剖腹, 测定胃贲门到炭末前沿距离 (炭末移动距离)⁽⁴⁾。

小鼠随机分为可乐定 (15, 30, 60, 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 和吗啡 (0.625, 1.25, 2.5, 5 mg/kg) 各 4 个剂量组及一 NS 组, 每组 8 只。均 sc 给药, 10 min 后 ig 炭末悬液。结果表明, 可乐定和吗啡均明显抑制小鼠胃肠推进运动, 其 ED_{50} 分别为 41 和 1822 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 以克分子量计, 可乐定的作用强度为吗啡的 31 倍。

大鼠随机分为 4 组: NS 组, 可乐定 (60, 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 组和吗啡 (5 mg/kg) 组, 每组 8 只。均 sc 给药后 10 min ig 炭末悬液。NS 组、可乐定 (60, 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 和吗啡组大鼠炭末移动距离分别为 65.9 ± 6.5 , 26.6 ± 6.7 , 20.9 ± 5.3 和 $37.4\pm 10.3\text{cm}$, 表明可乐定明显抑制大鼠胃肠推进运动, 其作用强于吗啡。

二. 连续 sc 可乐定对小鼠胃肠推进运动的影响

小鼠 20 只随机分为二组: NS 组 (sc) 和可乐定 (120 $\mu\text{g}/\text{kg}$, sc) 组, 分早晨及傍晚二次给药, 连续给药 10 d 后二组均一次 sc 可乐定 (120 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 测定胃肠推进运动。NS 组

和可乐定组小鼠炭末移动距离分别为 6.8 ± 2.9 和 7.5 ± 1.7 cm ($P > 0.05$), 表明连续给予可乐定对抑制胃肠推进运动无耐受性。

三. icv 可乐定对大鼠胃肠推进运动的抑制作用

大鼠侧脑室埋管后饲养 2 d, 然后禁食 24 h。侧脑室给药每次不超过 $30 \mu\text{l}$, 注射速度控制在 45 s 左右⁽⁵⁾。

大鼠 18 只随机分为 3 组: 可乐定 ($12 \mu\text{g}/\text{kg}$, icv) + NS (sc) 组, 可乐定 ($12 \mu\text{g}/\text{kg}$, sc) + NS (icv) 组和 NS (icv) + NS (sc) 组。icv 10 min 后 ig 炭末悬液。icv 可乐定组, sc 可乐定组和 NS 组大鼠炭末移动距离分别为 28.7 ± 12.9 , 38.8 ± 11.9 和 55.7 ± 5.6 cm, 表明 icv 可乐定抑制大鼠胃肠推进运动强于 sc 可乐定。

四. 受体阻断剂对可乐定抑制小鼠胃肠推进运动的影响

小鼠 56 只随机分为 7 组: NS + NS 组, NS + 可乐定 ($120 \mu\text{g}/\text{kg}$) 组, 育亨宾 (0.5, 1, 2, 5 mg/kg) + 可乐定 ($120 \mu\text{g}/\text{kg}$) 组和育亨宾 (5 mg/kg) + NS 组, 均为 sc 给药。育亨宾给药后 10 min, sc 可乐定, 再隔 10 min 后 ig 炭末悬液。结果表明, 育亨宾剂量依赖性拮抗可乐定对小鼠胃肠推进运动的抑制作用, 见图 1。

采用相同的设计证明, 纳洛酮 ($2 \text{mg}/\text{kg}$, sc), 哌唑嗪 ($10 \text{mg}/\text{kg}$, sc) 和甲氧咪胍 ($30 \text{mg}/\text{kg}$, sc) 对可乐定抑制胃肠推进运动均无明显影响。

五. sc 可乐定抑制小鼠排便作用

选正常排便时间不超过 120 s 的小鼠实验, 给药后排便时间超过 600 s 者按 600 s 计, 数据作对数转化⁽⁶⁾。

小鼠 56 只随机分为可乐定 (10, 30, $90 \mu\text{g}/\text{kg}$) 和吗啡 (1, 3, $9 \text{mg}/\text{kg}$) 各 3 个剂量组及一 NS 组, 均 sc 给药, 30 min 后测排便时间。结果表明, 可乐定剂量依赖性抑制小鼠排便, 显著强于吗啡, 见图 2。

六. 连续 sc 可乐定对小鼠排便的影响

小鼠 20 只随机分为 2 组: NS 组和可乐定 ($120 \mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{d}$) 组, 分早晨及傍晚二次 sc 给药, 连续给药 10 d 后二组均一次 sc 可乐定 ($120 \mu\text{g}/\text{kg}$), 20 min 后测定小鼠排便时间。NS 组和可乐定组小鼠的转化排便时间分别为 546 ± 150 和 545 ± 172 s ($P > 0.05$), 表明连续 sc 可乐定对抑制小鼠排便作用无耐受性。

七. 育亨宾拮抗可乐定抑制小鼠排便作用

小鼠 56 只随机分为 7 组: NS + NS 组, NS + 可乐定 (10, 30, $90 \mu\text{g}/\text{kg}$) 组和育亨宾 (0.5 mg/kg) + 可乐定 (10, 30, $90 \mu\text{g}/\text{kg}$) 组, 均为 sc 给药, 育亨宾给药后 10 min 再 sc 可乐定, 30 min 后测排便时间。结果表明, 育亨宾可明显拮抗可乐定的抑制小鼠排便作

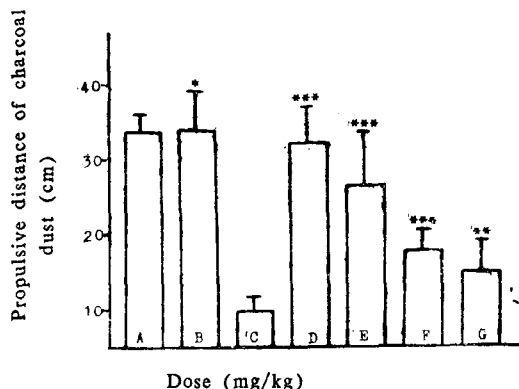


Fig 1. Antagonistic action of yohimbine on the inhibitory effect of clonidine on the gastrointestinal propulsion in mice. A. NS+NS; B. Yohimbine (5 mg/kg.sc)+NS; C. NS+clonidine (0.12 mg/kg.sc); D. Yohimbine (5 mg/kg.sc)+clonidine (0.12 mg/kg.sc); E. Yohimbine (2 mg/kg, sc)+clonidine (0.12 mg/kg, sc); F. yohimbine (1 mg/kg, sc)+clonidine (0.12 mg/kg, sc); G. Yohimbine (0.5 mg/kg, sc)+clonidine (0.12 mg/kg, sc). B compared with A, * $p < 0.05$; D, E, F, G compared with C, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$.

用, 见图 3

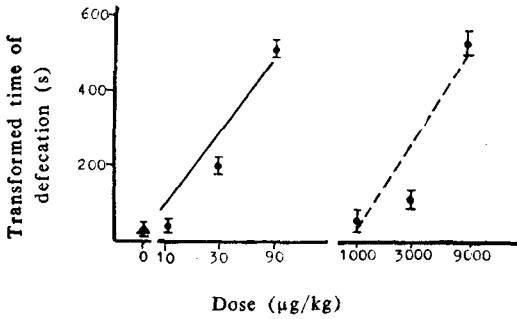


Fig 2. Inhibitory effect of clonidine on defecation in mice. Δ : NS (sc); \bullet — \bullet : Clonidine (sc); \circ — \circ : Morphine (sc).

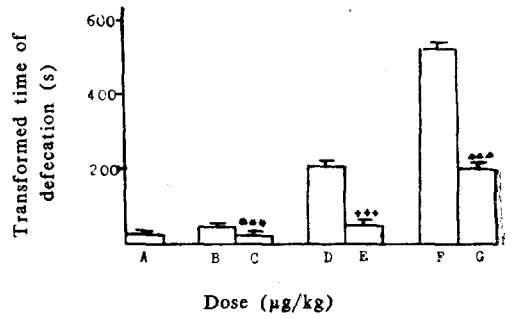


Fig 3. Antagonistic action of yohimbine on the inhibitory effect of clonidine on defecation in mice. A. NS+NS; B. NS+clonidine (10 µg/kg, sc); C. Yohimbine (500 µg/kg, sc)+clonidine (10 µg/kg, sc); D. NS+clonidine (30 µg/kg, sc); E. Yohimbine (500 µg/kg, sc)+clonidine (30 µg/kg, sc); F. NS+clonidine (90 µg/kg, sc); G. Yohimbine (500 µg/kg, sc)+clonidine (90 µg/kg, sc). C compared with B, $***p < 0.01$; E compared with D, $***p < 0.01$; G compared with F, $^{\Delta\Delta\Delta}p < 0.01$.

讨 论

本研究表明, 可乐定抑制小鼠和大鼠胃肠推进运动及小鼠排便作用, 比吗啡强 30 余倍。作者最近研究证明, 可乐定对大鼠胃基本电节律无明显影响⁽⁷⁾。离体研究则证明可乐定明显抑制低频电场刺激引起的豚鼠回肠收缩⁽⁸⁾, 说明可乐定是主要抑制小肠推进。尚有研究表明, 可乐定可促进小肠电解质和溶液的吸收, 抑制肠液分泌⁽⁹⁾。因此可以认为, 可乐定是通过影响小肠推进和肠液吸收与分泌这二个环节而达到止泻目的。

Doxey 等报道, 可乐定的降压作用和抑制低频电场刺激引起的大鼠输精管作用可被组胺 H_2 受体阻断剂拮抗⁽¹⁰⁾, 但本研究表明可乐定抑制小鼠胃肠推进运动不能被 H_2 受体阻断剂甲氰咪胍拮抗, 说明该药的上述作用与 H_2 受体无关。Lam 报道, 育亨宾和酚妥拉明可拮抗吗啡对小鼠小肠运动的抑制作用, 但本研究表明可乐定抑制小鼠胃肠推进运动的作用反过来不能被阿片受体阻断剂纳洛酮所阻断, 说明可乐定和吗啡并不是作用于同一受体而抑制胃肠运动, 此与放射配基结合实验结果一致⁽¹¹⁾。

参 考 文 献

- 徐叔云、王永祥. 中枢肾上腺素 (α_2) 受体及其内源性配体. 全国第三届神经药理学术会议资料. 西安, 1987.
- Spraggs CF, Bunce KT. Alpha-2 adrenoreceptors and the delay of castor oil-induced diarrhea by clonidine in rats. *J Pharm Pharmacol* 1983; **35**:321.
- Fedrak RN, et al. Treatment of diabetic diarrhea with clonidine. *Ann Intern Med* 1985; **102**:197.
- 林坤伟, 等. 吗啡耐受对小鼠胃肠推进运动的影响. *生理学报* 1981; **33**:379.
- 王永祥, 等. 白芍总甙降低小鼠及大鼠体温作用及机理初步探讨. *中国药理学通报* 1988; **4**:154.
- 王永祥、徐叔云. 一种简便敏感的小鼠排便模型. *药学通报* 1988; 待发表.
- 钱雪暴, 等. 可乐定对大鼠胃窦基本电节律的影响. *安徽医科大学学报* 1988; 待发表.
- Fjalland B. Evidence for the existence of another type of histamine H_2 -receptor in guinea pig ileum. *J Pharm Pharmacol* 1979; **31**:50.
- Durbin T, et al. Clonidine, lidamide (WMR-1142) stimulate sodium and chloride absorption in the rabbit intestine. *Gastroenterol* 1982; **82**:1352.

10. Doxey JC, Everitt J. Metiamide-absence of pre-synaptic adrenoceptor antagonist properties in the piched rat. *Br J Pharmacol* 1979; **66**:1339.
11. Golembiowska-Wikitin K, et al. Opiates and specific receptor binding of ^3H -clonidine. *J Pharm Pharmacol* 1980; **32**:70.

INHIBITORY EFFECT OF CLONIDINE ON GASTROINTESTINAL MOTILITY

YX Wang, LX Guo and SY Xu

(*Department of Pharmacology, Anhui Medical University, Hefei*)

ABSTRACT Clonidine (15~120 $\mu\text{g}/\text{kg}$, sc) showed a dose related inhibitory effect on the gastrointestinal propulsive motility in mice and rats, and on the defecation in mice. This action of clonidine was much stronger than that of morphine. No tolerance to the action of clonidine was observed on repeated administration of the drug (120 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{d}\times 10$ d). Clonidine (12 $\mu\text{g}/\text{kg}$, icv) was found to be more active in inhibiting the gastrointestinal propulsive motility than the same dose of the drug given sc. Yohimbine (0.5~5 mg/kg, sc) exhibited an antagonistic action on the inhibitory effect of clonidine on the gastrointestinal propulsion and defecation in mice.

Key words Clonidine: Gastrointestinal propulsive motility; Defecation: Yohimbine