

氯哌胺对 15-甲基前列腺素 F_{2α} 致泻和兴奋子宫作用的影响

宋国秀 张亚竞 张 莉 任美月 褚云鸿

(上海第一医学院 基础部药理研究室)

摘要 氯哌胺(Loperamide)是一种新型止泻药,能拮抗 15-M-PGF_{2α}引起的小鼠小肠内碳粉推进加速和腹泻,作用比吗啡和阿托品强,对离体大鼠回肠的抑制作用也比吗啡、阿托品强。氯哌胺能降低肠平滑肌张力,抑制离体大鼠回肠对 15-M-PGF_{2α}的反应性,但却增强子宫平滑肌对 15-M-PGF_{2α}的反应性。氯哌胺对离体大鼠子宫自发收缩活动低浓度兴奋、高浓度抑制。氯哌胺对 15-M-PGF_{2α}促进大鼠空肠水和钠离子分泌也有拮抗作用,此作用不能被洛哌酮翻转。氯哌胺在小鼠的急性半数致死量为 77.9 mg/kg。

关键词 氯哌胺; 15-甲基前列腺素 F_{2α}

氯哌胺(Loperamide, 4-(P-chlorophenyl)-4-hydroxy-N, N-dimethyl-α, α-diphenyl-1-piperidine butyramide hydrochloride)是一种新型长效止泻药,其止泻作用和治疗指数均大于苯乙哌啶⁽¹⁾,对前列腺素 E₂(PGE₂)引起的腹泻有拮抗作用⁽²⁾。15-甲基前列腺素 F_{2α}(15-M-PGF_{2α})用于中期和早期引产时的主要副作用为消化道反应,以腹泻最为常见,关于氯哌胺对 15-M-PGF_{2α}的致泻作用和兴奋子宫作用的影响尚未见报道,本实验目的是研究氯哌胺对 15-M-PGF_{2α}致泻的拮抗作用和对 15-M-PGF_{2α}兴奋子宫作用的影响,为临床应用该药对抗 15-M-PGF_{2α}的副作用提供药理资料。

方法与结果

(一) 吗啡, 氯哌胺拮抗 15-M-PGF_{2α} 腹泻作用

将小鼠分组,每组 10 只,皮下注射不同剂量的吗啡或氯哌胺,1 h 后腹腔注射全效量的 15-M-PGF_{2α}(2 mg/kg),观察各组 1 h 内腹泻鼠数,从所得结果计算出吗啡、氯哌胺抗 15-M-PGF_{2α}所致腹泻的 ED₅₀±SE 分别为 21.18±1.56 和 11.05±1.17 mg/kg。

(二) 对碳粉推进率的影响

小鼠体重 16~20 g,禁食 2 h 可自由饮水,给药组分别腹腔注射吗啡、阿托品或氯哌胺 10 mg/kg,0.5 h 后给药组与对照组均腹腔注射不同剂量的 15-M-PGF_{2α}再 15 min 后以 10%碳粉阿拉伯胶混悬液(0.2 ml/只)灌胃,灌胃后 15 min 将小鼠处死,打开腹腔,分别测量碳粉在小肠中推进的距离和小肠总长,求碳粉推进率。

$$\text{碳粉推进率} = \frac{\text{碳粉推进 cm}}{\text{小肠总长 cm}} \times 100\%$$

按回归方程计算碳粉推进率为 50%时各组 15-M-PGF_{2α}的量。对照组为 0.45 mg/kg,而阿

托品, 吗啡和氯哌胺组分别为 0.77, 1.14 和 1.64 mg/kg, 与对照组比较均差别显著 ($P < 0.01$)。而氯哌胺组又比阿托品和吗啡组明显为高 ($P < 0.05$)。以上结果说明阿托品、吗啡和氯哌胺均能抑制 15-M-PGF_{2α} 加速碳粉在小肠中推进的作用, 其中以氯哌胺作用最强。

(三) 对 15-M-PGF_{2α} 引起大鼠离体回肠和子宫平滑肌张力增加的剂量反应曲线和自发收缩的影响

取体重为 150~200 g 大鼠的回肠 1.5 cm 进行离体实验, 克氏营养液, 浴槽容积 20 ml, 37°C, 通入 O₂, 肠肌负荷 1 g, 平滑肌张力变化通过换能器描记于自动平衡记录仪上, 描记自发收缩后加入氯哌胺, 观察收缩活动有何变化, 或换入高钾(28 mM)克氏液, 待自发收缩消失测定 15-M-PGF_{2α} 的剂量反应曲线。各种药物均于测定前 10 min 加入。实验结果表明氯哌胺对离体回肠自发收缩有明显抑制, 使频率和振幅均降低, 氯哌胺 10⁻⁶g/ml 使 15-M-PGF_{2α} 剂量反应曲线被压低(图 1)。这表明氯哌胺能明显拮抗 15-M-PGF_{2α} 兴奋回肠平滑肌的作用。

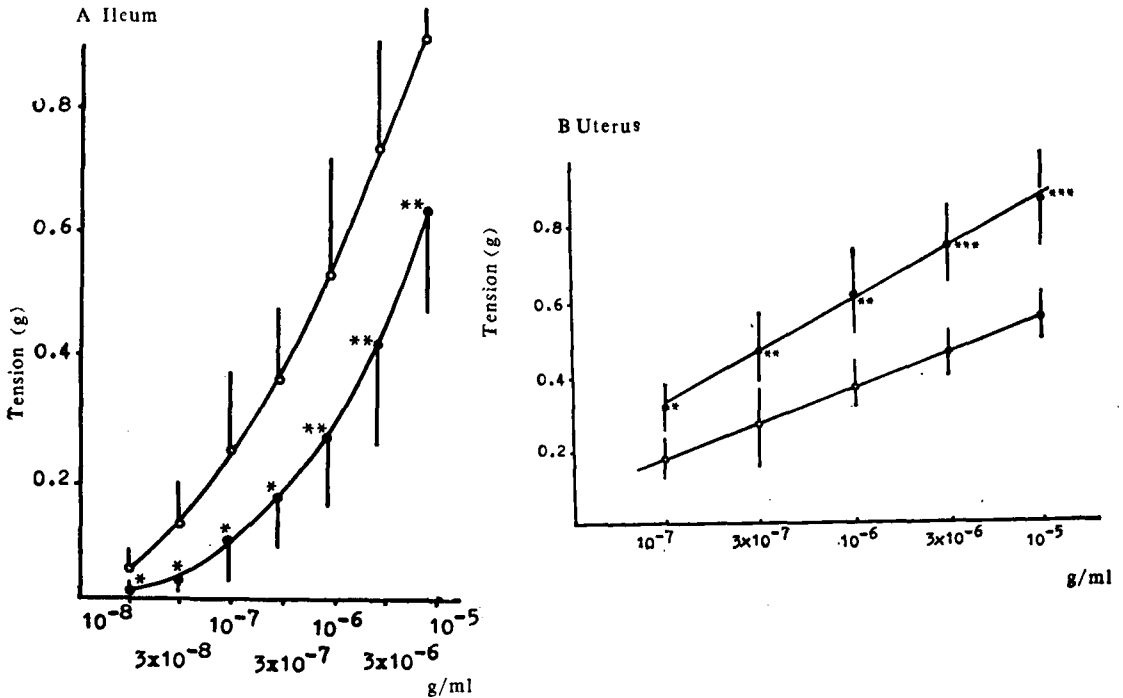


Fig 1. Effect of loperamide on dose-response curve of rat ileum and uterus to 15-methyl-PGF_{2α}; * $P < 0.01$; ** $P < 0.001$
 ○—○ 15-methyl-PGF_{2α}; —●— 15-methyl-PGF_{2α} + Loperamide

取前 1 天皮下注射雌二醇 50 μg 的大鼠, 取出子宫角进行离体实验, 除高钾 32 mM 外, 实验条件同离体肠。实验结果表明, 氯哌胺剂量 10⁻⁷~10⁻⁶ g/ml 时能增强子宫自发收缩, 但剂量加大则对自发收缩产生抑制, 但此时给予 15-M-PGF_{2α} 仍能产生明显兴奋作用(图 2)。氯哌胺使子宫对 15-M-PGF_{2α} 的反应明显增强, 剂量反应曲线上移(图 1)。

(四) 对空肠粘膜水和钠、钾离子吸收和分泌的影响

雄性大鼠, 体重 150~200 g, 实验前 48 h 禁食, 可自由饮水, 腹腔注射戊巴比妥钠进行麻醉, 由腹中线切开, 在空肠与十二指肠交界处切一小口, 插入内径为 0.63 mm 的塑料管, 作为入口, 从入口处向下 15 cm 处作一切口, 插入内径为 2 mm 的塑料管为出口, 灌流

液从入口灌入, 经出口流出, 先用灌流液将肠腔洗净, 然后开始灌流, 流速为 0.44 ml/min, 灌流液温度 37°C 先平衡 30 min, 然后每 10 min 收集灌流液 1 次, 共 3 次。15-M-PGF_{2α} 剂量为 8 μg/min, 给药组吗啡、阿托品于实验前 30 min 皮下注射, 氯哌胺于实验前 2 h 注射。灌流液 1000 ml 中含酚红 20 mg, KCl 0.37 g, NaCl 18.57 g, 葡萄糖 1 g, 净

水吸收率 = $\left(1 - \frac{\text{灌流前酚红浓度}}{\text{灌流后酚红浓度}}\right) \times 100\%$, 实

验结果见表 1。从表中可见对照组 30 min 内净水吸收为 335 ± 960 μl, Na⁺ 吸收 633 ± 2460 μg, K⁺ 吸收 75.5 ± 208 μg, 经 15-M-PGF_{2α} 灌流后, 净水吸收为 -1169 ± 750 μl, Na⁺ 吸收为 -3006 ± 2080 μg, K⁺ 吸收为 -264 ± 185

μg, 与对照组比较均有显著差别, 说明 15-M-PGF_{2α} 不仅抑制水、Na⁺ 和 K⁺ 的吸收, 且能促进水、Na⁺、K⁺ 向肠中分泌。预先注射 10 mg/kg 的吗啡或 20 mg/kg 阿托品后, 对 15-M-PGF_{2α} 促进肠内水 Na⁺、K⁺ 增加均无拮抗作用。预先应用氯哌胺 10 mg/kg 再用 15-M-PGF_{2α} 灌流, 净水吸收为 -248 ± 1095 μl, Na⁺ 吸收为 -135 ± 4039 μg, K⁺ 吸收为 130 ± 379 μg, 与单独用 15-M-PGF_{2α} 组比较净水和 Na⁺ 吸收均显著增加, 说明氯哌胺对 15-M-PGF_{2α} 促进肠内水、Na⁺ 增加的效应有明显拮抗作用。当纳络酮与氯哌胺合用时并不能反转氯哌胺的作用。

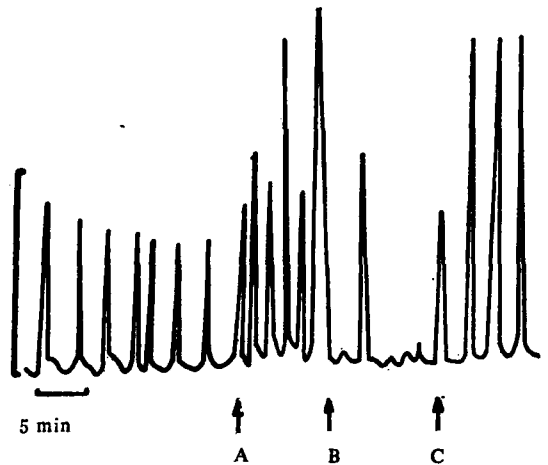


Fig 2. Effect of loperamide on spontaneous contraction of uterus; A. Loperamide 2.5×10^{-7} g/ml; B. Loperamide 10^{-8} g/ml; C. 15-methyl-PGF_{2α} 10^{-6} g/ml

Tab 1. Effect of morphine, atropine, loperamide and 15-methyl-PGF_{2α} on water, Na⁺ and K⁺ absorption from rat jejunum

Treatment	Absorption in 30 min		
	H ₂ O (μl)	Na ⁺ (μg)	K ⁺ (μg)
Control	335 ± 960	633 ± 2460	75.5 ± 208
15-methyl-PGF _{2α}	-1169 ± 750 ^{△*}	-3006 ± 2080 ^{△*}	-264 ± 185 ^{△*}
Morphine 15-methyl-PGF _{2α}	-1182 ± 613 ^{△*}	-3628 ± 1711 ^{△*}	-352 ± 118 ^{△*}
Atropine 15-methyl-PGF _{2α}	-502 ± 1555	-1647 ± 4146	-148 ± 351 ^{△*}
Loperamide 15-methyl-PGF _{2α}	-248 ± 1095*	-135 ± 4309*	-130 ± 379 ^{△*}
Loperamide + naloxan 15-methyl-PGF _{2α}	-420 ± 694*	-758 ± 1677*	-75 ± 209 ^{△*}

^{△*} Compare with control P < 0.01

* Compare with 15-methyl-PGF_{2α} P < 0.05

(五) 小鼠 LD₅₀ 测定

雌性小鼠 18~20 g, 分组腹腔注射不同剂量氯哌胺, 观察 3 日内死亡率。用寇氏法计算 LD₅₀ 和 95% 可信限为 77.9 mg/kg (70.42~86.16 mg/kg), 与拮抗 15-M-PGF_{2α} 腹泻作用的 ED₅₀ 相比, 治疗指数 = 7。

讨 论

15-M-PGF_{2α}有致泻作用。碳粉推进试验是观察药物对肠蠕动影响的一种方法, 15-M-PGF_{2α}加速碳粉在小肠中推进, 说明 15-M-PGF_{2α}有兴奋肠蠕动作用。应用 15-M-PGF_{2α}直接灌流, 能明显抑制肠粘膜对水、Na⁺和K⁺的吸收, 并促进分泌。以上实验均支持 15-M-PGF_{2α}致泻作用机理与兴奋肠道平滑肌和影响粘膜对水 Na⁺和K⁺的吸收和分泌功能, 致使肠内容积增加有关⁽⁴⁾。

相同剂量的吗啡, 阿托品和氯哌胺对 15-M-PGF_{2α}加速碳粉推进均有明显抑制作用, 其中以氯哌胺最强, 氯哌胺对 15-M-PGF_{2α}增加肠平滑肌张力的剂量反应曲线也有压低作用, 说明肠平滑肌对 15-M-PGF_{2α}的反应性能被氯哌胺降低。

氯哌胺能对抗 PGE₂促进粘膜分泌水、Na⁺和K⁺作用, 也拮抗 PGE₂使小肠粘膜细胞中 cAMP 增加的作用, 氯哌胺对 PGE₂的拮抗能被纳洛酮反转。我们观察到 15-M-PGF_{2α}促进肠粘膜分泌水、Na⁺和K⁺作用能被氯哌胺拮抗, 但该作用并不能为纳洛酮翻转, 韩桂珍等也观察到 15-M-PGF_{2α}促进肠液分泌的同时肠粘膜细胞中 cAMP 含量并不增加, 这提示 15-M-PGF_{2α}促进肠粘膜分泌的机制可能与 PGE₂不同。

兴奋子宫平滑肌, 发动宫缩是 15-M-PGF_{2α}引产的主要作用机制, 氯哌胺不阻断 15-M-PGF_{2α}兴奋子宫收缩的作用, 且明显抑制 15-M-PGF_{2α}肠平滑肌兴奋剂量的氯哌胺能增加子宫对 15-M-PGF_{2α}的反应。提示采用氯哌胺拮抗 15-M-PGF_{2α}的致泻作用的同时, 并不抑制 15-M-PGF_{2α}兴奋子宫的作用。

氯哌胺拮抗 15-M-PGF_{2α}致泻作用的治疗指数较大, Marsboom 等曾观察了氯哌胺对大鼠和犬的毒性, 慢性长期给药对心、肝、肾、生殖功能和胎儿均无明显毒性⁽⁵⁾, 且中枢神经中分布很少, 几无中枢作用⁽⁶⁾, 故氯哌胺可望成为临床上拮抗 15-M-PGF_{2α}致泻作用的良好药物。

参 考 文 献

1. Amerg W, et al. A multicentre double blind study in acute diarrhea comparing loperamide with two common antidiarrheal agents and a placebo. *Current Therapeutic Research* 1975;17:263.
2. Karim SMM and Adalkan PG. The effect of loperamide on prostaglandin induced diarrhea in rat and man. *Prostaglandin* 1977;13:321.
3. Sandhu BK, et al. Loperamide studies on its mechanism of action. *Gut* 1981;22:658.
4. 韩桂珍等. 15-甲基前列腺素 F_{2α}及其同类物的致泻作用机制的研究. *生理学报* 1980;32:150.
5. Marsboom R, et al. Loperamide (R 18553), a novel type of antidiarrheal agent, part 4: studies on subacute and chronic toxicity and the effect on reproductive process in rats, dogs and rabbits. *Arznei-mittel Forshung* 1974;24:1645.
6. Heykant J, et al. Loperamide (R 18553), a novel type of antidiarrheal agent part 5: the pharmacokinetics of loperamide in rats and man. *Ibid* 1974;24:1649.

EFFECT OF LOPERAMIDE ON 15-METHYL-PGF_{2α} INDUCED DIARRHEA AND UTERINE STIMULATING ACTION

Song Guo-Xiu, Zhang Ya-Jing, Zhang Li, Ren Mei-Yue and Chu Yun-Hong

(*Department of Pharmacology, Shanghai First Medical College*)

ABSTRACT Loperamide is a novel type of antidiarrheal agent. In mice Loperamide was shown to be a potent blocker of 15-methyl-PGF_{2α}-induced diarrhea and charcoal progression in the intestine. The inhibitory potency of Loperamide was greater than that of morphine and atropine. The results of experiments on isolated smooth muscles showed that Loperamide inhibited the contractive response of rat jejunum to 15-methyl-PGF_{2α}. However, it increased the contractive response of uterus to 15-methyl-PGF_{2α}. Loperamide in dose of 2.5×10^{-7} g/ml stimulated but in dose of 10^{-6} g/ml inhibited the spontaneous contraction of rat uterus. Loperamide antagonized the action of 15-methyl-PGF_{2α} on increasing jejunum secretion. This antagonizing effect could not be reversed by naloxane. The LD₅₀ of Loperamide in mice was determined to be 77.9 mg/kg by intraperitoneal injection.

Key words Loperamide; 15-methyl-prostaglandin F_{2α}