

# mu、kappa 受体在泻剂结肠大鼠离体肠肌条收缩反应中的作用

刘宝华,莫平,张胜本

刘宝华,张胜本,中国人民解放军第三军医大学附属大坪医院野战外科研究所普通外科 重庆市 400042

莫平,成都军区昆明总医院普通外科 云南省昆明市 650032

项目负责人:刘宝华,400042,重庆市大坪长江支路10号,中国人民解放军第三军医大学附属大坪医院野战外科研究所普通外科. lbh57268@163.com

收稿日期:2002-07-08 接受日期:2002-07-22

## 摘要

目的:探讨 mu、kappa 阿片受体激动剂和拮抗剂对泻剂结肠大鼠离体肌条收缩反应的作用。

方法:以泻剂复制大鼠泻剂结肠模型,采用电刺激离体肌条收缩反应实验,观察 mu、kappa 阿片受体激动剂和拮抗剂对“泻剂结肠”大鼠离体肌条的收缩反应的影响。

结果:与对照组相比,外源性不同浓度的 mu、kappa 阿片受体激动剂明显抑制电刺激泻剂结肠离体肌条收缩反应,收缩波幅非常明显降低对照组(8.50,6.24,3.35 vs 11.40 mm,  $P < 0.01$ ; 8.98,6.89,4.43 vs 11.40 mm,  $P < 0.01$ )。与对照组相比,不同浓度的 mu 阿片受体拮抗剂显著加强电刺激泻剂结肠离体肌条收缩反应(13.18,15.87,19.46 vs 11.40 mm,  $P < 0.01$ )。kappa 阿片受体拮抗剂无明显的作用。

结论:mu、kappa 阿片受体参与了泻剂结肠的动力学的调节。

刘宝华,莫平,张胜本. mu、kappa 受体在泻剂结肠大鼠离体肠肌条收缩反应中的作用. 世界华人消化杂志 2003;11(1):88-89

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/88.htm>

## 0 引言

慢传输性便秘病因、发病机制目前还不清楚,众多的神经递质在慢传输性便秘发病的作用越来越引起人们的重视。我们采用泻剂结肠模型,探讨抑制性神经递质阿片肽对泻剂结肠大鼠离体肌条收缩反应的作用。

## 1 材料和方法

1.1 材料 大黄粉由重庆市中药厂提供,酚酞粉由重庆市东风试剂厂提供.mu、kappa 阿片受体拮抗剂 naloxone 和 norbni, mu、kappa 阿片受体激动剂 damgo 和 U50488 购自美国 Sigma 公司.Wistar 大鼠 50 只,雌雄各半,体重(230-270)。将大黄和酚酞组作为泻剂结肠组。对照组 10 只,大黄和酚酞组各 20 只,雌雄各 10 只。动物模型的建立<sup>[1]</sup>:各组的雌雄大鼠分笼喂养,饲养环境温度 18-28℃,相对湿度 40-80%。对照组饲以普通

软饲料。大黄组添加大黄粉,起始剂量每天 200 mg/Kg,递增至每天 1 000 mg/Kg 时约半数动物出现稀便。维持此剂量直到稀便消失,再按每天 200 mg/Kg 递增,如此保持半数动物有下泻作用饲养 3 mo,大黄组的终剂量为每天 2 400 mg/Kg。酚酞组添加酚酞,起始剂量每天 200 mg/Kg,半数致泻量为每天 1 400 mg/Kg,终剂量为每天 3 200 mg/Kg。大黄组动物饲养 3 mo,后约 40% 出现脱肛、血便。

1.2 方法 击昏动物,腹正中切口进腹,快速取回盲部 5 cm 处的结肠,置于 Krebs 液平皿中。用 Krebs 液冲洗肠内容物,然后将肠管套在一玻璃棒上,用湿棉球沿肠管纵轴擦几次,擦破浆膜,用湿棉球轻轻向两侧剥离,用眼科手术剪剪开肠管,制成 2×2 cm 肌条。用外科缝线在肌条的两端各缝扎一细线,一端固定在标本支持棒上,另一端挂于压力传感器。肌条置于盛有恒温(37±0.5℃)、持续通气(95 mol/L O<sub>2</sub>, 5 mol/L CO<sub>2</sub>) 10 ml Krebs 液浴槽中。Krebs 液包括:NaCl 112.08 mmol, KCl 5.90 mmol, CaCl<sub>2</sub> 1.97 mmol, MgCl<sub>2</sub> 1.18 mmol, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.22 mmol, NaHCO<sub>3</sub> 25.0 mmol, Glu 11.49 mmol, PH 7.2-7.4。银丝电极一对平行放置在肌条的上下端,持续的电刺激,刺激强度:电压:70V,频率 10 Hz,波宽 4 ms。每次实验开始,调节肌肉静息张力 1 g,平衡 1 h,肌力变化通过压力传感器记录在二道生理记录仪上,灵敏度为 0.5,走纸速度为 1 mm/s,纵坐标每一小格代表一个收缩单位(相当于 1 g 的拉力)。平衡 1 h 后,在浴槽分别加入不同浓度的阿片受体激动剂或拮抗剂,记录观察各种药物对电刺激离体肌条影响,绘制浓度依赖曲线。对电刺激离体肌条变化,在单位时间内,测定所有收缩波的振幅,计算平均振幅及单位时间内振幅变化的百分数。振幅变化的百分数=(实验组单位时间振幅 - 对照组单位时间振幅) ÷ 对照组单位时间振幅 × 100%。

统计学处理 数据以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较用 Student's t 检验统计分析。

## 2 结果

在大多数的挂条实验(70%)中,电刺激离体肌条收缩反应表现为典型的正弦样曲线,因各种电生理影响因素,30%的肌条表现为杂乱无规律的波形。泻剂结肠组电刺激离体肌条收缩波的振幅降低,收缩肌力减弱,

与对照组相比,振幅下降27.43%。不同剂量的mu阿片受体激动剂 damgo 明显抑制电刺激泻剂结肠离体肌条收缩反应,收缩波的振幅显著低于用药前基础收缩波的振幅( $P < 0.01$ )。与0.05  $\mu\text{mol}$ 组收缩波振幅相比,0.10和1.00  $\mu\text{mol}$ 组的收缩波振幅显著降低( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ,表1)。不同剂量的mu阿片受体拮抗剂 naloxone 显著加强电刺激泻剂结肠离体肌条收缩反应,与用药前基础收缩波的振幅,振幅明显升高( $P < 0.01$ )。与0.05  $\mu\text{mol}$ 组收缩波振幅相比,0.10和1.00  $\mu\text{mol}$ 组的收缩波振幅显著增加( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ,表1)。U50488H是一种高选择性、强效的kappa阿片受体激动剂,对电刺激泻剂结肠离体肌条收缩反应呈明显的抑制作用,收缩波的振幅显著低于用药前基础收缩波的振幅( $P < 0.01$ )。与0.05  $\mu\text{mol}$ 组收缩波振幅相比,0.10和1.00  $\mu\text{mol}$ 组的收缩波振幅显著降低( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ,表1)。使用大剂量kappa阿片受体拮抗剂 norbni 不改变电刺激泻剂结肠离体肌条收缩波的振幅。

表1 mu, kappa阿片受体激动剂和拮抗剂对电刺激泻剂结肠离体肌条收缩波振幅的影响(mm,  $\bar{x} \pm s$ )

药物名称	药物浓度( $\mu\text{mol}$ )			
	0	0.05	0.10	1.00
用药前	11.40 $\pm$ 0.21			
Damgo		8.50 $\pm$ 0.89 <sup>a</sup>	6.24 $\pm$ 0.91 <sup>ab</sup>	3.35 $\pm$ 0.64 <sup>ac</sup>
Naloxone		13.18 $\pm$ 0.93 <sup>a</sup>	15.87 $\pm$ 0.98 <sup>ab</sup>	19.46 $\pm$ 0.79 <sup>ac</sup>
U50488H		8.98 $\pm$ 0.69 <sup>a</sup>	6.89 $\pm$ 0.71 <sup>ab</sup>	4.43 $\pm$ 0.99 <sup>ac</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.01$  vs 用药前; <sup>b</sup> $P < 0.05$ , <sup>c</sup> $P < 0.01$  vs 0.05  $\mu\text{mol}$ 组。

### 3 讨论

阿片肽广泛分布于胃肠道,通过肠道内的mu、kappa、delta阿片受体,抑制兴奋性神经递质的释放起到抑制肠道运动的作用<sup>[2,3]</sup>。我们观察到外源性的mu、kappa阿片受体激动剂明显抑制泻剂结肠大鼠离体肌条收缩反应,收缩波振幅显著低于用药前基础收缩波的振幅,上述抑制作用与剂量负相关。Mu阿片受体拮抗剂则明显加强电刺激泻剂结肠大鼠离体肌条收缩反应。Kappa阿片受体拮抗剂则无明显作用。结果表明, mu阿片受体在泻剂结肠大鼠肠道动力调控中起重要的作用,其次是kappa阿片受体。也进一步说明阿片肽能使结肠的神经肌肉的传动推动性蠕动减弱,参与慢传输性便秘的发生和发展。

Kreek et al 曾提出:阿片肽活性的变化是慢传输便秘的发病的一个重要因素,并用mu阿片受体拮抗剂纳洛酮治疗2例慢传输性便秘获得成功。我们通过观察阿片受体的激动剂和拮抗剂对泻剂结肠离体肌条的作用,为用阿片受体拮抗剂治疗慢传输性便秘提供了理论依据。进一步提示研究阿片受体的亚型、结合位点和全面的临床研究,有可能为治疗慢传输性便秘提供新的途径,也可能较全面的阐明慢传输便秘的发病机制。

### 4 参考文献

- 1 刘宝华,张胜本,莫平. Mu、Kappa受体激动剂、拮抗剂对大鼠肠道传输功能的影响. 大肠肛门病外科杂志 2002;8:14-16
- 2 刘宝华. 便秘的诊断及治疗. 第1版. 北京: 军事医学科学院出版社, 2002:174-182
- 3 Sengupta JN, Snider A, Su X, Gebhart GF. Effects of kappa opioids in the inflamed rat colon. *Pain* 1999;79:175-185

## 世界胃肠病学杂志英文版获得 2003 - 2004 年 国家自然科学基金重点学术期刊专项基金资助

本刊讯 世界胃肠病学杂志英文版(*World Journal of Gastroenterology*)申报的2002年度国家自然科学基金重点学术期刊专项基金项目,经专家评审,国家自然科学基金委员会委会议审定,予以批准资助(项目批准号: 30224801)。资助期限2年,2003 - 2004年,资助强度每年8万元。

2002年度重点学术期刊专项基金资助30本学术期刊,分别为天体物理学报(英),计算数学(英),理论物理通讯(英)中国物理快报(英),力学学报(英),分析化学,高等学校化学学报,化学学报,化学通报,中国化学工程学报(英),世界胃肠病学杂志(英),作物学报,中国农业科学,中国中西医结合杂志,中国药理学报(英),生物化学与生物物理学报,细胞研究(英),植物学报(英),大气科学进展(英),地球物理学报,地质学报(英),金属学报,稀土学报(英),材料科学技术(英),稀有金属材料与工程,电力系统自动化,计算机科学技术学报(英),管理科学学报,中国科学(中、英),科学通报(中、英)。

(世界胃肠病学杂志社 2002-10-18)