

## 吗啡和氯丙嗪抑制小鼠排便的作用

李宝华、阳兴玉 (江西医学院药理教研室, 南昌 330006)

**提要** 小鼠 sc 吗啡 2.5-5 mg/kg 和 sc 氯丙嗪 2-4 mg/kg 能明显抑制排便。icv 吗啡 2.5-5  $\mu$ g 和 icv 氯丙嗪 2-4  $\mu$ g 同样有效。吗啡的抑制作用可被纳洛酮 (1 mg/kg, sc 或 2  $\mu$ g, icv) 和 sc 苯丙胺 5 mg/kg 所拮抗, 而氯丙嗪的抑制作用不受 sc 纳洛酮 1-4 mg/kg 的影响, 但可被 sc 苯丙胺 10 mg/kg 拮抗。

**关键词** 吗啡; 氯丙嗪; 苯丙胺; 纳洛酮; 排便; 小鼠

牵拉小鼠尾或直肠放置异物很快引起排便, 由此我们设计了一种测定小鼠排便的方法, 试验了一些中枢抑制药的影响。发现吗啡和氯丙嗪能选择地抑制排便, 并对这两药抑制作用的性质进行了一些探讨。

## 方法和结果

**小鼠排便的测定** 塑胶管长 10 $\times$ 1.8 mm, 一端加热使稍细; 端后 7 mm 处横穿一长 8 mm 金属丝, 与小胶管构成十字形。

小鼠(330只)体重 24.6 $\pm$ SD 1.9 g,  $\text{♀}\text{♂}$  兼用。用一小夹距尾尖 2 cm 处夹住鼠尾, 向上牵引, 使前足踏桌, 后足悬空。用镊夹住胶管沾水后将细端插入肛门, 至金属丝触及肛门, 待 5 s 后松开小镊, 开启秒表, 记录胶管排出肛门的时间。

测定 300 只小鼠的正常排便时间, 为 1-283 s, 平均 35.5 s, 中数为 17 s, 众数为 3 s。其中, 66.3% 在 30 s 以内, 80% 在 60 s 以内, 92.3% 在 120 s 以内, 98.7% 在 180 s 以内。

**一些中枢抑制药对小鼠排便的影响** 选正常排便时间不超过 120 s 的小鼠供实验。用 0.9% 盐水将药物按剂量 (盐类药指盐重) 配成 10 ml/kg, 但安定用原注射液 (10 mg/2 ml)。除戊巴比妥钠 ip 外, 均自背部 sc。给药后 30

min 测排便时间。超过 10 min 即定为排便反射消失。每一药物试 10 鼠。结果见表 1。

Tab 1. Effects of central depressants on defecation (10 mice/group)

Treatment	Mice losing defecation
Saline	
10 ml/kg, sc	0
0.02 ml, icv	0
Pentobarbital	
32 mg/kg, ip	2*
40 mg/kg, ip	6***
Valium	
10 mg/kg, sc	1*
20 mg/kg, sc	3*
Chlorpromazine	
1 mg/kg, sc	3*
2 mg/kg, sc	6***
4 mg/kg, sc	10***
1 $\mu$ g, icv	5**
2 $\mu$ g, icv	6***
4 $\mu$ g, icv	9***
Haloperidol	
1 mg/kg, sc	1*
2 mg/kg, sc	3*
4 mg/kg, sc	5**
Morphine	
1.25 mg/kg, sc	4**
2.5 mg/kg, sc	6***
5 mg/kg, sc	9***
1.25 $\mu$ g, icv	4**
2.5 $\mu$ g, icv	8***
5 $\mu$ g, icv	9***
Antipyrin	
200 mg/kg, sc	1*
Phenytoin	
50 mg/kg, sc	1*

Compared with saline control \* $p > 0.05$ , \*\* $p < 0.05$ , \*\*\* $p < 0.01$

**icv 吗啡和氯丙嗪对小鼠排便的影响** 按方法<sup>(2)</sup>作以下修改: 实验前 3 d 用戊巴比妥钠 40 mg/kg, ip 麻醉小鼠, 以两耳前联线中点为中心剪去皮肤约 5 × 5 mm。实验时, 在矢状缝和人字缝交点一侧 1-2 mm 间注入吗啡或氯丙嗪 0.02 ml。给药后 10 min 测排便时间。结果见表 1。

**三种中枢兴奋药和纳洛酮对吗啡和氯丙嗪抑制小鼠排便的影响** 先 sc 苯甲酸钠咖啡因、尼可刹米、苯丙胺和纳洛酮(上海第一医学院供应), 5 min 后 sc 吗啡和氯丙嗪。另 10 鼠 icv 纳洛酮 2 μg, 1 min 后 sc 吗啡。结果均见表 2。

Tab 2. Effects of sc central stimulants and naloxone on inhibition of defecation by morphine (5 mg/kg, sc) and chlorpromazine (2 mg/kg, sc). 10 mice/group

Pretreatment +	Mice losing defecation	
	Morphine	Chlorpromazine
Saline		
10 ml/kg	9	8
0.02 ml, icv	10	—
Caffeine sodium benzoate		
100 mg/kg	6*	7*
Nikethamide		
100 mg/kg	9*	9*
Amphetamine		
5 mg/kg	2***	4*
10 mg/kg	0***	2**
Naloxone		
1 mg/kg	0***	5*
2 mg/kg	—	4*
4 mg/kg	—	7*
2 μg, icv	1***	—

Compared with saline + morphine or chlorpromazine (exact test for 2 × 2 tables<sup>(1)</sup>)

\*p > 0.05, \*\*p < 0.05, \*\*\*p < 0.01

## 讨 论

为使药物对排便的抑制能反映便秘作用,

观察排便反射消失比观察排便时间相对延长更可靠, 因为这可避免把一些非便秘性中枢抑制药大剂量对排便的轻度抑制误认为能引起便秘。排便时间超过 10 min 可作为排便反射消失的指标, 因为它是正常平均排便时间的 17 倍, 比所见的最长正常排便时间还长 5 min 以上, 在正常条件下不可能发生。戊巴比妥钠 32 mg/kg、安定 10-20 mg/kg、氟哌啶醇 1-2 mg/kg、苯妥英钠 50 mg/kg 和安替必林 200 mg/kg 均难使排便时间超过 10 min 也可说明这一点。

吗啡 5 mg/kg 和氯丙嗪 4 mg/kg 抑制排便作用强大, 半量仍有效。拉尾也难使小胶管排出。戊巴比妥钠 40 mg/kg ip 使排便反射消失, 显然是麻醉所致。氟哌啶醇 4 mg/kg 虽抑制排便, 但它抗精神病的口服有效量 2 mg 只是氯丙嗪等效量 100 mg 的 1/50<sup>(3)</sup>。所以氟哌丁醇在临床上不易引起便秘。

吗啡产生便秘主要有两种解释<sup>(4)</sup>: (1) 作用于胃肠引起平滑肌痉挛, 这需较高浓度吗啡; (2) 在整体动物是作用于中枢神经系统引起。近年在鼠类观察食物通过胃肠道的实验证明, 吗啡有中枢性抑制胃肠运动的作用<sup>(4-6)</sup>, 并认为这是吗啡引起便秘的药理基础。本实验证明: 1) icv 吗啡 2.5-5 μg 抑制小鼠排便; 2) sc 苯丙胺 5 mg/kg 可拮抗吗啡的抑制排便作用; 3) sc 纳洛酮 1 mg/kg 能完全取消吗啡的抑制排便作用; 4) icv 纳洛酮 2 μg 也拮抗吗啡的抑制排便作用。这些结果提示, 吗啡抑制排便是作用于脑内阿片受体引起, 从而支持吗啡所致便秘主要是中枢作用。

氯丙嗪所致便秘通常认为是其外周抗胆碱作用引起<sup>(3)</sup>。本实验证明, icv 氯丙嗪 2-4 μg 可抑制排便, 苯丙胺 10 mg/kg 能拮抗氯丙嗪的抑制排便作用。这提示氯丙嗪抑制排便可能是中枢作用。但氯丙嗪的这一作用不被纳洛酮 1-4 mg/kg 所拮抗, 表明其作用原理不同于吗啡。氟哌丁醇和氯丙嗪抑制排便作用与它们抗精神病作用的强度不平行, 提示这两种作用不

相关。鉴于氯丙嗪可引起无力性肠梗阻(ady-namic ileus)导致死亡<sup>(3)</sup>, 因此, 研究氯丙嗪抑制排便的作用原理, 有实际意义。

### 参 考 文 献

- 1 Bailey NTJ. *Statistical methods in biology*. 2nd ed. London: Holder & Stoughton, 1981: 61-5
- 2 Haley TJ, McCormick WG. *Br J Pharmacol*

- 1957; 12:12
- 3 AMA Department of Drugs. *AMA Drug Evaluations*. 4th ed. NY: Wiley, 1980:164-73
- 4 Parolaro D, Sala M, Gori E. *Eur J Pharmacol* 1977; 46:329
- 5 Wong CL, Roberts MB, Wai MK. *Ibid* 1980; 64:289
- 6 Galligan JJ, Burks TF. *J Pharmacol Exp Ther* 1983; 226:356

*Acta Pharmacologica Sinica* 1986 Jan; 7 (1) : 31-33

## INHIBITORY ACTION OF MORPHINE AND CHLORPROMAZINE ON DEFECATION IN MICE

LI Bao-hua, YANG Xing-yu

(Dept Pharmacology, Jiangxi Medical College, Nanchang 330006)

**ABSTRACT** A plastic tube (10×1.8 mm) was evacuated immediately after having put into the rectum of mice. Inhibition of the tube-evacuation from the rectum was used as a criterion of the effects of drugs on defecation. Morphine hydrochloride (Mor, 2.5-5 mg/kg, sc) and chlorpromazine hydrochloride (CPZ, 2-4 mg/kg, sc) produced an inhibition of the defecation reflex in mice. Intracerebroventricular injection of Mor 2.5-5 μg and CPZ 2-4 μg also inhibited such a

reflex. Inhibition of the defecation reflex caused by Mor 5 mg/kg sc was antagonized by naloxone (1 mg/kg, sc or 2 μg, icv) and by amphetamine 5 mg/kg sc. However, the inhibition caused by CPZ 2 mg/kg sc was only antagonized by amphetamine 10 mg/kg sc and not affected by naloxone 1-4 mg/kg sc.

**KEY WORDS** morphine; chlorpromazine; amphetamine; naloxone; defecation; mice