

# 麻黄碱对离体豚鼠回肠肠肌神经丛-纵肌的作用<sup>1</sup>

来怀德、黄国平<sup>2</sup>、杨藻荣 (上海医科大学基础医学部药理教研室, 上海 200032)

**提要** 麻黄碱(Eph, 0.1-1.6 mmol/L)在离体豚鼠回肠(MPLM)制备可抑制 电场刺激所致收缩以及回肠纵肌的自发收缩, 也能减弱 Ach 和 5-HT 的收缩效应, 但标本经 TTX 处理后, Eph 则能激发收缩效应. 结果提示 Eph 对豚鼠回肠纵肌具有直接作用, 引起抑制或兴奋效应. 此外, 对胆碱能神经-肠平滑肌的接头前  $\alpha_2$  受体也有一定激动作用.

**关键词** 麻黄碱; 回肠; 育亨宾; 普萘洛尔; 乙酰胆碱; 5-羟色胺; 4-氨基吡啶; 河豚毒素; 利血平

文献中关于麻黄碱(Eph)对胃肠道平滑肌作用的报道很少. Eph 对胃肠平滑肌是直接作用抑或间接作用, 以及与神经递质释放和肾上腺素受体的关系等问题均未阐明. 本工作采用离体豚鼠回肠肠肌神经丛-纵肌(MPLM)制备, 就 Eph 对胃肠平滑肌的作用和机理进行了研究.

## 方法和材料

实验用体重  $314 \pm SD 76$  g 的豚鼠, 性别不拘. 击昏后, 取距离回盲瓣约 10 cm 处的回肠一段, 仿照文献(1)制备 MPLM 标本. 悬于含有 5 ml Krebs 液的浴管中, 通 95%  $O_2 + 5\%$   $CO_2$ , 恒温 37°C. 负荷 0.5 g. 电场刺激通过一对平行的铂金环. 超强方波刺激, 波宽 0.5 ms, 频率 0.1 Hz. 标本稳定 1 h 后进行实验.

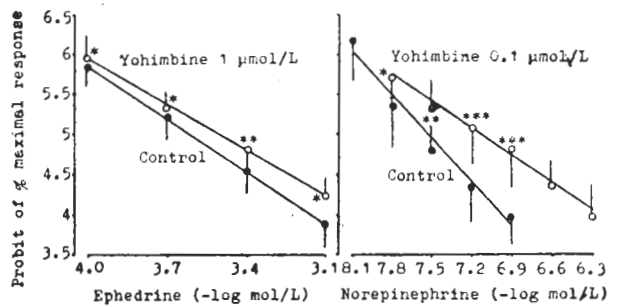
盐酸麻黄碱(上海信谊药厂产品); 重石石酸去甲肾上腺素(NE, 武汉制药厂产品); 硫酸阿托品(上海第十制药厂产品); 盐酸育亨宾(日本半井化学药品株式会社); 哌唑嗪(上海第六制药厂提供); 纳洛酮(上海医科大学药系药化教研室合成); 氯化乙酰胆碱(ACh, 上

海第三试剂厂产品); 5-羟色胺 硫酸肌酐(5-HT, 瑞士产品); 普萘洛尔(北京制药厂产品); 河豚毒素(TTX, 河北省水产研究所产品); 4-氨基吡啶(4-AP, 美国 Aldrich 制药厂产品); 利血平(上海医科大学红旗制药厂产品).

## 结果

**对电场刺激所致收缩的影响** NE(4-128 nmol/L)和 Eph(0.1-1.6 mmol/L)对 电场刺激豚鼠回肠 MPLM 所致收缩, 均能引起浓度依赖性抑制, 它们的  $IC_{50}$  分别为 27 nmol/L 和 0.25 mmol/L.

1. 肾上腺素受体阻断剂的影响 育亨宾(0.1  $\mu$ mol/L)处理可减弱 NE 的抑制效应, 而不明显影响 Eph 的作用; 育亨宾浓度为 1  $\mu$ mol/L 时对 Eph 的抑制效应也有一定的拮抗作用(图 1). 哌唑嗪(1  $\mu$ mol/L)和普萘洛尔(1  $\mu$ mol/L)对 NE 和 Eph 的抑制效应均无影响. 纳洛酮(1  $\mu$ mol/L)对 Eph 的作用也无拮抗.



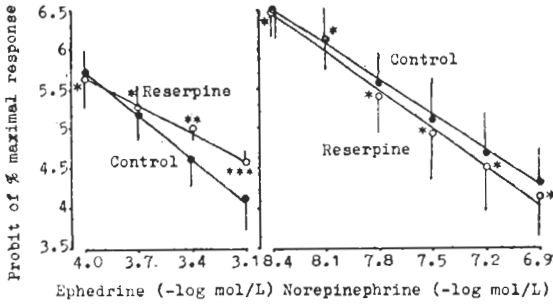
**Fig 1.** Effect of yohimbine on inhibitory actions of norepinephrine (n=7) and ephedrine (n=7) on twitch response of guinea pig ileal longitudinal muscle to field stimulation.  $\bar{x} \pm SD$ . \* $p > 0.05$ , \*\* $p < 0.05$ , \*\*\* $p < 0.01$

2. 利血平处理的影响 豚鼠经利血平 1.5 mg/(kg·d) × 2 d, sc 后, NE 的抑制效应没有明显改变, 只是在较高浓度时, 可见到给药后基础张力提高的现象. 利血平化可明显减

1985年12月25日收稿 1986年8月29日修回

<sup>1</sup> 中国科学院科学基金资助的课题 № 365  
在全国第二届神经药理学学术会议(1985年11月, 南宁)上交流.

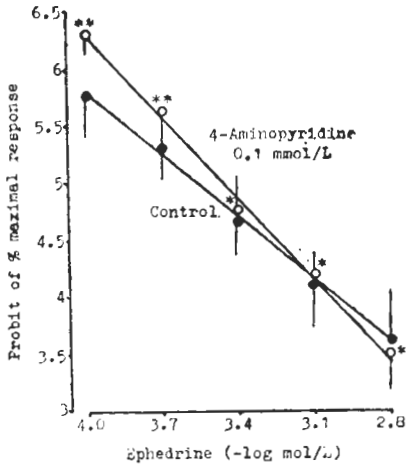
<sup>2</sup> 现在江西省药物研究所



**Fig 2. Actions of norepinephrine (n=5) and ephedrine (n=5) on the twitch response of reserpine-pretreated guinea pig ileal longitudinal muscle to field stimulation. Reserpine 1.5 mg/(kg·d) × 2 d, sc.  $\bar{x} \pm SD$ . \*p>0.05, \*\*p<0.05, \*\*\*p<0.01**

弱 Eph 对电场刺激 MPLM 所致收缩的抑制效应；此时高浓度 Eph(1.6 mmol/L)尚可激发较强的自发节律收缩(图 2)。

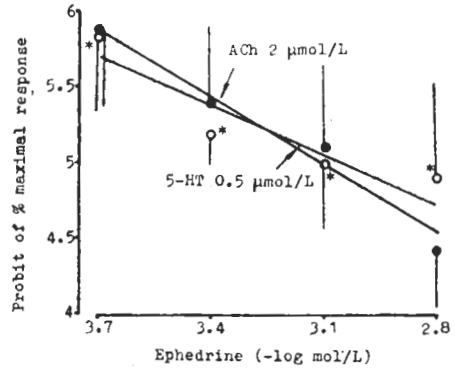
**3. 4-AP 的作用** 4-AP(0.1 mmol/L)可使电场刺激 MPLM 所致收缩的幅度增大,并能拮抗低浓度 Eph(0.1-0.2 mmol/L)的抑制效应(图 3)。



**Fig 3. Effect of 4-aminopyridine on inhibitory action of ephedrine on twitch response of guinea pig ileal longitudinal muscle to field stimulation. n=6,  $\bar{x} \pm SD$ . \*p>0.05, \*\*p<0.05**

**对 ACh 和 5-HT 所致收缩的影响** ACh (2  $\mu\text{mol/L}$ )和 5-HT(0.5  $\mu\text{mol/L}$ )均能引起回肠纵肌收缩。ACh 的作用可被阿托品(1  $\mu\text{mol/L}$ )完全拮抗。TTX 在可完全取消电场刺激所致收

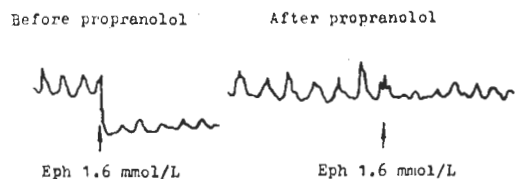
缩的浓度(3  $\mu\text{mol/L}$ )时,不影响 ACh 所致收缩,但能减弱 5-HT 的收缩效应,提示 ACh 致收缩为肌源性,而 5-HT 致收缩则有神经因素的参与, Eph (0.1-1.6 mmol/L)对 ACh 和 5-HT 的收缩效应,均具有浓度依赖性抑制作用(图 4)。TTX(3  $\mu\text{mol/L}$ )不影响 Eph 的上述作用。



**Fig 4. Effect of ephedrine on contractile response of guinea pig ileal longitudinal muscle to acetylcholine (n=6) and 5-HT (n=5).  $\bar{x} \pm SD$ . \*p>0.05**

**对自发收缩的影响** Eph 对豚鼠回肠纵肌的自发收缩具有抑制作用,较低浓度(0.1-0.2 mmol/L)时,可引起基础张力的轻度降低,而对收缩幅度及频率没有明显影响。较高浓度(0.4-1.6 mmol/L)时,引起明显的张力降低,大多数标本(38/44)还伴有收缩幅度的显著降低,近半数标本(21/44)表现频率减低。

**1. 肾上腺素受体阻断剂的作用** 哌唑嗪(1  $\mu\text{mol/L}$ )和育亨宾(1  $\mu\text{mol/L}$ )均不影响回肠纵肌的自发收缩。对 Eph 的抑制作用也没有影响。普萘洛尔(1  $\mu\text{mol/L}$ )本身可使部分标本(6/10)的基础张力轻度降低,又能拮抗 Eph



**Fig 5. Propranolol (1  $\mu\text{mol/L}$ ) antagonized the inhibitory action of ephedrine (1.6 mmol/L) on the guinea pig ileal longitudinal muscle *in vitro*.**

(1.6 mmol/L)降低基础张力的作用, 而对 Eph 降低收缩幅度的作用没有明显拮抗(图 5)。

2. TTX 的作用 TTX (3  $\mu\text{mol/L}$ )处理使部分回肠纵肌标本(12/15)的基础张力及收缩幅度轻度降低, 而对 Eph(0.1-1.6 mmol/L)所致张力降低则有拮抗作用。与 TTX 处理前 Eph 仅引起单向抑制不同, 经 TTX 处理后, Eph(0.8-1.6 mmol/L)在半数标本(8/15)引起即刻出现的特征性收缩效应, 冲洗后 Eph 仍能引起这种收缩, 仅在反复冲洗后 Eph 才不引起这种收缩效应(图 6)。

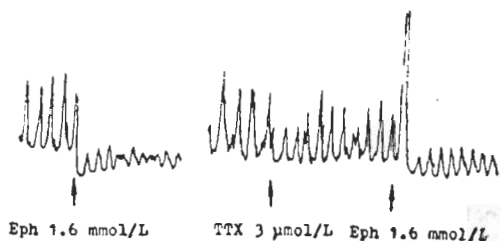


Fig 6. Effect of tetrodotoxin (3  $\mu\text{mol/L}$ ) on the action of ephedrine (1.6 mmol/L) on guinea pig ileal longitudinal muscle *in vitro*.

## 讨 论

肾上腺素能神经对胃肠道平滑肌活动的调节, 主要通过释放递质 NE, 激动肠肌神经丛内胆碱能神经元上的突触前  $\alpha$  受体, 从而抑制 ACh 的释放<sup>(2)</sup>。外源性 NE 可抑制肠壁内神经在静息时和刺激副交感神经时释放 ACh<sup>(3)</sup>。本工作表明, NE 对电场刺激所致豚鼠回肠纵肌收缩的抑制效应, 可被育亨宾(0.1  $\mu\text{mol/L}$ )拮抗, 而不受哌唑嗪和普萘洛尔影响, 支持 NE 对肠肌的抑制效应主要是作用于肠壁内胆碱能神经末梢上的  $\alpha_2$  受体。Eph 也能抑制电场刺激所致收缩, 与 NE 作用的区别是: 1) 作用较弱, 其抑制作用的较强仅及 NE 的 1/10 000; 2) 利血平处理可使其抑制效应减弱; 3) 育亨宾对其抑制效应的拮抗作用较弱, 在浓度为 1  $\mu\text{mol/L}$  时, 对 Eph 的抑制效应仅表现轻度拮抗作用。Eph 的上述作用特点似表明其作用至少部分通

过释放儿茶酚胺的间接作用。Eph 对胆碱能神经-肠平滑肌的接头前  $\alpha_2$  受体虽也可能具有一定作用, 但显然不是其对肠肌的主要作用部位, 因为 Eph 在抑制电场刺激致收缩的有效浓度时, 也能拮抗 ACh 和 5-HT 所引起的收缩, 说明 Eph 对豚鼠回肠纵肌有直接抑制作用, 这与 Bauer<sup>(4,5)</sup>认为 Eph 对肠肌的作用主要是选择性作用于接头前  $\alpha_2$  受体的论点是不同的, 低浓度 Eph 的抑制效应可被 4-AP 拮抗, 这是由于 4-AP 为钾道阻断剂, 能延长神经末梢动作电位时程, 增加  $\text{Ca}^{++}$  内流及促进 ACh 释放的结果<sup>(6)</sup>。

Eph 对离体豚鼠回肠纵肌自发收缩的抑制作用, 不受哌唑嗪和育亨宾的影响, 而能被普萘洛尔拮抗, 提示 Eph 对肠肌的抑制作用可能通过  $\beta$  受体。MPLM 制备经 TTX 处理后, 通过神经兴奋传导而导致末梢递质释放的机理应被抑制, 此时电场刺激所致收缩被取消, 而 Eph 则可激发特征性收缩效应。在利血平化豚鼠的 MPLM 制备, 较高浓度的 Eph 在抑制电场刺激所致收缩同时, 尚可激发较强的自发节律性收缩。均提示高浓度 Eph 对豚鼠回肠纵肌具有兴奋作用(其性质尚待阐明), 但此种兴奋作用被其同时所释放的抑制性神经递质(可能是儿茶酚胺)的作用所掩盖, 仅当经药物处理消除其间接作用的影响后, Eph 对肠肌的兴奋作用才得以表现。

致谢 陈林爱参加部分技术工作

## 参 考 文 献

- 1 Kosterlitz HW, Lydon RJ, Watt AJ. The effect of adrenaline, noradrenaline, and isoprenaline on inhibitory and  $\alpha$ -adrenoreceptors in the longitudinal muscle of the guinea pig ileum. *Br J Pharmacol* 1970; 39 : 398
- 2 Burnstock G, Wong H. Adrenergic agonists and antagonists: Effect on digestive system. In: Szekeres L, ed. *Adrenergic activators and inhibitors, Part 2*. Berlin : Springer, 1981 : 126-59. (Born GVR, Farah A, Herken H, Welch AD, eds. *Handbook of experimental pharmacology*;

- vol 54)
- 3 Vizi ES. Presynaptic modulation of neurochemical transmission. *Prog Neurobiol* 1979; 12 : 181
  - 4 Bauer V. Distribution and types of adrenoceptors in the guinea pig ileum: The action of  $\alpha$ - and  $\beta$ -adrenoceptor agonists. *Br J Pharmacol* 1981; 72 : 201
  - 5 Bauer V. Distribution and types of adrenoceptors in the guinea pig ileum: The action of  $\alpha$ - and  $\beta$ -adrenoceptor blocking. *Ibid* 1982; 76 : 569
  - 6 Foldes FF, Ohta Y, Shiwaku Y, Vizi ES, Van Dijk JJ, Morita K. The influence of 4-aminopyridine on parasympathetic transmission. In: Lechat P, Thesleff S, Bowman WC, eds. *Aminopyridines and similarly acting drugs. Effects on nerves, muscles and synapses. Proceedings of a IUPHAR satellite symposium.* Paris : The 8th International Congress of Pharmacology, 1981 : 127-39

*Acta Pharmacologica Sinica* 1987 May; 8 (3) : 213-216

## Effect of ephedrine on myenteric plexus-longitudinal muscle of guinea pig ileum *in vitro*<sup>1</sup>

SHU Huai-De, Huang Guo-Ping, Yang Zao-Chen

(Dept Pharmacology, Faculty of Basic Medical Sciences, Shanghai Medical University, Shanghai 200032)

**ABSTRACT** Ephedrine (0.1-1.6 mmol/L) inhibited the twitch response of the myenteric plexus-longitudinal muscle strip of isolated guinea pig ileum to field stimulation in a concentration-dependent manner. The inhibitory action of ephedrine was slightly antagonized by yohimbine (1  $\mu$ mol/L), but not by prazosin (1  $\mu$ mol/L) and propranolol (1  $\mu$ mol/L). The fact that pretreatment of guinea pig with reserpine reduced the inhibitory effect of ephedrine indicated that the action of ephedrine was involved indirectly in released catecholamine. Ephedrine also inhibited the contraction induced by acetylcholine or 5-HT and the spontaneous contraction of longitudinal muscle. The inhibitory action of ephedrine on spontaneous contraction of intestinal smooth muscle was

blocked by propranolol. In preparations pretreated with tetrodotoxin, ephedrine triggered a characteristic contractile response. It is suggested that ephedrine has both inhibitory and excitatory action on the ileal longitudinal muscle of guinea pig. In addition, ephedrine has an agonistic action on the presynaptic  $\alpha_2$  adrenoceptor of cholinergic nerve-intestinal smooth muscle junction.

**KEY WORDS** ephedrine; ileum; yohimbine; propranolol; acetylcholine; serotonin; 4-aminopyridine; tetrodotoxin; reserpine

<sup>1</sup> Project supported by the Science Fund of the Chinese Academy of Sciences, No 365