

丙谷胺对大鼠胆汁分泌的影响

张捷、刘英、许其增 (中国人民解放军南京军区福州总医院消化科, 福州 350001)

Acta Pharmacologica Sinica 1989 Mar; 10(2): 170-173

Effect of proglumide on choleresis in rats

ZHANG Jie, LIU Ying, XU Qi-Zeng

(Fuzhou General Hospital, Nanjing Command PLA China, Fuzhou 350001)

Abstract We are the first to report that proglumide (PGM) has a marked effect on promoting choleresis in rats. After iv infusion PGM 50, 100, 200, 400 mg/(kg·h), the bile quantities of 120-150 min were 0.4 ± 0.14 , 0.46 ± 0.11 , 0.75 ± 0.25 , 0.87 ± 0.21 ml/30 min, respectively. They were significantly higher values than either basic bile flow (0.24 ± 0.06 ml/30 min) or the solvent control of 5% NaHCO₃ (0.22 ± 0.13 ml/30 min, $P < 0.01$) and obviously dose-dependent. After ig PGM 200 mg, bile flow observed at the peak of secretion between 60-90 min was 0.67 ± 0.22 ml/30 min. Compared to that observed before PGM administration, the bile fluid collected was found to have increased 1.7-3.2 times, up to even 7 times. The choleric effect continued 8-12 h after the infusion was terminated. The secretions of HCO₃⁻ and chlorides in the bile also increased during PGM infusion as compared with the control ($P < 0.05-0.01$). On the contrary, the concentrations of cholic acids decreased remarkably ($P < 0.05-0.01$). It is suggested that the mechanism of choleresis promoted by the infusion of PGM may be cholic acid-independent, but that it is related to the secretion of inorganic salts in cholangiote. Compared with three other choleric commonly used clinically, phenylpropanol, dehydrocholic acid and

sodium taurocholate, the effect of PGM is significantly superior ($P < 0.01$).

Key words proglumide; phenylpropanol; dehydrocholic acid; sodium taurocholate; cholagogus and choleric; bile

提要 丙谷胺 iv 或 ig 可使大鼠胆汁分泌平均增加 1.7-3.2 倍。胆汁中碳酸氢根和氧化物含量亦明显增加, 而胆酸浓度却显著降低。与目前临床常用的 3 种利胆药(苯丙醇、去氢胆酸、胆酸钠)比较, 丙谷胺的利胆效应最强。其利胆效应可延续至停药后的 8-12 h。

关键词 丙谷胺; 苯丙醇; 去氢胆酸; 牛磺胆酸钠; 利胆剂和胆汁分泌促进剂; 胆汁

丙谷胺(proglumide)是一种公认的胃泌素(gastrin)和胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)受体拮抗剂。对于丙谷胺在胃酸分泌、胰液、胰酶分泌方面的影响, 研究较多^(1,2)。有一些作者观察了丙谷胺对羊⁽³⁾、豚鼠⁽⁴⁾、人⁽⁵⁾胃肠运动的影响, 对鼠胃肠粘膜与胰腺的营养影响⁽⁶⁾, 丙谷胺可增强吗啡的镇痛作用⁽⁷⁾, 还可抑制小鼠结肠癌的生长⁽⁸⁾。但尚未见对于胆汁分泌影响的报道。本文研究了丙谷胺对大鼠胆汁分泌的影响, 并与 3 种常用利胆药进行了比较。

Materials and methods

Wistar 大鼠 78 只, 体重 $234 \pm SD$ 39 g, ♀♂兼用, 随机分组。

丙谷胺(上海第十一制药厂产品)用5% NaHCO₃溶解备用。苯丙醇(利胆醇,广州星群制药厂),去氢胆酸(上海黄河制药厂),胆酸钠(上海食品公司制药厂)。其中苯丙醇用胶囊中油剂材料加5% NaHCO₃至1ml,另二种药品磨粉后加5% NaHCO₃制成悬液备用。

大鼠用硫喷妥钠 80 mg/kg ip 麻醉,作颈静脉插管并在距肝门 5-8 mm 处用细塑料管作肝胆管插管引流术。通过颈静脉插管 iv 生理盐水 1 ml/h,平衡 1-2 h,然后分别 iv 50, 100, 200, 400 mg/(kg·h) 的丙谷胺及 5% NaHCO₃, 输注速度为 1 ml/h,或分别用丙谷胺、苯丙醇、去氢胆酸、胆酸钠各 200 mg ig, 各为 1 ml。在观察阻断神经后丙谷胺对大鼠胆汁分泌的影响时,灌注丙谷胺前预先切断双侧颈部迷走神经,同时用刻度吸管收集胆汁,每 30 min 留 1 份,共留取 3 h 内的胆汁。

记录收集的胆汁标本流量,并用反向滴定法测定胆汁中 HCO₃⁻ 浓度,用标准硝酸汞滴定法测氯化物含量,用糠醛法测定胆酸(cholic acids)浓度。

Results

丙谷胺 iv 对大鼠胆汁分泌的影响

1 丙谷胺对胆汁分泌量的影响 从 Fig 1 (A) 见 iv 丙谷胺 50-400 mg/(kg·h) 均可使大鼠胆汁分泌明显增加 ($P < 0.05-0.01$)。于给药后 30 min 即有明显的胆汁分泌增多,至 120-150 min 达分泌高峰,其胆汁分泌量平均为给药前的 1.7-3.2 倍。有的实验大鼠胆汁分泌量可增加至基础分泌量的 7 倍。在丙谷胺各剂量组之间的胆汁分泌量,差别亦非常显著 ($P < 0.01$),可见在 50-400 mg/(kg·h) 剂量之间,丙谷胺促大鼠胆汁分泌作用有明显的剂量依赖关系。对部分丙谷胺 200-400 mg/(kg·h) 剂量组的实验大鼠于停药后延长观察时间,见丙谷胺促胆汁分泌作用可延续至停药后的 8-12 h。

2 丙谷胺对胆汁中胆酸含量的影响 由 Fig 1(B) 所示, 见各组鼠胆汁中胆酸浓度均随

胆汁引流时间的延长而逐渐下降,其中丙谷胺各剂量组胆汁中胆酸浓度的下降尤为明显。以引流 3 h 的平均 30 min 胆汁中胆酸浓度与基础浓度相比,相差非常显著 ($P < 0.01$)。

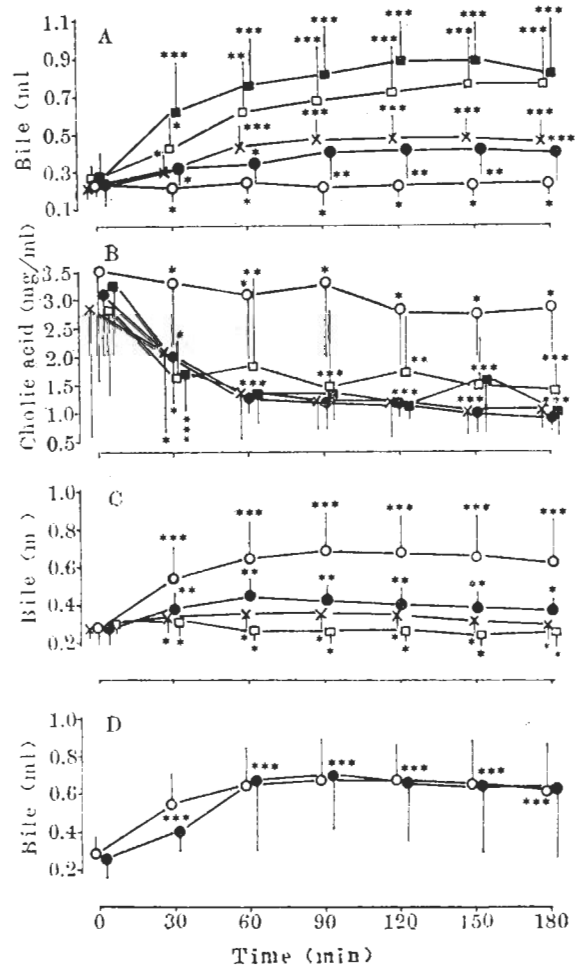


Fig 1. Effects of PGM on choleresis (A, C, D) and cholic acids (B) in rats. (A, B) iv infusion, (○) 5% NaHCO₃ solvent, n=7; (●) PGM 50 mg/(kg·h), n=7; (×), PGM 100 mg/(kg·h), n=6; (□) PGM 200 mg/(kg·h), n=6; (■) PGM 400 mg/(kg·h), n=10. (C) ig, (○) PGM 200 mg, n=17; (●) phenylcholon 200 mg, n=7; (×) acidum dehydrocholici 200 mg, n=10; (□) natrii tauroglycocholas 200 mg, n=6. (D) ig, (●) PGM 200 mg after vagotomy, n=4; (○) without vagotomy, n=17. $\bar{x} \pm SD$, * $P > 0.05$, ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$ vs 0 min.

Tab 1. Effects of iv proglumide (PGM) on secretions of HCO_3^- and chlorides in bile of rats. $\bar{x} \pm \text{SD}$.* $P > 0.05$, ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$ vs 0.9% NaCl. [†] $P > 0.05$, ^{††} $P < 0.05$, ^{†††} $P < 0.01$ vs 5% NaHCO_3 group.

	n	HCO_3^-		Chlorides	
		Concentration (mg/ml)	Secretion (mg/30 min)	Concentration (mg/ml)	Secretion (mg/30 min)
0.9% NaCl	30	1.36 ± 0.50	0.34 ± 0.16	3.22 ± 0.66	0.81 ± 0.34
5% NaHCO_3	7	1.14 ± 0.33*	0.27 ± 0.09*	3.32 ± 0.24*	0.76 ± 0.13*
PGM mg/(kg·h)					
50	7	1.72 ± 0.42* ^{††}	0.62 ± 0.17*** ^{†††}	3.51 ± 1.02* [†]	1.35 ± 0.66** ^{††}
100	6	1.90 ± 0.27*** ^{†††}	0.82 ± 0.23*** ^{†††}	3.37 ± 0.29* [†]	1.45 ± 0.45*** ^{†††}
200	6	1.96 ± 0.34*** ^{†††}	1.20 ± 0.48*** ^{†††}	3.05 ± 0.34* [†]	1.97 ± 0.58*** ^{†††}
400	10	1.65 ± 0.46* [†]	1.30 ± 0.51*** ^{†††}	3.14 ± 0.29* [†]	2.34 ± 0.72*** ^{†††}

3 丙谷胺对胆汁中 HCO_3^- 和氯化物分泌量的影响 从 Tab 1 所示, 见丙谷胺各剂量组胆汁中的 HCO_3^- 浓度和分泌量都明显高于生理盐水及 NaHCO_3 对照组 ($P < 0.05-0.01$), 胆汁中氯化物分泌量也明显高于两个对照组 ($P < 0.05-0.01$).

丙谷胺 200 mg 一次 ig 对大鼠胆汁分泌的影响 用丙谷胺 200 mg 一次 ig 后, 大鼠胆汁的分泌明显增加。其胆汁分泌量增加的程度与静脉输注丙谷胺 200 mg/(kg·h) 组相似 ($P > 0.05$), 但其分泌高峰先于静脉输注法。静脉输注丙谷胺后, 于给药后 120-150 min 达分泌高峰, 而丙谷胺 200 mg ig 后 60-90 min 即达高峰。

阻断迷走神经后丙谷胺对大鼠胆汁分泌的影响 由 Fig 1 D 可见, 切断大鼠双侧颈迷走神经后, 丙谷胺仍有明显的促大鼠胆汁分泌作用。

Tab 2. Quantity of bile flow (ml) after proglumide 200 mg ig and infused iv in rats. $\bar{x} \pm \text{SD}$. * $P > 0.05$

Time (min)	Proglumide 200 mg	
	ig (n = 17)	iv (n = 6)
-30-0	0.28 ± 0.09	0.26 ± 0.07*
0-30	0.53 ± 0.18	0.42 ± 0.16*
31-60	0.63 ± 0.21	0.60 ± 0.28*
61-90	0.67 ± 0.22	0.66 ± 0.29*
91-120	0.66 ± 0.21	0.71 ± 0.24*
121-150	0.65 ± 0.23	0.75 ± 0.25*
151-180	0.62 ± 0.24	0.75 ± 0.25*

丙谷胺与 3 种常用利胆药对大鼠胆汁分泌影响的比较 Fig 1 C 示丙谷胺 200 mg ig 后, 大鼠胆汁明显增多 ($P < 0.01$)。在 3 种常用利胆药中, 苯丙醇 200 mg ig 具有促大鼠胆汁分泌作用 ($P < 0.05$) 去氢胆酸和胆酸钠对大鼠胆汁分泌无明显影响 ($P > 0.05$)。丙谷胺组与其他 3 组相比, 相差非常显著 ($P < 0.01$)。

Discussion

我们的实验研究首次发现丙谷胺具有强烈的促大鼠胆汁分泌作用。静脉输注丙谷胺 50-400 mg/(kg·h) 后, 胆汁分泌量是对照组的 1.5-7 倍 (平均 1.7-3.2 倍, $P < 0.01$), 其促胆汁效应与丙谷胺剂量成正比。丙谷胺 200 mg 一次 ig 后, 胆汁分泌量增加约 1.8-3.6 倍, 胆汁分泌高峰较静脉持续滴注法提早 60 min 左右, 此可能与胃肠道一次灌入丙谷胺 200 mg 后, 上段小肠肠壁广泛吸收使门静脉内较快达到有效浓度, 而静脉滴注法要在 1 h 末才达到输入的 200 mg/kg 剂量有关。实验中见各组大鼠胆汁中胆酸浓度均有不同程度的减少, 此可能与胆汁外引流破坏了胆酸肠肝循环有关。丙谷胺各组中胆酸浓度下降而胆汁分泌量明显增加, 似可说明丙谷胺促大鼠胆汁分泌与胆酸分泌无关。在丙谷胺各组胆汁中 HCO_3^- 与氯化物的分泌量明显增多, 进一步表明了丙谷胺促大鼠胆汁分泌可能是通过小胆管上皮细胞主动分泌无机盐而完成的。实验中也见阻断

迷走神经并不影响其促泌胆作用, 此与文献⁽⁹⁾结论相符。

Nahrwold 等⁽¹⁰⁾用中性乙酰胆碱缓冲液灌注狗分隔小胃窦时, 发现在胃酸增多的同时, 肝胆汁的分泌也增加而推测胃泌素可能有促胆汁分泌作用。Gardiner 等⁽¹¹⁾报告 CCK 可使恒河猴胆汁分泌增加, 使胆汁中氯化物和碳酸氢盐的含量也增加。按以上所见, 推测胃泌素和 CCK 的受体拮抗剂丙谷胺应当使胆汁分泌受到抑制。然而在我们的实验中 0.5% BSA-五肽胃泌素 2, 4, 80 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 和 0.5% CCK-8 2.3, 4, 12 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ iv 均不能增加大鼠的肝胆汁分泌(待发表资料)。丙谷胺也不抑制大鼠胆汁分泌而相反的具有强烈的促泌胆作用。在肝胆汁分泌方面丙谷胺与胃泌素, CCK 的关系, 有待于进一步研究。

丙谷胺与目前临床常用的 3 种利胆药(苯丙醇、去氢胆酸、胆酸钠)相比, 就促大鼠胆汁分泌而言, 丙谷胺非常明显的优于 3 种利胆药中的任何一种($P < 0.01$)。

由于丙谷胺无副作用, 毒性低, 投药方便, 价格低廉, 因此研究丙谷胺对于人类胆汁分泌的影响是有益的。

References

- 1 Loewe CJ, Grider JR, Gardener GJ, Vlahcevic ZR. Selective inhibition of penta-gastrin- and cholecystokinin-stimulated exocrine secretion by proglumide. *Gastroenterology* 1985; 89 : 746
- 2 Iwamoto Y, Nakamura R, Akanuma Y.

In vitro and in vivo effects of proglumide on CCK-stimulated amylase release and glucose uptake in mouse pancreatic acini. Gastroenterology 1983; 84 (5 pt 2) : 1196

- 3 Buéno L, Hondé C, Fioramonti J. Proglumide: selective antagonism of the rumination but not gastric motor effects induced by penta-gastrin in sheep. *Life Sci* 1984; 34 : 475
- 4 Grider JR, Loewe CJ, Makhlof GM. Characterization of myoreceptors and neuro-receptors for CCK in the gut with the CCK/gastrin antagonist, proglumide. *Gastroenterology* 1984; 86 : 1099
- 5 Erckenbrecht JF, Caspari J, Wienbeck M. Penta-gastrin induced motility pattern in the human upper gastrointestinal tract is reversed by proglumide. *Gut* 1984; 25 : 953
- 6 Yamaguchi T, Tabata K, Johnson LR. Effect of proglumide on rat pancreatic growth. *Am J Physiol* 1985; 249 : G 294
- 7 Watkins LR, Kinscheck IB, Mayer DJ. Potentiation of opiate analgesia and apparent reversal of morphine tolerance by proglumide. *Science* 1984; 224 : 395
- 8 Beauchamp RD, Townsend CM Jr, Singh P, Glass EJ, Thompson JC. Proglumide, a gastrin receptor antagonist, inhibit growth of colon cancer and enhances survival in mice. *Ann Surgery* 1985; 202 : 303
- 9 Zhu CX, Yu JR. Advances in the regulation of hepatic bile secretion. *Prog Physiol Sci* 1985; 16 : 126
- 10 Nahrwold DL, Cooke AR, Grossman MI. Cholerisis induced by stimulation of the gastric antrum. *Gastroenterology* 1967; 52 : 18
- 11 Gardiner BN, Small DM. Simultaneous measurement of the pancreatic and biliary responses to CCK and secretin. *Ibid* 1976; 70 : 403