

## 氯丙嗪对小鼠肠道活动的抑制作用及其拮抗药

熊玉卿, 李宝华 (江西医学院药理教研室, 南昌 330006, 中国)

R 965.2

**Inhibitory action of chlorpromazine on intestinal movement in mice and its antagonistic agents**

XIONG Yu-Qing, LI Bao-Hua

(Department of Pharmacology, Jiangxi Medical College, Nanchang 330006, China)

**ABSTRACT** A dynamic ileus is a toxic effect produced by chlorpromazine (Chl). The present study is to analyze the inhibitory action of Chl on the intestinal movement of mice and to search its antagonistic remedies. Inhibition was evaluated by 2 tests: the loss of defecation reflex and the inhibited transport of phenol red in the intestinal tract. Chl (1-2 mg·kg<sup>-1</sup> ip or 1 μg per mouse icv) inhibited the intestinal movement powerfully. Scopolamine (Sco 4 mg·kg<sup>-1</sup> ip or 4-8 μg per mouse icv) produced the same effect. The iv ED<sub>50</sub>(L<sub>95</sub>) of Chl and Sco for inhibition of the defecation reflex were 0.85 (0.79-0.93) and 3.49 (3.24-3.78) mg·kg<sup>-1</sup>, respectively. Haloperidol (1-4 mg·kg<sup>-1</sup> ip), sulpiride (10 mg·kg<sup>-1</sup> ip), and phentolamine (2-4 mg·kg<sup>-1</sup> ip or 4 μg per mouse icv) did not affect the defecation reflex. In the isolated guinea pig ileum the pA<sub>2</sub> value of Chl against carbachol (Car) was 4.5 and that of Sco was 9.1. In addition, the inhibitory effect caused by Sco was antagonized by physostigmine (Phy 0.08 mg·kg<sup>-1</sup> sc), but not by pilocarpine (Pil 100-200 μg per mouse icv) and 4-aminopyridine (4-AP 1 μg per mouse icv), whereas that caused by Chl was antagonized by Pil (100 μg per mouse icv) and 4-AP (1 μg per mouse

icv), but not by Phy. Neostigmine (Neo 0.05 mg·kg<sup>-1</sup> sc) or Car (0.05 mg·kg<sup>-1</sup> sc) combined with 4-AP (2 mg·kg<sup>-1</sup> sc) exhibited a synergetic effect against Chl-induced inhibition. The results suggested that the inhibitory effect of Chl on the intestinal movement was produced by preventing the release of acetylcholine from the central nervous system.

**KEY WORDS** chlorpromazine; scopolamine; aminopyridines; physostigmine; neostigmine; carbachol; gastrointestinal motility; defecation; combination drug therapy

**A 摘要** Chl 和 Sco ip 或 icv 均可抑制排便和肠道转运功能。Chl 和 Sco iv 抑制排便的 ED<sub>50</sub> 分别是 0.85 和 3.49 mg·kg<sup>-1</sup>, Sco 的作用可被 Phy (0.08 mg·kg<sup>-1</sup>, sc) 拮抗, 不被 icv Pil (100-200 μg) 和 4-AP (1 μg) 拮抗, 而 Chl 的作用不被 Phy (0.08 mg·kg<sup>-1</sup>) 拮抗, 可被 icv Pil (100 μg) 和 4-AP (1 μg) 拮抗。这提示 Chl 抑制小鼠肠道运动是抑制中枢释放 ACh 所致。Neo 和 Car 也可拮抗 Chl 抑制排便。

**关键词** 氯丙嗪; 东莨菪碱; 氨基吡啶类; 毒扁豆碱; 新斯的明; 氨甲酰胆碱; 排便; 胃肠活动; 联合药物治疗

麻痹性肠梗阻是氯丙嗪(chlorpromazine, Chl)的一种严重的不良反应, 并可能致死<sup>[1]</sup>。但其发生机制及有效的解救药物均不甚了解。Chl 对小鼠排便有强大抑制作用<sup>[2]</sup>, 与麻痹性肠梗阻的表现有些相似。为探明其作用方式, 我们首先测试了多巴胺受体阻断剂、α受体阻断剂及 M 受体阻断剂是否也抑制小鼠肠道活

Received 1993-07-24

Accepted 1993-12-23

动。在观察到东莨菪碱(scopolamine, Sco)抑制肠道活动后,便进一步比较了Chl和Sco的抑制作用,并寻求其拮抗药物。

**MATERIALS AND METHODS**

Swiss种小鼠体重 $19.7 \pm 0.8$  g,豚鼠 $320 \pm 36$  g ♀♂兼用,本院动物室提供。

氯丙嗪(Chl)和甲基硫酸新斯的明(neostigmini methylsulfas, Neo上海第七制药厂);氢溴酸东莨菪碱(scopolamini hydrobromidum, Sco)和4-氨基吡啶(4-aminopyridine, 4-AP, Merck);氟哌啶醇(haloperidol, 上海第十三制药厂);舒必利(sulpiride, 上海第六制药厂);水杨酸毒扁豆碱(physostigmini salicylas, Phy, 瑞士Serva公司);硝酸毛茛菪香碱(pilocarpini nitras, Pil, 江西桑海制药厂);甲磺酸酚妥拉明(phentolamini methanesulfonatum, Ciba);氯化氨甲酰胆碱(carbachol, Car, Sigma);均于临用前以生理盐水配制。

**小鼠排便抑制作用<sup>[2]</sup>** 所用小鼠给药前排便反射时间均 $<1$  min,给药后,如排便反射时间 $>5$  min即定为排便抑制。比较给药组与对照组发生排便抑制的小鼠数,以判定药物的作用。

**Chl抑制排便的持续时间** 用给Chl后排便受抑制的小鼠进行实验,每鼠独居一笼,内放食物供任意取用;笼下垫一张白纸,计算给药后30 min起至笼底出现粪粒时间。

**对肠道转运率的测定** 取禁食18 h小鼠,给药30 min后ig 0.5%酚红溶液0.2 ml/每鼠,经20 min后用颈椎脱臼法处死,立即剖腹,将消化道自幽门至回盲部平铺于大方盘内测其全长(100%),再测量有酚红分布的肠道长度,两者之比即为肠道转运率(%)。

**在豚鼠离体回肠的抗胆碱作用** 按通用的方法将回肠置于DC-001型离体器官测定仪实验,浴管容量为20 ml,用台氏液,通95% + 5% CO<sub>2</sub>,浴温为 $33.0 \pm 0.5$  C,用Car引起肠肌收缩,按累积剂量给药法,得量-效曲线作对照,然后分别用不同剂量Chl或Sco与肠肌作用5 min,再绘制量-效曲线,按文献<sup>[4]</sup>计算pA<sub>2</sub>值。

**给药方法** 一般为ip, 30 min后测排便反射,用上下法<sup>[5]</sup>测Chl和Sco排便抑制的ED<sub>50</sub>时,则iv后10 min测排便反射。icv方法:实验前3 h在乙醚麻醉下

剪去以两耳前连线中点为中心的头皮约5 mm×5 mm,暴露颅骨矢状线和人字缝,在两缝交点一侧1-2 mm处注入。给药容量0.02 ml/每鼠。icv后5 min测排便反射。给药剂量以药根含量计算。

**数据处理** 用四格表的直接计算概率法测定对照组与各给药组间排便抑制鼠数差异的显著性,用t检验法测定组间均数差异的显著性。

**RESULTS**

**Chl对小鼠肠道活动的抑制作用**

1 排便抑制作用 Chl ip  $1-2$  mg·kg<sup>-1</sup> 或icv 1 μg 能明显抑制小鼠排便,与盐水对照组相比有显著性差异(Tab 1)。

Tab 1. Effects of chlorpromazine (Chl), haloperidol, sulpiride, phentolamine, and scopolamine (Sco) on defecation reflex. n=10. \*P>0.05, †P<0.05, ‡P<0.01 vs saline (icv 20 μl/mouse).

Drug	Concn	Route	Mice losing defecation reflex
Saline	10 ml·kg <sup>-1</sup>	ip	0
	20 μl	icv	0
Chl	0.5 mg·kg <sup>-1</sup>	ip	3 <sup>*</sup>
	1 mg·kg <sup>-1</sup>	ip	6 <sup>*</sup>
	2 mg·kg <sup>-1</sup>	ip	10 <sup>*</sup>
	0.5 μg	icv	3 <sup>†</sup>
	1 μg	icv	7 <sup>†</sup>
	2 μg	icv	10 <sup>†</sup>
Haloperedol	1 mg·kg <sup>-1</sup>	ip	0
	2 mg·kg <sup>-1</sup>	ip	0
	4 mg·kg <sup>-1</sup>	ip	3 <sup>*</sup>
Sulpiride	10 mg·kg <sup>-1</sup>	ip	0
	20 mg·kg <sup>-1</sup>	ip	0
Phento-lamine	2 mg·kg <sup>-1</sup>	ip	0
	4 mg·kg <sup>-1</sup>	ip	0
	4 μg	icv	0
Sco	1 mg·kg <sup>-1</sup>	ip	0
	2 mg·kg <sup>-1</sup>	ip	2 <sup>*</sup>
	4 mg·kg <sup>-1</sup>	ip	7 <sup>*</sup>
	4 μg	icv	4 <sup>†</sup>
	8 μg	icv	8 <sup>†</sup>

2 抑制排便的持续时间 各组小鼠笼底出现粪粒的时间:对照组 $11 \pm 4$  min; ip Chl

0.5 mg·kg<sup>-1</sup>组为65±13 min (P<0.05); 1 mg·kg<sup>-1</sup>组为220±46 min (P<0.01); 2 mg·kg<sup>-1</sup>组达1440±86 min (P<0.01)。

3 对肠道转运的抑制作用 各组肠道转运率(%); 对照组鼠(n=10)为58.9±16.7%; Chl 1 mg·kg<sup>-1</sup> ip 排便反射未消失鼠(n=8)为13.3±3.9%; 排便反射消失鼠(n=10)为0; 2 mg·kg<sup>-1</sup>鼠(n=10)也为0; 另10只Chl 2 mg·kg<sup>-1</sup> ip 18 h后酚红仍停留在胃。在 icv 1 μg 5 min 后 ig 酚红溶液, 肠道转运率等于0。

### 氟哌啶醇、舒必利、酚妥拉明和 Sco 对小鼠排便反射的影响

ip 各药。酚妥拉明因不易透过血脑屏障, 另加一组 icv。结果氟哌啶醇、舒必利及酚妥拉明均不抑制小鼠排便, 而 M 受体阻断剂 Sco 则可抑制小鼠排便 (Tab 1) 及抑制肠道转运 (Tab 2)。

#### Chl 和 Sco 抑制肠道作用的比较

1 小鼠排便抑制 ED<sub>50</sub> Chl 为0.85 (0.79—0.93) mg·kg<sup>-1</sup>, Sco 为3.49 (3.24—3.78) mg·kg<sup>-1</sup>。经双向序贯 t 检验<sup>[6]</sup>差异显著 (P<0.05)。

2 在豚鼠离体回肠 Chl 和 Sco 对 Car 的拮抗作用 Chl 和 Sco 均可拮抗 Car 收缩肠

肌, Chl 和 Sco 的 pA<sub>2</sub>值分别为9.1±0.4和4.5±0.3。

Tab 2. Effects of physostigmine (Phy) and 4-aminopyridine (4-AP) on inhibition of intestinal caused by ip Chl or Sco. n=10,  $\bar{x}\pm s$ . \*P>0.05, \*P<0.05, †P<0.01 vs NS+Chl or NS+Sco.

Drug	Route	Intestinal transit/%		
		Chl 1	Chl 2	Sco 4 mg·kg <sup>-1</sup>
NS 10 ml·kg <sup>-1</sup>	sc	8.3±2.9	0	0
Phy 80 μg·kg <sup>-1</sup>	sc	11±5*	0*	54±12*
	0.04 μg icv	10±5*	0*	54±12*
4-AP 4 mg·kg <sup>-1</sup>	sc	57±22*	48±20*	38±9*
	1 μg icv	52±18*	51±19*	23±7*

3 Phy 和 4-AP 对 Chl 和 Sco 抑制小鼠肠道活动的影响 Phy 0.08 mg·kg<sup>-1</sup> sc 或 0.4 μg icv 能拮抗 Sco 抑制排便和抑制肠道转运的作用, 不能拮抗 Chl 这两种作用 (Tab 2, 3)。4-AP 4 mg·kg<sup>-1</sup> sc 可对抗 Chl 和 Sco 的抑制排便和肠道转运的作用 (Tab 2, 3)。小量 4-AP 和 Phy 合用对 Chl 排便抑制的影响, 结果 (Tab 4) 发现两者合用后拮抗 Chl 抑制排便效应明显增强。

Tab 3. Effects of Phy, 4-AP and pilocarpine (Pil) on inhibition of defecation reflex by Chl or Sco. n=10. \*P>0.05, †P<0.05, ‡P<0.01 vs NS+Chl or Sco.

Drug	Route	Mice losing defecation reflex				
		1 ip	Chlorpromazine 2 mg·kg <sup>-1</sup> ip	1 μg icv	Scopolamine 4 mg·kg <sup>-1</sup> ip	8 μg icv
NS 10 ml·kg <sup>-1</sup>	sc	7	10	7	8	8
	20 μg icv	6	10	—	7	—
Phy 80 μg·kg <sup>-1</sup>	sc	6*	10*	6*	0*	1*
	0.4 μg icv	7*	9*	—	1*	—
4-AP 4 mg·kg <sup>-1</sup>	sc	1*	2*	0*	2*	3*
	1 μg icv	1*	3*	—	5*	—
Pil 100 μg	icv	—	0*	0*	8*	7*
	200 μg icv	—	—	—	8*	8*

Tab 4. Antagonistic effect of 4-AP combined with Phy or Car Neostigmine on inhibition of defecation reflex by ip Chl.  $n=10$ .

\* $P>0.05$ , <sup>a</sup> $P<0.05$ , <sup>b</sup> $P<0.01$  vs NS+Chl.

Durg (sc)	Mice losing defecation reflex by chlorpromazine	
	1	2 mg·kg <sup>-1</sup>
NS 10 ml·kg <sup>-1</sup>	7	10
4-AP 2 mg·kg <sup>-1</sup>	6 <sup>a</sup>	10 <sup>a</sup>
Carbachol 50 μg·kg <sup>-1</sup>	7 <sup>a</sup>	9 <sup>a</sup>
0.1 mg·kg <sup>-1</sup>	2 <sup>b</sup>	5 <sup>b</sup>
Nesotigmine 50 μg·kg <sup>-1</sup>	6 <sup>a</sup>	8 <sup>a</sup>
0.1 mg·kg <sup>-1</sup>	1 <sup>c</sup>	3 <sup>c</sup>
4-AP 2 mg·kg <sup>-1</sup> + Phy 80 μg·kg <sup>-1</sup>	2 <sup>c</sup>	3 <sup>c</sup>
4-AP 2 mg·kg <sup>-1</sup> + Car 50 μg·kg <sup>-1</sup>	0 <sup>c</sup>	3 <sup>c</sup>
4-AP 2 mg·kg <sup>-1</sup> + Neo 50 μg·kg <sup>-1</sup>	0 <sup>c</sup>	2 <sup>c</sup>

#### 4 icv Pfl 对 Chl 和 Sco 排便抑制的影响

在 ip 或 icv Chl 和 Sco 引起排便抑制的小鼠 icv Pfl, 5 min 后再测排便反射, 结果: Pfl 100 μg 可对抗 Chl 的排便抑制作用, 同时小鼠出现流涎, 流泪现象; 而 Pfl 100—200 μg 均不能拮抗 Sco 的抑制效应 (Tab 3).

#### 4-AP、Car 和 Neo 对 Chl 排便抑制的拮抗作用

试验 Car、Neo 单用或与 4-AP 合用拮抗 Chl 抑制排便的作用. ip Chl 20 min 后 sc 拮抗药, 4-AP 与其它药物合用时则分别于背部两侧 sc, 再隔 20 min 后测排便反射, 结果 (Tab 4) Car 和 Neo 能有效地拮抗 Chl 排便抑制作用, 并引起流泪、流涎、肌束颤动等拟胆碱副作用. 4-AP 4 mg·kg<sup>-1</sup> sc 拮抗 Chl 抑制排便的同时也引起小鼠活动增强和竖尾等反应. Car 或 Neo 与 4-AP 联合应用, 取各药单用有效量的一半, 仍能有效地拮抗 Chl 的抑制排便作用, 而副作用明显减轻.

## DISCUSSION

Chl 对小鼠排便及肠道转运具有强大的抑制作用. Tab 1 显示: Chl 此抑制作用似与 DA 受体和 α 受体无关, 而可能与抗胆碱作用有关. 但 Chl 和 Sco 抑制肠道活动的作用方式不同. (1) 排便抑制 ED<sub>50</sub>, Chl 约比 Sco 强 4 倍; 而 Sco 在离体豚鼠回肠的抗胆碱效应却比 Chl 强 4 万倍. 在人体 Chl 的抗胆碱作用也远比 Sco 弱, 后者 0.5—1 mg 即产生明显效应<sup>[6]</sup>, 而 Chl 常用量 12.5—50 mg 的抗胆碱副作用轻微. icv Chl 和 Sco 的有效量比值与它们的 ED<sub>50</sub> 比值相近, 提示 Chl 虽有外周抗胆碱作用, 但它抑制肠道主要是中枢作用. (2) Pfl 可完全取消 Chl 的排便抑制, 而加倍量的 Pfl 也不影响 Sco 的作用, 提示 Chl 对中枢 M 受体没有抑制作用或作用很弱. (3) Phy 能取消 Sco 抑制排便和肠道转运作用, 而不影响 Chl 的这两种效应, 如增加 Phy 剂量也无效, 小鼠却中毒死亡. 这似提示, Chl 的作用是抑制中枢 ACh 释放所致, 因为只有胆碱能神经释放 ACh 的条件下, Phy 的抗胆碱酯酶作用才能产生拟胆碱效应<sup>[7]</sup>. (4) 4-AP 可促进副交感神经末梢<sup>[8]</sup>和中枢<sup>[9]</sup>释放 ACh. 4-AP 2 mg·kg<sup>-1</sup> sc 不能对抗 Chl 的作用, 但如与 Phy 合用则有效. 这从另一方面提示 Chl 抑制 ACh 释放. (5) icv 4-AP 1 μg 能拮抗 Chl 的抑制排便作用, 对 Sco 则无效. 这进一步支持 Chl 抑制小鼠肠道活动的作用方式主要是抑制中枢释放 ACh.

Car 和 Neo 均能拮抗 Chl 的抑制排便作用, 这两种药物均不易透过血脑屏障, 所以不是中枢效应. Neo 虽然是抗胆碱酯酶药, 但与 Phy 不同, 在大鼠离体盲肠实验<sup>[10]</sup>中 Neo 可直接收缩肠肌, Phy 则是增强 ACh 收缩肠肌的作用. 实验表明: Car 或 Neo 与 4-AP 联用具有协同功效. 在临床上已用 4-AP 拮抗箭毒类药物引起的肌肉麻痹<sup>[11]</sup>. 4-AP 与 Car 或 Neo 合用于解救 Chl 所致麻痹性肠梗阻值得临床一试.

REFERENCES

- 1 Liu ZR. A report of four cases on adynamic ileus produced by chlorpromazine. *Chin J Neurol Psychiatry* 1980; 13: 116.
- 2 Li BH, Yang XY. Inhibitory action of morphine and chlorpromazine on defecation in mice. *Acta Pharmacol Sin* 1986; 7: 31-3.
- 3 Van Rossum JM. Cumulative dose-response curves II. Technique for the making of dose-response curves in isolated organs and evaluation of drug parameters. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1963; 143: 299-301.
- 4 Arunlakshana O, Schild HO. Some quantitative uses of drug antagonists. *Br J Pharmacol* 1959; 14: 48-58.
- 5 Xu DZ. Computer analysis of sequential medical trials. 1st ed. London; Ellis Horwood, 1990; 198-202.
- 6 Ketchum JS, Sidel FR, Crowell EB Jr. Atropine, scopolamine, and diltan: comparative pharmacology and antagonists in man. *Psychopharmacology* 1973; 28: 121-45.
- 7 Yang XY, Dal ZL. To differentiate the mode of mitotic action of pilocarpine and physostigmine by destroying the ciliary ganglion. *Acta Acad Med Jiangxi* 1987; 27: 42-5.
- 8 Yanagisawa T, Satoh K, Taira N. Excitation of autonomic nerves by 4-aminopyridine in the isolated blood-perfused sino-atrial node preparation of the dog. *Eur J Pharmacol* 1978; 40: 189-92.
- 9 Casamenti F, Corradetti R, Loffelholz K, Mantovani P, Pepeu G. Effects of 4-aminopyridine on acetylcholine output from the cerebral cortex of the rat *in vivo*. *Br J Pharmacol* 1982; 76: 439-45.
- 10 Tayo FM, Acholem MO. Pharmacological characterization of some receptors in the rat caecum. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1981; 254: 20-7.
- 11 Agoston S, Van Weerden T, Westra P, Broekert A. Effects of 4-aminopyridine in Eaton Lambert syndrome. *Br J Anaesth* 1978; 50: 383-5.

239-243

13

3,15-二乙酰苯甲酰乌头原碱的镇痛作用、毒性及与其类似物的比较

郑平<sup>1</sup>, 杨煜荣, 张炜平 (包头医学院药理教研室, 包头014010, 中国)  
 王洪诚, 劳爱娜 (中国科学院上海药物研究所, 上海200031, 中国)

R 965.2

**Analgesic effect and toxicity of 3,15-diacetylbenzoylaconine and comparison with its analogues**

ZHENG Ping<sup>1</sup>, YANG Yu-Rong, ZHANG Wei-Ping

(Department of Pharmacology, Baotou Medical College, Baotou 014010, China)

WANG Hong-Cheng, LAO Ai-Na (Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China)

**ABSTRACT** 3, 15-Diacetylbenzoylaconine (Dia) is a new aconite alkaloid derivative. The analgesic ED<sub>50</sub> (95 % confidence limit) of sc Dia measured with the HAC-induced writhing method, hot-plate method and electric stimulation method in mice were 2.76 (2.34-3.26), 3.50 (2.69-4.54), and 4.20 (3.72-4.73) mg·kg<sup>-1</sup>, respectively. With the hot-plate method and tail flick method in rats, the analgesic ED<sub>50</sub> of ip Dia were 2.75 (2.28-3.31) and 5.24 (4.35-6.31) mg·kg<sup>-1</sup>, respectively. The LD<sub>50</sub> of sc Dia in mice and ip Dia in rats were 21.68 (17.25-27.25) and 10.96 (8.24-14.56) mg·kg<sup>-1</sup>, respectively. The magnitude of the analgesic therapeutic indices of Dia, 3-acetylaconitine

Received 1991-03-19 Accepted 1993-11-09  
<sup>1</sup> Now in Department of Pharmacology, School of Basic Medical Sciences, Shanghai Medical University, Shanghai 200032, China.

(其它内容在下页)