

四种单胺递质拮抗剂对于吗啡抑制豚鼠回肠收缩效应的影响

张慧秀* 汤 健 李思嘉 韩济生 (北京医学院生理教研室, 北京 100083)

提要 豚鼠回肠肌间神经丛纵行肌标本(GPIML)用0.1 Hz电刺激引起的收缩可被0.1 μM 吗啡抑制47%, 该效应能被 naloxone 所阻断. 5-HT 受体拮抗剂 cinanserin 0.01 μM 加强吗啡的作用, α 受体拮抗剂 phentolamine 0.01 μM 则对抗此效应. β 受体拮抗剂 propranolol 和 DA 受体拮抗剂 haloperidol 对吗啡的效应无显著影响. 单独应用上述任何一种单胺拮抗剂0.01 μM 对电刺激引起的GPIML收缩均无明显影响.

关键词 吗啡; 纳络酮; 肉桂硫胺; 酚妥拉明
氟哌啶醇; 心得安; 豚鼠回肠

给豚鼠回肠肌间神经丛纵行肌标本(GPIML)以适宜的电刺激, 可引起乙酰胆碱(ACh)释放, 导致肌条收缩, 此收缩反应可被吗啡所抑制⁽¹⁾. GPIML 上不仅具有阿片受体⁽²⁾, 还分布有去甲肾上腺素(NE)⁽³⁾、多巴胺(DA)⁽⁴⁾和5-羟色胺(5-HT)⁽⁵⁾等单胺类神经递质的受体. 本文观察了几种单胺类神经递质受体阻断剂对于上述吗啡效应的影响, 以探讨

豚鼠回肠中单胺类神经递质与阿片类药物作用之间的相互关系. 由于上述标本中纵行肌的收缩是受肌间神经丛中短轴突的胆碱能神经元释放的ACh所控制⁽⁶⁾, 因此该标本收缩力的强弱反映了胆碱能神经元的功能和内源性ACh的释放量.

方 法

取体重300 g以上的♂豚鼠, 击头处死后迅速取出20 cm长的远端回肠, 按文献⁽³⁾方法制备GPIML. 将标本置于容量为5 ml、含有改良Krebs溶液的37°C浴槽中, 浴槽底部通以O₂. 用0.1 Hz, 0.5 ms波宽, 30 V的方波电刺激引起标本收缩, 通过位移换能器记录在电子电位差计上⁽⁷⁾.

实验开始时先记录一段电刺激引起的收缩, 作为基础收缩反应(BR), 然后分别由浴槽底部加入0.05 ml盐酸吗啡或单胺类受体阻断剂的水溶液, 记录给药后的反应(PR), 并以

1982年1月29日收稿 1982年6月5日修回

* 现在通讯处: 安徽医学院生理教研组

抑制%(IR)表示⁽⁸⁾.

$$IR = \frac{BR - PR}{BR} \times 100\%$$

盐酸吗啡(morphine HCl, 沈阳制药厂), 纳洛酮(naloxone, Endo Laboratories), 酚妥拉明(phentolamine, Ciba), 心得安(propranolol, 北京制药厂), 氟哌啶醇(haloperidol, 上海第十三制药厂), 肉桂硫胺(cinanserin, Squibb) 均以蒸馏水稀释成 0.1 mM—0.1 pM 备用. 加药后观察 3—5 min, 待达到最大反应后再以灌流液冲洗 3 次, 每次 15—20 ml. 休息 10 min 后, 再进行另一次实验. 由于加药量 0.05 ml 为浴槽容积(5 ml)的 1%, 浴槽内药物实际浓度相当于加入药液浓度的 1%, 文中及图中均以终浓度表示.

结 果

吗啡对电刺激引起 GPIML 收缩的抑制作用 在浴槽中加入不同浓度的吗啡, 可见到对肌条的收缩产生明显的抑制作用. 图 1 表示其剂量效应关系. 每一浓度一般在 6—8 个取自不同豚鼠标本上进行实验.

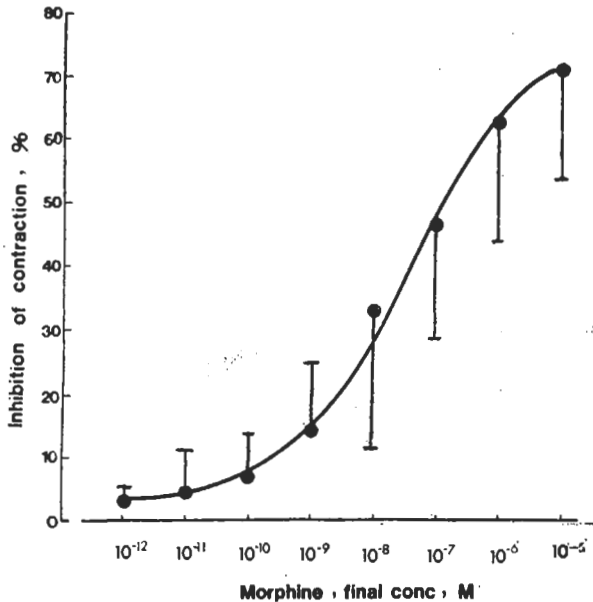


Fig 1. Inhibitory effect of morphine on contraction of GPIML

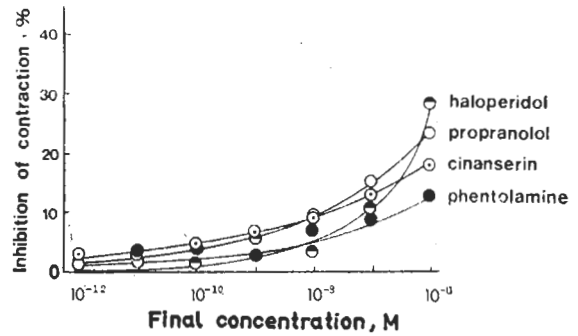


Fig 2. Effects of monoamine receptor blockers on contraction of GPIML. N=6—8 tested on GPIML prepared from different guinea pigs.

由图可以看出, 当浴槽内的吗啡浓度达到 0.1 μM 时, 其抑制率平均可达 47±(SD)20%. 若在浴槽内预先加入 0.01 μM 的纳洛酮, 可以完全阻遏上述反应. 说明吗啡对豚鼠回肠的抑制作用是特异地通过阿片受体而实现的.

四种单胺受体阻断剂对 GPIML 收缩反应的影响 实验分为四组, 分别在浴槽内加入不同浓度的 α 受体阻断剂 phentolamine, β 受体阻断剂 propranolol, DA 受体阻断剂 haloperidol 或 5-HT 受体阻断剂 cinanserin, 观察这些受体阻断剂本身对 GPIML 收缩的影响. 结果见图 2.

由图可以看出, 当上述阻断剂的浓度在 0.01 μM 以下时, 对肌条的收缩影响较小, 变化幅度不超过 10%. 若再增加浓度则可较明显地抑制其收缩. 例如在 1 μM 时其抑制率分别为 phentolamine 10±16%, propranolol 23±19%, cinanserin 18±11%, haloperidol 28±21%. 为避免各种阻断剂本身对于 GPIML 收缩力的影响, 在以后的实验中均选用 0.01 μM 作为试验用浓度.

四种单胺受体阻断剂对啡啡抑制 GPIML 收缩反应的影响 实验分为 4 组, 分别在浴槽内预先加入 0.01 μM 的 α, β, DA 和 5-HT 受体阻断剂 0.05 ml, 1 min 后再加入 0.1 μM 的吗啡 0.05 ml, 以观察各种单胺递质受体阻断剂对吗啡抑制效应的影响, 结果见表 1.

Table 1. Influence of premedications (monoamine receptor blockers) on inhibitory effect of morphine (0.1 μ M) on GPIML

Premedication (0.01 μ M)	Guinea pigs	% inhibition ($\bar{x} \pm SD$)	P
—	14	49 \pm 10	
Phentolamine	7	36 \pm 5	<0.01
Propranolol	7	42 \pm 10	>0.05
Haloperidol	8	49 \pm 10	>0.05
Cinanserin	6	88 \pm 7	<0.01

由表中可以看出, α 受体阻断剂 phentolamine 使吗啡的抑制作用显著减弱, 5-HT受体阻断剂 cinanserin 使吗啡的抑制作用显著增强($P < 0.01$), β 受体阻断剂 propranolol 和DA受体阻断剂 haloperidol 则无明显影响。

讨 论

我们在针刺镇痛原理研究中发现, 给家兔中脑导水管周围灰质内注射 naloxone⁽⁹⁾ 或 cinanserin (未发表资料) 可对抗针刺镇痛, 注入 phentolamine⁽¹⁰⁾ 则加强针刺镇痛。必然要问, 导水管周围灰质内的各种神经递质, 特别是内源性阿片样物质(OLS)和5-HT, NE 等单胺类递质之间是否存在着相互加强或拮抗的关系? 利用一些简单的神经元系统作为模型, 在体外实验中加以分析, 可能是揭示这类联系的一个途径。

结果表明, 5-HT 和 NE 受体拮抗剂在 0.01 μ M 的低浓度下即可大幅度影响吗啡的抑制效应, 提示单胺类递质与阿片类物质之间存在着密切的联系。5-HT 受体拮抗剂加强吗啡效应, 而 NE 受体拮抗剂降低吗啡效应; α 受体拮抗剂有效而 β 和 DA 拮抗剂完全无效, 说明了这种效应的特异性。

在 GPIML 浴槽中加入 5-HT 可引起与最大电刺激同样的收缩效应⁽¹¹⁾, 这种作用可被 atropine 阻断⁽⁶⁾, 说明 5-HT 对胆碱能神经元有兴奋作用。可以设想当用 cinanserin 将此兴奋作用阻断时, 吗啡的抑制效应将更趋明显,

与 5-HT 相反, NE⁽¹²⁾ 和吗啡⁽⁹⁾ 都是通过突触前抑制阻遏 ACh 能神经末梢递质的释放, 当用 phentolamine 阻断这两种抑制性因素之一(NE)时, 吗啡的抑制效应即趋减弱。 α 拮抗剂 phenoxybenzamine 不能对抗吗啡对豚鼠回肠的抑制效应⁽¹³⁾, 似与本文用 phentolamine 获得的结果不一致, 但他们未予电刺激, 故内源性 NE 的释放可能不如最大电刺激时明显。

由上可知, 肌间神经丛中胆碱能神经元的活动受 5-HT, NE (α) 和吗啡 (以及内源性 OLS) 等多种因素的调制, 其作用机理是多种多样的。目前所知, 5-HT 可能作用于胆碱能神经元胞体⁽¹¹⁾, NE 和吗啡则可能作用于其末梢^(6,12)。但这种调制作用需要在适宜的条件下才能表现。例如本文所用的刺激条件(0.1 Hz)对胆碱能神经元可能是适宜刺激而引起递质的最大释放, 但对 OLS 神经元可能并非适宜刺激。这可解释何以这种电刺激引起的 GPIML 收缩不能被 naloxone 所对抗⁽¹¹⁾。当将频率增至 10 Hz 时即可引起 OLS 大量释放, 从而表现出对 GPIML 的抑制作用, 而这种作用则可被 naloxone 所对抗^(8,14)。

虽然从 GPIML 得出的结果不能直接应用于脑内(例如 5-HT 在 GPIML 引起兴奋⁽¹¹⁾, 而在脑内主要引起抑制⁽¹⁵⁾), 但对于揭示递质相互作用的一般规律可能有所帮助。

参 考 文 献

- 1 Schaumann W. *Br J Pharmacol* 1957 Mar; 12 (1):115
- 2 Pert CB, Snyder SH. *Science* 1973 Mar; 9; 179 (4077):1011
- 3 Kosterlitz HW, Lydon RJ, Watt AJ. *Br J Pharmacol* 1970 Jun; 39 (2):398
- 4 Thorner MO. *Lancet* 1975 Mar 22; 1 (7908):662
- 5 Gaddum JH, Picarelli ZP. *Br J Pharmacol* 1957 Sep; 12 (3):323
- 6 Schulz R. The use of isolated organ to study the mechanism of action of narcotic analgesics. In: Herz A, ed. *Developments in opiate research*. 1st ed. NY: Dekker, 1978:241-77
- 7 杜敏逸、汤健. 北京医学院学报 1980年2月; 12 (1):35

- 8 汤 健、杜敏逸、韩济生. 生理学报1980年10月; 32(4):328
- 9 周仲福、杜敏逸、乌文英、蒋 莹、韩济生. 中国科学 1981年4月; (4):503
- 10 周仲福、杜敏逸、乌文英、韩济生. 生理学报 1981年1月; 33(1):1
- 11 Schulz R, Goldstein A. *Nature* 1973 Jul 20; 244 (5412):168
- 12 Bauer V. *Br J Pharmacol* 1981 Feb; 72 (2):201
- 13 Guang EA, Kosterlitz HW. *Ibid* 1966 Sep; 27 (3):514
- 14 Puiz MM, Gascon P, Craviso GL. *Science* 1977 Jan 28; 195 (4276):419
- 15 韩济生、任民峰、汤 健、范少光、周仲福. 中枢神经介质概论. 第2版, 北京: 科学出版社, 1980:200

Acta Pharmacologica Sinica 1983 Jun; 4 (2) : 92-95

INHIBITORY EFFECT OF MORPHINE ON GUINEA PIG ILEUM CONTRACTION WAS MODIFIED BY FOUR MONOAMINE BLOCKERS

ZHANG Hui-xiu, TANG Jian, LI Si-jia, HAN Ji-sheng

(*Department of Physiology, Beijing Medical College, Beijing 100083*)

ABSTRACT Guinea-pig ileum myenteric plexus longitudinal muscle preparations (GPIML) were made⁽³⁾. Morphine HCl (0.1 μ M) inhibited the electrically-induced contraction by 47%, which was completely reversed by naloxone. This effect of morphine was significantly augmented by a 5-HT blocking agent cinanserin (0.01 μ M, +51%, $P < 0.01$) and attenuated by an α -adrenergic blocking agent phentolamine (0.01 μ M, -28%, $P < 0.01$). β -blocker propranolol and DA blocker haloperidol in

0.01 μ M concentration were ineffective in modifying morphine effect. Cinanserin or phentolamine alone without morphine did not change significantly the contraction of GPIML. The possible mechanisms of the complex interaction between monoamine neurotransmitters and opioids were discussed.

KEY WORDS morphine, naloxone; cinanserin; phentolamine; haloperidol; propranolol; guinea pig ileum