基础研究 文章编号:0253-3626(2010)09-1355-03

阿奇霉素对胃内压和胃电的影响

李 静[1],邓丽君[2],陆 杰[3]

(1. 重庆市江津区中医院心电图室,重庆 402260;2. 沙坪坝区疾病预防控制中心,重庆 400038;3. 重庆医科大学实验教学管理中心,重庆 400016)

【摘 要】目的:观察静脉注射阿奇霉素(Azithromycin,AZM)对大鼠胃内压和胃电慢波的影响,并探讨阿奇霉素作用的神经和受体。方法:选用成年 SD 大鼠 48 只进行实验。颈静脉注射不同剂量的阿奇霉素或生理盐水(1 ml),观察胃内压和胃电慢波变化(30 只);先注射阿托品,再注射大剂量阿奇霉素观察胃内压变化(6 只);膈下迷走神经切断后,注射大剂量阿奇霉素观察胃内压和胃电变化(12 只)。结果:静脉注射中剂量(75 mg/kg)和大剂量(150 mg/kg)阿奇霉素后,大鼠胃内压增加,给药 20 min 中剂量变化率有显著性($P<0.05$),而大剂量出现变化早,在 10 min 出现;两种剂量对胃慢波电位幅度和频率均无明显影响。使用阿托品后,阿奇霉素对胃内压的影响几乎完全阻断。膈下迷走神经切断后,阿奇霉素对胃内压作用被反转,胃内压下降明显,而对胃电无明显影响。阿奇霉素对空腹胃电改变不明显。结论:静脉注射阿奇霉素可增加胃内压,该效应可能通过迷走神经和胆碱能受体完成,阿奇霉素对胃电慢波幅度和频率可能无明显影响。

【关键词】阿奇霉素;胃内压;胃电;迷走神经;阿托品

【中国图书分类法分类号】R338.1 【文献标识码】A 【收稿日期】2008-12-23

Effect of azithromycin on intragastric pressure and gastric electrical activity

LI Jing, et al

(*Electro-cardiograph Room, Jiangjin Hospital of Chinese Medicine*)

【Abstract】*Objective*: To observe the effect of azithromycin on intragastric pressure(IGP) and gastric electrical slow wave, and to explore the dependent nerve and receptor. *Methods*: Forty-eight SD rats were used for experiments. Animals received intravenous injection of different doses azithromycin or normal saline (1 ml). Both IGP and gastric electrical activity were recorded by BL-410 Biological signal recording system(n=30).Pretreatment of atropine was intraperitoneal injection, and then high-dose azithromycin was injected and IGP was recorded (n=6).Pretreatment of vagotomy was carried out, and then high-dose was used and IGP and gastric electrical activity was recorded (n=12). *Results*:Intravenous medium dose azithromycin (75 mg/kg) and high dose azithromycin (150 mg/kg) caused the increase of IGP, the change rate of IGP induced by medium dose had significance after 20 minutes, the change of high dose appeared at the 10th min. Different doses had no obvious influence on gastric electrical slow wave amplitude and frequency. No obvious changes in both IGP and gastric electrical activity was observed in normal saline. Atropine almost completely blocked the effect of azithromycin on IGP. Pretreatment of subdiaphragmal vagotomy affected the increase of IGP induced by azithromycin, IGP discreased obviously, but gastric electrical activity were not changed.*Conclusion*:Intravenous azithromycin could increase IGP, this effect might rely on vagus and cholinergic receptor; Azithromycin might have no obvious effect on gastric electrical slow wave amplitude and frequency.

【Key words】Azithromycin; Intragastric pressure; Gastric electrical activity; Vagus; Atropine

阿奇霉素(Azithromycin,AZM)是临床上常用的大环内酯类抗生素,化学结构与红霉素相似。作为大环内酯类抗生素之一,它具有它们的共性,在临床应用中往往引起恶心、呕吐、腹部不适等胃肠道副反应。研究发现阿奇霉素具有促胃动力的作用,它能够促进小鼠胃排空及大鼠胃底和胃窦平滑肌收缩[1],临床也报道阿奇霉素对糖尿病胃轻瘫[2]及重症胃轻瘫[3]都有疗效。而阿奇霉素对胃内压(Intragastric pressure, IGP)和胃慢波电位的影响及其机制还不清楚,本实验就此进行研究,期望为临床克服阿奇霉素副反应或治疗胃动力障碍疾病提供实验依据。

作者介绍:李 静(1982-),女,硕士,研究方向:胃肠生理学。

通讯作者:陆 杰,男,教授,E-mail:mrlujie49@163.com。

1　材料和方法

1.1　实验动物和分组

成年 SD 大鼠 48 只，体重 180~250 g，雌雄不拘，由重庆医科大学动物中心提供。实验分为同时记录胃内压和胃电的生理盐水（对照组）、阿奇霉素组（中剂量 75 mg/kg 和大剂量 150 mg/kg）、迷走神经切断 + 生理盐水组、迷走神经切断 + 阿奇霉素（150 mg/kg）组；记录胃内压的阿托品（腹腔注射 2 mg/kg）+ 阿奇霉素（150 mg/kg）组；仅记录胃电的生理盐水组、阿奇霉素组（150 mg/kg）。

1.2　药品

注射用乳糖酸阿奇霉素购自江西赣南海欣药业股份有限公司，规格 0.25g/ 支。用无菌注射用水充分稀释后，冷藏保存。硫酸阿托品注射液购自西南药业股份有限公司，规格 1 ml:0.5 mg。

1.3　方法

各组动物实验前均禁食 24 h，自由饮水。用 20% 的乌拉坦腹腔注射麻醉，颈部正中切开，气管插管，一侧颈静脉插管输液，备注射药物用。胃内放置水囊动物：腹部剑突下皮肤正中切口，于胃大弯膜部做 0.2 cm 切口，将带聚乙烯管的水囊放入，荷包缝合，并连接压力换能器 -BL-410 生物信号记录系统（成都泰盟科技有限公司），水囊内注水维持基础压力在 8~15 cm H_2O；在胃窦部植入不锈钢双极电极，缝线固定电极根部，同样借助 BL-410 生物信号记录系统记录胃电慢波。胃内不放置水囊动物，只在胃窦部植入不锈钢双极电极记录胃电慢波。迷走神经切断组在行双侧膈下迷走神经切断术后，余操作同上。整个实验中保持肛温在 38℃，手术完成后，各项指标稳定 20 min 后给处理，记录 40 min。取给药前 5 min 胃内平均压作为基础值，给药后每间隔 5 min 记录的胃内平均压作为效应值，计算单位时间胃内压变化率，单位时间胃内压变化率%=[(效应值 - 基础值)/ 基础值] ×100%。观察胃内压的同时观察胃电慢波幅度和频率的变化。

1.4　统计方法

实验结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 SPSS13.0 统计软件作重复测量方差分析，$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　静脉注射阿奇霉素对胃电和胃内压的影响

经颈静脉注射中剂量和大剂量阿奇霉素后，无论胃内是否置入水囊的情况下胃慢波电位的幅度和频率均无明显变化，与对照组相比较无统计学意义（$P>0.05$）；分别注射中、大剂量阿奇霉素后胃内压均有增加，组内比较、组间比较均有统计学意义（$P<0.05$）；中剂量和大剂量两组间比较差异有显著性（$P<0.05$）（图 1）。

2.2　阿托品在阿奇霉素对胃内压调控中的作用

在注射大剂量阿奇霉素前按 2 mg/kg 剂量腹腔注射阿托品，5 min 后再注射大剂量阿奇霉素，阿奇霉素引起的胃内压增加现象几乎被完全抑制。25 min 后抑制作用才有所减弱（图 1）。

2.3　迷走神经切断组胃电和胃内压变化

迷走神经切断组动物的胃电幅度较神经完整组减小，但两者间无统计学差异（图 2）（$P>0.05$）。迷走神经切断后静脉注射大剂量阿奇霉素，可使胃内压明显下降，持续约 25 min 后逐渐恢复，与迷走神经切断生理盐水组比较有统计学意义，且组内变化显著（图 3）（$P<0.05$）。但胃电慢波幅度和频率未见明显变化，与迷走神经切断生理盐水组比较差异性无显著性（$P>0.05$）。

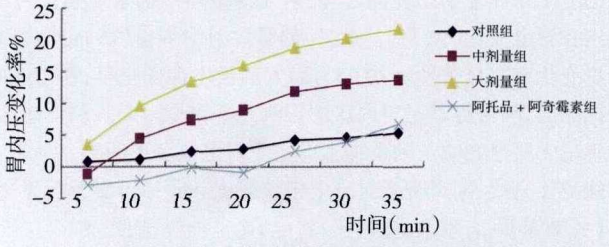


图 1　阿奇霉素对胃内压变化率的影响

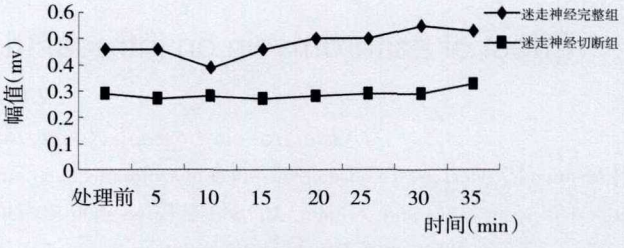


图 2　迷走神经切断后胃电幅值变化

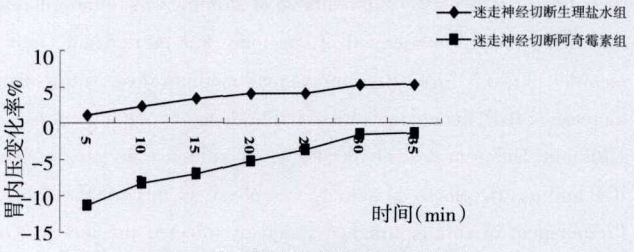


图 3　迷走神经切断胃内压变化率

3　讨　论

实验结果显示阿奇霉素可使大鼠胃内压显著增加，并且这种作用具有剂量依赖性，大剂量作用出现时间早，作用效应强。决定胃内压水平的主要因素是胃头区胃平滑肌的紧张性，以往研究发现胃动素能够引起头区胃的收缩[4]，文献表明阿奇霉素是胃动素受体激动剂[5]，可作用于胃平滑肌和胃肠神经系统的胃动素受体，因此阿奇霉素使大鼠胃内压显著增加的效应可能是通过激活胃动素受体，完成细胞内信号转导，引起胃头区平滑肌收缩，胃内压增加。阿奇霉素是否会引起内源性胃动素释放而发挥效应呢？Luke 等[6]以人为研究对象，从安全性和药动学等方面研究了大剂量阿奇霉素对胃运

动的影响,发现内源性胃动素并不随阿奇霉素浓度发生一致变化,阿奇霉素所引起的胃肠道症状与血清胃动素浓度也没有联系。但也不能排除种属差异性,这有待进一步研究。Notivol 等[7]发现上腹部症状如饱感、恶心等受胃内压和胃容积的影响,在胃容积相同情况下,胃内压升高,感觉程度也升高。所以临床静滴或口服阿奇霉素导致患者出现胃肠不适症状可能与胃内压升高有关。

Inatomi 等[8]通过给狗胃动素以及红霉素静脉注射发现其对胃肠运动的影响部分依赖迷走神经和胆碱能受体,我们实验中切断迷走神经纤维后,阿奇霉素不但未能增加胃内压,反而使胃内压减小,表明迷走神经与该药作用的发挥有关联。以往我们有关阿奇霉素对膈下迷走传入神经的影响研究中[9],证实阿奇霉素能够引起迷走传入神经自发和诱发放电增加,由此推测该药部分作用可能是通过迷走 - 迷走长反射途径发挥。至于胃内压减小的原因,考虑可能与 NO 的释放有关。Sarna 等[10]发现胃动素及其受体激动剂红霉素均能够引起NO 的释放,使用 NO 合成酶抑制剂可以增强胃动素和红霉素的作用。而阿齐霉素和红霉素结构相似,因此可能具有类似作用。由于切断迷走神经后,阿齐霉素不能通过兴奋迷走神经发挥对胃肠活动的促进作用,但胃肠活动抑制性递质 NO 的释放仍然存在,致使胃内压下降,是否是这样,还需通过实验验证。

阿托品为胆碱能受体阻断剂,如果预先注射阿托品,则阿奇霉素引起胃内压增加的效应几乎完全被阻断,说明阿奇霉素促胃动力的作用可能依赖胆碱能受体。Holloway[11]等发现胃动素促食管下括约肌(Lower esophageal sphincter,LES)产生移行性复合运动(Migrating motor complex,MMC)Ⅲ相活动的作用可明显被阿托品抑制,认为胃动素可能刺激节前纤维促进节后胆碱能纤维释放乙酰胆碱,从而引起 LES 产生 MMC Ⅲ相活动。阿奇霉素能够激动胃动素受体,也可能间接促使乙酰胆碱释放而促胃肠蠕动。临床上发现 654-2 与阿奇霉素配伍可减轻胃肠道副反应的发生[12],这进一步说明阿奇霉素对胃肠道的作用与胆碱能受体有关。

本实验未观察到阿奇霉素对胃电慢波的作用。这可能与胃电慢波主要调控胃平滑肌收缩的频率、传播方向和速度,它本身只引起环形肌非常轻微地收缩有关,而与胃蠕动收缩相关的电信号主要是移行性起搏电位相关的平台期电位和动作电位[13];所以表现为虽然胃内压有改变,位相性收缩波幅度有增强,但胃慢波电位变化不大。

此外我们还观察到迷走神经切断后胃慢波电位幅度较神经完整组减小现象,过去研究者也发现无论是迷走神经干切除还是高选择迷走神经切除术都影响胃的运动和固体食物的排空[14,15]。表明迷走神经对胃电活动具有重要调控作用,切断它,胃慢波电位幅度减小,使其在慢波基础上产生动作电位的能力大大下降,从而影响胃的运动。

参 考 文 献

[1] 李 娟,朱玉云,王德才,等. 阿奇霉素对胃排空和胃平滑肌条收缩活动的影响[J]. 中华消化杂志,2002,22(5):312-313.

[2] Sutera L,Dominguez L J,Belvedere M,et al. Azithromycin in an older woman with diabetic gastroparesis[J]. Am J Ther,2008,15(1):85-88.

[3] 程志强,张继东,郝迎旭.阿奇霉素治疗重症胃轻瘫 1 例[J].中日友好医院学报,2005,19(4):210.

[4] Cuomo R,Vandaele P,Coulie B,et al. Influence of motilin on gastric fundus tone and on meal-induced satiety in man:role of cholinergic pathways[J]. American Journal of Gastroenterology,2006,101(4):801-811.

[5] Depoorter I. Motilin and motilin receptor:characterization and functional significance [J].Verch K Acad Geneeskd Belg,2001,63(6):511-529.

[6] Luke D R,Foulds G,Cohen S F,et al.Safety,toleration, and pharmcokinetics of intravenous Azithromycin[J].Antimicrobial Agents and Chemotherapy,1996, 40(11):2577-2581.

[7] Notivol R,Coffin B,Azpiroz F. Gastric tone determines the sensitivity of the stomach to distention [J].Gastroenterology,1995,108(2):330-336.

[8] Inatomi N, Sato F, Marui S, et al. Vagus-dependent and vagus-independent mechanisms of action of the erythromycin derivative EM-574 and motilin in dogs[J]. Jpn. J.pharmacol,1996,71(1): 29-38.

[9]肖 刚,李 静,邓丽君,等. 红霉素和阿奇霉素对大鼠胃肠感觉传入的影响[J]. 世界华人消化杂志,2008,16(6):607-612.

[10] Sarna S K, Gonzalez A, Ryan R P, et al. Enteric locus of action of prokinetics:ABT-229, motilin and erythromycin[J]. Am J Physiol,2000, 278(5):G744-752.

[11] Holloway R H, Blank E, Takahashi I, et al. Motilin: a mechanism incorporating the opossum lower esophageal sphincter into the migrating motor complex[J]. Gastroenterology, 1985, 89 (3):507-515.

[12] 李志奇,任 颖. 减轻阿奇霉素静滴副作用的临床观察[J].皖南医学院学报,2005,24(4):281-282.

[13] 许 斌,袁耀宗.舒斯特胃肠动力学[M].第 2 版.上海:上海科学技术出版社,2003.181-182.

[14] 刘劲松,乔 娴,侯晓华. 迷走神经及其传入纤维对大鼠胃肌电活动和胃排空的影响[J].华中科技大学学报(医学版),2004,33(6):717-723.

[15] Van Hee R,Mistiaen W,Block P. Gastric emptying of liquids after highly selective vagotomy for duodenal ulcer [J].Hepatogastroenterology, 1989, 36(2):92-96.

(责任编辑:冉明会)