

# 阿奇霉素对小鼠消化道功能影响的初步研究

王小蒙<sup>1\*</sup>, 王少芳<sup>2</sup>, 符世托<sup>1</sup>, 虞道锐<sup>1</sup>(1.海南医学院药学院,海口 570102;2.海南凯健制药有限公司,海口 570125)

中图分类号 R965;R978.1\*5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)25-2338-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.25.12

**摘要** 目的:研究阿奇霉素对小鼠消化道功能的影响。方法:取小鼠随机分为高、中、低剂量(阿奇霉素240、120、60 mg/kg)实验组和混合组(阿奇霉素240 mg/kg+阿托品1.8 mg/kg)、阴性对照组(0.9%氯化钠注射液),每组20只。除混合组外其余各组小鼠灌胃相应药物,每日1次,连续3d;混合组小鼠灌胃阿奇霉素第3天时提前30 min灌胃阿托品。末次给药当日测定各组小鼠的体质量、胃排空率和肠推动率,病理学检查胃、肠组织变化。结果:与阴性对照组比较,高剂量实验组小鼠体质量增加减慢、胃排空率和肠推动率均增加,中剂量实验组小鼠肠推动率增加,混合组小鼠体质量增加减慢,差异均具有统计学意义( $P<0.05$ );与混合组比较,中、高剂量实验组小鼠胃排空率和肠推动率均增加,低剂量实验组小鼠肠推动率增加,差异均具有统计学意义( $P<0.05$ ),其余各组小鼠指标差异无统计学意义。镜下观察各组小鼠胃、肠组织病理学变化均无明显差异。结论:高剂量阿奇霉素可使小鼠体质量增加减慢,但对胃肠黏膜并无明显刺激,推测其临床引起的消化道反应可能与消化道平滑肌的胆碱受体激活有关。

**关键词** 阿奇霉素;消化道;小鼠;肠推动;胃排空;阿托品

## Preliminary Study on the Effects of Azithromycin on the Gastrointestinal Function in Mice

WANG Xiao-meng<sup>1</sup>, WANG Shao-fang<sup>2</sup>, FU Shi-tuo<sup>1</sup>, YU Dao-rui<sup>1</sup>(1.College of Pharmacy, Hainan Medical College, Haikou 570102, China;2.Hainan Kaijian Pharmaceutical Co., Ltd., Haikou 570125, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To study the effects of azithromycin on the gastrointestinal function in mice. METHODS: The mice were randomized into high-dose, medium-dose and low-dose trial groups (azithromycin 240, 120 and 60 mg/kg), mixture group (azithromycin 240 mg/kg+atropine 1.8 mg/kg) and negative control group (0.9% Sodium chloride injection) with 20 mice in each group. Those groups were given relevant medicines intragastrically once a day for consecutive 3 days except for mixture group; when mixture group was given azithromycin on the third day, it was given atropine 30 min before administration. The body weight, gastric emptying rate and intestinal propulsion rate of the mice were determined on the day of last administration, and the changes of gastric tissue and intestinal tissue were detected. RESULTS: Compared with negative control group, the body weight of high-dose trial group increased slowly, and gastric emptying rate and intestinal propulsion rate were increased; intestinal propulsion rate of medium-dose trial group was increased; the body weight of mixture group increased slowly; there were statistical significances ( $P<0.05$ ). Compared with mixture group, gastric emptying rate and intestinal propulsion rate were increased in medium-dose and high-dose trial group, and intestinal propulsion rate of low-dose trial group was increased; there were statistical significances ( $P<0.05$ ). There was no significant difference of target in the remaining mice. There was no significant difference in gastrointestinal tissue among those groups. CONCLUSIONS: High-dose of azithromycin slows down the increase of body weight, but has no significant irritation to gastrointestinal mucosa. It indicates that gastrointestinal tract reaction may be associated with cholinergic receptor activation of gastrointestinal smooth muscle.

**KEYWORDS** Azithromycin; Gastrointestinal tract; Mice; Intestinal propulsion; Gastric emptying; Atropine

阿奇霉素为大环内酯类抗生素,抗菌谱广,组织渗透性好,抗菌活性强,临床常用于治疗呼吸道感染、皮肤软组织感染和泌尿生殖系统感染,均取得很好效果。但是,阿奇霉素不良反应也较多,其中消化道反应是最常见的不良反应之一<sup>[1]</sup>,包括食欲不振、腹部不适、呕吐、腹胀、腹泻等。本研究通过小鼠常规给药观察阿奇霉素对小鼠消化道功能的影响,初步探讨阿奇霉素引起消化系统不良反应的机制。

## 1 材料

\* 讲师,硕士。研究方向:心血管药理学。电话:0898-31350701。  
E-mail:wxmhy@126.com

## 1.1 仪器

XSP-DM-ZCA 显微镜(上海光学仪器厂)。

## 1.2 药品与试剂

阿奇霉素片(辉瑞制药有限公司,批号:1164120,规格:每片0.1 g);甲溴阿托品片(下文简称阿托品,华润双鹤药业股份有限公司,批号:1035043,规格:每片1 mg);0.9%氯化钠注射液(生理盐水,海南华拓天涯制药有限公司,批号:110606);羧甲基纤维素钠(CMC,天津市福晨化学试剂厂,批号:20090907);活性炭粉(天津市永大化学试剂有限公司,批号:20110223)。

### 1.3 动物

昆明小鼠100只,SPF级,♀♂各半,体质量20.0~22.5g,由长沙市开福区东创实验动物科技服务部提供,生产许可证号:SCXK(湘)2009-0012。

## 2 方法

### 2.1 分组与给药

取小鼠按体质量随机分为高、中、低剂量实验组和混合组、阴性对照组,每组20只,♀♂各半。参照临床用量,根据人与动物等效剂量系数折算法<sup>[2]</sup>换算,高、中、低剂量实验组小鼠分别灌胃阿奇霉素240、120、60 mg/kg;混合组小鼠先灌胃阿奇霉素240 mg/kg,连续灌胃第3天时提前30 min灌胃阿托品1.8 mg/kg;阴性对照组小鼠灌胃等体积生理盐水,每日给药1次,连续3 d。

### 2.2 测定小鼠体质量

初次给药当日各组小鼠称体质量( $m_0$ ),末次给药当日再称体质量( $m_1$ ),体质量净增值= $m_1-m_0$ 。比较各组小鼠体质量和体质量净增值的变化。

### 2.3 测定小鼠胃排空率

2.3.1 黑色半固体糊的制备:准确称取CMC 5 g,溶于50℃蒸馏水50 ml中,再准确称取奶粉8 g、糖4 g、淀粉4 g和活性炭粉1 g,加入CMC溶液混匀,并加蒸馏水到150 ml,搅匀成糊状(约150 g)<sup>[3]</sup>。

2.3.2 测定方法:各组小鼠末次给药后1 h,每只灌胃黑色半固体糊0.8 ml,10 min后处死小鼠,用线结扎胃贲门和胃幽门处,剪出胃称质量( $m_1$ )(胃和胃内容物),然后沿胃小弯剪开,清除胃内容物,用生理盐水洗净,滤纸吸干后再称质量( $m_2$ )(胃),计算胃排空率= $[0.8-(m_1-m_2)]/0.8$ <sup>[4]</sup>。

### 2.4 测定小鼠肠推动率

测定小鼠胃排空率的同时,测量各组小鼠的小肠全长(自幽门到回肠末端长度)和糊推动长度(自幽门到小肠内黑色半固体糊前沿的长度),计算小肠推动率=(小肠全长-糊推动长度)/小肠全长<sup>[4]</sup>。

### 2.5 病理学检查

取各组小鼠的胃、肠段(自幽门下1 cm的肠段),放入装有10%福尔马林的试管中,组织固定好后送往海南医学院附属医院病理科进行病理学检查。

### 2.6 统计学方法

应用SPSS 13.0软件进行统计学分析,数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间进行单因素方差分析,先分析其正态分布,再以LSD法进行统计。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 小鼠体质量变化

实验期间,中、低剂量实验组和阴性对照组小鼠摄食正常,每日所投鼠料均被摄完,但高剂量实验组和混合组小鼠从第2天起摄食减少。与初次给药后体质量比较,各组小鼠末次给药当日体质量均增加。与阴性对照组比较,高剂量实验组和混合组小鼠的体质量净增值均更小,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。各组小鼠的体质量变化见表1。

表1 各组小鼠的体质量变化( $\bar{x} \pm s, n=20$ )

Tab 1 Change of body weight in mice of each group ( $\bar{x} \pm s, n=20$ )

组别	体质量, g		体质量净增值, g
	初次给药	末次给药	
阴性对照组	21.1 ± 1.1	23.2 ± 1.3	2.2 ± 0.8
高剂量实验组	21.4 ± 1.0	22.9 ± 1.5	1.5 ± 0.7*
中剂量实验组	21.3 ± 1.0	23.5 ± 1.4	2.2 ± 0.9
低剂量实验组	20.8 ± 0.8	22.9 ± 1.0	2.1 ± 0.7
混合组	21.0 ± 1.0	22.7 ± 1.4	1.7 ± 0.6*

与阴性对照组比较: \* $P < 0.05$

vs. negative control group: \* $P < 0.05$

### 3.2 小鼠胃排空情况

与阴性对照组比较,高剂量实验组小鼠的胃排空率增加,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );与混合组比较,高、中剂量实验组小鼠的胃排空率均增加,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。表明阿奇霉素能促进小鼠的胃排空,呈剂量依赖性;混合组小鼠由于给予了阿托品后再给予阿奇霉素,阿奇霉素的促进胃排空作用消失。各组小鼠的胃排空率比较见表2。

表2 各组小鼠的胃排空率和肠推动率比较( $\bar{x} \pm s, n=20$ )

Tab 2 Comparison of gastric emptying rate and intestinal propulsion rate in mice of each group ( $\bar{x} \pm s, n=20$ )

组别	胃排空率	肠推动率
阴性对照组	0.43 ± 0.24	0.52 ± 0.21
高剂量实验组	0.66 ± 0.26**	0.81 ± 0.16**
中剂量实验组	0.51 ± 0.20#	0.73 ± 0.19**
低剂量实验组	0.42 ± 0.23	0.60 ± 0.20#
混合组	0.38 ± 0.11	0.45 ± 0.16

与阴性对照组比较: \* $P < 0.05$ ; 与混合组比较: \* $P < 0.05$

vs. negative control group: \* $P < 0.05$ ; vs. mixture group: \* $P < 0.05$

### 3.3 小鼠肠推动情况

与阴性对照组比较,高、中剂量实验组小鼠的肠推动率均增加,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );与混合组比较,高、中、低剂量实验组小鼠的肠推动率均增加,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。表明阿奇霉素能促进小鼠的肠推动,呈剂量依赖性;混合组小鼠由于给予了阿托品后再给予阿奇霉素,阿奇霉素的促进肠推动作用被抑制。各组小鼠的肠推动率比较见表2。

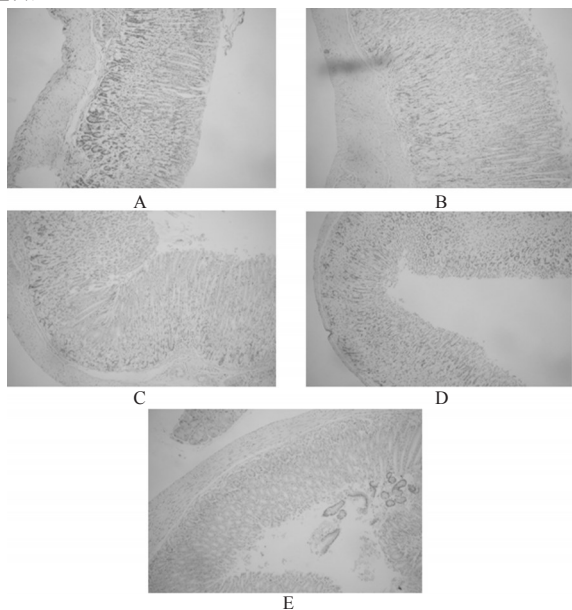
### 3.4 病理学检查结果

胃组织镜下观察,各组小鼠胃壁四层组织结构均可见,黏膜层有胃腺构成,均未见血管扩张、炎细胞浸润、变性和坏死等异常病变。肠组织镜下观察,各组小鼠肠壁四层组织结构可见,黏膜层有绒毛状突起,表面被覆单层柱状上皮,均未见血管扩张、炎细胞浸润、变性和坏死等异常病变。各组小鼠胃组织和肠组织的病理显微镜图见图1。

## 4 讨论

实验结果显示,阿奇霉素在较大剂量下显著促进小鼠胃排空和肠推动,随剂量降低作用减弱,而胃的排空和肠的推动与胃肠平滑肌收缩有关。关于阿奇霉素引起胃肠平滑肌收缩的机制研究,有研究认为阿奇霉素通过 $Ca^{2+}$ 泵系统直接作用于消化道平滑肌,使平滑肌收缩<sup>[6]</sup>;有研究认为阿奇霉素为胃动

胃组织:



肠组织:

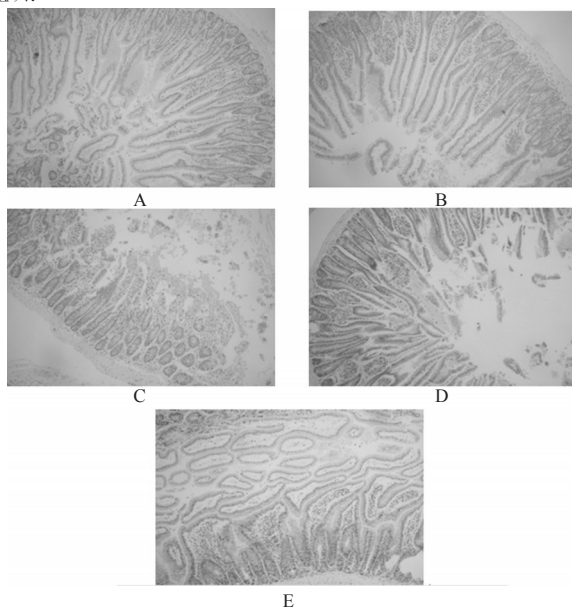


图1 各组小鼠胃组织和肠组织的病理显微镜图(10×10)

A. 阴性对照组; B. 高剂量实验组; C. 中剂量实验组; D. 低剂量实验组; E. 混合组

Fig 1 Pathological micrographs of gastric tissue and intestinal tissue in mice of each group(10×10)

A. negative control group; B. high-dose trial group; C. medium-dose trial group; D. low-dose trial group; E. mixture group

素受体激动药,与胃窦平滑肌和肠神经系统的胃动素受体结合后,促进乙酰胆碱释放增加,导致胃肠道平滑肌产生收缩效

应<sup>[6-8]</sup>。李静等<sup>[9]</sup>研究发现,阿奇霉素可使大鼠胃内压显著增加,认为是通过激活胃动素受体使胃窦区平滑肌收缩所致。Inatomi N 等<sup>[10]</sup>通过给狗静脉注射胃动素,发现胃动素对胃肠道的影响部分依赖迷走神经和胆碱能受体;李静等<sup>[9]</sup>通过切断迷走神经后,发现阿奇霉素的增加胃内压作用消失;临床用山莨菪碱(胆碱受体阻滞药)能防治阿奇霉素胃肠道反应<sup>[11]</sup>。由此可见,多项研究证实阿奇霉素的胃肠收缩作用与迷走神经和胆碱受体有关。

本实验给小鼠灌胃阿托品(胆碱受体阻滞药)后,阿奇霉素促进胃排空和肠推动作用消失。由此,可推测阿奇霉素是通过激动胃动素受体,间接促进迷走神经释放乙酰胆碱,后者作用于胃肠平滑肌胆碱受体,导致平滑肌收缩,从而产生腹痛、腹泻等胃肠道反应。经过本实验可初步证实,阿奇霉素临床用药引起的消化道反应与消化道平滑肌的胆碱受体激活有关,但其作用机制还需进一步研究。

### 参考文献

- [1] 赵广聚.阿奇霉素的不良反应分析[J].北方药学,2013,10(2):88.
- [2] 徐叔云.药理实验方法学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2002:202-204.
- [3] 陈奇.中药药理研究方法学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2006:322-327.
- [4] 曹峰,陈静,赵博,等.不同柴胡用量的小柴胡汤对正常小鼠胃排空和小肠推进功能的影响[J].内蒙古中医药,2012(18):31.
- [5] 王开贞,徐红.红霉素的胃肠反应机制与防治研究[J].中国临床医生,2003,31(3):49.
- [6] 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.
- [7] Depoorter I. Motilin and motilin receptor: characterization and functional significance[J]. *Verch K Acad Geneesk Belg*,2001,63(6):511.
- [8] 张申亮.蒙脱石散剂用于治疗儿科消化系统疾病新进展[J].中国药房,2008,19(26):2 066.
- [9] 李静,邓丽君,陆杰.阿奇霉素对胃内压和胃电的影响[J].重庆医科大学学报,2010,35(9):1 355.
- [10] Inatomi N, Sato F, Marui S, *et al.* Vagus-dependent and vagus-independent mechanisms of action of the erythromycin derivative EM574 and motilin in dogs[J]. *Jpn J Pharmacol*,1996,71(1):29.
- [11] 徐荣.山莨菪碱防治阿奇霉素的副作用观察[J].大家健康,2012,6(3):12.

(收稿日期:2014-03-28 修回日期:2014-04-24)

《中国药房》杂志——中国科技核心期刊,欢迎投稿、订阅