

论著·基础

氯丙嗪致大鼠便秘与炎症细胞因子表达的对照研究

张家瑞 任丽娜 赵均铭 张 勇

【摘要】目的 探讨氯丙嗪应用对大鼠肠道炎症反应以及排便习惯的作用及相关机制。方法 50 只 SD 雄性大鼠随机分为正常对照组、氯丙嗪低中高剂量组,以及氯丙嗪联合新斯的明给药共五组,灌胃氯丙嗪两周以后,考察氯丙嗪对大鼠排便习惯以及肠推动力的影响;分离提取结肠组织,采用酶联免疫反应以及 Western blotting 考察氯丙嗪对前炎症因子、炎症介质以及诱导型一氧化氮(iNOS)、环氧合酶-2(COX-2)以及核转录因子(NF-κB)表达的作用。结果 灌胃氯丙嗪(40 mg/kg)两周以后,与正常对照组相比,大鼠排便数量以及粪便含水量分别从(81±15)%、(60±13)%下降至(33±21)%、(25±27)%(P 均<0.05),分离的大鼠结肠 iNOS、COX-2 以及 NF-κB 分别从(100±11)%、(100±9)%、(100±12)%增加至(289±19)%、(311±28)%、(209±18)%(P 均<0.05),同时伴随着结肠中相关细胞因子以及炎症介质的增加。结论 氯丙嗪长期使用,可使 NF-κB 活化,继而激活 iNOS 和 COX-2,前炎症因子以及炎症介质进一步高表达,导致结肠炎症。

【关键词】 氯丙嗪; 炎症; COX-2; iNOS

中图分类号: R971.4

文献标识码: A

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2015.02.007

Expression of cytokines is partially involved in the constipation induced by chlorpromazine

ZHANG Jia-rui¹, REN Li-na¹, ZHAO Jun-ming², ZHANG Yong¹

¹Tianjin Mental Health Center, Tianjin 300222, China

²Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Science, Tianjin 300020, China

【Abstract】Objective To investigate the effects of chlorpromazine on bowel movements as well as intestinal inflammation in rats and uncover the related mechanisms. **Methods** Fifty male SD rats were randomly divided into 5 groups including normal control, low middle and high dose of chlorpromazine, as well as neostigmine treated chlorpromazine group. After two weeks of the application of chlorpromazine, the effects of Chlorpromazine on rat bowel movements and intestinal propulsion were studied; the expressions of inducible nitric oxide (iNOS) synthase, cyclooxygenase-2 (COX-2), NF-κB were respectively studied using ELISA and Western blotting methods. **Results** After two weeks of chlorpromazine application (40 mg/kg), chlorpromazine significantly decreased the fecal frequency and water from (81±15)%、(60±13)% to (33±21)%、(25±27)% (P <0.05); the corresponding colonic cytokines and inflammatory mediators were significantly increased, which is associated with increased protein expressions of iNOS, COX-2, NF-κB compared with normal control rats from (100±11)%、(100±9)%、(100±12)% to (289±19)%、(311±28)%、(209±18)% (P <0.05). **Conclusion** Chronic use of chlorpromazine leads to colon inflammation through NF-κB activating iNOS/COX-2 pathway. Chlorpromazine is also widely used in Long-term hospitalization and economic difficulties of the patients.

【Key words】 Chlorpromazine; Inflammation; iNOS; COX-2

氯丙嗪系吩噻嗪类的经典抗精神病药物,为中枢多巴胺受体拮抗剂,具有抗精神病、镇吐,以及麻醉镇静药等多种药理活性^[1-4]。

长期使用氯丙嗪的患者深受便秘的影响^[5],可能是氯丙嗪导致胃肠动力的异常与平滑肌动力下降有关。此外,推测可能与胃肠道的炎症反应有关,导致炎症肠病,增加结肠癌的发生风险^[6]。但目前有关氯丙嗪影响肠道肌力导致便秘,及其可能的炎症机制还不清楚,本研究尝试通过大鼠模型试验,分析

作者单位: 300222 天津市精神卫生中心(张家瑞,任丽娜,张勇); 中国医学科学院血液病医院血液学研究所(赵均铭)
通信作者: 张 勇, E-mail: zhyzhangyong003@163.com

氯丙嗪对排便习惯以及肠道炎性改变的影响,探讨氯丙嗪便秘的可能的炎性介导机制。

1 材料和方法

1.1 实验分组以及给药方式^[7] 采用随机数字表法将 50 只 SD 雄性大鼠(4~6 周,体质量 160~180g)分为 5 组,对照组每日给予 2mL 生理盐水灌胃,第 2、3、4 组分别给予 10 mg/kg、20 mg/kg 和 40 mg/kg 氯丙嗪灌胃处理(灌胃总体积 2mL),最后一组给予 40 mg/kg 氯丙嗪灌胃加腹腔注射 0.25mg/kg 新斯的明处理。各组别大鼠共处理 14 天,第 15 天进行各项指标检测。实验前,大鼠自由进食进水,实验前一天,禁食不禁水。

1.2 实验药品 氯丙嗪为盐酸氯丙嗪片(上海医药集团信谊制药 20130301)。氯丙嗪片用生理盐水溶解至 5mg/ml 作为储备液使用。

1.3 结肠组织中诱导型一氧化氮合酶(iNOS),环氧合酶 2(COX-2)以及和核转录因子 NF-κB 表达测定^[8] 远端结肠分离后,冲洗粪便,按照凯基全蛋白提取试剂盒说明(凯基生物,中国),提取结肠组织总蛋白并使用碧云天蛋白浓度测定试剂盒(碧云天生物,中国)测定全蛋白浓度,电泳上样量为 60 微克,电泳后转膜。转膜完毕后,带有蛋白条带的 PVDF 膜使用 iNOS 抗体(1:1000 稀释)(Abcam 公司,香港)4 度孵育过夜。条带检测和定量采用多光谱成像系统(UVP,剑桥,英国)。结肠中 COX-2 以及 NF-κB 蛋白质含量采用和 iNOS 含量检测类似方法研究。孵育抗体分别为 COX-2, NF-κB-p65 抗体(1:1000 稀释)(Abcam 公司,香港)。

1.4 结肠组织中白介素-6(IL-6)、1β(IL-1β)、肿瘤坏死因子 α(TNF-α),以及一氧化氮(NO)和前列腺素-2(PGE-2)含量测定 取灌胃氯丙嗪发生便秘的大鼠结肠组织,结肠中 TNF-α, IL-6, IL-1β, 以及 NO 和 PGE-2 含量采用 ELISA 试剂盒(BP 公司,美国)进行测定。

1.5 大鼠排便情况以及肠推动率研究 每日灌胃前收集大鼠上次灌胃后的粪便数目,粪便数目即为上一次灌胃后到本次灌胃前的排便颗粒总数,以一个污迹计算为一颗粪便数。粪便湿重与粪便干重的差值与粪便湿重的比值即为粪便含水量^[9-10]。大鼠肠推动率 采用碳末法进行研究,肠推动率等于碳膜移动的距离与幽门到肛门的距离之比^[11-12]。

1.6 统计方法 使用 SPSS19.0 软件进行统计分析,数据符合正态分布,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示。

组间比较采用单因素方差分析, $P < 0.01$ 认为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 氯丙嗪对大鼠排便习惯的作用 氯丙嗪灌胃两周后,与正常对照组相比,粪便数目减少,粪便含水量减少。见表 1。

表 1 氯丙嗪灌胃对大鼠排便影响

组 别	粪便数目 (%)	粪便含水量 (%)
正常组	100 ± 26	100 ± 33
氯丙嗪 10mg/kg (ig)	81 ± 15 ^a	60 ± 13 ^a
氯丙嗪 20mg/kg (ig)	45 ± 19 ^a	55 ± 22 ^a
氯丙嗪 40mg/kg (ig)	33 ± 21 ^a	25 ± 27 ^a
氯丙嗪 40mg/kg + 新斯的明 0.5mg/kg (ip)	45 ± 20 ^a	19 ± 27 ^a

注:粪便数目与粪便含水量采用 14 天获得的数据取均值 $n=6$,其对照组数值设定为 100%。与对照组相比^a $P < 0.01$ 。

2.2 氯丙嗪对大鼠肠推动的作用 研究 15 天后,氯丙嗪 10mg/kg 组(ig)、氯丙嗪 20mg/kg 组(ig)、氯丙嗪 40mg/kg 组(ig)、氯丙嗪 40mg/kg + 新斯的明 0.5mg/kg 组(ig) 肠推动率分别为(91 ± 17)%、(65 ± 15)%、(44 ± 15)%、(83 ± 2)% ,与正常对照组(100 ± 19)% 相比差异有统计学意义($P < 0.01$)。

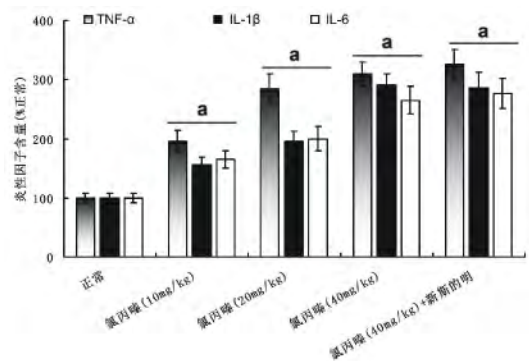


图 1 氯丙嗪灌胃对结肠前炎性因子含量的影响

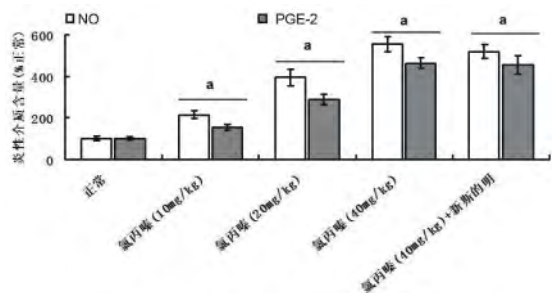


图 2 氯丙嗪灌胃对大鼠结肠炎性介质的影响

2.3 氯丙嗪诱导炎症作用 氯丙嗪灌胃两周,分离大鼠结肠组织,检测结肠组织中炎性因子和炎性介

质含量。如图 1、图 2 所示,氯丙嗪组大鼠结肠组织中前炎症因子和炎症介质的含量相对于正常对照组有所增加。灌胃 40mg/kg 氯丙嗪加腹腔注射新斯的明,并没有降低炎症因子以及炎症介质的表达。

2.4 氯丙嗪诱导炎症作用机制 在 10mg/kg 以及 40mg/kg 剂量氯丙嗪组大鼠结肠组织中诱导型一氧化氮合酶、环氧合酶-2 和 NF- κ B 含量相对于正常对照组有所增加。高剂量组灌胃氯丙嗪加腹腔注射新斯的明,并没有降低炎症相关蛋白的表达。见图 3。

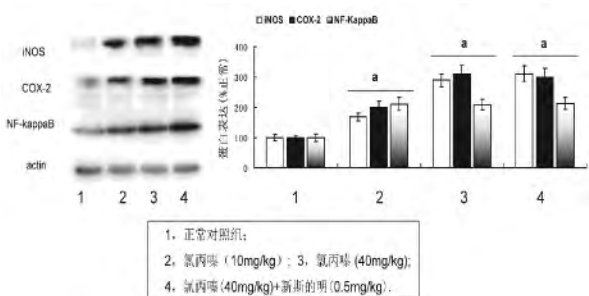


图 3 氯丙嗪灌胃对炎症反应相关蛋白的影响

3 讨 论

氯丙嗪作为吩噻嗪类的经典代表药物,由于第二代抗精神病药物的出现,应用程度的广泛性有所下降,但是在长期住院和经济困难的精神分裂症患者中应用还是非常广泛的^[1]。氯丙嗪的长期使用,可导致患者便秘^[1-3]。众所周知,氯丙嗪的抗胆碱作用在一定程度上可导致胃肠推动力下降,进而诱发便秘,但是氯丙嗪长期使用其诱导的便秘的具体机制,罕见报道,本实验采用大鼠模型探讨了氯丙嗪导致的便秘是否有炎症反应参与,揭示了氯丙嗪导致便秘的可能的炎症机制。有研究发现核转录因子(NF- κ B)活性的升高伴随着炎症的发生,可与炎症因子、炎症介质的释放发生相互促进的作用,诱发炎症^[13-14]。因此本研究考察了氯丙嗪对 NF- κ B, iNOS, COX-2 蛋白表达情况。

实验结果提示,相对于正常对照组,氯丙嗪在 10mg/kg, 20mg/kg 以及 40mg/kg 处理组大鼠均不同程度的出现了便秘现象,表现为粪便数目以及粪便含水量下降,40mg/kg 氯丙嗪处理组大鼠便秘现象最显著。40mg/kg 氯丙嗪灌胃处理加新斯的明腹腔注射,结果提示新斯的明并没有改善大鼠的便秘现象,但是新斯的明对于氯丙嗪造成的小肠推动下将具有显著的缓解作用,进一步提示氯丙嗪造成的便秘与结肠关系密切并且氯丙嗪所造成的便秘除抗胆碱机制外还有其他相关机制参与。对炎症的研究

结果提示,氯丙嗪可以显著提高 TNF- α , IL-6, IL-1 β , 以及 NO 和 PGE-2 的含量,提高了结肠 iNOS 和 COX-2 的蛋白表达。这些结果都提示,氯丙嗪长期使用是可以导致结肠炎症的,而这些结肠炎症也没有通过新斯的明的治疗得到缓解。这些结果提示,氯丙嗪导致的便秘除与其抗胆碱活性有一定的关系,还与其导致结肠的病变有关系,一般来说,结肠炎症会一定程度上导致腹泻的发生,但是使用氯丙嗪的患者大多受便秘所困扰,因此推论,氯丙嗪长期使用造成的便秘与便秘型肠易激惹综合症类似,既有动力的下降也伴随一定的炎症反应^[15-16],其具体的作用机制,还需进一步研究。总之,本实验结果提示,氯丙嗪所造成的便秘是与其导致结肠炎症有一定关系的,但是否氯丙嗪直接造成了结肠炎症继而诱发便秘有待进一步研究,毕竟氯丙嗪的抗胆碱作用导致的胃肠动力下降可以诱发便秘,而长时间的便秘可造成局部的结肠炎症^[17]。

氯丙嗪以及其他抗精神病药物,包括其他二代非典型抗精神病药物,其胃肠道的副作用非常显著,患者常常深受其困扰^[5]。本研究揭示了抗精神病药物有可能诱发胃肠道炎症,而结肠的炎症向癌症转化的风险很高,同时胃肠道疾病常常又是导致人类精神焦虑等精神症状的主要诱因,因此本研究对于精神病的药物治疗效果提升以及新药的开发提供了一定的科学信息,同时提示,对于抗精神病药物在临床应用中,应重视其胃肠道的副作用。

参 考 文 献

- [1] 白石,徐富磊. 吩噻嗪类安定药的药理学及使用[J]. 养殖技术顾问, 2014(5): 251-251.
- [2] 刘波. 氯丙嗪与异丙嗪联合治疗小儿腹泻临床观察[J]. 现代诊断与治疗, 2013, 24(18): 4232-4233.
- [3] 林建荣,张良,彭红军,等. 氯氮平、氟哌啶醇和氯丙嗪对慢性精神分裂症患者糖、脂代谢及体质量的影响[J]. 中华精神科杂志, 2006, 39(2): 73-77.
- [4] 葛小锚,胡健,胡桐森. 奥氮平与氯丙嗪治疗精神分裂症急性期的对照研究[J]. 四川精神卫生, 2008, 21(1): 21-23.
- [5] 陆晓星. 影响精神分裂症患者抗精神病药物治疗效果的因素分析[J]. 重庆医学, 2013, 42(21): 2473-2475.
- [6] Othman M, Agüero R, Lin HC. Alterations in intestinal microbial flora and human disease [J]. Curr Opin Gastroenterol, 2008, 24(1): 11-16.
- [7] 张战波,王力军,孟凡军,等. 盐酸氯丙嗪在急性重型大鼠脑损伤中的保护作用[J]. 临床误诊误治, 2007, 20(3): 81-82.
- [8] Kobayashi K, Murata T, Hori M, et al. Prostaglandin E2 - prostanoic acid EP3 signal induces vascular contraction via nPKC and ROCK activation in rat mesenteric artery [J]. Eur J Pharmacol, 2011, 660(2-3): 375-380.

论著·临床

改良电痉挛治疗对精神分裂症患者血清细胞因子及 C - 反应蛋白水平的影响

郭永芳 周小东 付华斌 朱宏日 路 巍 刘知源 祁 革
李秀景 罗克勇 宁卫东

【摘要】目的 探讨改良电痉挛治疗(MECT)对精神分裂症患者血清细胞因子及 C - 反应蛋白水平的影响。方法 选取符合《国际疾病分类(第 10 版)》(ICD - 10)中精神分裂症诊断标准的 58 名精神分裂症患者为 MECT 组进行 MECT 治疗,41 名未行 MECT 的患者为药物组,另选取健康人 82 名为对照组,三组间性别、年龄均相匹配。观察治疗前后血清白介素 - 1(Interleukin - 1, IL - 1)、白介素 - 4(Interleukin - 4, IL - 4)、白介素 - 6(Interleukin - 6, IL - 6)、白介素 - 10(Interleukin - 10, IL - 10)和 C - 反应蛋白(C - reactive protein, CRP)水平变化,采用 PANSS 量表测评精神症状。结果 ①MECT 治疗 4 次后男性血清 CRP 浓度高于女性,差异有统计学意义($P < 0.05$);②MECT 组治疗 4 次后、6 次后血清 CRP 浓度高于健康对照组,药物组治疗 2 周后血清 CRP 浓度高于健康对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);③MECT 治疗前后血清 IL - 1、IL - 4、IL - 6、IL - 10 浓度差异无统计学意义($P > 0.05$),MECT 治疗 4 次后血清 CRP 浓度高于其他治疗时间点($P < 0.05$);④MECT 组有效率为 63.8%,药物组为 24.4%,差异有统计学意义($P < 0.01$)。结论 MECT 可能不引起细胞因子的显著变化,但会引起 C - 反应蛋白的应激性增高,且男性较女性更为敏感。

【关键词】 MECT; 精神分裂症; 细胞因子; C - 反应蛋白

中图分类号: R749.3

文献标识码: A

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2015.02.008

Effect of modified electroconvulsive therapy on cytokines and C - reactive protein in patients with schizophrenia

GUO Yong - fang¹, ZHOU Xiao - dong², FU Hua - bin², ZHU Hong - ri², LU Wei², LIU Zhi - yuan², QI Ge²,
LI Xiu - jing², LUO Ke - yong², NING Wei - dong²

¹The Psychology College of Hebei United University, Tangshan 063000, China.

²The Center of Prevention and Treatment of Mental Disorders, Beijing Military Area Command, The 256th Clinical Department of Bethune International Peace Hospital of PLA, Zhengding 050800, China

【Abstract】Objective To explore the effects on cytokines and C - reactive protein after MECT. **Methods** There are 58 schizophrenic patients in the MECT group, 41 schizophrenia patients in the drug treatment group, and 82 healthy people in healthy control group. To observe the cytokines (IL - 1, IL - 4, IL - 6, IL - 10) and C - reactive protein before and after the treatment. Using PANSS

[9] Kurita A, Kado S, Matsumoto T et al. Streptomycin alleviates irinotecan - induced delayed - onset diarrhea in rats by a mechanism other than inhibition of β - glucuronidase activity in intestinal lumen[J]. Cancer Chemother Pharmacol 2011, 67(1): 201 - 213.

[10] 彭芝榕, 刘晓梅, 倪学勤, 等. 植物乳杆菌 F1208 对便秘大鼠胃肠道功能的影响[J]. 食品科学 2013, 34(13): 243 - 246.

[11] 陈伟科, 吕伟珍. 异丙嗪联合山莨菪碱、西咪替丁治疗急性胃肠炎的效果[J]. 中国医药科学 2012, 2(11): 62 - 70.

[12] 邓有祥, 王国庆. 氯丙嗪联合思连康治疗小儿腹泻疗效观察[J]. 中外医学研究 2013, 4(2): 133 - 134.

[13] Mützes G, Molnár B, Tulassay Z et al. Changes of the cytokine profile in inflammatory bowel diseases[J]. World Journal of Gastroenterology 2012, 18(41): 5848 - 5861.

[14] Vancampfort D, Probst M, Scheewe T, et al. Relationships between physical fitness, physical activity, smoking and metabolic and mental health parameters in people with schizophrenia[J]. Psychiatry Research 2013, 207(1 - 2): 25 - 32.

[15] Chadwick VS, Chen W, Shu D, et al. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome[J]. Gastroenterology, 2002, 122(7): 1778 - 1783.

[16] Costain G, Bassett AS. Clinical applications of schizophrenia genetics: genetic diagnosis, risk, and counseling in the molecular era[J]. Appl Clin Genet 2012, 20(5): 1 - 18.

[17] Balhara YP, Verma R. Schizophrenia and suicide[J]. East Asian Arch Psychiatry 2012, 108(8): 56 - 72.

(收稿日期: 2015 - 01 - 08)