

پستانداران شناخته شده است. اینها شامل دی-نورفین (Dynorphin)، مت-انکفالین (Met-enkephalin) و لو-انکفالین (Leu-enkephalin) هستند، دی-نورفین یک پپتید با ۱۷ اسیدآمینه و لو-انکفالین ها پنتا پپتید هستند. ترتیب اسیدآمینه در مت-ولو-انکفالین شبیه هم می باشد. ولی اختلافی در اتصال متیونین یا لوسین در انتهای کربوکسیل آنها وجود دارد. مت-انکفالین حدود ۲ تا ۵ برابر قوی تر از لو-انکفالین است (۱).

نتایج تحقیق در مورد اپوئیدها که ۱۰ الی ۱۵ سال است شروع شده به گونه، دوز، راه تجویز و تکنیک آزمایشگاهی بستگی دارد (۲).

با متد رادیوایمونواسی و ایمونوسیتوشیمی و با استفاده از آنتیبادیهای ضد اپوئیدی فیبرهای عصبی در قسمت های مختلف دستگاه گوارش دیده شده است. فیبرهای دی-نورفین انشعابات به شبکه میانتریک، مخاط، زیرمخاط ماهیچه صاف حلقوی و طولی و گانگلیون سمپاتیک اطراف ستون فقرات می فرستد (۳).

نرونهای انکفالینی انشعابات به شبکه میانتریک، ماهیچه حلقوی، شبکه زیر مخاطی و گانگلیون سمپاتیک (۳) می فرستد. اپوئیدهای داخلی اثر خود را از طریق گیرنده های خاصی که تاکنون ۸ نوع آنها شناخته شده است اعمال می کنند، اثر اپوئیدها در دستگاه گوارش انسان ترجیحاً توسط گیرنده های مو-یک μ_1 و دلتا δ انجام میگیرد (۴).

اپوئیدها (Opioids) و دستگاه گوارش

دکتر عبدالرسول سبحانی *

مقدمه

اصطلاح اپوئید از نظر کلی به مواد طبیعی تا صناعی

اطلاق می شود که خصوصیات شبیه مرفین دارند.

تاکنون سه پپتید اپوئیدی در اعصاب دستگاه گوارش

آثار فیزیولوژیک و فارماکولوژیک ناشی از مواد اپوئیدی در حرکت و ترشح بخشهای مختلف دستگاه گوارش که تاکنون شناخته شده در این مقاله مورد بررسی قرار گرفته است.

الف - حرکات دستگاه گوارش

معدده: اپوئیدها حرکت معدده انسان را کاهش داده ولی تونیسیتیه قسمت آنتر معدده و قسمت ابتدای دوازدهه را افزایش میدهد (اشکال در لوله گذاری) - تزریق درون شریانی انکفالین (لوومت) در گربه بیهوش موجب انقباض ماهیچه پیلور و انبساط معدده شده که این اثر با نالوکسون مهار میشود (۱۱).

همچنین نالوکسون انقباض پیلور حاصل از تحریک الکتریکی را که به مهار کنندهای کلینرژیک و آدرنرژیک مقاوم است از بین می برد (۱۱). نالوکسون روی تخلیه معدده میمون اثری نداشته است (۵).

اپوئیدها در انسان عبور غذا از معدده به دوازدهه را به تاخیر می اندازند (حدود ۱۲ ساعت) و جذب داروهای خوراکی را عقب می اندازند. کاهش حرکت معدده و طولانی شدن زمان تخلیه احتمال رفلوکس ایزوفازیت* را زیاد میکند (۲). تاخیر در تخلیه معدده ناشی از انکفالین ممکن است از طریق تداخل با گیرنده D_2 (دوپامینی) مرکزی باشد چون کاربرد یک بریدیک آگونیست اپوئید جانبی مثل لوپیرامید تخلیه معدده را سرعت می بخشد (۶).

دوازدهه: اپوئیدها دامنه انقباضات ریتمیک غیر جلو برنده (Non-Propulsive) را افزایش میدهد (۲). این عمل ممکن است بیشتر از طریق ماهیچه حلقوی روده انجام گیرد که با افزایش فعالیت این

ماهیچه يك قطعه سازی هماهنگ ایجاد می شود. اثرات فوق موجب کاهش حرکت پیش رونده میشود (۲). ماهیچه های طولی کمتر تحت تاثیر اپوئید قرار میگیرد و یا اصلاً "قرار نمیگیرد" (۲). يك آتونی دوره ای بعد از افزایش تونیسیتیه در روده ظاهر شده است (۲). قسمت دوازدهه بیشتر از ایلئوم تحت تاثیر اپوئیدها (مرفین) قرار میگیرد، هر چند که نالوکسون افزایش بیشتری در حرکت دودی ایلئوم نسبت به دوازدهه بوجود می آورد. این نتیجه با زیاد تر بودن انکفالین در دوازدهه نسبت به ایلئوم متناقض است. يك پیشنهاد اینست که حرکت پایه در دوازدهه در حد ماکزیمم است و نسبت به ایلئوم کمتر در معرض عمل نالوکسون قرار میگیرد (۸).

مکانیزم دقیق اپوئیدها در دوازدهه تاکنون شناخته نشده است. اثرات جانبی و مرکزی هر دو در این مکانیزم دخالت دارند.

تزریق دوز بالای آتروپین بصورت موضعی اثر مرفین روی دستگاه گوارش را خنثی میکند ولی قطع اعصاب گوارش و یا بکار بردن مهار کنندهای گانگلیونی این کار را انجام نمیدهد. مرفین اثرات زیادی روی شبکه میانرژیک روده از جمله اثر بر سیستم کلینرژیک، تریپتا مینرژیک و انکفالینرژیک بوجود می آورد (۲). تزریق مستقیم مرفین در محل های مغز مثل هیپوتالاموس جانبی و میانی، هسته تالاموس جانبی و Preaqueeductalgray موجب کاهش حرکت پیش رونده روده شده ولی تزریق درون هسته فوق بصری و هسته آمیگدال اثری بوجود نیاورده است (۵). این عمل توسط واگوتومی و یا کاربرد آنتاگونیست اپوئید از بین میرود. تزریق مرفین در نخاع موجب کاهش در حرکت دودی روده میشود (۲). این نتایج نشان میدهد که اپوئیدها به طور

*Reflux Esophagitis

موضعی و مرکزی وبا واسطه واگ حرکت روده را تنظیم میکنند.

ایلئوم: اثر اپوئیدها بر ایلئوم شبیه به دوازدهه است. حرکت ایلئوم خوچه هندی توسط اپوئیدها کاهش می‌یابد (۹). در انسان تونیسته درجه ایلئوسکال افزایش می‌یابد (۲). اتساع طولانی ایلئوم موجب مهار حرکت دودی می‌شود. اگر مایع اطراف این بافت به نمونه دیگری اضافه شود حرکت آنرا هم مهار میکند. اثرات بوجود آمده در هر دو آزمایش با نالوکسون مهار شده است (۱۰). بنابراین بافت ایلئوم حاوی ماده اپوئیدی است که در تنظیم حرکات آن دخالت میکنند. تراآتیل آمونیم (مهارکننده گانگلیونی) آزاد شدن انکفالین حاصل از تحریک الکتریکی در شبکه میانتریک ایلئوم را تسهیل کرده است (۱۱).

در مورد مکانیزم اپوئیدها در ایلئوم دو نظریه ارائه شده است. مکانیزم اول تداخل در عمل کلینرژیک و مهار آزاد شدن استیل کولین (۱۲) و دیگری تداخل در عمل مواد غیر کلینرژیک مثل کاتکول آمینها، سروتونین (۱۳) و ماده P (۱۴) است.

روده بزرگ: اپوئیدها حرکت دودی پیش برنده در کولون را از بین می‌برند ولی تونیسته را تا حد اسپاسم افزایش می‌دهند. این مواد عبور غذا را کاهش داده و تون اسفنکتر مقعدی را افزایش می‌دهند. بیوست مرفین ناشی از کاهش حرکت دودی روده بزرگ و افزایش تونیسته بخصوص در اسفنکتر مقعدی و همچنین اثر مرکزی در بی‌توجهی به رفلکسهای حسی در دفع مدفوع میباشد (۲). در مطالعه روی کولون موش گیرنده‌های اپوئیدی بیشتر از نوع دلتا δ بوده و گیرنده مو μ و کاپا (K) کمتر بوده است (۱۵).

در انسان اثر مرفین بیشتر از طریق گیرنده‌های

انجام می‌گیرد (۴). انقباض ناشی از اپوئیدها در کولون موش توسط تترادوتوکسین و اندومتاسین از بین می‌رود (۱۵). اسپهال حاصل از پروستاگلاندین‌ها توسط مرفین و دی فنوکسیلات از بین می‌رود (۱۶). در مکانیزم اپوئیدها در روده بزرگ استیل کولین نقش غالب دارد. اپوئیدها با مهار پیش سیناپسی در آزاد شدن استیل کولین و ماده P پتانسیل تحریکی بعد سیناپسی را از بین می‌برد (۱۷). اپوئیدها موجب انقباض در ماهیچه رکتوم شده که این عمل از طریق آزاد شدن استیل کولین انجام نمی‌شود چون با آتروپین مهار نمی‌شود. به نظر می‌رسد که در این اثر سروتونین (5-HT) نقش داشته باشد چون متی سرجید و سیپروهیتادین این اثر را از بین می‌برد (۱۸).

ب- ترشحات:

اسید معده: اپوئیدها در ترشح اسید معده نقش دارند ولی این پاسخ ضد و نقیض است. کاهش افزایش ترشح اسید با اپوئیدها دیده شده است. نالوکسون ترشح اسید معده را در رات افزایش می‌دهد و تزریق داخلی بطنی بتا-اندورفین موجب کاهش سطح ترشح اسید شده است (۱). مرفین ترشح اسید توسط تحریک واگ و پنتاگاسترین را مهار کرده است (۹). این عمل ممکن است از طریق کاهش آزاد شدن استیل کولین از انتهای عصب کلینرژیک معده (۹) و یا به دلیل اثر مستقیم روی سلولهای پاریتال باشد (۱۹).

تحریک گیرنده و موجب ترشح اسید معده شده است چون نالوکسون ترشح اسید پایه و همچنین ترشح اسید حاصل از مواد غذایی در انسان را کاهش می‌دهد (۲۰). تزریق مرفین به درون رگ ورودی به معده سگ موجب افزایش ترشح

پانکراس : انکفالین و بتاندورفین ترشح

پانکراس را کاهش داده و تاخیر در هضم غذا بوجود می آورد.

انکفالین و مرفین ترشح آب، بی کربنات و پروتئینهای

آنزیمی پانکراس را مهار میکند (۲۶). این اثر ممکن است بطور

مستقیم و توسط کاهش پاسخگویی به سکرترین داخلی یا خارجی

و کلی سیستم کینین ظاهر شود (۱).

مهار آزاد شدن سکرترین از سلولهای غدهای دیواره روده و

همچنین مهار گیرنده دلتا پیش سیناپسی کلینرژیکی و

کاهش آزاد شدن استیل کولین (۱۸) ممکن است در عمل فوق

دخالت داشته باشند.

کیسه صفرا : اپوئیدهای خارجی فشار درون کیسه

و مجرای صفراوی را افزایش میدهند. فشار درون مجرای

صفراوی با مرفین ممکن است حدود ۱۰ برابر افزایش یابد.

اسفنکتر اودی با اپوئیدها منقبض میشود. آتروپین فقط

بخشی از اسپاسم صفراوی ناشی از مرفین را کاهش میدهد

ولی آنتاگونیستهای اپوئید از این اثر جلوگیری کرده و یا آن

را درمان میکند (۲). نیتروگلیسرین (۰/۹ تا ۱/۲ میلی گرم)

بصورت زیرزبانی موجب کاهش فشار بالای کیسه صفرا

میشود (۲۷). دوز بالای مرفین در رات با تخلیه گلوپاتیون

کبدی موجب افزایش تا سه برابر در SGOT و SPGT

در سرم میشود (۲۸).

اسید توسط هیستامین، ترشح پپسین و پنتاگاسترین

میشود (۹). دیده شده که پپتیدهای اپوئیدی در شرایط

استرس آزاد میشوند و ممکن است موجب گسترش زخم معده

ناشی از استرس گردند. نالوکسون شدت زخم معده در رات

را کاهش داده ولی از آن ممانعت به عمل نمی آورد. بنابراین

اندورفین ممکن است نقشی در گسترش زخم معده داشته

باشد (۲۱). در افراد داوطلب نالوکسون ترشح اسید را

کاهش داده و اثرمهراری روی گسترش زخم داشته است (۲۱).

مکانیزمی که ممکن است در افزایش ترشح معده

توسط اپوئیدها نقش داشته باشند عبارتند از: اثر مستقیم

روی سلولهای پاریتال (۱۹)، اثر روی مراحل درون سلولی

پایین تر از آنیلالات سیکلاز وابسته به هیستامین (۲۲)، اثر

غیر مستقیم روی آزاد شدن سوماتوستاتین (۲۰)، و یا

تنظیم ترشح با مبزین (۲۳)، و نهایتاً تحریک ترشح

سلولهای Oxyntic و یا افزایش جریان خونی

معده (۹).

تناقض فوق در زمینه اپوئیدها و ترشح اسید معده را

میتوان ناشی از اختلاف گونه ای در آزمایشات، دوز به کار

رفته و یا اثر اپوئیدها بر محلهایی غیر از گیرنده های

اختصاصی آنها دانست.

روده: اپوئیدها آثار مهمی روی شبکه زیر مخاطی

روده داشته که منجر به کاهش ترشح پایه آنتروسیستها

و همچنین مهار اثرات تحریکی استیل کولین، پروستا-

گلاندین E₂ و VIP

(Vasoactive intestinal peptide)

میشود. اثرات بوجود آمده توسط اپوئیدها در مرکز شبکه زیر

مخاطی ممکن است با واسطه آزاد شدن نوراپی نفرین و تحریک

گیرنده های الفا - ۲ آنتروسیست ها صورت بگیرد (۲۴). مرفین

ترشحات روده را کاهش میدهد (۲۵).

REFERENCES

- 1/ Leonard RJ , christensen J, et al . physiology of the gastrointestinal tract. New york , Raven press, 1981 , PP 359 - 391 .
- 2/ Gilman AG , Goodman LS , et & . The pharmacological basis of therapeutic . 8th Ed , New york , Macmillan publishing company , 1990 , PP 485 - 521 .
- 3/ Sleisenger MH and fordtran JS . Gastrointestinal disease . 4th Ed , philadelphia, saunders company , 1989 , PP 21-53 .
- 4/ Manara L and Bianchetti A . the central and peripheral influences of opioids on gastrointestinal propulsion . Annu Rew Pharmacol Toxicol , 25 : 249 - 273 , 1985 .
- 5/ Olson GA , olson RD , et al. Endogenous opioid . peptides , 7:707 - 933 , 1986 . 25 : 249 - 273 , 1985 .
- 6/ Remington M, Malagelada JR , et al . Abnormalities in gastrointestinal motor activity in patients with short bowels : effect of a synthetic opiate . Gastroent , 85: 629-636 , 1983 .
- 7/ Miller RJ and cuatrecasas P , Enkephalins and Endorphins. Vitamin and hormones , 36 : 297-383 , 1978 .
- 8/ Kromer W , pretzlaff W , et al . Regional distribution of an opioid mechanism in the guinea-pig isolated intestine . J pharm pharmacol , 33 : 98 - 101 , 1981 .
- 9/ Konturek SJ . Endogenous opiates and digestive system. scan J Gastroent , 13:257-261, 1978.
- 10/VanNueten JM , Janssen PAJ , et al . Unexpected reversal effects of naloxone on the guinea-pig ileum . life sci , 18(8) : 803 - 810 , 1977 .
- 11/Corbett AD , Kosterlitz HW . Differential release of methionine - and leucin - enkephalin . J physiol , 308 : 66 , 1980 .
- 12/Down JA and szerb JC . Kinetics of morphine sensitive (3H) acetylcholine release from the guinea - pig myentric plexus . Br J pharmacol , 68 : 47 - 55 , 1980 .
- 13/Fontaine J, Reuse JJ , et al . Analysis of the peristaltic reflex in vitro : Effects of some morphine - like drugs. Arch int pharmacodyn , 206 : 376 - 380 , 1973 .
- 14/Donnerer J and lembeck F . New models for the evaluation of opioid effects in the guinea pig ileum . Br J pharmacol , 85 : 61 - 64 , 1985 .
- 15/Fontaine J and Reuse . contractor responses of the isolated colon of the mouse to morphine

- and some opioid peptides . Br J pharmacol , 85 : 861 - 867 , 1987 .
- 16/Dajani EZ , Roge Eaw , et al . Effects of E prostaglandins , diphenoxylate and morphine on intestinal motility in vivo. Eur J pharmacol , 34 : 105 - 113 , 1975.
- 17/Cherubini E , Morita K , et al . opioid inhibition of synaptic transmission in the guinea - pig myenteric plexus . Br J pharmacol , 85 : 805 - 817 , 1985 .
- 18/Louie DS , chen HT , et al . Inhibition of exocrine pancreatic secretion by opiates in mediated by suppression of cholinergic transmission . symposium on GI hormones . can J physiol pharmacol , 12 , 1986 .
- 19/Stapelheldt W , Allecher HD , et al . Endogenous opioid inhibit adrenergic and cholinergic mechanisms during vagally induced gastric acid secretion in rats . symposium on GI hormones . can J physiol pharmacol , 108 , 1986 .
- 20/Todisco A , park J , et al . Mechanism of opioid action on gastric acid secretion : possible mediation by somatostatin.Symposium on GI hormones . can J physiol pharmacol , 76, 1986.
- 21/Olson GA, olson RD, et al. Endogenous opiates: 1983. peptides, 5 : 975 - 992 , 1984 .
- 22/Schepp W , Schneider J , et al. Naturally occurring opioid peptides modulate acid production by isolated rat parietal cells , symposium on GI hormones . Can . J . physiol . pharmacol . , 13 , 1986.
- 23/Schusdziarra V , Madaus S , et al .Effect of insulin on enkephalin induced gastric bombesin secretion : evidence for nonopiate receptor mediated mechanisms of leucin enkephalin . symposium on GI hormones . can J physiol pharmacol - 35 , 1986 .
- 24/Coupar IM. opioid action on the intestine ; the importance of the intestinal mucosa . life Sci , 41 : 917 - 925 , 1987.
- 25/Dooley CP , saad C , et al . studies of the role of opioids in control of human pancreatic secretion . Dig . Dis . Sci . , 33 : 598 - 604 , 1988.
- 26/Konturek SJ , pawlik W , et al . Effect of enkephalin on the gastrointestinal tract . Gut hormones , 507 - 512 , 1978
- 27/Staritz M . pharmacology of the sphincter of oddi . Endoscopy , 20 , suppl , 1 : 171 - 174, 1988.
- 28/Correia MA , Krowich G , et al , Morphine metabolism revisited . chem . Biol . interact , 51 : 13 , 1984 .

SUMMARY

The term opioid was coined to refer in a generic sense to all drugs , natural and synthetic , with morphin - like actions . Three distinct families of peptides have been identified so far in gastrointestinal (GI) nervous system in mammalian .

These peptides include : dynorphin , Met - enkephalin and leu - enkephalin . Results from studies about opioid which have been started 15 years ago , depend on species , dosages , route of administration and laboratory techniques . Nerve fibers are observed in different parts of GI tract by antiopioid antibody , radioimmunoassay and immunocytochemistry. The myenteric plexus , mucosa , submucosa , circular and longitudinal smooth muscle and perivertebral ganglion of sympathics are innervated by dynorphin and enkephalinergic fibers .

Effect of endogenous opioid are accomplished by special receptors that 8 types of them are known so far . $\mu - 1$ ($\mu - 1$) and delta (δ) receptors are preferentially responsible for the effects of opioid in human GI tract . physiological and pharmacological properties of endogenous opioid in different parts of GI tract such as motility and secretion are discussed in this article .