

中枢神经系统单胺类递质对痛和镇痛的影响

任世兰 赵国举 罗光构 (武汉医学院郟阳分院药理教研室, 十堰市)

提要 本文以诱发电位的变化及电刺激小鼠尾的嘶叫为指标, 脑内微量注射或以利血平耗竭递质, 以改变中枢单胺类递质水平, 观察对伤害性刺激所致痛反应和吗啡镇痛作用的影响。发现利血平降低小鼠痛阈时, 吗啡镇痛作用减弱, 脑内注入 5-HT 对恢复痛阈有统计学意义。大、小鼠和兔经肌松剂处理后, 在诱发电位的部位注入 5-HT 和吗啡使诱发电位压抑。微量注射 5-HT 提高小鼠脑内该递质水平时, 电刺激鼠尾的嘶叫痛阈提高, 提示中枢单胺类递质, 以 5-HT 影响痛反应最显著。

关键词 中枢单胺类递质; 5-HT; 利血平; 诱发电位; 痛阈; 脑内微量注射

中枢神经系统内单胺类递质与痛和镇痛的关系已有不少报道, 但资料存在矛盾。用苄胺唑啉阻断 α 受体, 吗啡镇痛作用被加强⁽¹⁾, 但用 α -甲基酪氨酸腹腔注射却使吗啡作用减弱⁽²⁾。电针引起镇痛时脑内 5-HT 减少⁽³⁾ 或增多⁽⁴⁾。我们设想在正常或单胺类递质被排空的情况下, 用脑内微量注射的方法直接改变中枢某些部位某一单胺类递质的浓度, 同时观察注入部位诱发电位的改变或痛反应阈的变化, 以探讨单胺类递质 5-HT, 去甲肾上腺素 (NA) 和多巴胺 (DA) 在痛和镇痛中的作用。

方法与结果

一、不同水平脑内微量注射 5-HT, NA 和吗啡对诱发电位的影响 小鼠(18—25 g)44只、大鼠(189—275 g)10只, 用氯醛糖(70 mg/kg)和乌拉坦(0.7 g/kg)混合腹腔注射(ip)麻醉。

家兔(1.3—2.1 kg)23只, 硫喷妥钠(20—30 mg/kg)静脉麻醉(iv), 颈部手术或开颅时以0.5%普鲁卡因局麻。大鼠与兔均用三碘季铵酚或筒箭毒碱麻痹, 人工呼吸。

大、小鼠头部固定后, 剪去顶区头皮, 以中空带芯之短钢针通过颅骨刺入皮层感觉运动区, 借以记录皮层电活动及注药用, 参考电极以钢针刺入嗅区, 枕部创口接地。

兔切开硬脑膜后, 以1%的琼脂覆盖, 按 Sawyer 脑图谱将充盈药液仅尖端裸露的针形电极插入丘脑内侧核团或中脑被盖网状核团, 以记录局部诱发电位及注射。兔身体接地, 参考电极置于切口皮肤。

用双边方波刺激器, 刺激坐骨神经诱发中枢不同水平产生电位变化, 刺激参数: 通过隔离器之电压为7.5—35V(以引起诱发电位为限), 频率1/s, 波宽0.1—1.0 ms。

脑内微量注射容积均控制为 5 μ l (扩散范围约 2 mm/10 min) 实验完毕后, 部分动物以直流电 0.1 mA 阳极通电 30 s, 颈总动脉内注入含有 1% 亚铁氰化钾的 10% 甲醛液, 断头置冰箱 1 周后, 作薄片检查电极尖端位置。

1. 皮层内微量注射 5-HT 和 NA 对局部诱发电位的影响 5-HT(2.5—5.0 μ g)皮层局部微量注射, 可明显地使诱发电位压抑, 以注

药前诱发电位峰一峰值为100%计算(下同), 给药后3, 5, 10 min 诱发电位降低% 均值分别为-36, -38, -29, 与对照组(生理盐水组)比较, 用 Wilcoxon 两个样本的顺序检验, 3, 5 min 时 $P < 0.01$, 10 min 时 $P < 0.05$, 一般20 min 后恢复或超过给药前水平。NA (1.25 μg) 皮层局部微量注射对诱发电位无显著影响。

2. 丘脑内侧核团微量注射5-HT, NA 和吗啡对局部诱发电位的影响 5-HT (5 μg) 注入到引导诱发电位的部位, 3, 5, 10, 15 min 均显示诱发电位的压抑, 分别为-23, -22, -24, -30%, 与对照组比较均 $P < 0.01$ 。NA 注入后, 诱发电位的变化与对照组比较无明显差异。吗啡 (20—25 μg) 微量注入诱发电位局部, 所获结果与5-HT 组相似。(图1 B)

3. 中脑被盖网状核团注射5-HT 或 NA 对诱发电位的影响 5-HT (5 μg) 注入后, 局部诱发电位表现压抑, 3, 5, 10, 15 min 各为-21, -21, -16, -17%, 与对照组比较3, 5, 10 min $P < 0.01$ —0.05。NA 注入对诱发电位的影响与对照组比较无显著差异。(图1)

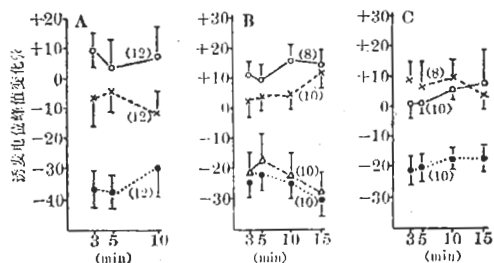


图1 脑内微量注射递质或药物对中枢不同部位的影响

A: 皮层(小鼠) B: 丘脑内侧核团(兔) C: 中脑被盖部(兔)。——。对照 ×-----× NA △-----△ 吗啡 -----5-HT(动物数)

二、清醒状态下之小鼠中枢单胺类递质的改变对痛阈的影响 用自制测痛仪在220 V 交流恒压下电刺激鼠尾持续0.2 s, 以等比级数递增电流找出引起鼠嘶叫之电流强度(简称痛阈), 以相继2次刺激有嘶叫为限。

1. 利血平 ip 24 h 后痛阈的变化 小鼠126只, 测痛阈3次后利血平1 mg/kg ip, 24 h 后再次测痛阈3次。给药前后均值比较, 绝大多数痛阈表现降低, 给药组(-76 ± 13 μA) 与对照组(-6 ± 9 μA) 比较, $P < 0.001$, 说明利血平有痛增敏作用。周知利血平排空单胺类递质, 其痛阈降低似应与中枢单胺类递质耗竭有关。

2. 利血平引起痛阈降低后, 补充单胺类递质对痛阈恢复的影响 上述所致痛阈降低之小鼠, 在位于两耳根前缘连线中点左或右侧2 mm 作脑内微量注射, 容量5 μl , 5-HT (5 μg) 注入后30和60 min 时显示痛阈恢复者所占% 与对照组比较, $P < 0.05$ 。NA 和 DA 分别注入后, 痛阈恢复情况与对照组比较无明显差异。说明利血平所致痛阈降低与中枢5-HT 的排空关系密切(图2)

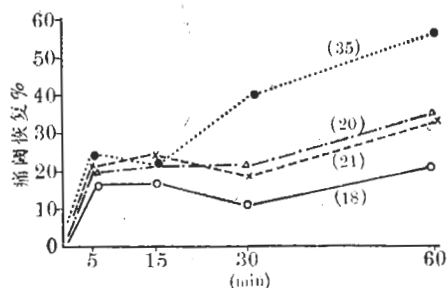


图2 利血平所致痛阈降低之小鼠, 脑内注射不同递质后痛阈恢复% 的比较

○——○ 对照 ×-----× NA △-----△ DA
·-----· 5-HT(鼠数); *与对照组比较 $P < 0.05$ 。

利血平所致痛阈降低之小鼠, L-色氨酸(1-Try) 100 mg/kg ip (31只) 与对照组比较, 对痛阈恢复的影响无明显差异。

3. 利血平对吗啡镇痛作用的影响 给利血平所致痛阈降低之小鼠(18只), 吗啡(10 mg/kg) ip 后镇痛作用减弱与单用同剂量吗啡组21只比较在给药后20和60 min 差异非常显著和显著。

4. 小鼠脑内微量注射5-HT 对痛阈的影响 小鼠26只注入5-HT 后有不同程度的痛

阈提高, 在给药后 5 和 60 min 痛阈提高与对照组比较有非常显著的差异(表 2), 说明中枢 5-HT 浓度的增加有一定镇痛作用。但 *l*-Try (100 mg/kg) ip 30(21 鼠)和 60 min 后(10 鼠), 痛阈均无明显改变。

表 1 利血平 (1 mg/kg)对吗啡 (10 mg/kg)镇痛作用的影响

时 间 (min)	痛阈提高 μA ($\bar{x} \pm \text{SE}$)		P 值
	吗啡 (21 鼠)	利血平 24h 后 + 吗啡 (18 鼠)	
10	20 \pm 21	17 \pm 19	>0.1
20	38 \pm 27	19 \pm 15	<0.01
40	48 \pm 40	28 \pm 29	>0.05
60	54 \pm 40	29 \pm 29	<0.05

表 2 脑内微量注射 5-HT (5 μg)对痛阈的影响

时 间 (min)	痛阈变化 μA ($\bar{x} \pm \text{SE}$)		P 值
	对照组 (25 鼠)	5-HT (26 鼠)	
5	- 9 \pm 11	30 \pm 7	<0.01
15	- 12 \pm 17	13 \pm 11	>0.05
30	- 12 \pm 17	20 \pm 14	>0.05
60	- 9 \pm 9	43 \pm 11	<0.001

讨 论

皮层感觉运动区, 丘脑内侧核团和中脑被盖部等与疼痛有密切关系^(5,6)。外周神经的损伤性刺激在这些部位均能引起诱发电位和痛放电^(5,7)。吗啡使诱发电位和痛放电压抑或消除。我们也观察到丘脑内侧核团微量注射吗啡可使该部诱发电位压抑。亦有报道针刺时诱发电位表现压抑之病例, 针麻手术效果大部分优良, 反之则较差。可见中枢某些部位诱发电位的改变包含有痛反应因素, 是研究中枢痛反应变化的电生理指标之一。

我们的实验发现在皮层感觉运动区、丘脑

内侧核团和中脑被盖部微量注射 5-HT 或 NA, 仅见 5-HT 对诱发电位有压抑作用, 表明 5-HT 参与这些部位的痛反应整合过程。

5-羟色氨酸(5HTP)能翻转利血平对吗啡镇痛作用之对抗⁽⁸⁾, 我们发现利血平用后大部分小鼠表现痛阈降低, 脑内补充 NA, DA 与 5-HT, 仅 5-HT 有助于痛阈恢复, 提示利血平所致痛阈变化主要由于中枢 5-HT 耗竭所致。

脑内注入 5-HT 直接提高中枢 5-HT 水平, 电刺激鼠尾的痛阈反应提高。Tenen 报道给大鼠 5-HT 合成阻滞剂对氯苯丙氨酸(PCPA)选择性地降低脑内 5-HT 水平, 大鼠对电刺激脚底的耐受阈降低。针刺提高痛阈时 5-HT 释放增加⁽⁹⁾。这些结果一致说明中枢 5-HT 能系统与痛反应密切相关。

我们的实验里 *l*-Try 影响痛阈不明显, 对利血平所致痛阈降低的恢复亦无显著作用。*l*-Try 是合成 5-HT 之前体, 在合成过程中需色氨酸羟化酶参与, 该酶量少, 活性低是 5-HT 合成过程中的限率因素。*l*-Try 作用不显著, 可能由于它不足以使脑内 5-HT 水平较大提高或恢复到正常所致, 确切原因待探讨。

参 考 文 献

- 1 Cicero TJ, Meyer ER, Smithloff BR. *J Pharmacol Exp Ther* 1974 Apr; 189 (1): 72
- 2 满岛 隆、川面 博、石井敏行、北野高史、边见善一. 日本药理学杂志 1973 年 5 月; 69 (3): 437
- 3 清水隆雄、藤崎 正、古谢武志、小島喜久男. 同上 1974 年 7 月; 70 (4): 167P
- 4 湖南医学院针麻原理研究组. 中华医学杂志 1973 年 8 月; 53 (8): 478
- 5 张香桐. 中国科学 1973 年 2 月; 1: 28
- 6 Kerr DIB, Haugen FP, Melzack R. *Am J Physiol* 1955 Nov; 183 (2): 25
- 7 魏仁榆、张德星、许冠荪、杨振荃. 科学通报 1974 年 11 月 15 日; 19 (11): 520
- 8 Major CT, Pleuvry BJ. *Br J Pharmacol* 1971 Aug; 42 (4): 512
- 9 易庆成、陆大贤、吴时祥、邹 冈. 中国科学 1977 年 1 月; 1: 83

EFFECT OF CNS MONOAMINE TRANSMITTERS UPON THE PAIN AND ANALGESIA

REN Shi-lan, ZHAO Guo-ju, LUO Guang-gou

(Department of Pharmacology, Yunyang Branch of Wuhan Medical College, Shiyan)

ABSTRACT 1. The evoked potentials (EP) was induced in the sensorimotor cortex central tegmental fasciculus (CTF) of the midbrain and nuclei medialis group (NMG) of the thalamus by electrical stimulation of the sciatic nerve in mice, rats and rabbits. Intracerebral microinjection of 5-HT induced depression of EP. There was no obvious change in NA. Injection of morphine into NMG yielded significant depressions of EP.

2. The pain threshold (screach from electrical stimulation to the tail) in mice was reduced 24h after reserpine 1 mg/kg ip. Then, the mice of reduced pain threshold were given microinjections of NA, 5-HT or DA to complement the monoamines which were depleted in CNS by reserpine. Only 5-HT produced a significant

restoration of the pain threshold.

3. Injection of 5-HT into the brain of mice to elevate CNS 5-HT levels has effected a rise in the pain threshold, particularly at 5 and 60 min ($p < 0.01$). *l*-Try ip had no obvious effects on the pain threshold of the mice.

4. The morphine analgesic action was reduced, but not abolished, by reserpine.

To summarize, the CNS 5-HT level runs parallel to the pain threshold in electrophysiologic response and pain behavior. No significant effects were noted when the levels of other monoamines were altered in brain.

KEY WORDS central monoamines transmitters; 5-HT; reserpine; evoked potentials; pain threshold; intracerebral microinjection