

东莨菪碱中枢抑制作用与其抗肾上腺素能作用的关系

卞春甫 段世明 (徐州医学院药理教研室, 徐州 221000)

提要 家兔 icv 东莨菪碱能使翻正反射消失, 脑电出现高幅慢波。肾上腺素、异丙肾上腺素和苯肾上腺素能使东莨菪碱所致翻正反射消失时间明显缩短, 脑电由高幅慢波逆转为低幅快波。东莨菪碱可拮抗肾上腺素的兴奋作用, 阻断拟肾上腺素药引起的脑电异步化活动。苄胺唑啉与东莨菪碱有协同作用, 而 β 受体阻滞剂则无。提示东莨菪碱的中枢抑制作用可能通过阻滞 α 受体。

关键词 东莨菪碱; 肾上腺素; 异丙肾上腺素; 苯

肾上腺素; 苄胺唑啉; 脑电图

近年来报道东莨菪碱能拮抗儿茶酚胺的作用⁽¹⁻³⁾。本实验观察拟肾上腺素药物和抗肾上腺素能药物与氢溴酸东莨菪碱(下简称东莨菪碱)对中枢作用的相互影响。

1980年4月19日收稿 1980年11月10日修回
本文在全国药理学会第一届学术会议宣读。

方 法

实验用杂种家兔，♀♂不拘，体重1.7-2.2 kg。侧脑室注射(icv)容量在0.2 ml以下。观察给药后兔翻正反射消失持续时间，对声音的反应(以闹钟铃声作为声刺激，观察抬头、竖耳等反应)，痛反应(以有齿钳夹后肢皮肤作为痛刺激，视是否缩腿或挣扎，每次均上紧全齿)及角膜反射等。

兔两侧额区、顶区和枕区埋藏不锈钢丝电极，手术毕每兔im青霉素20万-40万U。术后1-3 d进行实验，用RM-86型多道生理仪记录大脑皮层自发电活动(纸速15 mm/s)，并由示波器连续观察脑电变化。给药前观察30 min正常皮层电活动，给药后观察1-6 h。

结 果

一、行为改变 给兔icv东莨菪碱10 mg后约1 min，兔侧卧不动，眼球固定，声反应消失，角膜反射和痛反应均存在。呼吸明显减慢。翻正反射消失持续 $31 \pm (\text{SD}) 4$ min(表1)。分别icv生理盐水0.2 ml，5%葡萄糖0.2 ml，或iv东莨菪碱150 mg/kg后，翻正反射均不消失。

给兔icv东莨菪碱10 mg后，从另一侧分别icv盐酸肾上腺素，硫酸异丙肾上腺素各100 μg ，苯肾上腺素2 mg，翻正反射消失持续时间分别为 21 ± 5 ， 19 ± 4 和 21 ± 4 min，比单icv东莨菪碱分别缩短10(33%)，12(38%)和

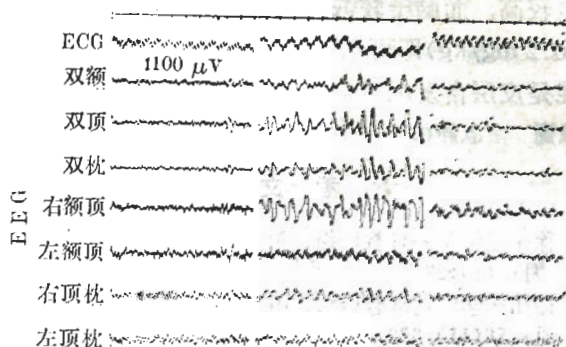
表1 拟肾上腺素药和抗肾上腺素药对icv东莨菪碱作用的影响

东莨菪碱加	兔数	翻正反射消失持续时间(min) $\bar{x} \pm \text{SD}$	痛反应	声反应	角膜反射
—	10	31 ± 4	+	-	+
肾上腺素	10	$21 \pm 5^{**}$	+	+	+
异丙肾上腺素	10	$19 \pm 4^{**}$	+	+	+
苯肾上腺素	10	$21 \pm 4^{**}$	+	+	+
苄胺唑啉	10	$72 \pm 16^{**}$	+	-	+
心得宁	10	$21 \pm 5^{**}$	+	+	+
心得安	7	$26 \pm 8^*$	+	-	+

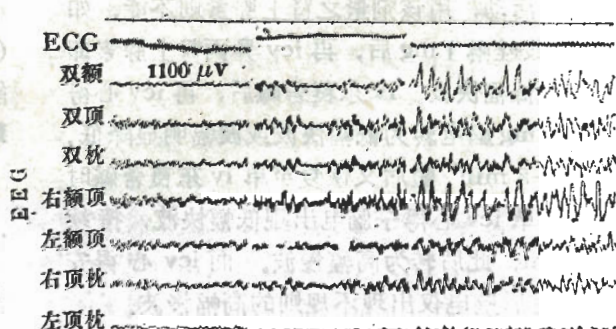
* $P > 0.05$ ** $P < 0.01$

10(32%) min, $P < 0.01$ 。兔经常抬头，四肢有频繁的活动，眼球活动存在，大多数兔对铃声有反应。与苯肾上腺素合icv组，中枢抑制减弱不明显。单icv上述剂量肾上腺素，多数兔活动增多；单icv异丙肾上腺素，兔行为无明显变化；单icv苯肾上腺素，兔活动减少或伏卧不动。东莨菪碱与苄胺唑啉甲磺酸盐(1mg icv)合icv，翻正反射消失持续时间为 72 ± 16 min，比单icv东莨菪碱延长134%($P < 0.01$)。单icv该剂量的苄胺唑啉，兔安静伏卧，但翻正反射不消失。与icv心得宁10 mg或icv心得安0.2 mg合用，翻正反射消失持续时间分别为 21 ± 5 和 26 ± 8 min，前者缩短33%($P < 0.01$)，后者与单icv东莨菪碱无显著差异。

二、脑电变化 清醒兔大脑皮层自发电活



before scopolamine adrenaline
图1 肾上腺素对东莨菪碱作用的影响



before scopolamine pargyline
图2 苄胺唑啉与东莨菪碱的协同作用

动,正常以低幅快波为主(主要为 β 波,间有 α 波,偶亦有梭形波),少数兔电压较高(100-200 μ V)或以 α 波为主。将东莨菪碱0.2mg icv后1min,脑电出现不规则高幅慢波(最高电压为500 μ V,1-2/s),15min后作用达高峰,持续约6h恢复。东莨菪碱iv 0.2mg/kg亦有类似的脑电变化,唯电压较低。东莨菪碱icv后15min,再从另一侧分别icv肾上腺素或异丙肾上腺素(各100 μ g,每组4兔)30-60s后,脑电由高幅慢波转为低幅快波(图1),持续3min或5-10min(兔挣扎较多),此后又恢复至单用东莨菪碱时情况。如icv东莨菪碱1mg,再icv肾上腺素和异丙肾上腺素,则不出现异步化脑电活动。东莨菪碱iv 0.2mg后,再icv 100 μ g肾上腺素或异丙肾上腺素,亦出现上述相似之拮抗现象。单icv肾上腺素或异丙肾上腺素(各50 μ g)先出现异步化脑电活动,持续时间同上,然后转为不规则高幅慢波。用东莨菪碱icv 0.2mg后,再icv苯肾上腺素0.5mg,10只兔中仅3只出现低幅快波,持续3-5min,单用苯肾上腺素,6兔均出现异步化脑电活动。

兔(8只)单icv苄胺唑啉0.5mg或东莨菪碱0.1mg均出现高幅慢波与低幅快波相间的脑电。两药合用则全部为不规则之高幅慢波,电压亦比两药单用时明显增高,显示协同现象(图2)。东莨菪碱iv 0.2mg/kg与苄胺唑啉icv 0.5mg合用,结果与此一致。用苄胺唑啉后,再icv异丙肾上腺素100 μ g脑电仍出现异步化活动,用该剂量之肾上腺素则不能。如icv苄胺唑啉1mg后,再icv异丙肾上腺素即不出现低幅快波。iv东莨菪碱后,再icv心得宁0.2mg脑电转为低幅快波或波幅明显降低,持续4-8min,随后又恢复至单iv东莨菪碱时情况。单icv心得宁脑电出现低幅快波,持续3-7min,此后转为高幅慢波。而icv心得安0.2mg后脑电仅出现不规则的高幅慢波。

讨 论

本文结果表明东莨菪碱与肾上腺素、异丙

肾上腺素和苯肾上腺素可发生相互拮抗作用。拟肾上腺素药使东莨菪碱中枢抑制作用减弱,兔翻正反射消失持续时间明显缩短,脑电由高幅慢波转为低幅快波。同样,东莨菪碱亦能拮抗肾上腺素使兔活动增多,完全阻断拟肾上腺素药所致脑电异步化活动。此与已往报道阿托品具有抗肾上腺素能作用^(4,5)相符。东莨菪碱iv的作用与icv相似,表明是这些药物在中枢功能上直接对抗。

去甲肾上腺素和异丙肾上腺素能引起大脑皮层神经元兴奋和抑制的双相反应。而 α 受体阻滞剂拮抗两药引起的兴奋反应。 β 受体阻滞剂拮抗抑制反应⁽⁶⁾。东莨菪碱和 α 受体阻滞剂苄胺唑啉相似,能拮抗拟肾上腺素药物引起的脑电异步化活动。苄胺唑啉与东莨菪碱有协同作用, β 阻滞剂则无,均提示东莨菪碱可能具有阻滞 α 受体的作用。此与国内外报道阿托品能阻滞 α -受体^(4,7)是一致的。至于心得宁能使东莨菪碱中枢抑制作用时间缩短,脑电逆转为低幅快波,则可能与其内在拟交感活性有关。

东莨菪碱10mg icv使兔翻正反射消失,而iv达150mg/kg亦无此作用,这可能由于:1) iv东莨菪碱在体内被迅速破坏;2)曾有报道⁽⁸⁾颅顶蛛网膜下腔二侧注入东莨菪碱20mg皮层电活动出现高幅慢波,但翻正反射不消失,而icv 5-10mg则发生翻正反射消失,故认为东莨菪碱使兔翻正反射消失主要作用在脑室周围灰质;3)东莨菪碱iv后脑中分布以皮层含量较高,而脑干较低。至于iv小量东莨菪碱(0.2mg/kg)即可引起脑电同步化活动,这可能是皮层自发电活动时对该药较为敏感之故。

致谢 金淑静和李吉荣同志参加部分技术工作。

参 考 文 献

- 1 徐州医学院药理教研组. 新医药学杂志 1976年1月, (1):27
- 2 徐州医学院药理教研组. 中华医学杂志 1976年11月, 56(11):697
- 3 卞春甫、邢淑华、金淑静、张继芬. 药学报 1979年7月, 14(7):397
- 4 Luduena FP, Branin MJ, *J Pharm Sci* 1966

Mar; 55(3):280

- 5 White RP, Daigneault EA. *J Pharmacol Exp Ther* 1959 Apr; 125(4):339
6 Bevan P, Bradshaw CM, Szabadi E. *Br J Phar-*

macol 1977 Apr; 59(4):635

- 7 河南医学院药理教研组气管炎小组. 第一届全国药理学学会学术会议论文摘要汇编 1979:7
8 南京药学院中麻研究组. 同上, 1979:10

Acta Pharmacologica Sinica 1981 Jun; 2 (2) : 78—81

CENTRAL INHIBITORY EFFECT OF SCOPOLAMINE AND ITS ADRENERGIC ANTAGONISTIC ACTIVITY

BIAN Chun-fu, DUAN Shi-ming

(Department of Pharmacology, Xuzhou Medical College, Xuzhou)

ABSTRACT Following an intracerebroventricular injection (icv) of scopolamine 10 mg in rabbits, the righting reflex disappeared for $31 \pm (\text{SD}) 4$ min. The combined use of scopolamine with adrenaline (100 μg), isoprenaline (100 μg) or neosynephrine (2 mg) shortened the durations of loss of righting reflex: 21 ± 5 , 19 ± 4 , and 21 ± 4 min, respectively ($P < 0.01$). Meantime, the central inhibitory effect of scopolamine became less marked.

A gradual EEG change from low voltage rapid wave to high voltage slow wave was observed on rabbits after icv scopolamine 0.2 mg, with the peak action in 15 min and the duration lasting about 6 h. Additional icv adrenaline or isoprenaline (100 μg) given 15 min later produced a low voltage rapid wave for 3—10 min, while additional neosynephrine 0.5 mg produced a similar effect only in 3 out of 10 rabbits. As the dosage of scopolamine was increased to 1 mg, the additional adrenomimetics no longer showed such arousal reactions.

When scopolamine 10 mg and phento-

lamine 1 mg were introduced icv separately into the same rabbit, the loss of righting reflex was significantly prolonged to 72 ± 16 min ($P < 0.01$). Icv scopolamine (0.1 mg) or phentolamine (0.5 mg) alone induced an EEG change to high voltage low frequency intermittently; while the combination of these 2 drugs produced an EEG completely of high voltage slow wave, the voltage being higher than that obtained in rabbits receiving either of the two drugs. This suggested the presence of a synergistic action between them. However, combination of scopolamine with β -adrenoceptor blocking agents (propranolol and practolol) yielded no synergistic action.

These results showed that scopolamine could antagonize adrenomimetics in their central effects, and suggested that the central inhibitory effects of scopolamine should be related to the α -, not the β -, adrenoceptor blocking action.

KEY WORDS scopolamine; adrenaline; isoprenaline; neosynephrine; phentolamine; EEG