

樟柳碱对清醒猫脑电与行为的影响

彭建中* 陈增幸 陈先瑜 (中国医学科学院药物研究所, 北京100050)

提要 樟柳碱对慢性埋藏电极猫引起脑电活动同步化的最小剂量(0.5 mg/kg, ip)以及阻断脑电惊醒反应和产生行为兴奋的剂量(3-4 mg/kg, ip), 与东莨菪碱比较约大10—12倍。在引起脑电高度同步化并阻断惊醒反应时, 两药均有动物行为兴奋与脑电脱节的现象。樟柳碱及东莨菪碱对脑电活动的影响均可被毒扁豆碱(0.3-0.5 mg/kg, ip)或槟榔碱(10-15 mg/kg, ip)拮抗。毒扁豆碱的拮抗作用较慢, 维持时间较长。槟榔碱的拮抗作用快而维持时间短, 且易产生中枢兴奋及呕吐等不良反应。

关键词 樟柳碱; 东莨菪碱; 毒扁豆碱; 槟榔碱; 脑电图

樟柳碱(anisodine)系从我国茄科植物唐古特山莨菪(*Scopolia tangutica* Maxim)分离出的一种新生物碱, 其化学结构及药理作用与东莨菪碱近似⁽¹⁾。临床上用于中药复合麻醉获得良好效果, 可用毒扁豆碱催醒⁽²⁾。本文报道樟柳碱对慢性埋藏电极猫皮层自发脑电活动与行为的影响, 及其与毒扁豆碱和槟榔碱的拮抗作用, 并与东莨菪碱进行比较。

材 料 和 方 法

用体重 2.5-4.5 kg 的猫, ♀♂兼用, 先在额、顶、枕区埋藏 AgCl 皮层电极, 无关电极埋于额窦。手术后 4-7 d, 将猫放入一面嵌有玻

Table 1. Influence of anisodine and scopolamine on EEG and behavior cats. Reactive cats/Test cats

Drug	Dose (mg/kg) ip	Synchronization of EEG	Blocking arousal response of EEG	Behavioral excitement
Anisodine	0.25	0/1	0/1	0/1
	0.50	1/1	0/1	0/1
	1.00-2.50	6/6	5/6	2/6
	3.00-4.00	4/4	4/4	3/4
Scopolamine	0.05-0.10	2/2	0/2	0/2
	0.25-0.50	6/6	6/6	6/6

璃的实验箱内, 观察行为活动, 同时用 ALVAR 牌墨水描记脑电仪记录 EEG, 单极导联。给药前后各观察 30 及 60 min。观察药物的拮抗作用是在给樟柳碱 3 mg/kg 或东莨菪碱 0.25 mg/kg 后 30 min, 猫 EEG 呈现同步化, EEG 惊醒反应被阻断, 分别注射毒扁豆碱和槟榔碱。给药后继续观察 45-60 min。

氢溴酸樟柳碱, 氢溴酸东莨菪碱, 氢溴酸槟榔碱以及水杨酸毒扁豆碱系用生理盐水稀释, 均为 ip 给药。同一猫重复实验间隔 6-10 d。

实 验 结 果

樟柳碱对 EEG 及行为的影响 共进行 12 次实验(表 1)。给药前, 猫清醒时的 EEG 一般为低幅快波, 以 β 节律为主。安静时 EEG 多为 α 节律, 电压 30-150 μ V, 偶有 θ 节律出现。叩箱声刺激时 EEG 惊醒反应明显, 高幅慢波立即转为低幅快波。给樟柳碱 0.25 mg/kg 后, 在原为低幅快波的基础上有少数菱形波出现; 0.5 mg/kg 后 5 min, EEG 中有较多的菱形波, 但惊醒反应仍存在; 剂量增为 1-4 mg/kg 时, 给药 5 min 后, 开始出现菱形波与高幅慢波, 30 min 后 EEG 高度同步化, 完全转为不规则高幅慢波, 电压 40-210 μ V, 节律 8-10 c/s, 并有明显的 θ 节律, EEG 惊醒反应消失, 药物作用维持 1 h 以上。

樟柳碱 0.25-0.5 mg/kg 对猫行为无影响。1.0-2.5 mg/kg 时, 猫 EEG 虽有明显变化, 瞳孔也扩大, 但只有少数猫有兴奋现象(兴奋行为以猫出现不安, 在观察箱中回旋走动, 嘶叫等为指标, 下同), 多数处于安静状态。剂

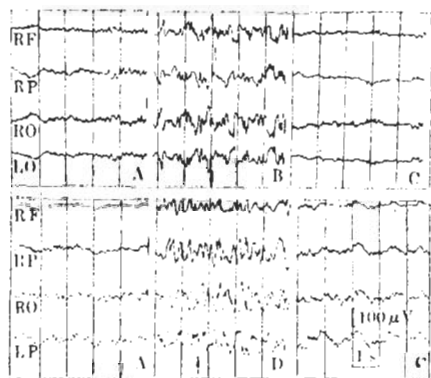


Fig 1. Antagonism of physostigmine against anisodine or scopolamine on EEG of cats. Electrode over right frontal (RF), right parietal (RP), left parietal (LP), right occipital (RO), and left occipital (LO).

A) Control; B) 25 min after ip anisodine 3 mg/kg; C) 20 min after ip physostigmine 0.5 mg/kg; D) 20 min after ip scopolamine 0.25 mg/kg.

Arrow: acoustic stimulation

量增至 3-4 mg/kg, 大多数猫出现兴奋现象。

东莨菪碱对脑电活动及行为的影响 共进行 8 次实验(表 1)。注射东莨菪碱 0.05-0.1 mg/kg 后 5 min, 猫 EEG 由低幅快波逐渐转变为不规则高幅慢波, 同时有菱形波出现, EEG 惊醒反应仍在, 猫表现安静。给药 0.25-0.5 mg/kg 后 5-15 min EEG 呈现高度同步化并出现 θ 节律, 10-20 min 后脑电惊醒反应消失, 猫狂躁不安, 嘶叫, 在箱中来回走动。

毒扁豆碱的拮抗作用

1. 对樟柳碱的拮抗作用 共进行 5 次实验(表 2)。毒扁豆碱 0.15 mg/kg, 不能对抗樟柳碱 3 mg/kg 对 EEG 的影响; 0.3-0.5 mg/kg 可拮抗樟柳碱的作用, 15 min 后 EEG 惊醒反应恢复, 20-30 min 后 EEG 由高幅慢波转为低幅快波(图 1), 一般在 1 h 后又出现 α 节律占优势的脑电活动, 表明毒扁豆碱的作用基本消失。1 猫于给毒扁豆碱 3 h 后进行观察, 此时 EEG 呈高度同步化, 惊醒反应不复存在, 表明樟柳碱作用持续较久。再重复毒扁豆碱 0.3 mg/kg, EEG 去同步化, 1 h 后作用又消失。

给毒扁豆碱后猫由兴奋不安转为安静, 1

Table 2. Antagonism of ip physostigmine or arecoline 30 min after ip anisodine or scopolamine on EEG of cats

Drug inducing Synchronization of EEG	Drug inducing desynchronization of EEG	Dose (mg/kg) ip	Desynchronized cats in 1h/Test cats
Anisodine 3.0 mg/kg ip	Physostigmine	0.15	0/1
		0.3-0.5	4/4
	Arecoline	5.0	0/1
		10-15	3/3
Scopolamine 0.25 mg/kg, ip	Physostigmine	0.125-0.15	0/2
		0.2	2/3
	Arecoline	0.25-0.5	7/7
		10	3/3

猫注射毒扁豆碱 0.5 mg/kg 后出现呕吐。

2. 对东莨菪碱的拮抗作用 共进行 12 次实验(表 2)。毒扁豆碱 0.125-0.15 mg/kg 对抗东莨菪碱的作用不显著; 0.2-0.3 mg/kg 35 min 后, EEG 始出现低幅快波, 70 min 后作用基本消失。此时再注射毒扁豆碱 0.25-0.3 mg/kg, 5 min 后 EEG 去同步化(图 1), 由高幅慢波转为低幅快波与菱形波交替出现的混合波形, 40 min 后完全转为低幅快波。

给毒扁豆碱后猫行为均由不安转为安静。1 猫在重复注射毒扁豆碱 0.3 mg/kg 10 min 后, 产生呕吐及排尿。毒扁豆碱剂量增至 0.5 mg/kg 时, 拮抗作用发生快而显著, 但使猫呕吐。

槟榔碱的拮抗作用

1. 对樟柳碱的拮抗作用 共进行 4 次实验(表 2)。槟榔碱剂量 5 mg/kg 时, 对樟柳碱 3 mg/kg 的作用无影响; 10-15 mg/kg 后 3 min 可对抗由樟柳碱引起的 EEG 同步化活动, EEG 由高幅慢波转为低幅快波, 持续 20-35 min 后作用即消失。重复注射槟榔碱, 仍对樟柳碱有明显拮抗作用。槟榔碱在 15 mg/kg 的剂量可引起猫不安、低叫、来回走动等兴奋现象。

2. 对东莨菪碱的拮抗作用 共进行 3 次

实验(表2).注射槟榔碱 10 mg/kg 后 1-3 min 即可对抗 0.25 mg/kg 东莨菪碱引起的 EEG 高幅慢波变为低幅快波,作用持续 25-30 min.注射槟榔碱后,猫均有短暂不安,低叫,在箱内来回走动,有的还引起呕吐,排便及排尿.

讨 论

从樟柳碱对猫 EEG 及行为的影响来看,其作用与东莨菪碱近似,仅在作用强度上有些差别.樟柳碱开始产生 EEG 同步化的剂量为 0.5 mg/kg,东莨菪碱为 0.05 mg/kg,作用相差约为 10 倍.阻断脑电惊醒反应,并能引起猫行为兴奋的剂量樟柳碱为 3 mg/kg,东莨菪碱为 0.25 mg/kg,两者相差约 12 倍.两药应用于临床复合麻醉的剂量樟柳碱为 30-40 mg/kg,东莨菪碱为 4 mg,两者相差 10 倍左右,说明实验结果与临床用量比例基本符合.用指脉波幅变化及皮肤温度变化为指标,观察在樟柳碱及东莨菪碱用于复合麻醉下,对末梢循环及血管舒缩变化的影响,看到樟柳碱和东莨菪碱同样具有改善微循环的相似作用⁽³⁾.

樟柳碱及东莨菪碱对脑电的作用均可被适

当剂量的毒扁豆碱及槟榔碱所拮抗.毒扁豆碱 ip 30 min 左右作用达最高峰,以后逐渐减弱,维持约 1 h.作用消失后再注射毒扁豆碱仍可产生拮抗作用.毒扁豆碱已用于临床作为中药复合麻醉时常用的催醒剂⁽⁴⁾,动物实验资料与临床观察同样说明了此类拟胆碱药与抗胆碱药在中枢的拮抗关系及其在临床应用中的实际意义.实验中尚观察到一次或重复注射较大剂量的毒扁豆碱,可以产生呕吐等付作用,在应用时值得注意.

槟榔碱对樟柳碱和东莨菪碱的拮抗作用发生迅速,但作用持续时间不长,且易出现兴奋及呕吐等付作用,在临床应用上可能受到限制.

参 考 文 献

- 1 中国医学科学院药物研究所药理室神经组.中华医学杂志 1975 年 11 月; 55(11):795
- 2 浙江省宁波地区中麻研究协作组.同上 1974 年 9 月; 54(9):525
- 3 周振东、荣立、陈先瑜、黄俊华.中麻通讯 1978 年 6 月; (1):13
- 4 上海市中药麻醉研究协作组.中华医学杂志 1974 年 9 月; 54(9):534

Acta Pharmacologica Sinica 1982 Jun; 3 (2): 78-81

EFFECTS OF ANISODINE ON EEG AND BEHAVIOR OF CATS

PENG Jian-zhong, CHEN Zeng-xing, CHEN Xian-yu

(Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100050)

ABSTRACT Anisodine is a new alkaloid isolated from *Scopolia tangutica*. It has a hydroxy group on the tropic acid moiety of scopolamine. This paper reports the results of a comparative study of 1) effects of anisodine-HBr and scopolamine-HBr on the spontaneous cortical electrical activity and behavior of cats; 2) antagonistic effects of physostigmine and arecoline.

The experiments were performed on unrestrained cats with implanted elec-

trodes. The minimal ip dose of anisodine inducing synchronization was 0.5 mg/kg and the doses blocking arousal response of the EEG and those inducing behavioral excitement were 3-4 mg/kg, which were 10-12 times larger than those of scopolamine.

When high-degree synchronization and blockade of arousal response were induced on the EEG by both drugs, the dissociation of behavioral and EEG effects were observed.

The changes induced by anisodine and scopolamine on EEG could be antagonized by either physostigmine (0.3-0.5 mg/kg, ip) or arecoline (10-15 mg/kg, ip). The antagonistic effect of physostigmine appeared less promptly but persisted longer than that of arecoline which sometimes

caused vomiting and stimulation of the CNS.

These results indicate that the action of anisodine is similar to, but weaker than, that of scopolamine.

KEY WORDS anisodine; scopolamine; physostigmine; arecoline; EEG

* * *

* * *