

## 兔隔区注入吗啡的镇痛与注入纳络酮对电针镇痛的影响

莫浣英 仇月芳 王根年 (上海第一医学院基础部针麻研究室, 上海 200032)

**提要** 两侧隔区各注入吗啡 40  $\mu\text{g}$  或埃托啡 4  $\mu\text{g}$  均能出现显著的镇痛作用。埃托啡的镇痛作用可被 iv 纳络酮 (0.2 mg/kg) 所翻转。隔区内注入纳络酮 2  $\mu\text{g}$  能显著地部分翻转电针镇痛。上述结果说明隔区也是吗啡镇痛的作用部位之一; 隔区内的阿片受体与针刺镇痛有关, 隔区参与针刺镇痛过程。

**关键词** 隔区; 吗啡; 埃托啡; 纳络酮; 电针镇痛

脑内阿片受体和内源性吗啡样多肽在针刺镇痛中有着重要的作用<sup>(1)</sup>。用放射受体分析法及放射自显影的研究表明边缘系统结构含有密集阿片受体和丰富的吗啡样物质<sup>(2)</sup>。因此, 有必要探讨边缘系统结构在针刺镇痛中的作用。隔区是边缘系统的皮层下结构, 与中脑边缘区有密切的上、下行神经纤维联系, 成为边缘中脑反馈环路中的重要环节<sup>(3)</sup>。用荧光免疫组织化学方法尚发现外侧隔区有密集的脑啡肽能神经纤维<sup>(4)</sup>和细胞体<sup>(5)</sup>的分布。刺激猫隔区能抑制伤害性刺激引起的皮肤电反射; 损毁隔区电针

的抑制效应减弱甚至消失<sup>(6)</sup>。从而推想吗啡镇痛和针刺镇痛过程中隔区可能参与一定的作用。本工作采用微量注射方法对这一问题进行了探讨。

### 方 法

兔 43 只, 体重 1.6—2.5 kg, iv 戊巴比妥钠 30 mg/kg 麻醉, 经脑定位仪按 Sawyer 兔脑图谱, 在两侧隔区埋置不锈钢引导管, 用 502 粘合剂及牙托粉固定在头骨上。引导管外径 0.6 mm, 内径 0.3 mm, 内置不锈钢管芯, 管芯伸出引导管外 0.5 mm。注药时, 取出管芯, 将注射针管经引导管插入隔区内, 同时向两侧隔区内注入药液 2  $\mu\text{l}$ , 5—6 min 内注射完毕。

术后 5—6 d 开始实验观察, 致痛方法是通

过递增的电流将  $K^+$  透入耳尖部皮肤, 当电流增加达一定值时可引起头部或前肢的防御性运动反应, 以引起反应的最小电流量作为疼痛阈值, 以 mA 数表示, 每隔 3 min 测定 1 次。

电针时从兔一侧“合谷”、“外关”部位进针, 电针刺激由 G 6805 型脉冲刺激仪输出, 频率 3/s, 强度以引起足趾轻微抖动为度。

每兔实验观察 1—5 次, 实验完成后经引导管注入生物活性染料氨基黑 10 B 溶液 2  $\mu$ l 作染色, 24 h 后处死, 用生理盐水及 10% 甲醛溶液灌流脑, 继用 10% 甲醛溶液固定全脑, 一周后作脑连续切片, 鉴定注射部位。

## 结 果

### 隔区内注入吗啡类药物对痛阈的影响

1. 隔区内注入吗啡 9 兔两侧隔区各注射吗啡 10  $\mu$ g, 对痛阈无明显影响。注射 20  $\mu$ g 的 2 兔也不产生镇痛作用。注射 40  $\mu$ g 的 10 兔(图 1)中, 8 兔都产生不同程度的镇痛作用。图中在注射 9 min 时痛阈已有所升高, 21 min 后升高显著, 维持在 2 h 以上; 以注射吗啡后各次痛阈分别与注射前基础痛阈的均值作对比, 结果在 21 min 后各次痛阈均升高( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。注射后 21—60 min 内痛阈提高  $65 \pm (SD) 12\%$ 。对照组的 10 兔, 在两侧隔区内各注射等量生理盐水, 注射后 90 min 内痛阈均较稳定(图 1), 与注射前比较  $P > 0.05$ 。

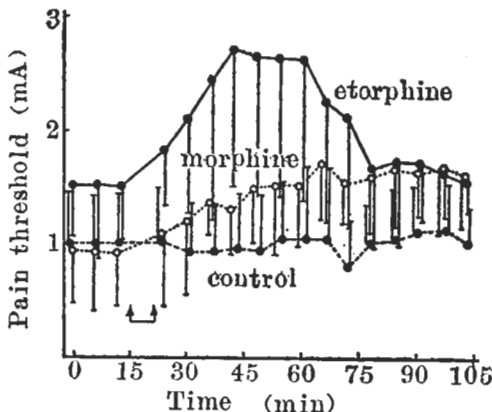


Fig 1. Effect of morphine and etorphine microinjected into the septal area on pain threshold

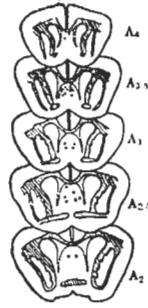


Fig 2. Sites of microinjections in septal area

2. 隔区注入埃托啡(etorphine) 10 兔两侧隔区内各注入埃托啡 4  $\mu$ g 结果 9 兔的痛阈均显著升高, 10 兔的结果见图 1。在 15—51 min 内各次痛阈均升高 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ) 在 21—60 min 内痛阈提高  $89 \pm 18\%$ 。4 兔注射埃托啡于皮层下的白质或尾核尾部对痛阈无明显的影响。

吗啡与埃托啡注射的部位 ( $A_{2-4}$ ,  $LR_{0.5-1.5}$ ,  $H_{1-4}$ )见图 2。

3. 纳络酮对埃托啡镇痛的影响 为分析隔区内注入埃托啡的镇痛是否为阿片类药物的特异作用, 在 9 兔中向两侧隔区各注射埃托啡 4  $\mu$ g, 30 min 后 iv 纳络酮 0.2 mg/kg, 结果见图 3。隔区注入埃托啡 30 min 内痛阈显著升高( $P < 0.01$ ), iv 纳络酮以后, 8 兔升高的痛阈都显著地下降。即埃托啡的镇痛作用被翻转, 其余 1 兔痛阈无明显变化。纳络酮的翻转作用在注射后 3 min 即出现; 以注射纳络酮后 30 min 内各次痛阈与注射前痛阈相比较,  $P < 0.02$  或  $P < 0.01$ 。对照组的 7 兔 iv 等量生理盐水, 注射后痛阈仍维持在较高水平(图 3)。

以上结果说明, 隔区内注入吗啡和埃托啡均可出现一定的镇痛作用; 埃托啡的镇痛作用又可被 iv 纳络酮所翻转, 提示隔区也是吗啡类药物镇痛的作用部位, 但不是最敏感的部位。

隔区内注入纳络酮对电针镇痛的影响 选择有针效的兔 15 只, 在电针 20 min 时, 向两

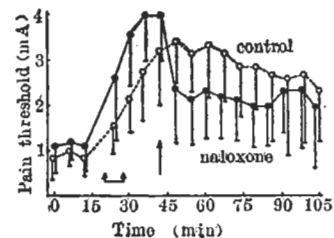


Fig 3. Effect of naloxone on analgesia produced by etorphine microinjected into the septal area

侧隔区各注入纳络酮 2  $\mu\text{g}$  继续电针及测定痛阈。结果在注入纳络酮后 3 min, 升高的痛阈即开始降低, 15 min 时最显著, 随后趋于恢复(图 4)。取电针过程中注射纳络酮前 3 次痛阈的均值与注射后 15 min 时痛阈比较,  $P < 0.01$ , 表示隔区内注入纳络酮能有效地部分阻断电针的镇痛作用。

兔的实验结果见表 1。电针前 3 次痛阈的均值作为对照值, 电针 13-19 min 3 次痛阈的均值作为注药前的痛阈, 注药后 12-18 min 3 次痛阈的均值作为注药后痛阈, 计算在注射纳络酮后 12-18 min 时对电针镇痛的翻转率。

$$\text{翻转率} = \frac{\text{注药前痛阈} - \text{注药后痛阈}}{\text{注药前痛阈} - \text{对照痛阈}} \times 100.$$

从表 1 可见, 15 兔注入纳络酮有 12 只电针的镇痛作用受到不同程度的翻转, 15 兔的翻转率为  $51 \pm 39\%$  说明纳络酮能部分翻转针效。注药前痛阈与注药后痛阈有显著相关 ( $r = 0.667$ ,  $P < 0.01$ )。单侧隔区内注入纳络酮, 亦可翻转电针镇痛效应, 但其作用不及两侧明显。

10 兔作对照实验, 在电针基础上两侧隔区各注入等量生理盐水(图 4), 痛阈与注射前对比, 无明显差异。

为了解隔区内注入纳络酮对痛阈的影响, 在 10 兔两侧隔区内各注入纳络酮 2  $\mu\text{g}$ , 45 min 内对痛阈无明显影响(图 4)。

## 讨 论

两侧隔区各注入吗啡 40  $\mu\text{g}$  或埃托啡 4  $\mu\text{g}$

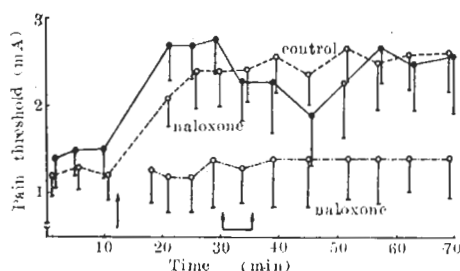


Fig 4. Effect of naloxone microinjected into the septal area on electroacupuncture analgesia  
↑ electroacupuncture

Table 1. Effect of naloxone microinjected into the septal area on electroacupuncture analgesia

Rabbit #	Pain threshold (mA)			% of reversal by naloxone
	Before acupuncture	Before injection	During acupuncture	
1	1.97	3.57	2.7	54.4
2	1.6	2.8	3.0	0
3	1.63	3.33	1.7	94.9
4	0.87	3.53	3.2	16.8
5	1.8	2.8	2.33	47
6	1.93	2.57	2.1	73.3
7	2.17	3.23	1.6	153.8
8	0.8	1.6	2.07	0
9	2.1	2.93	2.2	87.9
10	1.8	2.97	2.47	42.7
11	1.9	3.27	3.76	0
12	1.67	3.43	2.27	65.9
13	1.57	2.13	1.87	46.4
14	2.1	2.56	2.17	84.8
15	0.53	1.2	1.0	29.8
9*	0.97	3.3	2.27	44.2
13*	0.43	1.1	0.86	35.8
14*	0.6	2.6	1.97	31.5
$\bar{x} \pm \text{SD}$	$1.5 \pm 0.6$	$2.7 \pm 0.8$	$2.2 \pm 0.7$	$51 \pm 39$

\* unilateral microinjection

均可出现一定的镇痛作用, 但埃托啡 4  $\mu\text{g}$  注入皮层白质或尾核尾部并不出现镇痛。埃托啡的镇痛作用又可被纳络酮所阻断, 说明隔区也是吗啡镇痛的作用部位。曾有报道<sup>(7)</sup>猴和鼠隔区内注入吗啡并不出现镇痛。这与我们的结果不一致。分析其原因可能是所用动物、致痛方法和吗啡用量不同所致, 以及单侧或两侧注射也有一定关系。

临床观察吗啡的主要作用不是抑制痛觉, 而是减少对痛的情绪反应。边缘系统结构与情绪活动有关, 那么, 隔区内阿片受体的功能是否在于调节痛的情绪反应, 这是一个很有兴趣

的问题。

近年来,关于边缘系统结构在针刺镇痛中的作用,已受到较多关注。下丘脑<sup>(8)</sup>,和扣带回等结构都与针刺镇痛有关。本工作也表明,隔区内注入纳络酮可部分翻转针刺镇痛作用,说明隔区内阿片受体在实现针刺镇痛中起着一定的作用,隔区也参与针刺镇痛过程。

隔区通过前脑内侧束的传出纤维投射至下丘脑、伏隔核、视前区、中脑导水管周围灰质和兰斑等结构<sup>(9)</sup>。这些结构与针刺镇痛有关。导水管周围灰质又是脑内吗啡微量注射和脑内电刺激镇痛的最有效部位<sup>(10)</sup>。本工作结果,隔区内注入吗啡和埃托啡产生的镇痛作用,以及注入纳络酮对电针效应的翻转均较缓慢。因而推想,隔区可能是通过其下行纤维到达其他脑区特别是导水管周围灰质,而发挥镇痛效应。因此,隔区、下丘脑、导水管周围灰质等结构在镇痛中的作用及其相互联系,是针刺镇痛研究中值得加以探讨的课题。

*Acta Pharmacologica Sinica* 1982 Sep; 3 (3) : 150—154

## ANALGESIA BY INJECTION OF MORPHINE AND ANTAGONISM OF ELECTRO-ACUPUNCTURE ANALGESIA BY INJECTION OF NALOXONE INTO SEPTAL AREA OF RABBITS

MO Wan-ying, CHOU Yue-tang, WANG Gen-nian (*Research Department of Acupuncture Analgesia, Faculty of Basic Medical Sciences, Shanghai First Medical College, Shanghai 200032*)

**ABSTRACT** The present work was carried out to investigate the role of the septal area in morphine and acupuncture analgesia in rabbits. Electrophoresis of  $K^+$  into the skin of rabbit's ear serving as the noxious stimulus and the minimal electric current required to produce the defense motor response of the head and forelimbs were taken as pain threshold.

Twenty-one min after bilateral micro-injections of morphine ( $40 \mu\text{g}/2 \mu\text{l}$ ) through chronically implanted cannulae into the septal area, the pain threshold

- 参 考 文 献**
- 1 Mayer DJ, Price DD, Ruffin A. *Brain Res* 1977 Feb 4; 121 (2):368
  - 2 LaMotte CC, Snowman A, Pert CB, Snyder SH. *ibid* 1978 Oct 27; 155 (2):374
  - 3 Nauta WJH. *Brain* 1958 Mar; 81(3):319
  - 4 Simantov R, Kuhar MJ, Uhl GR, Snyder SH. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977 May; 74 (5):2167
  - 5 Wamsley JK, Young WS II, Kuhar MJ. *Brain Res* 1980 May 19; 190 (1):153
  - 6 上海第一医学院生理教研组. *新医药学杂志* 1975年4月; (4):29
  - 7 Yaksh TL, Rudy TA. *Pain* 1978 Apr; 4(4):299
  - 8 天津医学院针麻教研组. *天津医药* 1978年1月; 6(1):1
  - 9 Swanson LW, Cowan WM. Autoradiographic studies of the development and connections of the septal area in the rat. In: DeFrance JF, ed, *The septal nuclei*. 1st ed. New York, Plenum Press, 1976:37-64
  - 10 Lewis VA, Gebhart GF. *Brain Res* 1977 Mar 25; 124 (2):283

increased markedly and lasted more than 2 h. The rate of increase was  $65 \pm (\text{SD})12\%$  within 21-60 min and it revealed a significant difference as compared with the control values (10 rabbits). No noticeable change was found in the control experiments (10 rabbits).

Fifteen min after bilateral injections of etorphine ( $4 \mu\text{g}/2 \mu\text{l}$ ) into the septal area, the pain threshold increased strikingly in 15-51 min ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). The av rate of increases was  $89 \pm 18\%$ . Naloxone iv reversed the analgesia from

etorphine in 8 out of 9 rabbits, whereas normal saline had no effect on 7 rabbits. No definite effect could be found after microinjection of etorphine into the white matter of the cortex and the tail of caudate nucleus.

The analgesic effect of electro-acupuncture was reversed 3 min after bilateral injections of naloxone ( $2\ \mu\text{g}/2\ \mu\text{l}$ ) into the septal area in 12 out of 15 rabbits, with a maximal reversal at 15 min later ( $P < 0.01$ ). No significant change was found in

the control group of saline injections (10 rabbits).

The results suggest that the septal area is one of the sites for the action of morphine and the opiate receptors in that area are partially related to electro-acupuncture analgesia.

**KEY WORDS** septal area; morphine; etorphine; naloxone; electro-acupuncture analgesia