

4-氨基吡啶对东莨菪碱抑制兔中枢的拮抗作用

徐建华 周慧君 杨宝珠 (浙江医科大学药理学系, 杭州 310006)

提要 4-AP (0.75 mg/kg, iv)能使 icv 东莨菪碱 (6 mg/kg)引起家兔翻正反射消失的持续时间显著缩短; 4-AP (0.75-1.0 mg/kg, iv)也使 icv 东莨菪碱 (1.0-1.5 mg/kg)所致的高幅慢波转为低幅快波, 其作用比毒扁豆碱 (0.3 mg/kg, iv)持久。结果提示, 4-AP 在中枢部位也有类似它在外周神经系统的作用, 即能拮抗抗胆碱药对胆碱受体的阻断作用。

关键词 4-氨基吡啶; 东莨菪碱; 毒扁豆碱; 翻正反射; 皮层电图

4-氨基吡啶(4-AP)可以逆转筒箭毒碱等所引起的精经肌接头传递阻滞⁽¹⁾和六烃季铵等所引起的神经节传递阻滞⁽²⁾, 其作用机理可能是降低神经细胞膜对 K⁺ 的通透性, 延长神经

1982年11月15日收稿 1983年2月7日修回

兴奋时的动作电位时程,使神经末梢在冲动到达时能释出更多的乙酰胆碱(ACh)^(3,4)。近年来有关于4-AP能催醒氯胺酮-安定所致麻醉的报道⁽⁵⁾。4-AP在外周能拮抗某些抗胆碱药的作用,它是否也能在中枢对阻滞乙酰胆碱受体的药物产生拮抗作用?本文报道4-AP拮抗东莨菪碱的中枢抑制作用及对皮层电活动的影响,并与毒扁豆碱进行比较。

方法和结果

4-AP对家兔icv东莨菪碱后翻正反射消失持续时间的影响 家兔20只,体重 $2.2 \pm (SD)0.2$ kg,♀♂兼用,均分为A和B两组。仿文献⁽⁶⁾将东莨菪碱注入侧脑室,容量控制在0.3 ml以下。A组10兔icv氢溴酸东莨菪碱

6 mg/kg,1-2 min后兔四肢松软,翻正反射消失。B组10兔以同样方法给氢溴酸东莨菪碱,于翻正反射消失后2 min,iv 4-AP 0.75 mg/kg。记录各兔翻正反射消失与恢复的时间。翻正反射消失持续时间,A组为 $43 \pm (SD)6$ min,B组为 11 ± 3 min,与A组相比,缩短非常显著($p < 0.01$)。

4-AP与毒扁豆碱对家兔icv东莨菪碱后皮层电活动的影响 兔重 2.2 ± 0.2 kg,♀♂兼用。实验前于兔头两侧的额区、顶区及枕区埋藏3对电极。于手术当天在多道生理记录仪上观察皮层电图的变化。给药前兔皮层自发电活动以低幅快波为主,间有高幅慢波或梭形波,对声刺激有明显惊醒反应。icv氢溴酸东莨菪碱1.0-1.5 mg/kg后,经1-2 min出现高幅慢

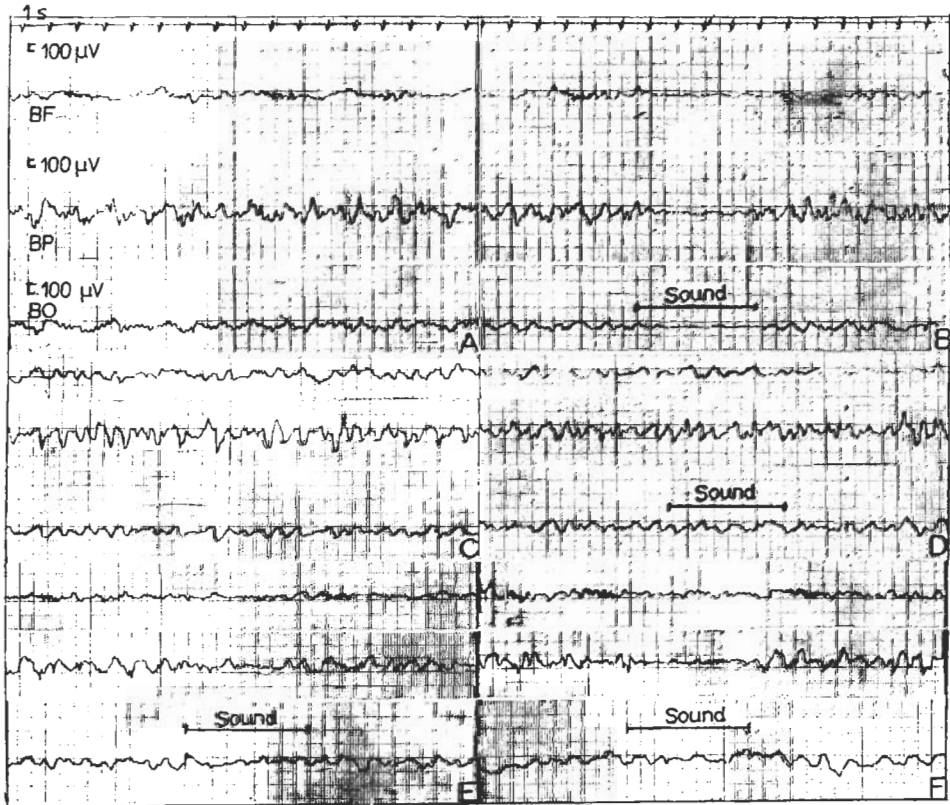


Fig 1. Influence of 4-AP on the electrocorticogram changes induced by icv scopolamine in rabbit. Electrodes over bilateral frontal (BF), parietal (BP) and occipital (BO) lobes. A. Control; B. Arousal response to acoustic stimulation; C. High-amplitude slow waves appeared 3 min after icv scopolamine 1.5 mg/kg; D. Arousal response disappeared 2 min after C; E. 2 min after D, iv 4-aminopyridine 0.75 mg/kg; 2 min later low-amplitude fast waves reappeared in frontal lobe; F. Arousal response was restored 3 min after E.

波, 在 10 min 左右作用最明显, 对声刺激的惊醒反应消失, 作用可维持 3 h 以上。兔 10 只, 在东莨菪碱的作用明显时, iv 4-AP 0.75-1.0 mg/kg, 各兔在 3-5 min 内重新出现低幅快波, 皮层电图逐渐恢复至接近于给东莨菪碱前的状态。其中 8 兔对声刺激又有惊醒反应, 2 兔对声刺激的惊醒反应不明显。在 4-AP 的作用下, 皮层电图恢复低幅快波后, 3 兔记录 2 h 以上, 其中 1 兔观察 5 h, 均没有再次转入高幅慢波状态。另兔 4 只, 先记录皮层电图和对声刺激的反应, 然后 icv 氢溴酸东莨菪碱 1.5 mg/kg, 当作用明显时 iv 水杨酸毒扁豆碱 0.3 mg/kg, 于 2-5 min 内出现低幅快波, 对声刺激有惊醒反应。然毒扁豆碱的作用并不持久, 于 10-15 min 后作用减弱, 逐渐恢复到用该药前的高幅慢波状态。

讨 论

兔 icv 东莨菪碱所致翻正反射消失与皮层电活动的改变, 是该药阻断了中枢神经系统中 M 胆碱受体的结果⁽⁷⁾。本文结果表明, 4-AP 能对抗东莨菪碱中枢抑制作用, 作用比毒扁豆碱⁽⁶⁾明显、持久。4-AP 无抗 ChE 作用⁽⁸⁾, 毒扁豆碱为抗胆碱酯酶 (ChE) 药, 故二者作用机理不同。

本文结果表明, 4-AP 正如它在外周神经

系统中的作用那样, 也能拮抗抗胆碱药对中枢胆碱能突触的阻断作用。4-AP 的这一作用, 对研究中枢胆碱能神经原的功能和一些药物的作用, 可能具有重要的理论意义与实践意义。临床上应用毒扁豆碱作为中药麻醉的催醒剂, 虽一般效果较好, 但有少数病人效果不佳, 并存在着作用时间短暂, 部分病人醒后还会复睡的优点⁽⁹⁾。而 4-AP 作用持久, 或能克服这一缺点。且国外已将 4-AP 用于氯胺酮-安定所致麻醉的催醒, 因而可考虑在中药复合麻醉时加以试用。关于 4-AP 中枢作用的机理是否与外周作用相同, 即增加 ACh 的释放量, 有待研究。

参 考 文 献

- 1 Пасков ДС, Стоянов НА, Мицов ВЗ. *Экспер Хир и Анест* 1973; 18: 48
- 2 Durant NN, Lee C, Katz RL. *Anesthesiology* 1980; 52: 381
- 3 Yeh JZ, Oxford GS, Wu CH, Narahashi T. *Biophys J* 1976; 16: 77
- 4 Lundh H. *Brain Res* 1978; 153: 307
- 5 Agoston S, Salt PJ, Erdmann W, Hilkmeyer T, Bencini A, Langrehr D. *Br J Anaesth* 1980; 52: 367
- 6 徐州医学院药理学教研组. *新医药学杂志* 1976; (1): 27
- 7 卞春甫、王建华. *生理科学进展* 1981; 12: 139
- 8 Thesleff, S. *Neuroscience* 1980; 5: 1413
- 9 钟 协. *新医药学杂志* 1976; (1): 23

Acta Pharmacologica Sinica 1984 Mar; 5 (1): 8-11

ANTAGONISM OF 4-AMINOPYRIDINE ON THE CNS DEPRESSANT EFFECTS OF SCOPOLAMINE IN RABBITS

XU Jian-hua, ZHOU Hui-jun, YANG Bao-zhu

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang Medical University, Hangzhou 310006)

ABSTRACT Injection of scopolamine 6 mg/kg into the lateral ventricle of brain in rabbits inhibited the righting reflex, the time of recovery to righting being $43 \pm (SD) 6$ min; when the icv injection of scopolamine was followed by iv 4-aminopyridine (4-AP) 0.75 mg/kg,

the recovery time was only 11 ± 3 min ($p < 0.01$).

Icv scopolamine 1.0-1.5 mg/kg to conscious rabbits provoked high-amplitude slow waves, depressed arousal response in electrocorticogram. Subsequent iv 4-AP 0.75-1.0 mg/kg

converted the high-amplitude slow waves to low-amplitude fast waves and in most cases also restored the arousal response.

It appears that 4-AP can antagonize the blocking effect of anticholinergic agents on certain ACh receptors in the CNS just as it

does in peripheral nervous system.

KEY WORDS 4-aminopyridine; scopolamine; physostigmine; righting reflex; electroencephalography

* * * * *