

## 家兔缰核伏核杏仁核内注射吗啡的镇痛作用

周仲福 宣雨霆 韩济生 (北京医学院生理教研室, 北京 100083)\*

**提要** 用辐射热-甩头法测痛, 通过脑内埋植套管将盐酸吗啡注入家兔缰核(单侧, 10  $\mu\text{g}$ )、杏仁核(单侧, 20  $\mu\text{g}$ )和伏核(双侧, 每侧 10  $\mu\text{g}$ ), 均可引起明显的镇痛效应。10 min 后痛阈即升高, 20-30 min 达顶点, 痛阈平均升高 70-90%, 50 min 尚未完全恢复。将同量吗啡注入上述核团邻近的脑区, 痛阈未见明显升高。表明缰核、伏核和杏仁在吗啡镇痛中可能起重要作用。

**关键词** 吗啡; 纳络酮; 镇痛; 缰核; 伏核; 杏仁核

邹冈和张昌绍发现家兔中央导水管和Ⅲ脑室周围的灰质是吗啡发挥镇痛作用的重要部

位<sup>(1)</sup>。他们的开创性工作得到其后很多作者的支持。进一步的工作发现吗啡镇痛的作用部位远较此为广泛<sup>(2)</sup>。鉴于缰核、伏核、杏仁核中含有密集的阿片受体, 我们曾将阿片受体拮抗剂纳洛酮分别注入上述核团, 发现可明显减弱吗啡的镇痛作用<sup>(3)</sup>。本工作将阿片受体激动剂盐酸吗啡注入上述各核团, 观察其对家兔痛阈的影响。

### 方 法

**脑内套管的埋植** 取体重  $2.3 \pm (\text{SD}) 0.1 \text{ kg}$   $\delta$  家兔, 在戊巴比妥钠麻醉下, 按 Sawyer 等的兔脑图谱向脑内埋植外径 0.7 mm

1983年4月25日收稿 1983年10月19日修回

\* 王敬玲参加技术工作

不锈钢套管,定位座标为: 缰核 P 5.0, LR 1.5, H(自颅骨面向下)18.0 mm; 伏核 A 6.0, LR 1.2, H 8.0-9.0 mm; 杏仁核 P 2.0, LR 6.5, H 15.0 mm. 手术后向套管内插入与之等长的管芯加以封闭, 全部实验在手术后 5 周内结束。

**脑内注射** 向套管内插入外径 0.35 mm 的不锈钢注射管, 伸出套管下端 2.0 mm. 用恒速注射器(Palmer)向一侧缰核、杏仁核或双侧伏核注射用生理盐水配制的盐酸吗啡(沈阳制药厂), 每侧 1-2  $\mu$ l, 内含 10 或 20  $\mu$ g 盐酸吗啡, 对照组注射等容量生理盐水(NS), 均在 8 min 内注毕。

**测痛方法**<sup>(4)</sup> 用辐射热—甩头法测痛, 即用强光照射兔嘴侧部皮肤, 以甩头躲避的潜伏期作为伤害性反应阈(痛阈)。每 5 min 测定一次, 取 3 次的均值为基础痛阈(100%)。脑内注射开始后每隔 10 min 测痛一次, 共测 5 次。所测数值分别与基础痛阈相比较, 用变化%表示之。

**注射部位的确定** 实验结束后, 向各套管插入与注射管等长的管芯。将兔头浸泡于 10% 的甲醛溶液中固定。一周后取脑作 200  $\mu$ m 冰冻切片。根据注射管端的位置分成实验组(注射管端在核内)和对照组(注射管端在核团外), 以 t 检验法比较两组数据差异的显著性。

## 结 果

**单侧缰核内微量注射吗啡** 28 只埋植缰核套管的兔, 在不同的实验日分别向同一部位注射吗啡 10  $\mu$ g/1  $\mu$ l 或 NS 1  $\mu$ l, 作测痛实验。实验毕, 脑定位检查结果表明, 有 11 只兔注射管端在缰核内, 17 只兔管端在缰核附近结构中。实验组在吗啡注入后 10 min 时痛阈已显著升高(73 $\pm$ 59%), 持续 50 min 尚未恢复正常。对照组的痛阈基本没有改变, 平均痛阈在 0 $\pm$ 12-6 $\pm$ 20% 的范围内波动, 与缰核内注射 NS(n=11)的结果相似(图 1 A)。

**伏核内注射吗啡** 双侧伏核区埋植套管的兔 18 只, 半数注射吗啡(每侧 10  $\mu$ g/1  $\mu$ l), 半数注射 NS(每侧 1  $\mu$ l), 作镇痛实验。一周后两组互换, 重复上述实验。定位检查结果: 11 只兔吗啡注入双侧伏核内, 7 只兔吗啡注入伏核周围结构中。测痛实验结果表明, NS 注入双侧伏核对痛阈无明显影响。吗啡注入双侧伏核 10 min 时已产生显著的镇痛效果(59 $\pm$ 43%), 同 NS 对照组相比差异显著( $p < 0.001$ ), 30 min 达最高点(89 $\pm$ 36%), 50 min 痛阈仍维持在高水平(74 $\pm$ 40%)。将吗啡注入伏核邻近区域, 30 min 时痛阈稍有升高(16 $\pm$ 17%), 但与伏核内注射生理盐水组相比, 差异未达显著水平(图 1 B)。

**杏仁核内注射吗啡** 27 只具有杏仁核区套管的兔, 14 只单侧注射吗啡 20  $\mu$ g/2  $\mu$ l, 13 只注射 NS 2  $\mu$ l, 作测痛实验。一周后两组互换

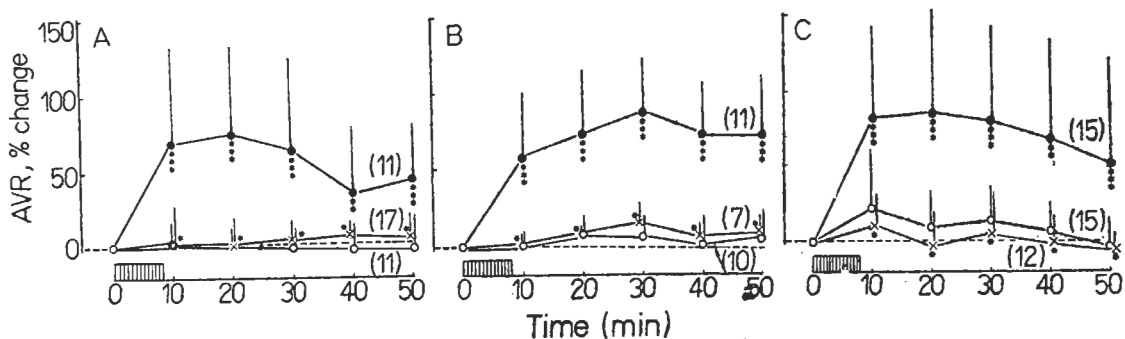


Fig 1. Analgesic effect of morphine injected into habenula (A), nucleus accumbens (B) and amygdala (C). ARL: avoidance response latency, morphine (●) injected into the nucleus, morphine (⊙) injected into the vicinity of the nucleus (control morphine), and saline (○) injected into the nucleus. Number of rabbits in parenthesis.  $\bar{x} \pm SD$ , \* $p > 0.05$ , \*\* $p < 0.05$ , \*\*\* $p < 0.01$  as compared to saline.

重复上述实验。定位检查结果: 15 只兔注入杏仁核, 12 只注入杏仁核周围结构。吗啡注入杏仁核 10 min 痛阈升高  $80 \pm 62\%$ , 持续 50 min 尚未恢复。吗啡注入杏仁核外, 50 min 内痛阈在  $-6 \pm 11\% - 10 \pm 21\%$  的范围内波动, 无明显镇痛效果。杏仁核内注射 NS, 在注入后 10 min 痛阈略有升高 ( $22 \pm 39\%$ ), 其后即恢复正常水平(图 1 C)。

## 讨 论

虽然阿片受体在脑内分布甚广, 但并非所有阿片受体均与镇痛有关, 因此有必要通过实验确定吗啡的中枢镇痛部位。Yaksh 及其同工曾用猴和大鼠<sup>(2)</sup>作系统观察, 认为脑内注射吗啡引起镇痛最有效的区域位于中枢神经系统中线附近的结构, 这是与邹冈、张昌绍的早期观察<sup>(1)</sup>相一致的。但远离中线的某些神经结构是否也可能参与吗啡镇痛? 给大鼠一侧杏仁核注射  $5 \mu\text{g}$  吗啡不产生镇痛<sup>(2)</sup>。将剂量增加到  $10 \mu\text{g}$  也不镇痛<sup>(6)</sup>。只有当双侧注射总量达 20 或  $40 \mu\text{g}$  时才产生显著镇痛作用<sup>(8)</sup>。本工作给家兔单侧注射  $20 \mu\text{g}$  即观察到明显的镇痛效果, 似说明家兔杏仁核对吗啡的敏感性较大鼠为高。前曾报道, 向家兔杏仁核内注射纳洛酮可对抗 iv 吗啡或电针刺激引起的镇痛<sup>(3)</sup>, 提示外源性注射的吗啡或内源性释放的内啡素 (endogenous morphine-like substances) 均可作用于杏仁核引起镇痛效应。

伏核是边缘系统的另一重要结构。大鼠伏核内注射  $0.65 \mu\text{g}$  吗啡即可抑制冰水刺激引起的湿狗样反应<sup>(7)</sup>。但引起镇痛则需较大剂量: 单侧伏核内注射  $10 \mu\text{g}$  吗啡不引起镇痛<sup>(5)</sup>; 双侧注射  $22.5 \mu\text{g}$  即出现明显的镇痛效应<sup>(8)</sup>。本工作的初步试验中曾在单侧伏核注射  $10 \mu\text{g}$  吗啡, 镇痛效果不明显, 改用双侧伏核内注射吗啡总量  $20 \mu\text{g}$  获得了显著的镇痛效果。这与上述大鼠实验以及我们以往关于家兔双侧伏核内注射纳洛酮对抗吗啡镇痛<sup>(3)</sup>的结果相一致。形态学证据表明, 伏核内有大量脑啡肽和  $\beta$ -内啡

肽免疫活性物质存在<sup>(9,10)</sup>, 电针使伏核-隔区内啡素含量升高<sup>(11)</sup>, 伏核内注射纳洛酮可对抗电针镇痛<sup>(3,12)</sup>。这说明在生理情况下, 伏核中释放的内啡素是引起镇痛的一个重要因素。

从伏核、隔区、杏仁核等边缘系统结构有大量纤维到达缰核<sup>(13)</sup>, 缰核的传出纤维则可达脚间核和导水管周围灰质等部位<sup>(14)</sup>。因此缰核被认为是边缘系统与脑干之间神经联系的一个重要驿站。刺激缰核使痛阈降低, 损毁缰核使痛阈升高<sup>(15)</sup>。我们的结果表明, 家兔缰核内注射吗啡引起镇痛, 缰核内注射纳洛酮则削弱吗啡镇痛和电针镇痛<sup>(3)</sup>。把这些资料综合起来可以推测, 来自边缘系统或其它脑区的纤维在缰核内释放内啡素, 后者对缰核起抑制作用, 从而发挥镇痛效应。

## 参 考 文 献

- 1 邹 冈、张昌绍. 生理学报 1962; 25: 119
- 2 Yaksh TL, Yeung JC, Rudy RA. *Brain Res* 1976; 114: 83
- 3 周仲福、杜敏逸、乌文英、蒋 莹、韩济生. 中国科学 1981; (4): 503
- 4 Han JS, Zhou ZF, Xuan YT. *Pain* 1983; 15: 83
- 5 Van der Kooy D, Mucha RF, Oshaughnessy M, Bucenick SP. *Brain Res* 1982; 243: 107
- 6 Rodgers RJ. *Pharmacol Biochem Behav* 1977; 6: 385
- 7 Wei E, Sigel S, Way EL. *J Pharmacol Exp Ther* 1978; 193: 56
- 8 Dill RE, Costa E. *Neuropharmacology* 1977; 16: 323
- 9 Wamsley JK, Young WS III, Kuhar MJ. *Brain Res* 1980; 190: 153
- 10 Bloom F, Battenberg E, Rossier J, Ling N, Guillemin R. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978; 75: 1591
- 11 张万琴、梁熙南、汤 健、韩济生. 针刺麻醉 1979; (3): 72
- 12 范少光、陈晓霖、汤 健、韩济生. 北京医学院学报 1979; (1): 1
- 13 Wang RY, Aghajanian GK. *Science* 1977; 197: 89
- 14 吕证宝、倪 力、安 林、周仲福、刘鼎新、马守武. 解剖学报 1983; 14: 47
- 15 王 绍、李淑捷、张玉生、谢 林、陈寅生. 白求恩医科大学报 1980; 6: 1

重复上述实验。定位检查结果: 15 只兔注入杏仁核, 12 只注入杏仁核周围结构。吗啡注入杏仁核 10 min 痛阈升高  $80 \pm 62\%$ , 持续 50 min 尚未恢复。吗啡注入杏仁核外, 50 min 内痛阈在  $-6 \pm 11\% - 10 \pm 21\%$  的范围内波动, 无明显镇痛效果。杏仁核内注射 NS, 在注入后 10 min 痛阈略有升高 ( $22 \pm 39\%$ ), 其后即恢复正常水平(图 1 C)。

## 讨 论

虽然阿片受体在脑内分布甚广, 但并非所有阿片受体均与镇痛有关, 因此有必要通过实验确定吗啡的中枢镇痛部位。Yaksh 及其同工曾用猴和大鼠<sup>(2)</sup>作系统观察, 认为脑内注射吗啡引起镇痛最有效的区域位于中枢神经系统中线附近的结构, 这是与邹冈、张昌绍的早期观察<sup>(1)</sup>相一致的。但远离中线的某些神经结构是否也可能参与吗啡镇痛? 给大鼠一侧杏仁核注射  $5 \mu\text{g}$  吗啡不产生镇痛<sup>(2)</sup>。将剂量增加到  $10 \mu\text{g}$  也不镇痛<sup>(5)</sup>。只有当双侧注射总量达 20 或  $40 \mu\text{g}$  时才产生显著镇痛作用<sup>(6)</sup>。本工作给家兔单侧注射  $20 \mu\text{g}$  即观察到明显的镇痛效果, 似说明家兔杏仁核对吗啡的敏感性较大鼠为高。前曾报道, 向家兔杏仁核内注射纳洛酮可对抗 iv 吗啡或电针刺激引起的镇痛<sup>(3)</sup>, 提示外源性注射的吗啡或内源性释放的内啡素 (endogenous morphine-like substances) 均可作用于杏仁核引起镇痛效应。

伏核是边缘系统的另一重要结构。大鼠伏核内注射  $0.65 \mu\text{g}$  吗啡即可抑制冰水刺激引起的湿狗样反应<sup>(7)</sup>。但引起镇痛则需较大剂量: 单侧伏核内注射  $10 \mu\text{g}$  吗啡不引起镇痛<sup>(5)</sup>; 双侧注射  $22.5 \mu\text{g}$  即出现明显的镇痛效应<sup>(6)</sup>。本工作的初步试验中曾在单侧伏核注射  $10 \mu\text{g}$  吗啡, 镇痛效果不明显, 改用双侧伏核内注射吗啡总量  $20 \mu\text{g}$  获得了显著的镇痛效果。这与上述大鼠实验以及我们以往关于家兔双侧伏核内注射纳洛酮对抗吗啡镇痛<sup>(3)</sup>的结果相一致。形态学证据表明, 伏核内有大量脑啡肽和  $\beta$ -内啡

肽免疫活性物质存在<sup>(9,10)</sup>, 电针使伏核-隔区内啡素含量升高<sup>(11)</sup>, 伏核内注射纳洛酮可对抗电针镇痛<sup>(3,12)</sup>。这说明在生理情况下, 伏核中释放的内啡素是引起镇痛的一个重要因素。

从伏核、隔区、杏仁核等边缘系统结构有大量纤维到达缰核<sup>(13)</sup>, 缰核的传出纤维则可达脚间核和导水管周围灰质等部位<sup>(14)</sup>。因此缰核被认为是边缘系统与脑干之间神经联系的一个重要驿站。刺激缰核使痛阈降低, 损毁缰核使痛阈升高<sup>(15)</sup>。我们的结果表明, 家兔缰核内注射吗啡引起镇痛, 缰核内注射纳洛酮则削弱吗啡镇痛和电针镇痛<sup>(3)</sup>。把这些资料综合起来可以推测, 来自边缘系统或其它脑区的纤维在缰核内释放内啡素, 后者对缰核起抑制作用, 从而发挥镇痛效应。

## 参 考 文 献

- 1 邹冈、张昌绍. 生理学报 1962; 25: 119
- 2 Yaksh TL, Yeung JC, Rudy RA. *Brain Res* 1976; 114: 83
- 3 周仲福、杜敏逸、乌文英、蒋莹、韩济生. 中国科学 1981; (4): 503
- 4 Han JS, Zhou ZF, Xuan YT. *Pain* 1983; 15: 83
- 5 Van der Kooy D, Mucha RF, Oshaughnessy M, Bucenick SP. *Brain Res* 1982; 243: 107
- 6 Rodgers RJ. *Pharmacol Biochem Behav* 1977; 6: 385
- 7 Wei E, Sigel S, Way EL. *J Pharmacol Exp Ther* 1978; 193: 56
- 8 Dill RE, Costa E. *Neuropharmacology* 1977; 16: 323
- 9 Wamsley JK, Young WS III, Kuhar MJ. *Brain Res* 1980; 190: 153
- 10 Bloom F, Battenberg E, Rossier J, Ling N, Guillemin R. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978; 75: 1591
- 11 张万琴、梁熙南、汤健、韩济生. 针刺麻醉 1979; (3): 72
- 12 范少光、陈晓黎、汤健、韩济生. 北京医学院学报 1979; (1): 1
- 13 Wang RY, Aghajanian GK. *Science* 1977; 197: 89
- 14 吕证宝、倪力、安林、周仲福、刘鼎新、马守武. 解剖学报 1983; 14: 47
- 15 王绍、李淑捷、张玉生、谢林、陈寅生. 白求恩医科大学报 1980; 6: 1

## ANALGESIC EFFECT OF MORPHINE INJECTED INTO HABENULA, NUCLEUS ACCUMBENS OR AMYGDALA OF RABBITS

ZHOU Zhong-fu, XUAN Yu-ting, HAN Ji-sheng

(Dept Physiology, Beijing Medical College, Beijing 100083)

**ABSTRACT** Previously we reported that the analgesic effect elicited by iv morphine was partially antagonized by microinjection of naloxone into nucleus accumbens, habenula or amygdala of rabbits. In the present study morphine was injected into these nuclei to evaluate its effect on pain threshold as measured by radiant heat-head jerk test.

Unilateral injection of 10  $\mu$ g morphine into habenula, 20  $\mu$ g into amygdala or bilateral injections (5  $\mu$ g  $\times$  2) into nuclei accumbens resulted in an increase of pain threshold which was evidenced within 10 min, reaching the maximal level in 20-30 min (by 70-90%), and did not

return to normal level within 50 min. No significant changes in pain threshold were noticed when morphine was injected to the vicinity of the above-mentioned nuclei, or when saline (1-2  $\mu$ l) was injected into the nucleus.

The results suggest that nucleus accumbens, habenula and amygdala each may play an important role in mediating morphine analgesia.

**KEY WORDS** morphine; naloxone; analgesia; habenula; nucleus accumbens; amygdaloid body.