

索曼对猫延脑心血管中枢的作用与胆碱受体的关系

解夏平 刘传绩 (军事医学科学院药理毒理研究所, 北京 100800)

提要 椎动脉注射(ia)槟榔碱(5 μg), 烟碱(7.5 μg)或索曼(2 μg)都可使猫内脏大神经交感传出放电减少, 动脉血压下降。烟碱和索曼还可引起心率明显减慢, 这一效应在切断两侧迷走神经后消失。预先 ia 二苯羟乙酸奎宁酯(QNB)(20 μg)阻断M受体后, 索曼就单独表现出N样作用; 而 ia 美加明(mecamylamine)(150 μg)阻断N受体后, 索曼就只表现出M样作用。

关键词 血压; 心率; 延脑; 胆碱受体; 胆碱酯酶抑制剂; 有机磷化合物; 拟副交感神经药; 索曼

M胆碱受体激动剂槟榔碱由椎动脉注射(ia)可使猫出现血压下降⁽¹⁾。N激动剂烟碱 ia 后除引起血压下降外还可引起心率减慢, 切断两侧颈迷走神经只能防止心率减慢而血压仍然下降⁽²⁾。可见猫延脑心血管中枢可能存在M和N两种胆碱受体。设想胆碱酯酶抑制剂使ACh积聚在延脑中枢, 期望出现M和N两种受体作用。但猫 ia 毒扁豆碱后只表现为M样作用⁽³⁾。究竟胆碱酯酶抑制剂能否通过内源性ACh表现出N样作用? 为此, 我们选用不可逆性胆碱酯酶抑制剂索曼, ia 后观察其对延脑心血管中

枢的作用与M、N受体的关系。

材料与方 法

猫♀♂兼用, 体重 $2.9 \pm \text{SD } 0.6 \text{ kg}$, ip 乌拉坦 $1.2-1.4 \text{ g/kg}$ 麻醉。气管插管后人工呼吸。由椎动脉⁽⁴⁾给药。用RM 150八导生理记录仪记录股动脉血压和心率。心率计由瞬时血压信号触发。

记录内脏大神经传出放电时, 需iv三碘季铵酚(gallamine triethiodide) 10 mg/kg, 松弛骨骼肌。将猫置于左侧卧位, 在腹膜后找到右侧内脏大神经, 在解剖显微镜下将神经与周围结缔组织分离。沿该神经向下找到腹腔神经节, 近节处剪断神经, 将切断的节前神经剥开神经膜, 用37℃液态石蜡覆盖神经。神经电位由铂丝电极双极引导, 在VC 9型示波器上连续摄影。为获得较大电位, 需在神经干上仔细挑出一小束神经纤维, 置于电极上。用TQ 19医用数据处理机序列密度功能联机处理, 算出一定振幅以上(由削波电平决定)的放电频率变化(%)。

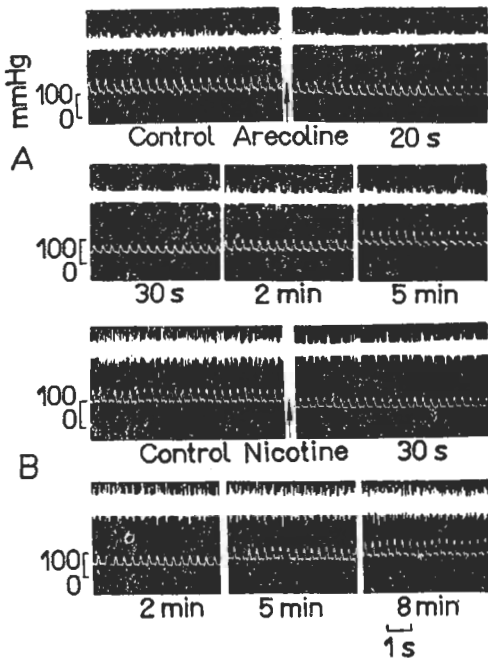


Fig 1. Splanchnic nerve activity (upper tracing) and arterial blood pressure (lower tracing) after injection of arecoline 5 µg or nicotine 7.5 µg into the right vertebral artery (the left artery was occluded). Cat 2.9 kg and 2.6 kg were anesthetized with ip urethane.

结 果

椎动脉分别注射 M 和 N 胆碱受体激动剂及其拮抗剂的作用

1. M 激动剂及拮抗剂的作用 ia 槟榔碱 5 µg (n=4) 后, 内脏大神经交感传出自发放电迅速减少, 数 s 后血压也开始下降(图 1)。给药后 30 s, 放电和血压分别下降 $31 \pm 11\%$ 和 $26 \pm 5\%$, 一般 10 min 内交感放电和血压都恢复正常。ia 槟榔碱对心率无明显影响。

ia 另一 M 激动剂氧化震颤素 10 µg (n=7) 后, 降压作用较持久, 同时心率有一定程度下降。但如预先切断两侧颈迷走神经 (n=6), 再 ia 氧化震颤素, 心率仍有下降, 无显著差别 ($p > 0.05$)。预先 ia M 拮抗剂二苯羟乙酸奎宁酯 (quinclidinyl benzilate, QNB) 20 µg (n=3) 可完全对抗槟榔碱的上述作用。由此看来, M 激动剂能抑制延脑交感心血管中枢, 使交感传

出放电减少, 血管张力下降, 血压降低。也可能减少支配心脏的交感传出冲动, 使心率减慢。M 激动剂对心迷走中枢没有明显作用。

2. N 激动剂及拮抗剂的作用 ia N 激动剂烟碱 7.5 µg 后 (n=4), 内脏大神经交感传出放电也迅速减少, 数 s 后血压也开始下降。给药后 1 min, 放电和血压分别下降 $53 \pm 17\%$ 和 $37 \pm 4\%$, 一般 10 min 后逐渐恢复到给药以前水平(图 1)。

以上在记录内脏大神经放电时使用了肌松剂 gallamine triethiodide, 此药对心脏 M 受体有特异阻断作用⁽⁵⁾, 故烟碱对心率的影响未表现出来。在不用肌松剂的条件下, ia 烟碱 7.5 µg 后 (n=7), 在血压下降的同时, 心率明显减慢。如果预先切断两侧颈迷走神经, 再从椎动脉注射同一剂量烟碱 (n=5), 这时血压仍下降, 但心率减慢已被阻断(图 2)。烟碱的上述作用可被同一途径注射 N 拮抗剂 mecamlamine 150 µg 完全阻断 (n=3)。由此看来 N 激动剂既可抑制延脑交感心血管中枢, 使交感传出放电减少, 血管张力下降, 血压下降, 又可兴奋延脑心迷走中枢, 通过心迷走神经使心率减慢。

索曼对延脑心血管中枢两类胆碱受体的作用

1. ia 索曼对内脏大神经放电、血压和心率的影响 ia 索曼 2 µg 后 (n=7), 内脏大神经

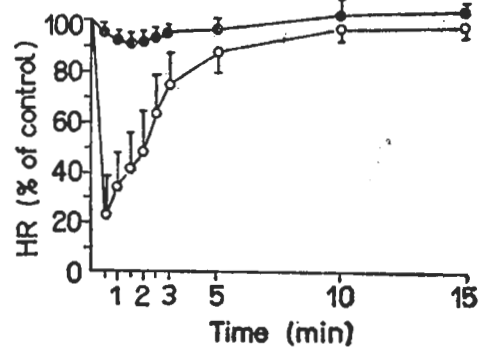


Fig 2. Effect of nicotine 7.5 µg on heart rate (HR) when injected via the right vertebral artery (the left artery was occluded) with (● n=5) or without (○ n=7) bilateral cervical vagotomy. The first 5 min: $p < 0.05$.

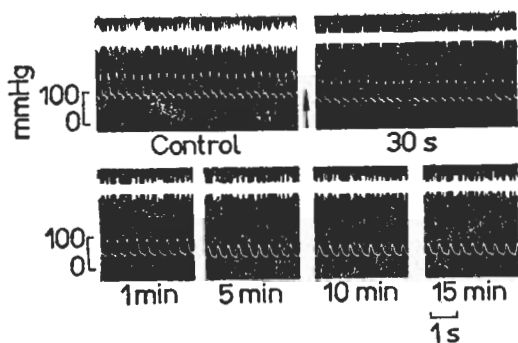


Fig 3. Splanchnic nerve activity (upper tracing) and arterial blood pressure (lower tracing) after injection of soman $2 \mu\text{g}$ into the right vertebral artery (the left artery was occluded). Cat 2.2 kg anesthetized with ip urethane.

交感传出放电迅速明显减少, 动脉血压也随后明显下降, 并且都没有明显自动恢复趋势(图3)。给药后 5 min , 内脏大神经交感传出放电减少 $85 \pm 17\%$, 血压下降 $53 \pm 8\%$ 。未用肌松剂, ia 索曼 $2 \mu\text{g}$ ($n = 4$), 除引起血压下降外, 心率也明显减慢, 但很快出现明显自动恢复趋势, 而血压则长时间处于低水平。索曼 $2 \mu\text{g}$ iv, 未见血压和心率改变。切断两侧颈迷走神经也可以阻断 ia 索曼 $2 \mu\text{g}$ 引起的心率减慢, 但血压仍明显下降 ($n = 5$)。由此看来, 索曼对延脑心血管中枢的作用是前述槟榔碱和烟碱作用的总和。

2. M和N拮抗剂对抗索曼的作用

2.1. 预先 ia M 拮抗剂 QNB $20 \mu\text{g}$ ($n = 6$), 5 min 后 ia 索曼 $2 \mu\text{g}$, 血压和心率都明显下降, 降至最低点后血压和心率都逐渐回升, 与前述烟碱的作用特点相同。

2.2. 预先 ia N 拮抗剂 mecamlamine $150 \mu\text{g}$ ($n = 5$), 5 min 后 ia 索曼 $2 \mu\text{g}$, 可见血压明显下降, 无自动恢复趋势, 心率则无明显变化, 与前述槟榔碱作用特点相同。

2.3. 预先将 M 拮抗剂 QNB $20 \mu\text{g}$ 和 N 拮抗剂 mecamlamine $150 \mu\text{g}$ 合并 ia ($n = 5$), 5 min 后 ia 索曼 $2 \mu\text{g}$, 血压和心率都无明显变化, 索曼的 M 样和 N 样作用全被阻断。

2.4. ia 索曼 $2 \mu\text{g}$ ($n = 6$), 血压和心率明

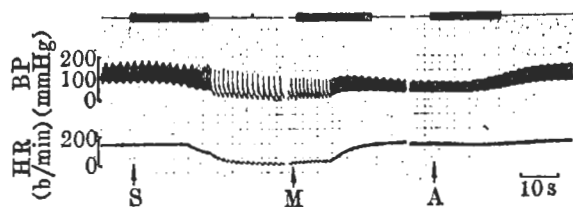


Fig 4. Blood pressure (BP) and heart rate (HR) lowered after soman $2 \mu\text{g}$ (S). Mecamlamine $150 \mu\text{g}$ (M) 1 min after soman restored only HR. Atropine $150 \mu\text{g}$ (A) 1 min after mecamlamine restored BP to normal level. The drugs were all given via the right vertebral artery (the left artery was occluded) of a 3.0 kg cat anesthetized with ip urethane.

显下降, 1 min 后 ia N 拮抗剂 mecamlamine $150 \mu\text{g}$, 心率很快恢复, 但血压不回升。当再 ia M 拮抗剂阿托品 $150 \mu\text{g}$ 后, 血压明显恢复(图4)。

上述结果表明索曼使延脑心血管中枢的 AChE 受到抑制, 积聚的 ACh 既有 M 样作用, 又有 N 样作用, 这两种作用又可被 M 和 N 拮抗剂所对抗。

讨 论

本文证实 Porsius 等人^(1,2)的实验结果, 并进一步观察到槟榔碱和烟碱椎动脉注射后内脏大神经交感节前传出放电明显减少。因此交感张力下降是血压下降的主要原因。以上结果表明延脑心血管中枢有 M 和 N 胆碱受体存在。其中交感心血管中枢有 M 和 N 两种受体, 而心迷走中枢只存在 N 受体。

像索曼这样对延脑心血管中枢的作用与 M 和 N 激动剂的作用完全吻合的现象, 文献中尚未见报道。文献中指出胆碱酯酶抑制剂经脑室, 椎动脉或局部注射给药对延脑心血管中枢的作用在不同种属动物不论引起血压升高或降低大都可被 M 拮抗剂完全对抗^(3,8-9), 没有看到内源性 ACh 对心血管中枢同时有 M 和 N 样作用。如毒扁豆碱经猫椎动脉注射虽然也出现血压降低和心率减慢(比烟碱和索曼减慢幅度小), 但无论预先切断迷走神经, 还是椎动脉注射 N 拮抗剂 mecamlamine 均不能对抗毒扁豆碱推动

脉注射引起的血压下降和心率减慢⁽³⁾。如果毒扁豆碱和索曼都是通过抑制 AChE, 使 ACh 积聚, 为什么毒扁豆碱不表现出 N 样作用, 不好解释。从大鼠延脑最后区局部注射毒扁豆碱引起心率减慢和血压下降, 这一效应可被同一部位注射 N 拮抗剂六烃季铵对抗⁽¹⁰⁾。提示位于延脑后部的副交感心迷走中枢和交感心血管中枢抑制区内很可能存在 N 胆碱受体。

参 考 文 献

- 1 Porsius AJ, Mutschler E, Van Zwieten PA. *Arzneim Forsch* 1978; 28 : 1373
- 2 Porsius AJ, Van Zwieten PA. *ibid* 1978; 28: 1628

- 3 Dewildt DJ, Porsius AJ. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1981; 253 : 22
- 4 马秀英、刘传绩. 生理科学进展 1983; 14 : 186
- 5 Bowman WC, Rand MJ. Striated muscle and neuromuscular transmission. In: Bowman WC, Rand MJ, eds. *Textbook of pharmacology* 2nd ed. Oxford: Blackwell, 1980 : 17. 1-56
- 6 Brezenoff HE. *Eur J Pharmacol* 1973; 23 : 290
- 7 Dhawan KN, Gupta GP, Dixit KS, Chandra Om. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1965; 155: 122
- 8 Feldberg W, Guertzenstein PG. *J Physiol (Lond)* 1976, 258 : 337
- 9 Sinha JN, Dhawan KN, Chandra Om, Gupta GP. *Can J Physiol Pharmacol* 1967; 45 : 503
- 10 Kubo T, Misu Y. *Neuropharmacology* 1981; 20: 1091

Acta Pharmacologica Sinica 1985 Jun; 6 (2) : 87-90

EFFECT OF SOMAN ON MEDULLARY CARDIOVASCULAR CENTER OF CAT AND ITS RELATION TO CHOLINERGIC RECEPTORS

XIE Xia-ping, LIU Chuan-gui

(*Inst Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100800*)

ABSTRACT Injection of M-cholinergic agonist arecoline 5 µg, N-cholinergic agonist nicotine 7.5 µg or cholinesterase inhibitor soman 2 µg into the vertebral artery of the urethane-anesthetized cat elicited a simultaneous decrease of sympathetic efferent discharges of splanchnic nerve and blood pressure. Nicotine and soman produced additional bradycardia which disappeared after bilateral cervical vagotomy. After blocking M-cholinergic receptors by pretreatment with M-cholinergic antagonist QNB 20 µg via vertebral artery, the effect of soman on medullary cardiovascular center showed a

N-like action characterized by marked hypotension and bradycardia with a marked tendency to spontaneous recovery in a few minutes; while after blocking N-cholinergic receptors by N-cholinergic antagonist mecamylamine 150 µg, the effect of soman showed a M-like action characterized by prolonged hypotension without bradycardia.

KEY WORDS blood pressure; heart rate; medulla oblongata; cholinergic receptors; cholinesterase inhibitors; organophosphorus compounds; parasympathomimetics; soman