

## 大鼠尾核头部注射吗啡对中缝大核神经元活动的影响

朱 兵 刘 乡 (中医研究院针灸研究所, 北京 100700)

**提要** 尾核头部前区微量注射吗啡(每侧  $10 \mu\text{g}/1 \mu\text{l}$ )能明显而持久地抑制中缝大核(NRM)神经元的伤害感受性反应, 但对其自发放电也有一定的抑制效应。尾核头部后区微量注射同剂量的吗啡对 NRM 神经元的伤害感受性反应则无明显影响。提示尾核头部前区与吗啡镇痛有关。

**关键词** 吗啡; 尾核头部; 中缝大核; 伤害感受性反应; 电生理

尾核可影响多种感觉机能, 刺激尾核头部能够获得显著的镇痛效果<sup>(1)</sup>。电解损毁尾核头部<sup>(2)</sup>, 或在尾核头部注射纳洛酮<sup>(3)</sup>则明显降低或取消电针镇痛效应。我们刺激尾核头部能激

活大多数 NRM 神经元的自发放电, 并抑制伤害感受性反应<sup>(4)</sup>; 电针“足三里”激活 NRM 神经元自发放电和抑制伤害感受性反应的效应在电解损毁尾核头部后明显减弱<sup>(5)</sup>。尾核头部含有密集的吗啡受体<sup>(6)</sup>和丰富的内源性吗啡样物质<sup>(7)</sup>。本文探讨尾核的镇痛机能是否与吗啡类药物作用有关, 以及尾核头部不同区域注射吗啡效应有何不同。

### 方 法

用♂大白鼠, 体重  $303 \pm (\text{SD}) 34 \text{ g}$ 。在氨基甲酸乙酯( $1.0 \text{ g/kg}$ , ip)麻醉下施行外科手术。将大鼠置于立体定位仪上, 前、后囟调节

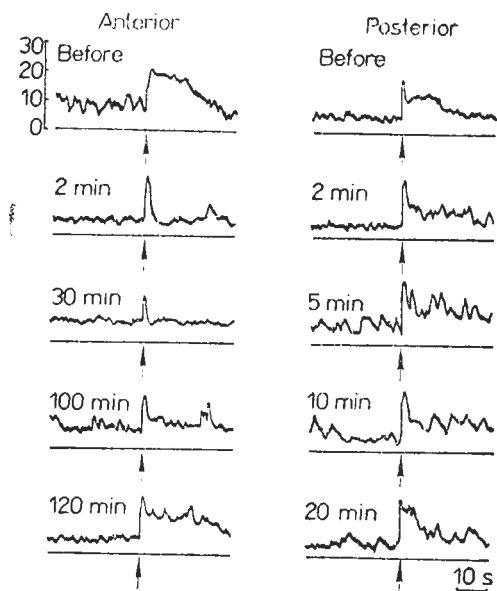


Fig 1. Effects of morphine ( $10 \mu\text{g}/1 \mu\text{l}$ ) injected into the head of caudatum on the activities of same neuron in NRM. Spontaneous discharges before, and nociceptive responses after, a noxious stimulation ( $\uparrow$ ). Nociceptive responses were inhibited for 100 min after morphine was injected into the anterior (left), but not the posterior (right) part.

在同一平面。脑定位参考图谱<sup>(8)</sup>并作修正，尾核头部前区座标为：前窗前 2.5-3.0 mm，傍开 2.5 mm，脑表面下 5.0-5.5 mm；尾核头部后区座标为：前窗前 0-0.5 mm，傍开 3.0 mm，脑表面下 4.5-5.0 mm。NRM 的座标为：后窗后 3.7-3.9 mm，正中，脑表面下 8.0-9.5 mm。微量注射用油压推进器驱动，速度为  $0.25 \mu\text{l}/\text{min}$ 。每侧尾核内注射吗啡  $10 \mu\text{g}/1 \mu\text{l}$ ，对照实验注射同容量的生理盐水。在大鼠尾巴尖端插入两枚不锈钢针并施加伤害性刺激：串方波，强度 20-30 V，波宽 0.5 ms，100 Hz，串长 100 ms。用玻璃微电极细胞外记录 NRM 神经元的单位放电，电极内充灌 2% potamine sky blue 的 0.5 M 醋酸钠溶液，电极电阻在 8-20 M $\Omega$  之间。在 PF 5-I 型微电极推进器操纵下将微电极插入 NRM 区，选择记录对伤害性刺激发生反应的神经元。细胞放电经 106-2 型复合跟随器输入 SRD-I 型双线示波器，经放大显示于荧

屏上；同时将信号分别输入监听器以及经频率积分仪再输入 NE-240 型 X-Y 记录仪，描记细胞放电的频率时间曲线。微量注射后每 5 min 记录一次 NRM 神经元的自发放电和伤害感受性反应，通常观察 30 min 或更长时间，以判断对细胞活动的影响和恢复过程。

实验结束后，经玻璃微电极通以 10-20  $\mu\text{A}$  的阴极电流 10-15 min，标记 NRM 记录电极尖端的位置，然后断头取脑，用 10% formalin 液固定，冰冻切成 50-75  $\mu\text{m}$  厚片；经 cresyl violet 染色，在显微镜下检查 NRM 的标记位置和注射针头插入尾核的痕迹位置。定位不准确的实验结果舍去。

## 结 果

在 30 只  $\sigma$  大鼠记录了 67 例对伤害性刺激发生增频反应的神经元。这类神经元自发放电一般较规律、频率为 0-19 ( $4.54 \pm 4.02$ ) Hz。实验分三组，一组为尾核头部前区微量注射吗啡，共 23 例；一组为尾核头部后区微量注射吗啡，共 21 例；另一组在尾核头部前区微量注射同容量的生理盐水，共 16 例，作为对照。

**尾核头部前区微量注射吗啡对 NRM 神经元活动的影响** 在 23 例 NRM 神经元观察了每侧尾核头部前区注射吗啡  $10 \mu\text{g}/1 \mu\text{l}$  对其自发放电和伤害感受性反应的影响。有 15 例神经元的自发放电受抑制(图 1)，4 例无明显变化，仅 4 例稍有激活效应，与注射同容量生理盐水的对照组相比，注射后的 2, 5, 15 和 20 min 自发放电受到抑制 ( $p < 0.05$ )。这 23 例神经元中有 20 例伤害感受性反应均发生明显的抑制(图 1)，2 例无明显影响，仅 1 例伤害感受性反应稍加大。与对照组相比，尾核头部前区微量注射吗啡后 2-30 min 伤害感受性反应抑制有非常显著差异 ( $p < 0.01$ )。这种抑制的后效应很长，有的可持续 90-120 min。以上结果表明，尾核头部前区注射吗啡对大多数 NRM 神经元的伤害感受性反应有明显而持久的抑制作用，但对其自发放电也有抑制效应。

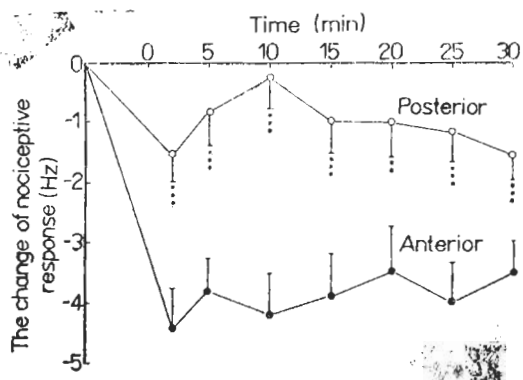


Fig 2. Effects of morphine injected into the anterior part ( $n=23$ ) and posterior part ( $n=21$ ) of the head of caudatum on the nociceptive response of neurons in NRM. \*\* $p<0.05$  \*\*\* $p<0.01$

**尾核头部后区微量注射吗啡对NRM神经元活动的影响** 在21例NRM神经元观察了每侧尾核头部后区注射吗啡  $10 \mu\text{g}/1 \mu\text{l}$  对其自发放电和伤害感受性反应的影响。结果看到10例神经元的自发放电受抑制, 6例无明显变化, 5例有激活效应。伤害感受性反应8例无明显影响(图1), 4例稍增加, 9例有所减弱。同时还观察到一些神经元在尾核头部后区注射吗啡后15 min左右抑制伤害感受性反应的效应有所增加。但与尾核头部前区注射吗啡产生的压抑伤害感受性反应的效应相比, 两组间在注射后的2-30 min都有非常显著差异(图2); 提示前后两区微量注射吗啡的镇痛效应是不同的。

## 讨 论

用免疫组织化学或放射自显影法所做的研究都发现尾核头部含有丰富的吗啡受体和脑啡肽样物质。在尾核头部前区微量注射吗啡的结果表明, 大多数NRM神经元伤害感受性反应发生明显而持久的抑制效应, 抑制的程度和时间都超过电刺激尾核头部<sup>(4)</sup>和电针“足三里”的效应<sup>(5)</sup>。电解损毁大鼠尾核头部能够取消ip吗啡( $0.5 \text{ mg/kg}$ )的镇痛效应<sup>(9)</sup>。这些结果提示尾核的镇痛效应与吗啡样物质作用有关。

可是在兔<sup>(10)</sup>和大鼠<sup>(11,12)</sup>的一些慢性实验

中都没有观察到微量注射吗啡到尾核头部能减弱动物多种指标的痛行为反应, 有的反而观察到痛反应过敏现象<sup>(11)</sup>。但他们注射位置都在尾核头部偏后区。尾核头部的脑啡肽和吗啡受体以尾核头部前区最为密集, 成片成簇状<sup>(6,7)</sup>。电刺激兔的尾核头部前区可升高痛阈或降低痛反应, 而刺激偏后位置则几乎无效<sup>(1)</sup>。损毁尾核头部前区可降低针刺镇痛效应, 而损毁后区则得出相反结果<sup>(2)</sup>。我们在尾核头部后区微量注射吗啡的结果表明大多数NRM神经元的伤害感受性反应无明显影响, 与前区注射吗啡组效应比较有非常显著差异。提示尾核头部前区与吗啡镇痛关系较为密切。我们还注意到, 在后区微量注射吗啡15 min后抑制伤害感受性反应的神经元例数或抑制强度开始有所增加, 这种现象可能是吗啡溶液扩散到前区引起的。

在尾核头部微量注射吗啡对NRM神经元的自发放电也有一些抑制效应, 这在尾核头部前区更加明显。一些研究者也认为吗啡类物质对NRM神经元的活动主要施加抑制性影响<sup>(13)</sup>。因此我们倾向认为尾核头部前区微量注射吗啡所产生的抑制伤害感受性反应的效应可能是通过中枢神经系统的多水平和多途径实现的, 除了NRM外, 还有可能通过其它神经通路发挥其镇痛效应。

**致谢** 张守信同志参与部分技术工作

## 参 考 文 献

- 1 张德星、顾锡根、单红英. 生理学报 1980; 32: 159
- 2 张德星、顾锡根、单红英. 同上 1978; 30: 21
- 3 何莲芳、杜莅娜、张学贵、施振忠、姜建伟. 上海第一医学院学报 1980; 7: 333
- 4 朱兵、刘乡. 生理学报 1984; 36: 157
- 5 朱兵、刘乡. 中国针灸 1984; 4: 21
- 6 Atweh SF, Kuhar MJ. *Brain Res* 1977; 134: 393
- 7 Elde R, Hokfelt T, Johansson O, Terenius L. *Neuroscience* 1976; 1: 349
- 8 Pellegrino LJ, Pellegrino AS, Cushman AJ. *A stereotaxic atlas of the rat brain*. 2nd ed. NY: Plenum Press, 1979: 48-64

- 9 罗昌平、佐藤三千雄、清水信介、武重千冬. 昭和医学杂志 1979; 39 : 559  
 10 邹冈、张昌绍. 生理学报 1962; 25 : 119

- 11 Jacquet YF. *Science* 1973; 182 : 490  
 12 Yaksh TL, Yeung TA. *Brain Res* 1976; 114 : 83  
 13 North RA. *Life Sci* 1979; 24 : 1527

*Acta Pharmacologica Sinica* 1984 Dec; 5 (4) : 228-231

## EFFECTS OF INJECTION OF MORPHINE INTO HEAD OF CAUDATE NUCLEUS ON ACTIVITIES OF NEURONS OF NUCLEUS RAPHE MAGNUS IN RATS

ZHU Bing, LIU Xiang

(*Inst Acupuncture and Moxibustion, Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100700*)

**ABSTRACT** After microinjections of morphine (10  $\mu\text{g}/1 \mu\text{l}$  on each side) into the anterior part of the head of nucleus caudatum, an obvious and prolonged inhibitory effect on nociceptive response of NRM neurons ( $n = 23$ ) was seen for 2-30 min. This effect of some neurons lasted 90-120 min. In addition, it inhibited the spontaneous firing of the majority of NRM neurons. When morphine was injected into the posterior part of the head of n. caudatum ( $n = 21$ ), the firing rate and nociceptive response of the majority of neurons were not much altered. In comparison with the rats injected morphine

into the anterior part, the difference was significant during 2-30 min. There was no marked difference as compared with the control group injected saline.

These results indicate that morphine can induce a pronounced inhibitory effect upon the nociceptive response of the majority of NRM neurons only when injected into the anterior part of the head of n. caudatum.

**KEY WORDS** morphine; caudate nucleus; raphe nuclei; nociceptive response; electrophysiology