脊髓内的α受体和强啡肽参与可乐宁的降压效应

谢翠微　韩济生　（北京医学院生理教研室，北京 100083）

提要　大鼠脊髓蛛网膜下腔注射(ith)可乐宁引起降压和心率减慢。此效应可被α阻断剂酚妥拉明、α_1阻断剂哌唑嗪或α_2阻断剂育亨宾(各30 μg, ith)部分对抗；也可被大剂量阿片拮抗剂纳洛酮(10 mg/kg, iv)或强啡肽抗血清(10 μl, ith)预处理所预防。结果表明，ith可乐宁的降压效应与脊髓内α_1、α_2受体的激活及强啡肽的释放有关。

关键词　可乐宁；　脊髓蛛网膜下腔注射；　降压作用；　α受体阻断剂；　纳洛酮；　强啡肽抗血清

可乐宁是临床常用的中枢性降压药，对于其降压机制已进行了大量研究。以往的工作主要是分析可乐宁对下丘脑、延髓等较高位中枢的作用机制[1]，近年来有实验表明，ith小剂量可乐宁也可引起明显的降压和减慢心率作用[2]。本工作分析了可乐宁的降压效应与脊髓内不同的α受体亚型的关系，并应用阿片受体阻断剂纳洛酮和具有高度特异性的强啡肽抗血清探讨了脊髓内强啡肽参与可乐宁降压效应的可能性。

材料与方法

健康大鼠，体重185±(SD)21 g，♀♂兼用。在戊巴比妥钠麻醉下切开寰枕后膜，将外径0.61 mm的PE-10聚乙烯管经小脑延髓池插入脊髓蛛网膜下腔，达胸髓下段水平[3,4]。固定瘘管后立即行气管插管及左侧颈总动脉插管术。经压力换能器、三用误差分选仪及自动平衡记录仪描记平均动脉压(简称血压)，用心电仪记录心率。

实验中所用的盐酸可乐宁(clonidine HCl)由北京制药厂生产，盐酸酚妥拉明(phentolamine HCl)、盐酸哌唑嗪(prazosin HCl)和盐酸育亨宾(yohimbine HCl)由美国芝加哥医学院Ehrenpreis教授提供，盐酸纳洛酮(naloxone HCl)为美国Endolaboratories产品。强啡肽(dynorphin 1-13)抗血清由美国斯坦福大学Goldstein教授提供，放射免疫工作浓度为1:260,000，与β-内啡肽、亮啡肽、α-新内啡肽等无交叉反应.对照血清取自未免疫健康家兔.凡注入脊髓蛛网膜下腔的药物均用人工脑脊液[4]稀释或配制为所需浓度，酸碱度在pH 7左右。每次经瘘管注入的药液体积均为10 μl，于40-60 s内缓慢注入，继以5 μl人工脑脊液冲洗瘘管。

Tab 1.　Effects of α-adrenoceptor antagonists on the depressor response of intrathecal (ith) clonidine 1μg in rats. Results are expressed as maximal changes of mean blood pressure ($\overline{BP}$) and heart rate (HR) from resting levels before clonidine injection($\bar{x}\pm SD$)

Pretreatment (ith, 30 min)	n	Maximal change $\overline{BP}$ (mm Hg)	Maximal change HR (beat/min)
CSF 10 μl	5	−52±12	−99±24
Phentolamine HCl 30 μg	6	−28±13**	−40±25***
Prazosin HCl 30 μg	6	−7±4***	−19±16***
Yohimbine HCl 30 μg	6	−25±7***	−46±46**

Compared with CSF group**$p<0.05$, ***$p<0.01$

结　果

α受体阻断剂对可乐宁降压效应的影响

4组大鼠，基础血压为109±12，111±10，106±7和114±9 mm Hg，心率为403±37，343±44，400±47和396±47次/min. 分别ith非选择性α受体阻断剂酚妥拉明、α_1受体阻断剂哌唑嗪或α_2受体阻断剂育亨宾各30 μg，或人工脑脊液(CSF)10 μl作为预处理。30 min后，4组动物的血压分别为108±15，86±15，98±15和103±9 mm Hg，心率为363±49，317±64，380±47和346±42次/min.除哌唑嗪组的血压有一定程度下降外，其余几组的血压、心率均与预处理前的相应值无显著差异。

1983年10月12日收稿　1983年11月21日修回

Tab 2. Effect of naloxone(NX) on the depressor response of intrathecal clonidine 1 μg in rats

Pretreatment (iv, 10 min)	n	Maximal change $\overline{BP}$ (mm Hg)	HR(beat/min)
CSF 0.2 ml	5	−64±14	−106±34
NX 0.5 mg/kg	6	−58±12*	−87±25*
NX 10 mg/kg	5	−39±13**	−39±36**

Compared with CSF group *p>0.05, **p<0.05

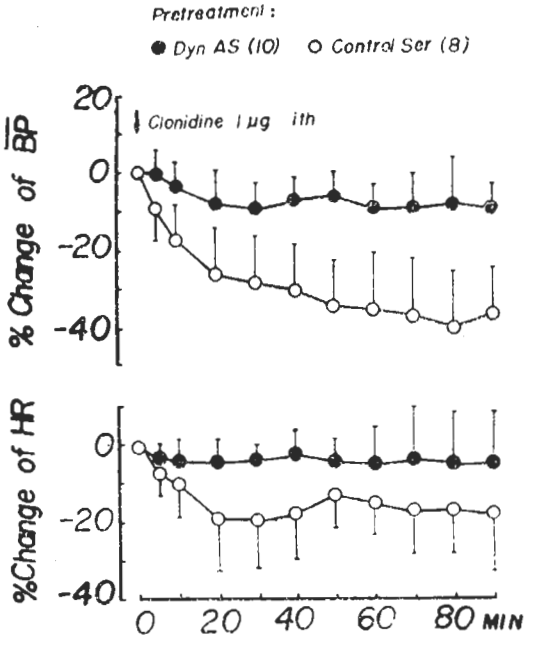

Fig 1. Effects of pretreatment of dynorphin antiserum (10 rats, ●) or control serum (8 rats, ○) on the depressor response of intrathecal clonidine(1 μg). ($\bar{x}$±SD)

这时各组均 ith 可乐宁 1 μg. CSF 预处理组在给予可乐宁后 5 min 即开始出现降压和减慢心率作用，此效应持续 90 min 以上，以注射后 20-60 min 作用最为明显，血压和心率的最大降低数值分别为 −52±12 mm Hg 和 −99±24 次/min. 而给予 α 阻断剂预处理的三组动物，可乐宁的降压作用明显减弱，90 min 内血压和心率的最大降低值显著低于 CSF 预处理组(表 1)。这一结果表明，阻断脊髓内 α_1 或 α_2 受体均可部分对抗蛛网膜下腔注射可乐宁的心血管抑制效应。

阿片受体阻断剂纳洛酮对可乐宁降压效应的影响 三组大鼠，基础血压分别为 117±18，116±17 和 123±9 mm Hg，基础心率为 336±65，363±47 和 396±38 次/min. 分别由颈静脉注入纳洛酮 10 mg/kg，0.5 mg/kg 或等体积生理盐水，10 min 后血压分别为 119±18，119±15 和 123±13 mm Hg，心率为 326±54，363±39 和 380±38 次/min，与注射前无显著差异。三组均 ith 可乐宁 1 μg，50 min 内各组血压、心率的最大降低值见表 2。

由表 2 可见，10 mg/kg 纳洛酮可部分对抗可乐宁的降压和减慢心率作用，0.5 mg/kg 纳洛酮则无效。

强啡肽抗血清对可乐宁降压效应的影响 两组大鼠，基础血压分别为 123±9 和 115±17 mm Hg，心率为 358±32 和 347±45 次/min。分别 ith 强啡肽抗血清 10 μl 或对照血清 10 μl 作为预处理，90 min 后两组动物的血压为 113±13 和 109±14 mm Hg，心率为 364±25 和 337±48 次/min，与预处理前无显著差异。ith 可乐宁 1 μg 后，对照血清预处理组出现明显的降压和减慢心率作用，90 min 内血压和心率的最大降低值分别为 −44±16 mm Hg 和 −64±47 beats/min；而强啡肽抗血清预处理组在 90 min 内始终未见明显的心血管抑制反应(图 1)。两组比较，在注射可乐宁后 5-90 min 内的血压变化百分数和 20-80 min 内的心率变化百分数均有显著差异，说明强啡肽抗血清脊髓内预处理可对抗可乐宁的降压效应。

讨　　论

应用选择性的 α 受体激动剂和阻断剂所进行的药理学研究已经证实，脑内注射可乐宁的降压效应主要通过脑内 α_2 受体实现[1,5]。但最近的一些资料表明，α_1 受体阻断剂哌唑嗪等也可阻断脑室注射可乐宁的降压作用[6]，提示脑内 α_1 受体也与可乐宁的降压作用有关. 本文应用脊髓蛛网膜下腔微量注射的方法，观察药物对脊髓神经元的直接作用[3,4]。结果表明，ith

酚妥拉明、哌唑嗪及育亨宾均可部分对抗 ith 可乐宁的心血管抑制效应，提示脊髓内存在与脑内类似的情况，即可乐宁的降压作用通过 α_1 和 α_2 两亚型受体共同完成。实验中观察到，ith 哌唑嗪本身可降低血压，这可能是该药"漏入"外周引起血管扩张所致[7]。但外周应用血管扩张剂 hydralazine 并不能对抗可乐宁的降压效应[8]表明哌唑嗪对可乐宁作用的对抗并非本身降低血压所致。

本文所报告的 ith 可乐宁后降压效应的时间过程，与 Connor 和 Finch 的报告[2]十分相似，其特点是发展缓慢而作用持久。这一现象似提示在可乐宁激动脊髓 α 受体与最终出现降压效应之间存在某些缓慢反应的中间环节。已知可乐宁具有一些与阿片类相似的中枢性药理作用，如镇静、镇痛、减慢心率、降低体温和减轻吗啡戒断症状等[8,9]，它在脊髓内的降压作用是否与中枢内源性阿片肽有关，是一个很有兴趣的问题。本工作观察到，大剂量纳洛酮可以阻断 ith 可乐宁的降压效应，提示其降压机制中可能有阿片肽成份作为中间环节参与。从所用纳洛酮剂量分析，0.5 mg/kg 无效，10 mg/kg 仅部分对抗可乐宁的作用，表明上述阿片肽成份所作用的阿片受体可能是对纳洛酮敏感性较差的亚型。已知 κ 型阿片受体不易被纳洛酮阻断，从而提示 κ 受体及其内源性配基强啡肽[10]参与可乐宁降压效应的可能性。

近年来发现，脊髓内含有大量 κ 受体[11]和高浓度的强啡肽，后者可能存在于一些短轴突的中间神经元内[12]。Goldstein 等在离体实验中已证实强啡肽是一种强效的、对纳洛酮阻断敏感性较差的阿片肽[13]，但关于它在完整动物体内的生理功能所知仍较少。本工作观察到，ith 强啡肽抗血清预处理可对抗可乐宁的降压作用，强烈提示可乐宁激活脊髓内 α 受体后，可能引起脊髓内强啡肽的释放，通过后者转递其心血管抑制效应。最近我们又观察到，ith 强啡肽可引起与剂量相关的降压和减慢心率作用，为以上设想进一步提供了证据。据报导脊髓内对可乐宁降压作用敏感的 α 受体存在于突触后[2]，但尚不知它们是直接位于交感节前神经元上，还是位于附近的中间神经元上。脊髓内的强啡肽能中间神经元上是否即存在此类 α 受体，尚待探讨。

参 考 文 献

1 van Zwieten PA. Antihypertensive drugs with a central action. In: Grobecker H, Kahl GF, Klaus W, van Zwieten PA, eds. *Progress in pharmacology*; vol 1. 1st ed. Stuttgart: Gustav Fischer, 1975 : 26-31

2 Connor HE, Finch L. *Eur J Pharmacol* 1981; 76 : 97

3 Yaksh TL, Rudy TA. *Physiol Behav* 1976; 17: 1031

4 谢翠微、汤 健. 生理科学进展 1982; 13 : 180

5 Hamilton TC, Hunt AAE, Poyser RH. *J Pharm Pharmacol* 1980; 32 : 788

6 Beckett PJ, Finch L. *Eur J Pharmacol* 1982; 82 : 155

7 Roach AG, Gomeni R, Mitchard M, Nicolas JP, Cavero I. *Eur J Pharmacol* 1978; 49 : 271

8 Pickworth WB, Sharpe LG, Gupta VN. *Eur J Pharmacol* 1982; 81 : 551

9 Fielding S, Wilker J, Hynes M, Szewczak M, Novick WJ Jr, Lal H. *J Pharmacol Exp Ther* 1978; 207 : 899

10 James IF, Chavkin C, Goldstein A. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79 : 7570

11 Gouardères C, Attali B, Audigier Y, Cros J. Opiate binding sites in the lumbo-sacral spinal cord from various species. In: Takagi H, Simon EJ, eds. *Advances in endogenous and exogenous opioids*. Tokyo: Kodansha, 1981 : 18-20

12 Botticelli LJ, Cox BM, Goldstein A. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78 : 7783

13 Goldstein A, Tachibana S, Lowney LI, Hunkapiller M, Hood L. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979; 76 : 6666

Acta Pharmacologica Sinica 1984 Dec; 5 (4) : 235-238

SPINAL α-ADRENOCEPTOR AND DYNORPHIN INVOLVEMENT IN THE DEPRESSOR EFFECT OF CLONIDINE

XIE Cui-wei, HAN Ji-sheng (*Dept Physiology, Beijing Medical College, Beijing 100083*)

ABSTRACT Intrathecal injection (ith) of clonidine (1 μg) in rats caused a decrease in the mean blood pressure (− 52 ± 12 mm Hg, $\bar{x} \pm$SD) and heart rate (− 99 ± 24 beats/min) which were partly antagonized by ith α-adrenoceptor blocker phentolamine (30 μg), or the selective α_1 or α_2-adrenoceptor blocker prazosin or yohimbine (30 μg, respectively). The effects of clonidine was also blocked by opiate antagonist naloxone (10 mg/kg, iv) or by pretreatment with dynorphin antiserum (10 μl, ith). Naloxone (0.5 mg/kg, iv) or pretreatment with control serum (10 μl, ith) failed to reduce the effects of clonidine. The results suggest that an activation of α_1 and α_2-receptors and the release of dynorphin in spinal cord are important for mediating the depressor effect of ith clonidine.

KEY WORDS clonidine; intrathecal injections; hypotension; adrenergic alpha receptor blockaders; naloxone; dynorphin antiserum

* * * * * *