

阿托品中枢兴奋效应与胆碱能系统的关系

卞春甫 叶 妙 邢淑华 滕仰东 许鹏程 (徐州医学院药理教研室, 徐州 221000)

提要 阿托品可使小鼠自发活动增多, 与密胆碱、毒扁豆碱、安定或苯巴比妥合用, 均减弱其作用, 而与4-氨基吡啶合用则与之协同。给兔 icv 阿托品后出现强烈兴奋, EEG 爆发多棘波。密胆碱、东莨菪碱、安定和苯巴比妥均拮抗之, 4-氨基吡啶使之增强, 提示阿托品中枢兴奋效应可能与拮抗 M₁ 受体和促使 ACh 释放有关。

关键词 阿托品; 4-氨基吡啶; 东莨菪碱; 密胆碱; 运动活动; 脑电图

阿托品对中枢神经系统的作用表现为双相性, 而以中枢兴奋为主。过量中毒时, 患者烦躁不安, 出现精神症状, 甚至发生惊厥、昏迷至死。其对中枢兴奋效应的原理, 虽曾有人提出一些设想^(1,2), 但尚缺乏实验依据。鉴于目前临床应用日益广泛, 故对其中枢兴奋作用的原理进行研究, 以期对防治本品中毒有所裨益。

方法与结果

对小鼠自发活动的影响 用 GJI 光电计数仪记录小鼠自发活动, 实验在 25-30℃ 进行。小鼠重 20±SD 3 g, 每次 4 只, 放入活动箱后立即测定遮断光线次数作为活动数, 每 10 min 记录活动数一次, 连续测定 50 min。每组用小鼠 20 只, ip 10 ml/kg。对照组 ip 生理盐水, 用活动指数 (给药组活动数/对照组活动数) 表示药物的作用, 并进行 t 值测验。

用硫酸阿托品 5 mg/kg 后, 小鼠活动指数明显增加, 10-20 min 时最高 (1.79), 以后则逐渐降低, 但始终高于对照组 (图 1)。若分别与密胆碱 (24 h 前 icv 0.2 mg/kg)、水杨酸毒扁豆碱 (0.5 或 1 mg/kg)、安定 (10 mg/kg) 或苯巴比妥钠 (100 mg/kg) 合用, 均见活动数减少, 低于对照组 (图 1)。与阿托品组比较, 均有明显差异。提示四药皆能拮抗阿托品的中枢兴奋作

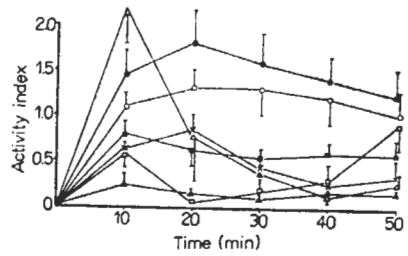


Fig 1. Effects of atropine and its combination with other drugs on the spontaneous activity of mice. Atr 5 mg/kg ip (●); Hemicholine 0.2 mg/kg icv (○); Atr + Hemicholine (×); Atr + physostigmine 0.5 mg/kg (■); Atr + physostigmine 1 mg/kg (▲); Atr + phenobarbital 100 mg/kg ip (△); Atr + diazepam 10 mg/kg ip (□).

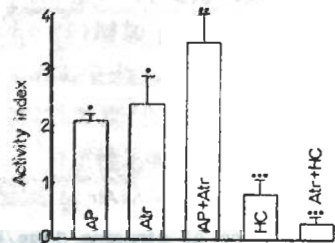


Fig 2. Effects of atropine combined with 4-aminopyridine or hemicholine on the spontaneous activity of mice. Atr 5 mg/kg ip; 4-aminopyridine (AP) 5 mg/kg ip; Hemicholine (HC) 0.2 mg/kg ip. compared to atropine. * p>0.05; **p<0.05; ***p<0.01.

用。4-氨基吡啶 (4-AP) 5 mg/kg 可使小鼠活动增多, 与阿托品合用有协同作用 (图 2)。

对兔脑电和行的影响 兔重 2.2±0.4 kg, 按常用方法在两侧额、顶和枕部位埋藏电极⁽³⁾。用 RM-86 型多导生理记录仪记录兔大脑皮层自发电活动。同时观察兔的行为变化, 结果见表 1。

icv 阿托品 1 mg/kg, 5-10 min 后, 兔 EEG 出现低幅快波, 15-20 min 后, 散发 1-2 c/s 的高幅棘波和爆发多棘波 (10-20 c/s, 图 3), 兔表现不安, 四肢抽搐, 甚至阵发强直痉挛, 角

Tab 1. Effects of atropine (1 mg/kg, icv) and its combination with other drugs on EEG and behavior of rabbit

Atropine plus	Rabbits	Paroxysmal convulsion	Tonic spasm (%)	Seizure high voltage spinal wave (%)	
				1-2 c/s	10-20 c/s
-----	10	+++	100	100	100
Hemicholine	5	++	0	80	20
Scopolamine	5	++	0	100	40
Physostigmine	8	+++	100	100	100
*4-Aminopyridine	5	+++	100	100	100
Mecamylamin	8	+++	100	100	100
Haloperidol	5	+++	100	100	100
Phentolamine	4	+++	100	100	100
Diazepam	5	+	0	80	0
Phenobarbital	5	+	0	80	0
Natrii hydroxybutyras	5	++	80	60	60

* Atropine 0.5 mg/kg icv.

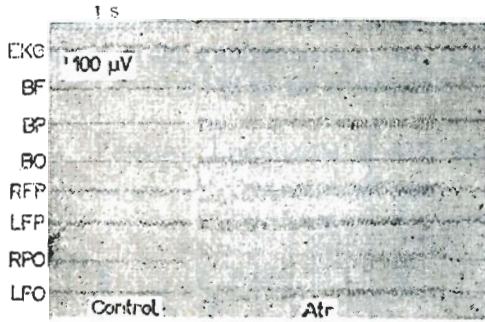


Fig 3. Influence of atropine 1 mg/kg icv on electrocorticogram in rabbit. Bilateral frontal (BF), bilateral parietal (BP), bilateral occipital (BO), right frontal parietal (RFP), left frontal parietal (LFP), right parietal occipital (RPO), left parietal occipital (LPO).

弓反张, 70%死亡。表明该剂量的阿托品可引起兔强烈的中枢兴奋效应。

将 α 受体阻断剂甲磺酸酚妥拉明(1 mg/兔 icv 或多巴胺受体阻断剂氟哌啶醇 1 mg/kg iv 与上述剂量的阿托品合用, EEG 和行为变化与单用阿托品相似, 提示此两药不能拮抗阿托品的中枢兴奋效应。

先用水杨酸毒扁豆碱 0.3 mg/kg iv, 5 min 后再 icv 上述剂量的阿托品, 兔的行为和 EEG 变化与单用阿托品相似。4-AP 1 μ g/kg icv 所致家兔脑电和行为变化与单用阿托品相似。若将阿托品与 4-AP 用量减半, 分别单用时除

EEG 有单棘波外, 行为无明显变化。但合用两药则发生四肢抽搐, 咀嚼, 强直惊厥, EEG 频发多棘波。表明两药有协同作用。24 h 前 icv 密胆碱 0.1 mg/kg, 再 icv 阿托品后, 兔仅发生轻度阵发性抽搐, EEG 以低幅快波为主, 每 3-4 s 出现 1 次棘波, 仅 1 兔爆发多棘波, 最后死亡。提示能拮抗阿托品的中枢兴奋效应。将氢溴酸东莨菪碱 3 mg/kg 与阿托品分别从两侧 icv, 不仅未见中枢兴奋作用加强, 相反, 兔仅发生轻度阵发性抽搐, 未出现强直性痉挛。仅 2 兔 EEG 爆发多棘波, 最后死亡。可见东莨菪碱也能拮抗阿托品的中枢兴奋效应。先用 N-胆碱受体阻断剂盐酸美加明 0.5-1 mg/kg icv 后, 再用阿托品, 兔行为和 EEG 变化与单用阿托品相似。提示与 N 受体无关(表 1)。

将安定 2 mg/kg iv 或苯巴比妥钠 60 mg/kg iv 与阿托品合用, 仅 1-2 兔发生轻度抽搐。EEG 呈高幅慢波, 偶有棘波, 均未爆发多棘波, 全部存活。 γ -羟基丁酸钠 200 mg/kg iv 与阿托品合用, 也有一定程度的拮抗作用, 但远逊于安定(表 1)。

讨 论

给兔 icv 或小鼠 ip 阿托品均表现中枢兴奋效应, 而 icv 东莨菪碱则表现中枢抑制作用⁽⁴⁾。

关于阿托品中枢兴奋作用的机制,实验结果表明:1) 酚妥拉明或氟哌啶醇不能拮抗阿托品中枢兴奋作用,提示与 α 肾上腺素能或多巴胺能无关。2) 4-AP促使ACh释放⁽⁵⁾,其中枢作用与阿托品相似,两药合用可产生协同作用。而抑制ACh合成的密胆碱能拮抗阿托品的兴奋作用。安定⁽⁶⁾和苯巴比妥⁽⁷⁾均能减少ACh的释放,也能拮抗阿托品中枢兴奋效应。由此可见,阿托品中枢兴奋作用可能与其促使ACh释放有关。3) 美加明不能拮抗阿托品中枢兴奋效应,表明不是由于释放的ACh激动N受体所致。4) 同为M胆碱受体阻断剂东莨菪碱与阿托品合用,不是协同,反而拮抗。根据近年来有人提出中枢M受体可分为抑制性(M₁)和兴奋性(M₂)受体两种亚型的设想⁽⁸⁾。因此不妨推测阿托品主要阻断M₁受体,致M₂受体占优势,此时释放增多的ACh激动之,故主要表现中枢

兴奋作用。

综上所述,阿托品中枢兴奋效应,可能与其促使ACh释放和阻断抑制性M₁受体有关。

参 考 文 献

- 1 卞春甫、王建华. 生理科学进展 1981; 12: 139
- 2 金国章. 中枢M样胆碱能系统与中药麻醉. 见: 中国药理学会编. 药理学进展(1979). 第1版. 北京:人民卫生出版社, 1981; 33-48
- 3 卞春甫、段世明. 中国药理学报 1981; 2: 78
- 4 徐州医学院药理教研组. 新医药学杂志 1976; (1): 27
- 5 徐建华、周慧君、杨宝珠. 中国药理学报 1984; 5: 8
- 6 金国章. 神经递质和受体研究进展. 见: 中国药理学会编. 药理学进展(神经药理分册, 1980), 第1版. 北京:人民卫生出版社, 1981; 39-62
- 7 Pepeu G. *Prog Neurobiol* 1973; 2: 259
- 8 Gonsaves SF, Borison HL. *J Pharmacol Exp Ther* 1980; 214: 297

Acta Pharmacologica Sinica 1985 Sep; 6 (3): 149-151

RELATIONSHIP BETWEEN THE CENTRAL STIMULATION OF ATROPINE AND CHOLINERGIC SYSTEM

BIAN Chun-fu, YE Miao, XING Shu-hua, TENG Yang-dong, XU Peng-chen
(Dept Pharmacology, Xuzhou Medical College, Xuzhou 221000)

ABSTRACT The spontaneous activity of mice increased after atropine 5 mg/kg ip, and decreased when atropine was combined with hemicholine 0.2 mg/kg icv, physostigmine 0.5 mg/kg ip, diazepam 10 mg/kg ip or phenobarbital 100 mg/kg ip, respectively. The activity of mice was increased when atropine was combined with 4-aminopyridine 5 mg/kg ip. In rabbits, 5-10 min after icv atropine 1 mg/kg, paroxysmal convulsions and tonic spasm were seen. EEG revealed low voltage and rapid waves; seizure high voltage spinal waves (1-2 c/s and 10-20 c/s) and 70% rabbits died. If hemicholine 100 μ g/kg icv was given 24 h beforehand or scopolamine 3 mg/kg icv was used together with

atropine, central stimulation became less intense, but 4-aminopyridine 1 μ g/kg icv increased its effect. Physostigmine 0.3 mg/kg iv, contrast to that in mice, did not alter the central stimulation of rabbits, but diazepam 2 mg/kg iv and phenobarbital 60 mg/kg iv antagonized atropine very well. These results suggest that the central excitatory effect of atropine may be attributed to the blockage of inhibitory muscarinic receptors and enhancement of ACh releasing in brain.

KEY WORDS atropine; 4-aminopyridine; scopolamine; hemicholine; motor activity; EEG