

依托啡及电针对大鼠电惊厥发作的影响

何晓平、曹小定 (上海医科大学基础部针刺原理研究室, 上海 200032)

摘要 依托啡 ip 能显著地抑制大鼠的电惊厥发作, ED_{50} 为 $11 \mu\text{g}/\text{kg}$; icv 则易化其发作, ED_{50} 为 $0.35 \mu\text{g}$ 。依托啡对电惊厥发作的这两种作用均呈剂量-反应关系。电针刺激也能部分抑制电惊厥发作, 此作用且可被 ip 纳洛酮所翻转。

关键词 电惊厥发作; 电针; 依托啡; 纳洛酮

关于内阿片肽系统在癫痫发作中的作用, 报道存在矛盾⁽¹⁻⁸⁾。因各实验室使用的动物种属、实验模型、药物种类及给药途径不同, 故有必要在同种动物上用同一实验模型观察同一药物的作用。本实验在大鼠用电休克引起癫痫大发作, 比较阿片受体的广谱激动剂依托啡 (etorphine) 经不同途径注射对电惊厥发作时程的影响; 实验还观察了电针在该模型上的作用, 并初步探讨针刺治病的可能机理。

方 法

大鼠 75 只, 体重 $270 \pm \text{SD } 70 \text{ g}$ 。于侧脑室内埋置塑料套管。套管外径为 1.0 mm , 内径为 0.6 mm , 内置不锈钢管芯, 管芯伸出套管外 0.5 mm 。

将鼠置于木盒内, 用恒流刺激装置输出恒流的交流电, 经双耳电极给予电休克刺激 (频率 50 Hz , 强度 50 mA , 持续 $0.2-0.4 \text{ s}$, 刺激间隔 30 min), 以引起电惊厥发作 (electroconvulsive shock ECS)。发作时的前肢运动及胸廓呼吸运动经张力换能器换能后, 被描记在双道台式平衡记录仪上, 以发作时程的变化作为观察指标。在 ECS 的时程基本稳定后, 开始实验。

实验设三组: 依托啡 ip 组、依托啡 icv 组和电针组。在 ip 组, 依托啡剂量分别为 20 , 10 和 $5 \mu\text{g}/\text{kg}$, 溶解于 1 ml 生理盐水 (NS) 中; 在 icv 组, 依托啡剂量分别为 1 , 0.5 和 $0.25 \mu\text{g}/\text{鼠}$, 溶解于 $10 \mu\text{l}$ NS 中。每个剂量组用鼠 8 只。药液于电休克前 15 min 时注入, icv 3 min 内注射完毕。在电针组, 用 G-6805 型治疗仪给予电针刺刺激。参照人体穴位定位, 取督脉上的“风府”和“筋缩”穴 (第 9 胸椎棘突下) 进行刺激。电针的频率 $134/\text{s}$, 强度 $7-10 \text{ mA}$, 以大鼠能耐受并保持安静为度。部分实验中, 在给予电针前 5 min 时 ip 纳洛酮 $1 \text{ mg}/\text{kg}$ 。每组用鼠亦为 8 只。

全部对照实验用等量 NS。在 icv 的大鼠中, 待实验结束时经套管注入生物活性染料氨基黑 10 B $10 \mu\text{l}$, 并作形态学检查, 以确定套管埋置部位。

对资料进行统计学处理时, 除部分用 t 检验外, 其余均用分级检验 (Wilcoxon 法)。

结 果

电休克刺激在大鼠引起的 ECS 经大鼠双耳电极给予短时程。高强度的电休克以后, 大鼠产生典型的癫痫样大发作。大多数大鼠在发作中, 强直性和阵挛性两种发作相均可被观察到, 但在部分鼠可以强直性发作或阵挛性发作为主。保持实验室安静并固定刺激参数时, 同一鼠的发作形式和时程是稳定的, 并可持续 $3-5 \text{ h}$ 以上。在本实验中, 大鼠每次 ECS 的时程为 $20-40 \text{ s}$ 。在发作后 $15-20 \text{ min}$, 行为反应基本恢复。

依托啡对 ECS 的影响 在 ip 组, 有 8 只

大鼠 ip 依托啡 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。在注药后 2-3 min, 大鼠变得安静, 呼吸变浅变慢。给予电休克后, 呼吸变化及肢体抽动明显减轻, 发作时程缩短(图 1)。依托啡对大鼠 ECS 的抑制作用在注药后 15 min 时最为明显, 在个别鼠观察到抑制作用可长达 105 min。给药前 3 次发作时程的均值为 $34 \pm 1 \text{ s}$, 在给药后 15, 45, 75 及 105 min 时, 发作时程分别为 21 ± 15 , 26 ± 17 , 33 ± 16 和 $41 \pm 25 \text{ s}$ 。以给药前的均值为 100%, 给药后则分别为 59, 83, 106 及 128%。而 ip 等量 NS 后, 发作时程没有明显变化(图 2)。在注液后 15 min 时, 两组间的差异显著。结果表明 ip 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 依托啡能部分抑制大鼠的 ECS。ip 依托啡对大鼠 ECS 的抑制作用是呈剂量-反应关系的。在 ip NS 组, 给药前发作时程为 $34 \pm 0.4 \text{ s}$, 给药后 15 min 时发作时程为 $32 \pm 4 \text{ s}$, 遂定给药后发作时程被抑制 20% ($\bar{x} \pm 3 \text{ SD}$) 的作为依托啡有效。每组有鼠 8 只, 在 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 组, 有 6 只具有抑制作用; 在 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 组, 有 3 只有抑制作用; 而在 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 组, 只有 1 只表现了抑制作用。在给药后 15 min 时 ip 依托啡 20, 10 和 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 使发作时程分别减少 41, 14 和 -9%(图 3)。依托啡抑制 ECS 的 ED_{50} 为 11 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。

在 icv 组, 注入 1 μg 依托啡后, 大鼠呼吸也受到抑制, 但当给予电休克后, 发作反而加强, 表现为进气时间延长, 肢体抽动增加(图 1), 发作时程有时可增加 2-3 倍, 其作用的高峰时间在给药后 45 min。在给药后 15, 45, 75 和 105 min 时, 发作时程分别为给药前的 126, 170, 151 和 132%(图 2)。与对照组相比, 在给药后 45 及 75 min 时, $p < 0.01$ 。结果表明 icv 依托啡可易化大鼠的 ECS。icv 依托啡对 ECS 的易化作用也是呈剂量-反应关系的。icv 1, 0.5 和 0.25 μg 的埃托啡在给药后 45 min 时分别使发作时程增加 70, 40 和 16%(图 3)。依托啡 icv 易化 ECS 的 ED_{50} 为 0.35 μg 。

电针对 ECS 的影响 电针 10 min 后给予

电休克, 记录(3 min)完毕后停针, 电针持续 13 min, 停针后继续给予电休克刺激和观察记录。从图 1 可以看到, 电针后大鼠发作的时程缩短。若以发作时程缩短 20% 为有效, 在 8 只大鼠中, 有 7 只表现为电针有效。电针对发作的抑制作用在电针后 10 min 时较明显, 可抑制 37% ($p < 0.05$), 表明电针能部分抑制大鼠的 ECS。在电针前 5 min ip 纳洛酮 1 mg/kg , 再按电针组的实验方法给予电针刺激和实验观察。在电针后 10 min 时, 纳洛酮加电针组的发作时程为处理前的 119%; 而在对照组(NS 加电针)发作时程为处理前的 59%, $p < 0.05$, 表明 ip 纳洛酮能够翻转电针对大鼠 ECS 的抑制作用。

讨 论

本实验观察到依托啡对大鼠 ECS 同时存在着抑制和易化两种不同的作用, 这与文献结果⁽⁹⁾是相一致的。依托啡对 ECS 的不同作用是否可用剂量的差异来解释呢? 有人提出系统注射吗啡引起发作所需的剂量是相当大的 (200-600 mg/kg)⁽¹⁰⁾。本实验中 ip 依托啡抑制 ECS 的 ED_{50} 为 11 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (2-4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{鼠}$), 而 icv 易化 ECS 的 ED_{50} 为 0.35 $\mu\text{g}/\text{鼠}$, ip 的剂量相对较低。我们分别增加了 ip 的量 (320 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 和减少了 icv 的量 (0.06 μg), 也未见有相反结果, 故依托啡对 ECS 的不同作用似与剂量无关。还有报道提出在脑内可能同时存在着两个与癫痫有关的内阿片肽系统, 并分布于不同的脑区, 涉及不同的受体亚型⁽⁹⁾。依托啡经不同途径注射是否分别影响了这两个系统, 尚待今后加以证实。

临床经验证实针刺可以治疗癫痫, 我们以前的工作也表明电针可以抑制青霉素在家兔大脑皮层引起的痫样放电⁽¹¹⁾, 本实验结果表明电针抑制了 ECS, 其作用可被 ip 纳洛酮阻断, 证实了在大鼠大发作的模型上电针也是有效的, 且有内阿片肽系统参与。内阿片肽系统参与癫痫发作可能涉及了两个系统, 那么电针可能激活了其中的哪一个系统呢? 从图 2 可见,

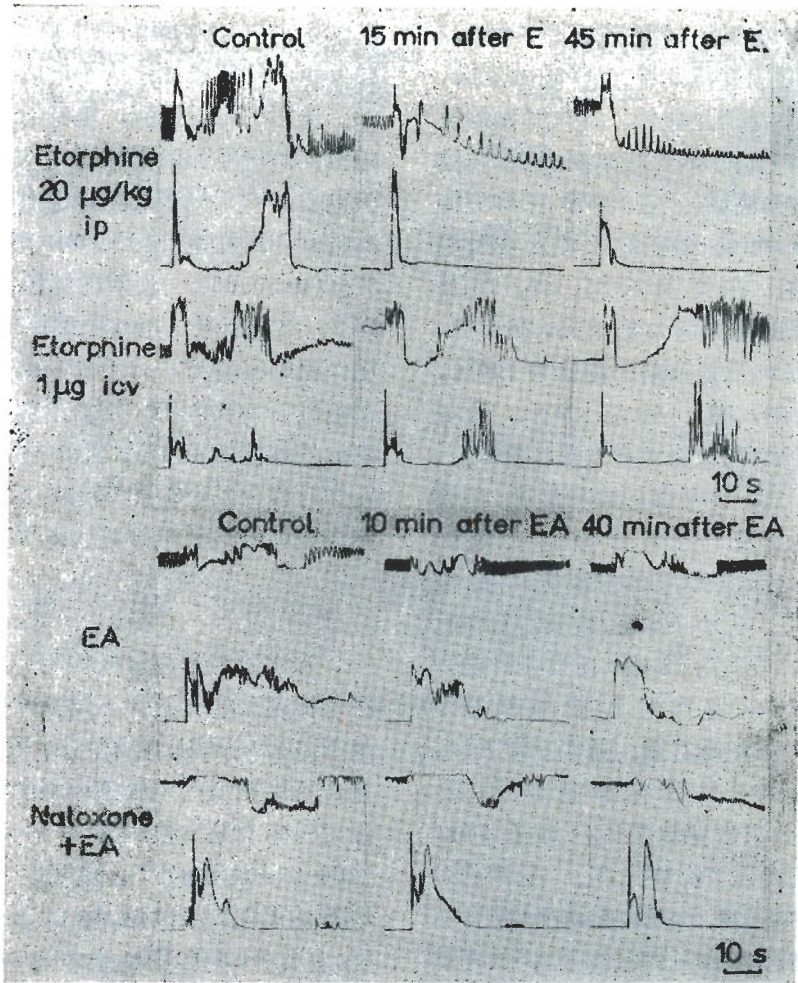


Fig 1. Effects of etorphine (E) and electro-acupuncture (EA) on seizures in rats. Naloxone 1 mg/kg ip. Upper tracing: respiratory movement of chest; lower tracing: movement of forelimb.

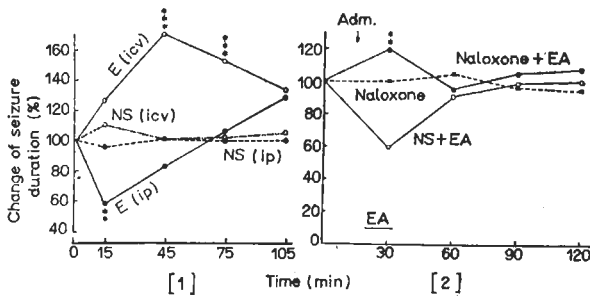


Fig 2. Effects of etorphine (E) 1 µg icv or 20 µg/kg ip [1] and electro-acupuncture (EA)[2] on seizures in rats. Naloxone 1 mg/kg ip. **p<0.05, ***p<0.01.

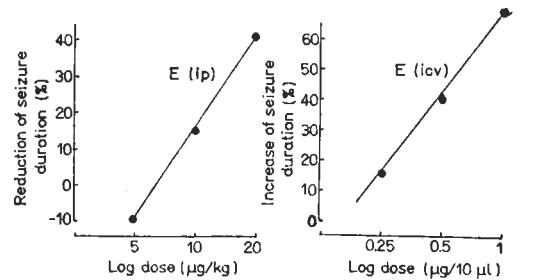


Fig 3. Dose-response curves for etorphine(E) on seizures. Etorphine, 5, 10, 20 µg/kg ip; 0.25, 0.5, 1 µg icv, respectively.

电针对发作时程的作用与 ip 依托啡所表现的作用在方向、时间和程度上是相似的, 因此设想当给予大鼠电针刺激以后, 激活了体内的内阿片肽系统(对癫痫有抑制作用的那个系统), 从而发挥其抗痫作用的。

致谢 吴根诚和姜建伟同志帮助建立实验模型, 黄小华同志指导制作了自动恒流刺激器。

参 考 文 献

- 1 Frenk H, Urca G, Liebeskind JC. *Brain Res* 1978; 147 : 327
- 2 Lee RJ, Bajorek JG, Lomax p. *Life Sci* 1983; 33 (Suppl 1) : 567
- 3 Przewłocka B, Stala L, Lason W, Przew-

- łocki R. *Ibid* 1983; 33 (suppl 1) : 595
- 4 Snead OC III, Bearden LJ. *Neuropharmacology* 1982; 21 : 1137
- 5 Chen CS, Cates GR, Reynoldson JA. *Br J Pharmacol* 1976; 58 : 517
- 6 Tortella FC, Moreton JE, Khazan N. *J Pharmacol Exp Ther* 1978; 206 : 636
- 7 Mannino RA, Wolf HH. *Life Sci* 1973; 15 : 2089
- 8 Adler MW, Lin CH, Keinath SH, Braverman S, Geller EB. *J Pharmacol Exp Ther* 1976; 198 : 655
- 9 Urca G, Frenk H. *Brain Res* 1982; 246 : 121
- 10 Frenk H. *Brain Res Rev* 1983; 6 : 197
- 11 何晓平、吴根诚、曹小定. 上海针灸杂志, 1985; 2 : 18

Acta Pharmacologica Sinica 1986 Mar; 7 (2) : 106-109

Effects of etorphine and electro-acupuncture on electroconvulsive shock in rats

HE Xiao-ping, CAO Xiao-ding

(Research Department of Acupuncture, Faculty of Basic Medical Sciences, Shanghai Medical University, Shanghai 200032)

ABSTRACT Seizures were induced by electroconvulsive shock (ECS) in 75 rats. Etorphine (ip) decreased seizure duration, its ED₅₀ being 11 µg/kg. Etorphine (icv) facilitated seizures with ED₅₀ 0.35 µg. These effects of etorphine were in a dose-dependent manner. Electroacupuncture (EA) inhibited partially the seizures; this inhib-

itory effect was reversed by ip naloxone. These results suggest that EA exerts the anticonvulsive action via endogenous opioid system.

KEY WORDS seizures, electroconvulsive; electro-acupuncture; etorphine; naloxone