

## 大鼠脑室和蛛网膜下腔注射八肽胆囊收缩素对抗吗啡镇痛

丁玄宙 范少光 韩济生 (北京医科大学生理教研室, 北京 100083)

**提要** 大鼠 icv 或 ith 八肽胆囊收缩素 (CCK-8) 4 ng 显著对抗 sc 吗啡 (5 mg/kg) 的镇痛作用。无硫的 CCK-8 (CCK-us) 则无效。CCK-8 抗吗啡镇痛的作用在 1-4 ng 范围内呈线性剂效关系。单独 icv 或 ith CCK-8 4 ng 对大鼠辐射热甩尾阈值无明显影响。

**关键词** 缩胆囊素; 吗啡; 止痛; 脑室内注射; 鞘内注射

在具有抗阿片作用的内源性物质中, CCK-8 是作用较强的一种, icv 可对抗 icv  $\beta$ -内啡肽引起的镇痛作用<sup>(1)</sup>。给大鼠 ip 或 ith

CCK-8 可对抗吗啡镇痛和电刺激大鼠前爪所引起的镇痛作用。并认为 CCK-8 的作用部位可能在脊髓水平<sup>(2)</sup>。本文观察 CCK-8 在脑和脊髓对抗吗啡镇痛的相对强度和剂效关系。并以无硫的 CCK-8 (CCK-us) 作为对照。

### 材 料 和 方 法

大鼠体重  $190 \pm SD 5$  g ♀♂ 兼用。在  $20 \pm 1^\circ\text{C}$  室温中进行实验。每项实验均为同体对照。

双侧脑室插管: 以 10% 水合氯醛麻醉, 根

据脑定位图谱 A 系统<sup>(3)</sup> (A 5.4, L 1.5, H 3.0 mm)。经脑立体定位仪向双侧脑室埋置外径 0.8 mm 的不锈钢套管。用牙科树脂固定。术后 2 d 开始实验。实验时将外径 0.4 mm 的不锈钢注射管插入套管。下端伸出套管 1 mm 准备注药。

脊髓蛛网膜下腔插管：按文献<sup>(4)</sup>方法。在乙醚麻醉下进行手术。将外径 0.6 mm 的 PE-10 塑料管(全长 13 mm)自枕骨大孔插入脊髓蛛网膜下腔 7.5 cm, 管尖抵达脊髓腰膨大处。术后 2 d 开始实验。实验毕进行尸检。凡管尖未达规定部位者其结果摒弃不用。

药物注射：所用药物均用人工脑脊液 (CSF)<sup>(5)</sup> 配制。吗啡按 5 mg/kg sc, 注射量为 1 ml。CCK-8 注射 1-4 ng, icv 容量为 20  $\mu$ l, ith 容量为 12  $\mu$ l, 均在 15 s 内注射完毕。对照组大鼠注射等量 CSF。

测痛方法：用辐射热-甩尾法测定大鼠甩尾阈作为痛阈。调节光源电压使甩尾阈在 4-6 s。实验开始时先测量两次(相隔 5 min), 取其平均值作为基础甩尾阈。以后所测数值均与此值比较。如甩尾阈升高超过 150%。则停止照射以免局部烫伤。并以 150% 代表最大镇痛效果。整个实验过程每隔 10 min 测痛 1 次。共测 6 次。

## 结 果

### 大鼠 icv CCK-8 对吗啡镇痛的影响

8 只大鼠均分为两组, 实验开始时均 sc 吗啡。25 min 后实验组大鼠 icv CCK-8 (即硫化的 CCK-8) 4 ng/20  $\mu$ l, 对照组 icv CSF 20  $\mu$ l。2 d 后进行同样实验, 但对照和实验大鼠互易其位置。两次实验结果合并统计, 见图 1 左。sc 吗啡后甩尾阈急剧升高。20 min 时约升高 1 倍, 此时进行 icv CSF 或 CCK-8。CSF 组甩尾阈继续升高达 146  $\pm$  6%, 而 icv CCK-8 组在注射后 5 min 甩尾阈大幅度下降, 仅较基础阈值升高 26  $\pm$  26% ( $p < 0.001$ ) 并保持低水平 30 min 以上。表明 CCK-8 对吗啡镇痛有强烈的对抗

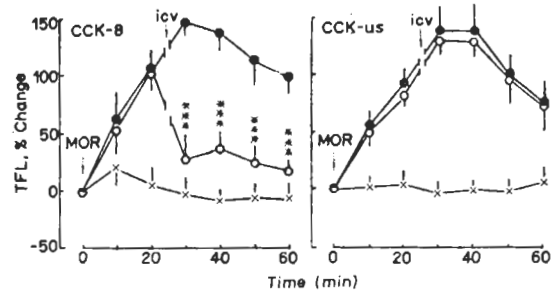


Fig 1. Effects of icv sulfated CCK-8 (left) and unsulfated CCK-8 (CCK-us, right) on morphine analgesia. TFL; Tail flick latency.  $\bar{x} \pm$  SD  
●—● Morphine 5 mg/kg, CSF 20  $\mu$ l. ○—○ Morphine 5 mg/kg, CCK-8 4 ng/20  $\mu$ l. ×—× CCK-8 4 ng/20  $\mu$ l ( $n = 8$ ).

作用。另一组大鼠进行与上相同的实验。但以 CCK-us 代替 CCK-8。从图 1 右可知, CCK-us 对吗啡镇痛并无对抗作用。单纯 icv CCK-8 或 CCK-us ( $n = 8$ ) 对大鼠甩尾阈并无明显影响。

### 大鼠 ith CCK-8 对吗啡镇痛的影响

10 只大鼠分为两组, 实验开始时均 sc 吗啡, 25 min 后, 实验组大鼠 ith CCK-8 4 ng/5  $\mu$ l, 对照组 ith CSF 5  $\mu$ l。2 d 后重复上述实验, 但两组互易其位置。实验结果合并统计, 见图 2。ith CCK-8 后 5 min 便产生明显对抗吗啡镇痛的作用, 此时 CSF 组大鼠甩尾阈升高 127  $\pm$  43%, CCK-8 组大鼠甩尾阈仅升高 56  $\pm$  41% ( $p < 0.01$ )。注药后 15 min 对抗作用更为明显 ( $P < 0.001$ ) 以

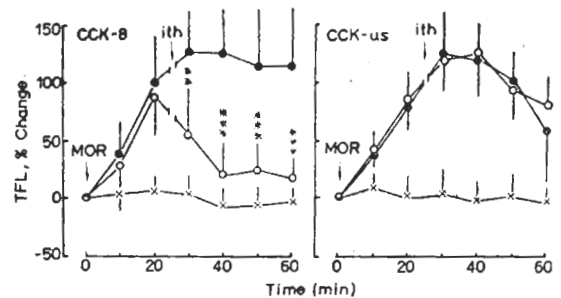


Fig 2. Effects of ith CCK-8 (left) and CCK-us (right) on morphine analgesia.  
●—● Morphine 5 mg/kg, CSF 5  $\mu$ l. ○—○ Morphine 5 mg/kg, CCK-8 4 ng/5  $\mu$ l. ×—× CCK-8 4 ng/5  $\mu$ l ( $n = 8-10$ ).

相同剂量 CCK-us ith, 对吗啡镇痛没有影响 (见图 2 右)。单独注射 CCK-8 或 CCK-us ( $n=8$ ), 其本身对大鼠甩尾阈值没有影响。

**大鼠 icv 或 ith CCK-8 对吗啡镇痛的翻转作用** 实验开始时, 全部大鼠均 sc 吗啡, 25 min 后, 实验组大鼠 icv 或 ith CCK-8 (1, 2 或 4 ng), 对照组注射 CSF。实验开始后每 10 min 测痛 1 次, 连续测痛 6 次。将各组大鼠 icv 或 ith 后 5 min 测定的甩尾阈值按公式  $1 - (\bar{x}_{\text{CCK}} / \bar{x}_{\text{CSF}})$  计算不同剂量 CCK-8 对吗啡镇痛的翻转率。式中  $\bar{x}_{\text{CCK}}$  为给 CCK-8 后 5 min 测得的甩尾阈值变化%数,  $\bar{x}_{\text{CSF}}$  为给 CSF 后相应值。由此得出对吗啡镇痛的翻转%数, 表示于图 3。用直线回归法可得到两条回归线。相关系数  $r$  分别为 0.99 和 0.98, 表明 icv 和 ith CCK-8 翻转吗啡镇痛的作用有明确的剂效关系。由回归方程计算出翻转吗啡镇痛 50% 所需 CCK-8 的剂量: icv 为 1.8 ng, ith 为 3.1 ng, 两者之比为 1:1.72。

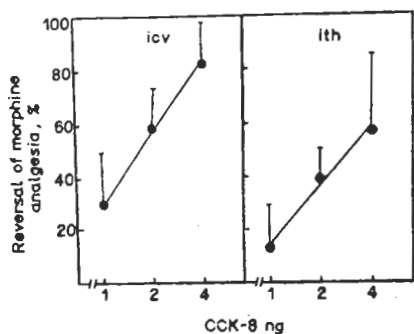


Fig 3. Reversal of morphine analgesia by icv or ith CCK-8, calculated according to the formula  $1 - (\bar{x}_{\text{CCK}} / \bar{x}_{\text{CSF}})$ , where CCK = change of pain threshold 5 min after CCK-8 administration and  $\bar{x}_{\text{CSF}}$  corresponding value after CSF administration. Each point is the  $\bar{x} \pm \text{SD}$  of 8 rats.

## 讨 论

我们的实验结果证实并引伸了 Faris 等的观察, 即无论是先给 CCK-8 后给吗啡<sup>(2)</sup>, 或是先给吗啡后注射 CCK-8 (图 2), CCK-8 在脊髓水平均可对抗吗啡镇痛。对抗作用在注射后 5 min 时即有效, 15 min 达最大值, 并持续至

注射后 35 min。剂量由 4 ng 减小到 1 ng 仍有一定的对抗作用 (图 3)。注射 CCK-us 则无效。表明该作用是 CCK-8 所特有而不是胃泌素样效应。

Faris 等认为 CCK-8 对抗吗啡镇痛的部位主要在脊髓<sup>(2)</sup>, 我们观察到 icv CCK-8 对吗啡镇痛也有明显的拮抗作用。icv 的作用至少不亚于 ith。而且其效应出现得更为迅速, 提示其作用部位是邻近脑室的结构。已知三脑室侧壁和中脑导水管周围灰质是吗啡镇痛的有效作用部位<sup>(7)</sup>, icv CCK-8 是否在此部位对抗吗啡镇痛值得研究。

鉴于 CCK-8 是目前已知的神经肽中脑内含量最高的一种<sup>(8)</sup>, 似可预期它对内啡素的作用起着一种经常性的对抗作用。但实验结果表明, icv 或 ith CCK-8 并不引起痛阈下降 (图 1 和 2), icv 或 ith CCK-8 抗血清也不能使痛阈进一步上升 (待发表资料), 说明大鼠中枢内啡素和它的拮抗因素 CCK-8 并没有明显的紧张性作用。

另一种可能性是。注射吗啡或某种原因引起中枢内啡素大量释放时, 会促进体内产生和释放出抗阿片物质。我们曾经从吗啡耐受和针刺耐受大鼠脑内提取出一类抗阿片物质, 在小鼠输精管离体标本上, 以及大鼠 icv 后, 都表现出对抗吗啡的作用<sup>(9)</sup>, 化学上属于小分子肽类物质<sup>(10)</sup>, 吗啡成瘾的大鼠脑内 CCK-8 的含量增高<sup>(11)</sup>。CCK-8 是否属于内源性抗阿片物质的一种成分, 值得研究。

致谢 CCK-8 和 CCK-us 均系美国 Squibb 药厂赠送。

## 参 考 文 献

- 1 Itoh S, Katsura G, Maeda Y. *Eur J Pharmacol* 1982; 80: 421
- 2 Faris PL, Komisaruk BR, Watkins LR, Mayer DJ. *Science* 1983; 219: 310
- 3 Pellegrino LJ, Pellegrino AS, Cushman AJ. *A stereotaxic atlas of the rat brain*. 2nd ed. NY: Plenum, 1979: 34
- 4 Yaksh TL, Rudy TA. *Physiol Behav* 1976; 17: 1031

- 5 Fan SG, Wusteman M, Iversen LL. *Brain Res* 1981, 229 : 379
- 6 任民峰、韩济生. 生理学报 1978, 30 : 205
- 7 邹 冈、张昌绍. 同上 1962, 25 : 119
- 8 Emson PC, Rehfeld JF, Rossor MN. *J Neurochem* 1982, 38 : 1177
- 9 Han JS, Tang J, Huang BS, *et al.* *Chin Med J* 1979, 92 : 625
- 10 汤 健、胡彩钦、李思嘉, 等. 北京医学院学报 1980, 12 : 69
- 11 Morley JE, Yamada T, Walsh JH, *et al.* *Life Sci* 1980, 26 : 2239

*Acta Pharmacologica Sinica* 1985 Dec; 6 (4) : 241-244

## BLOCKADE OF MORPHINE ANALGESIA BY INTRACEREBROVENTRICULAR OR SUBARACHNOID INJECTIONS OF CHOLECYSTOKININ IN RATS

DING Xuan-zhou, FAN Shao-guang, HAN Ji-sheng

(Dept Physiology, Beijing Medical University, Beijing 100083)

**ABSTRACT** The analgesic effect of morphine 5 mg/kg sc in rats was dose-dependently attenuated by intracerebroventricular (icv) or intrathecal (ith) injections of octapeptide-cholecystokinin (CCK-8) 1-4 ng, while unsulfated cholecystokinin (CCK-us) was ineffective. CCK-8 4 ng icv or ith had no significant

effect on the pain threshold as measured by tail flick latency.

**KEY WORDS** cholecystokinin; morphine; analgesia; intraventricular injections; intrathecal injections