

抗坏血酸对抗兔脑室注入咖啡因引起的脑脊液 Ca^{2+} 增高

陈牧群、翟所迪¹、郑平、邵作慧²、贾秀荣、李毓贵、董丽萍

(华北煤炭医学院药理教研室, 唐山 063013)

摘要 兔脑室注射咖啡因 3.5 或 3.75 mg/kg 可引起脑脊液中 Ca^{2+} 浓度增加。但在 10 min 前由兔耳缘 iv 抗坏血酸 62.5 mg/kg 或 D-异抗坏血酸钠 30 mg/kg, 再给同样剂量的咖啡因后, 脑脊液中 Ca^{2+} 浓度反而降低。且具剂量-效应依赖关系。

关键词 咖啡因; 抗坏血酸; D-异抗坏血酸钠; 脑脊液; 钙

咖啡因(Caf)的细胞代谢作用与细胞内 Ca^{2+} 运转有关⁽¹⁾。我们曾发现抗坏血酸(AA)能对抗大剂量 Caf 引起的大鼠畸胎作用⁽²⁾。这一作用以及 Caf 对中枢神经系统的药理和毒理作用是否也与 Ca^{2+} 运转有关, 未见报道。因此, 从兔脑脊液 Ca^{2+} 浓度的变化来探讨 Caf 的作用机制及与 AA 的关系乃是本研究的目的。

材料与方 法

咖啡因, 上海化学试剂采购站供应, 批号 830413。苯甲酸钠, 天津市化学试剂一厂 AR

批号 791110。抗坏血酸注射液, 唐山地区制药厂, 批号 831210。另一同类制剂 D-异抗坏血酸钠 sodium D-isoascorbate (SIA) 结晶粉, 为安徽朝阳制药厂产品, 用前以生理盐水稀释, pH 5.5-8.0。

取 3 ± 1 kg 的 ♀ ♂ 兔, ip 25% 乌拉坦 4 ml/kg 麻醉。以立体定位仪按 Sawyer 图谱 (A = 1 mm, L = 2.5 mm, H = 5 mm) 在两侧脑室部位埋置外径 0.8 mm 的不锈钢导管, 用微量注射器从导管注入 Caf, 每次用药以纯 Caf 加相应量的苯甲酸钠以保证完全溶解。脑室注射(icv)容量每次不超过 30 $\mu\text{l}/\text{kg}$ 。药前及药后 15 min 均由小脑延髓池抽取脑脊液 100 μl , 以 1% EDTA-2 Na 液稀释至 5 ml, 以岛津 AA-640-13 型原子吸收/火焰发射分光光度计在 422.8 nm 波长测定 Ca^{2+} 浓度。

结 果

兔 icv Caf 0.5, 1.5, 3, 3.5, 3.75 mg/kg

Tab 1. Effect of caffeine sodium benzoate (Caf, mg/kg) on Ca^{2+} concentrations in cerebrospinal fluid of rabbits ($\mu\text{g}/\text{kg}$), $\bar{x} \pm \text{SD}$

Route	Caf base	Rabbits	Before	After 15 min	P
iv	3.5	5	53 \pm 2	52 \pm 2	>0.05
icv	0*	5	53 \pm 2	51 \pm 4	>0.05
	0.5	7	53 \pm 9	53 \pm 7	>0.05
	1.5	6	49 \pm 1	50 \pm 3	>0.05
	3	6	56 \pm 4	59 \pm 8	>0.05
	3.5	8	52 \pm 3	57 \pm 6	<0.05
	3.75	6	55 \pm 6	66 \pm 14	<0.05

* 3.5 mg/kg sodium benzoate as control

1984年7月20日收稿 1985年7月22日修回

¹兰州医学院进修生 ²本院生理教研室

Tab 2. Antagonistic effect of iv ascorbic acid or sodium D-isoascorbate* on icv caffeine-induced elevation of Ca^{2+} concentrations ($\mu\text{g/ml}$) in cerebrospinal fluid of rabbits, $\bar{x} \pm \text{SD}$

Caffeine (mg/kg)	Ascorbic acid (mg/kg)	Rabbits	Before	After 15 min	P
1.5	62.5	5	53 \pm 8	57 \pm 13	>0.05
3	62.5	6	57 \pm 7	55 \pm 9	>0.05
3.5	62.5	5	57 \pm 7	53 \pm 2	>0.05
	30	6	46 \pm 4	45 \pm 3	>0.05
3.75	*30	6	61 \pm 4	61 \pm 6	>0.05
	62.5	7	58 \pm 11	47 \pm 5	<0.05
	30	6	47 \pm 4	44 \pm 3	>0.05
	*30	5	53 \pm 9	50 \pm 7	<0.05

后,立即呼吸加速,骨骼肌兴奋,苏醒,挣扎,颈动脉血压在1-3 min内升高40-80 mm Hg,然后渐降,15 min时颈动脉血压趋于较稳定水平,但仍高于用药前。1 h后仍不能恢复到正常。但分别iv 62.5 mg/kg AA或60 mg/kg SIA对家兔血压并无影响,在此观察基础上进行下列实验:

兔 icv Caf 后引起的脑脊液 Ca^{2+} 含量增高 给药前和 icv Caf 后 15 min 测脑脊液 Ca^{2+} 含量。Caf 剂量达到 3.5 mg/kg 时,才使脑脊液中 Ca^{2+} 的含量增高($p < 0.05$) (表 1)。

兔 iv AA 后对 icv Caf 脑脊液中 Ca^{2+} 含量的影响 经耳缘 iv AA 30 或 62.5 mg/kg 后 10 min 再 icv Caf 则脑脊液中的 Ca^{2+} 反而降低(表 2)。iv SIA 30 mg/kg 对脑脊液中 Ca^{2+} 的降低效力与等量 AA 一致(表 2)。

讨 论

前文⁽²⁾证明 Caf ig 达到 75 mg/kg 时大鼠有致畸胎作用。本实验结果表明, Caf 引致兔脑脊液中 Ca^{2+} 升高的剂量为 3.5 mg/kg 以上,两者剂量之比为 1/20 左右,说明这一 Caf 用量具有中枢毒性作用。

已证明 Caf 对细胞代谢的作用与细胞内

Ca^{2+} 运转有关⁽¹⁾, AA 可解巴比妥类药物中毒⁽³⁾, 其抗肿瘤的作用也逐渐引起重视⁽⁴⁾。本实验证明 AA 能翻转 icv 大剂量 Caf 所致兔脑脊液中 Ca^{2+} 浓度升高现象,且 AA 用量以 30 mg/kg 为宜,这一事实当可提供有关临床选剂量的参考。在 Ca^{2+} 通道阻滞剂中,除临床常用的 1,4-二氢吡啶类及维拉帕米外,还包括金属阳离子以至抗生素⁽⁵⁾,而抗坏血酸有无这方面的作用,文献中尚无报道。抗坏血酸对钙通道的影响虽有待深入研究,但通过本实验结果,提示在其药理机制研究中,展示了一个新途径。

致谢 张巍娥同志参加实验

参 考 文 献

- 1 Rall TW. Central nervous system stimulants. In: Gilman AG, Goodman LS, Gilman A, eds. *The pharmacological basis of therapeutics*. 6th ed. NY: Macmillan, 1980: 592-603
- 2 翟所迪、陈牧群、董丽萍、贾秀荣. 中国药理学报 1986; 7: 185
- 3 高 辉、翟新第、杨友森. 药学报 1965; 12: 764
- 4 张月明、陈朝伦. 生理科学进展 1983; 14: 168
- 5 David JT. Biochemical pharmacology of calcium blockers. In: Stephen FF, Robert Z, eds. *Calcium blockers*. 1st ed. Baltimore-Munich: Urban & Schwarzenberg, 1982: 121-34

Acta Pharmacologica Sinica 1986 May; 7 (3) : 202-204

Antagonistic effect of ascorbic acid on caffeine-induced elevation of cerebrospinal fluid Ca^{2+} in rabbits

CHEN Mu-qun, ZHAI Suo-di, ZHENG Ping, SHAO Zuo-hui, JIA Xiu-rong,
LI Yu-gui, DONG Li-ping

(Dept Pharmacology, North China Coal Medical College, Tangshan 063013)

ABSTRACT Intracerebroventricular injection (icv) of caffeine 3.5 or 3.75 mg/kg into rabbits elevated the Ca^{2+} concentrations in cerebrospinal fluid (CSF). When pretreated with ascorbic acid (62.5 mg/kg) or sodium D-isoascorbate (30 mg/kg), the Ca^{2+} in CSF were decreased in a dose-dependent manner. These results indicate that

the ascorbic acid or sodium D-isoascorbate antagonizes the icv caffeine-induced elevation of Ca^{2+} in CSF of rabbits.

KEY WORDS caffeine; ascorbic acid; sodium D-isoascorbate; cerebrospinal fluid; calcium