

## 樟柳碱及合用氯丙嗪对脑内乙酰胆碱含量的影响

黄俊华、陈增幸、王桂莲 (中国医学科学院药物研究所, 北京 100050)

**提要** 用水蛭背肌生物法和放射免疫法测定 ACh 含量。樟柳碱单独应用及与氯丙嗪合并应用都能降低皮层和纹状体内 ACh 的含量, 对海马的含量没有影响。氯丙嗪除降低纹状体内 ACh 的含量外, 对其他两个脑区没有明显影响。两药单用与合用产生的动物行为的变化与在部分脑区引起的 ACh 含量的变化之间未观察到明显的相关性。

**关键词** 樟柳碱; 氯丙嗪; 海马; 纹状体; 乙酰胆碱

中药麻醉<sup>(1)</sup>已简化为以东莨菪碱或樟柳碱合并氯丙嗪为主的静脉复合麻醉<sup>(2)</sup>。三者在临床各自单独应用均不能使病人入睡, 合用则病人进入麻醉状态<sup>(2)</sup>。樟柳碱单用或与氯丙嗪合用都能增加猫皮层 ACh 释放量<sup>(3)</sup>。为探讨樟柳碱和氯丙嗪合用产生麻醉效应以及樟柳碱使皮层 ACh 释放增加的可能机理, 本文观察了两药单用和合用对皮层 ACh 含量的影响。考虑到纹状体内有不少胆碱能中间神经元, 海马有来自膈区的胆碱能末梢, 对这两个脑区 ACh 含量有否影响也是值得研究的问题。

## 材料和方 法

用水蛭背肌生物法和放射免疫法对猫和大鼠皮层, 纹状体和海马内 ACh 含量分别进行了测定。

**猫皮层的提取及其生物测定** 猫♀♂兼用, 体重  $2.8 \pm SD 0.7$  kg。用箭毒麻痹后, 固定头部。以矢状缝为内缘, 右侧冠状缝为中心, 锯下长 2 cm, 宽 0.8 cm 颅骨一块。剪开硬脑膜, 暴露感觉运动区皮层, 用生理盐水纱布保持其湿润。稳定 15-30 min 后, 股静脉注射樟柳碱 3 mg/kg 或生理盐水, 30 min 后取下该区皮层称重, 立即放入盛有 10 倍量枸橼酸磷酸盐缓冲

液的玻璃匀浆器内, 煮沸 3 min 后匀浆。用洛氏液将匀浆液稀释至总量为脑组织的 50 倍。3000×g 离心 15 min。取上清液用水蛭背肌进行测定<sup>(4)</sup>。

**大鼠脑组织 ACh 的提取及其放射免疫测定**<sup>(5)</sup> ♀大鼠 16 只, 体重  $253 \pm 17$  g, 分成 4 组, 分别 iv 生理盐水, 樟柳碱 3 mg/kg, 氯丙嗪 4 mg/kg 和樟柳碱+氯丙嗪。给药 30 min 后用 WB-S-3 微波杀生器处死大鼠。微波参数为: 阳极电压 6 600 V, 阳极电流 1.5-1.7 A, 磁场电流 1.5-1.4 A, 照射时间 1.75 s。鼠脑自然冷却, 20-40 min 后分离皮层, 海马和纹状体, 称重, 投入 20 倍量的 0.1 M HClO<sub>4</sub>, 用 Polytron 4 档匀浆 10 s, 离心 3000×g, 15 min, 上清液 20 μl 进行测定。抗血清用 pH 7.4 的 0.1 M 磷酸盐缓冲液稀释 800 倍, 每管加入 500 μl, 最后加入 [<sup>3</sup>H]ACh 10 μl (15 pmol)。以上各液混合后置 4℃ 中 16-18 h, 用孔径为 0.45 μ 的混合纤维素微孔滤膜过滤。烘干, 放入 0.5% 甲苯-PPO 闪烁液内, 用 Beckman LS 9 800 计数。标准管用 5, 20, 40 和 100 pmol 氯化 ACh。

## 放射免疫测定的数据处理

$$B/B_0(\%) = \frac{B-N}{B_0-N} \times 100, \quad X = \log x;$$

$$Y = \log it B/B_0(\%) = \ln\left(\frac{B/B_0\%}{100 - B/B_0\%}\right)$$

B 为各标准管或样品管读数, B<sub>0</sub> 为零标准管读数, N 为无抗血清对照管读数, X 为加入的标准 ACh, 或被测样品中 ACh 的含量 (pmol)。

以上所得 X 和 Y 成直线关系, 经直线回归处理, 或查标准曲线, 最后可算出 X 值, 即每 mg 脑组织中含 ACh 量 (pmol)。

抗血清购自军事医学科学院三所; [<sup>3</sup>H]

Tab 1. Effect of iv anisodine and chlorpromazine on ACh contents in cerebral cortex, corpus striatum and hippocampus of rats (nmol/g brain tissue)  $\bar{x} \pm SD$

Drugs	Dose mg/kg	Cortex		Hippocampus		Striatum	
		nmol/g	%	nmol/g	%	nmol/g	%
Saline		26 ± 2	100	38 ± 2	100	86 ± 9	100
Anisodine	3	14 ± 4***	56	32 ± 4*	94	74 ± 14***	55
Chlorpromazine	4	23 ± 9*	90	33 ± 10*	99	53 ± 22**	62
Anisodine + Chlorpromazine	3 4	14 ± 2***	52	30 ± 3*	89	56 ± 12***	65

\* $p > 0.05$ , \*\* $p < 0.05$ , \*\*\* $p < 0.01$

ACh 购自中国科学院上海原子能所; 氯化 ACh 为新亚药厂 100 mg 安瓿粉剂, 配制成 1 mg/ml 针剂。氢溴酸樟柳碱为四川成都制药一厂出品。

## 结 果

**樟柳碱和氟丙嗪单独应用及两药合并应用对大鼠皮层、海马和纹状体内 ACh 含量的影响** 结果见表 1。樟柳碱单独应用和与氟丙嗪合用分别使皮层 ACh 含量下降 44% 和 48%，纹状体内分别下降 45% 和 35%，对海马的含量则无明显影响。单用氟丙嗪，除纹状体内 ACh 含量下降 38% 外，对其他两个脑区 ACh 的含量没有影响。

**iv 樟柳碱 3 mg/kg 对猫感觉运动区皮层 ACh 含量的影响** 为避免水蛭背肌生物测定可能引起的波动，每次实验将对照组和给药组猫配对进行。5 次实验中除一次给药组 ACh 含量无变化外，其他 4 次实验给药组明显低于对照组。前者为  $5.7 \pm SD 2.6$  nmol/g 脑组织 ( $n = 5$ )，为对照组 ( $8.7 \pm 1.1$  nmol/g) 的 66%， $p < 0.05$ 。

## 讨 论

大鼠 iv 樟柳碱 3 mg/kg 出现兴奋躁动行为；iv 氟丙嗪 4 mg/kg 则产生了明显的镇静，安定和肌松作用；两药合用樟柳碱的兴奋作用消失，氟丙嗪的镇静安定作用得到了加强。

我们的实验结果表明，两药合用与樟柳碱单独应用对皮层 ACh 含量产生的影响没有明显区别，纹状体内 ACh 含量的变化也是同样情况。表明以上两个脑区 ACh 含量的变化与产生麻醉效应并没有明显的相关性。据报道，阿托品与东莨菪碱的致健忘作用与其降低脑内 ACh 水平的作用也未见有一致效应<sup>(6)</sup>。因为脑室注射密胆碱后，脑内 ACh 含量显著下降，而受过训练的大鼠并未因脑室接受了密胆碱迷官操作发生明显偏差。

这些现象说明，各种生理药理因素对脑内 ACh 含量的影响是复杂的。含量的增高与降低未必表示功能的加强或减弱。

樟柳碱与氟丙嗪单用或合用均未见海马内 ACh 含量有明显变化。可以解释为海马不是药物产生影响的主要脑区；但也有可能樟柳碱增加海马内 ACh 的含量，但由于同时也使释放量增加<sup>(7)</sup>，本实验显示的 ACh 含量不变，实质反映的是动态平衡。

ACh 含量研究结果提示，樟柳碱在皮层感觉运动区主要影响了 ACh 的释放，由于 ACh 大量释放，故而组织内 ACh 的含量显著减少。

## 参 考 文 献

- 1 卞春甫. 中药麻醉的研究进展. 见: 中国药理学学会编. 药理学进展 (1979). 第 1 版. 北京: 人民卫生出版社, 1981: 49-66
- 2 北京友谊医院麻醉科. 中药麻醉的临床实践.

- 中麻通讯 1974; (1) 5
- 3 黄俊华、陈增新、陈先瑜. 樟柳碱单独应用及与氯丙嗪合并应用对猫皮层感觉运动区乙酰胆碱自发释放的影响. 中国药理学报 1983; 4 : 1
  - 4 黄俊华. 乙酰胆碱的微量生物测定. 针刺研究 1981; 6 : 72
  - 5 鲍忠祈、凌世淦、刘芳妹、王光远、李玲. 乙酰胆碱的放射免疫测定. 中国药理学报 1982; 3 : 166
  - 6 Cooper JR, Bloom FE, Roth RH. *The biochemical basis of neuropharmacology*. 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 1982 : 102
  - 7 陈先瑜、陈增辛、石成璋. 樟柳碱对电刺猫隔区引起海马乙酰胆碱释放的影响. 药理学报(待发表)

*Acta Pharmacologica Sinica* 1986 Jul; 7 (4) : 293-295

## Effect of anisodine with chlorpromazine on content of acetylcholine in some brain areas

HUANG Jun-hua, CHEN Zeng-xing, WANG Gui-lian

(Inst Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100050)

**ABSTRACT** The effects of anisodine-HBr and chlorpromazine (CPZ) on the ACh content in some brain areas have been studied by both microbioassay on leech dorsal muscle and radioimmunoassay.

The ACh content in the cerebral cortex and striatum was decreased after iv anisodine 3 mg/kg alone and in combination with CPZ 4 mg/kg, while the ACh content in the hippocampus remained the

same as the control group. CPZ did not show any marked effect on the content of ACh in the brain areas studied except striatum. It is suggested that there is no correlation between the behavioral activity of animal and the content of ACh in the above mentioned brain areas.

**KEY WORDS** anisodine; chlorpromazine; hippocampus; corpus striatum; ACh