

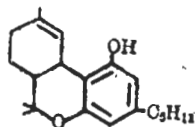
Δ^9 -四氢大麻酚与氟哌啶醇对大鼠强直性木僵作用的比较

高晓克、宋 斌 (军事医学科学院药理毒理研究所, 北京 100800)

提要 在大鼠木僵实验中, 胆碱酯酶抑制剂和 6-羟多巴胺对 THC 的协同效应大于对 HPD 的, 抗副交感神经药 QNB 对 THC 的拮抗效应强于对 HPD 的, 密胆碱不能明显拮抗 THC, 却可减弱 HPD 的作用, 说明 THC 的作用与增强胆碱能系统的活动有关。大鼠纹状体切除后, THC 的作用增强, HPD 的作用则减弱, 提示两药作用部位和方式存有差异。

关键词 四氢大麻酚; 氟哌啶醇; 强直性木僵; *N,N*-二甲氨基甲酸-5-(1,3,3-三甲基)-吡咯满酯盐酸盐; *N,N*-二甲氨基甲酸间-(2-二甲氨基)-乙氧基苯酯盐酸盐; 东莨菪碱; 奎纽定二苯羟乙酸盐; 纹状体

Δ^9 -四氢大麻酚 (Δ^9 -tetrahydrocannabinol, THC) 是大麻植物中的主要活性成分⁽¹⁾。具有拟精神性、降压、降温和镇痛等广泛的药理作用。它对大鼠的强直性木僵作用与中枢多巴胺 (DA) 和乙酰胆碱 (ACh) 递质系统有关, 但以哪个系统的作用为主尚未定论。本文以作用机理比较清楚的 DA 受体阻断剂氟哌啶醇 (haloperidol, HPD) 为对照, 分析 THC 致木僵作用的机理。



Δ^9 -tetrahydrocannabinol

材料与方 法

THC 为白色磷脂乳剂, 上海医药工业研究院提供; HPD 为上海第十三制药厂产品; 东莨菪碱(scopolamine, Scop)和阿托品为市售试剂; 奎纽定二苯羟乙酸盐(quinuclidinyl benzilate, QNB), *N,N*-二甲氨基甲酸-5-(1,3,3,-三甲基)-吡啶满酯盐酸盐[5-(1,3,3,-trimethyl)indolinyl-*N,N*-dimethyl carbamate, TIDC], *N,N*-二甲氨基甲酸间-(2-二甲氨基)-乙氧基苯酯盐酸盐 [*m*-(dimethylamino)-ethoxyphenyl-*N,N*-dimethyl carbamate, DPDC] 均为本所合成室合成; 密胆碱(hemicholinium-3, HC-3) 美国 SIGMA 产品; 6-羟多巴胺(6-hydroxydopamine, OHDA) 美国 ALDRICH 产品。

大鼠由本院动物场提供, ♀♂兼用, 体重 $220 \pm SD$ 18 g。

大鼠木僵模型按文献(2)的方法, 强度评分标准: 木僵持续 10 s-2.5 min 记 1 分, 2.6-5.0 min 记 2 分, 5.1-10 min 记 3 分, 10.1-20 min 记 4 分, 大于 20 min 记 5 分。给药途径均 ip。

icv 按文献(3)法, 大鼠在乙醚浅麻醉条件下, 固定于立体定位仪上, HC-3 溶于无菌生理盐水中, 每鼠 icv 20 μ g/20 μ l, OHDA 溶于含有维生素 C 1 mg/kg 的无菌人工脑脊液中,

每鼠 icv 250 μ g/20 μ l。

按文献(4)法及 König⁽⁵⁾的大鼠脑图谱, 电凝固毁损大鼠双侧苍白球及尾状核-豆状核壳(尾-壳核), 座标, 苍白球: A 6.7, L 2.3, H 6.0, 尾-壳核: A 7.4, L 2.4, H 4.5, 术后恢复 2-3 wk 进行木僵实验。实验后处死动物取脑, 将电烧灼点与图谱对照进行定位。伪手术组手术操作同电烧灼组, 但不通电流。

显著性检验采用非参数法⁽⁶⁾。

结 果

Δ^9 -四氢大麻酚与氟哌啶醇对大鼠的致木僵作用 THC 2.5, 5, 10 mg/kg, 大鼠木僵作用随剂量增加而加强。2.5 mg/kg 为致木僵作用的阈值剂量, 10 mg/kg 引起明显的木僵。HPD 致木僵作用的等效剂量分别为 0.125,

Tab 1. Catalepsies induced by Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) and haloperidol (HPD) in rats. $\bar{x} \pm SD$, n=10. *p>0.05, **p<0.05

Drug	Dose (mg/kg)	Cataleptic intensity (score)
THC	0	—
	2.5	0.4 \pm 0.5*
	5.0	1.8 \pm 1.4**
	10.0	3.0 \pm 1.9**
HPD	0	—
	0.125	0.3 \pm 0.5*
	0.25	2.2 \pm 1.8**
	0.5	3.2 \pm 1.8**

Tab 2. Potentiating effects of cholinesterase (ChE) inhibitors on catalepsy induced by Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) and haloperidol (HPD) in rats. n=10, $\bar{x} \pm SD$. *p>0.05, **p<0.05

ChE inhibitor	Dose (mg/kg)	THC or HPD (mg/kg)	Cataleptic intensity (score)				
			30	60	90	120 min	
THC							
TIDC	0.5	+	2.5	1.3 \pm 1.3*	2.7 \pm 2.0**	3.4 \pm 1.8**	2.5 \pm 1.8**
DPDC	7.5	+	2.5	1.3 \pm 1.5*	1.6 \pm 1.8**	1.8 \pm 1.9**	1.8 \pm 1.9**
Neostigmine	0.1	+	2.5	0.2 \pm 0.4*	0.4 \pm 0.5*	0.6 \pm 0.5*	0.6 \pm 0.5*
0.9% NaCl	—	+	2.5	0.4 \pm 0.5*	0.4 \pm 0.5*	0.4 \pm 0.5*	0.4 \pm 0.5*
0.9% NaCl	—	+	10.0	0.8 \pm 0.4*	1.6 \pm 1.4**	1.4 \pm 1.5*	2.3 \pm 1.8**
HPD							
TIDC	0.5	+	0.125	0.9 \pm 0.3*	1.6 \pm 1.3**	1.5 \pm 1.3**	1.6 \pm 1.6**
DPDC	7.5	+	0.125	0.8 \pm 1.4*	1.3 \pm 1.7**	0.9 \pm 0.4*	0.8 \pm 0.4*
Neostigmine	0.1	+	0.125	0.4 \pm 0.5*	0.2 \pm 0.4*	0.6 \pm 0.5*	0.6 \pm 0.5*
0.9% NaCl	—	+	0.125	0.2 \pm 0.4*	0.3 \pm 0.5*	0.3 \pm 0.5*	0.3 \pm 0.5*
0.9% NaCl	—	+	0.5	2.2 \pm 1.8**	2.7 \pm 2.1**	3.4 \pm 1.8**	3.3 \pm 1.9**

Tab 3. Antagonistic effects of parasympatholytics on catalepsies induced by Δ^9 -tetrahydrocannabinol and haloperidol in rats. $n=10$, $\bar{x}\pm SD$. * $p>0.05$, ** $p<0.05$

Parasympatholytics	Dose (mg/kg)	Δ^9 -tetrahydrocannabinol			Cataleptic intensity (score)		
		Before	After	Change (%)	Before	After	Change (%)
Scopolamine	0.25	3.0 \pm 1.5	1.8 \pm 1.7*	40	3.0 \pm 1.9	2.4 \pm 1.7*	20
	0.5	3.0 \pm 1.5	0.5 \pm 0.5**	83	3.7 \pm 1.4	0.6 \pm 0.5**	89
Atropine	5.0	3.2 \pm 1.8	0.7 \pm 0.9**	78	2.9 \pm 1.6	0.4 \pm 0.5**	86
QNB	0.25	3.2 \pm 1.6	1.0 \pm 0.7**	69	3.6 \pm 1.5	2.4 \pm 1.9*	33
Methylatropine	5.0	2.8 \pm 1.6	2.3 \pm 1.8*	18	2.9 \pm 1.2	3.0 \pm 1.4*	—

0.25 和 0.5 mg/kg (表 1)。THC 10 mg/kg, HPD 0.5 mg/kg 给药后 30 min 起效, 前者在药后 3 h 达作用高峰, 后者在 2 h 达作用高峰, 作用时间持续 7 h 以上。

胆碱酯酶抑制剂对 THC 和 HPD 致木僵作用的影响 THC 和 HPD 致木僵作用的阈值剂量 (THC 2.5 mg/kg, HPD 0.125 mg/kg) 给药后 30 min, 再给予等毒剂量的胆碱酯酶抑制剂 TIDC 或 DPDC, 可见 THC 和 HPD 的致木僵作用均明显加强, 潜伏期和高峰期也提前 (表 2)。TIDC 对 THC 的加强作用明显大于对 HPD 的作用 ($p<0.05$), DPDC 也有同样的作用趋势。

抗副交感神经药对 THC 和 HPD 致木僵作用的影响 在 THC 10 mg/kg, HPD 0.5 mg/kg 致木僵作用的高峰期, 给予抗副交感神经药, 可见对两药致木僵作用均有不同程度的拮抗效果。Scop 和阿托品对 THC 和 HPD 几乎有相同的拮抗效果, 拮抗率在 80% 左右时, Scop 的拮抗用量是阿托品用量的 1/10。而 QNB 对 THC 的拮抗强于对 HPD 的拮抗效果, 说明 QNB 对两药的拮抗作用存有差异 (表 3)。

HC-3 和 OHDA 对 THC 和 HPD 致木僵作用的影响 大鼠 icv HC-3 2.5 h 后, ip THC 10 mg/kg 或 HPD 0.5 mg/kg, THC 的致木僵作用虽有所减弱, 但与对照组相差不显著, 而 HPD 的作用却明显减弱 (表 4)。

大鼠 icv OHDA 3 d 后, THC 的致木僵作用明显加强, 而 HPD 的作用仅轻度加强 (表 4)。

Tab 4. Effects of intraventricular injection of hemicholinium-3 (HC-3) and 6-hydroxydopamine (OHDA) on catalepsies induced by Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) and haloperidol (HPD) in rats. $\bar{x}\pm SD$. * $p>0.05$, ** $p<0.05$

Drug	Dose (mg/kg)	n	Cataleptic intensity (score)
THC	10	10	3.0 \pm 1.9
THC + HC-3	10 + 20 μ g	10	1.6 \pm 1.6*
HPD	0.5	10	3.2 \pm 1.8
HPD + HC-3	0.5 + 20 μ g	10	0.8 \pm 0.7**
THC	5	10	1.8 \pm 1.4
THC + OHDC	5 + 250 μ g	6	3.0 \pm 2.0**
HPD	0.25	10	2.0 \pm 1.6
HPD + OHDA	0.25 + 250 μ g	6	2.4 \pm 0.8*

THC 与 HPD 伍用后对大鼠致木僵作用的影响 THC 2.5 mg/kg, HPD 0.125 mg/kg 同时 ip ($n=5$), 两药显示对大鼠致木僵作用有明显协同效果, 其木僵强度评分是两药单用时的 10 倍左右。

Tab 5. Effects of lesions in globus pallidus on catalepsies induced by Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) and haloperidol (HPD) in rats. $\bar{x}\pm SD$. * $p>0.05$, ** $p<0.05$

Drug	Dose mg/kg	n	Cataleptic intensity (score)		
			Normal	After lesions	Sham-lesion
THC	1.25	5	—	1.0 \pm 0	**
	2.5	8	0.4 \pm 0.5	2.8 \pm 1.9	1.0 \pm 0.7
HPD	0.5	8	3.0 \pm 1.8	1.0 \pm 0.8	**
	1.0	5	3.2 \pm 0.8	1.0 \pm 0	**

大鼠纹状体切除后对 THC 和 HPD 致木僵作用的影响 大鼠双侧苍白球切除后, THC 的致木僵作用明显加强, 而 HPD 的作用明显减弱(表 5)。双侧尾-壳核切除后, THC 和 HPD 致木僵作用的改变与苍白球切除后类似。

讨 论

木僵产生的因素是多方面的, 它与锥体外系 DA 和 ACh 递质系统的平衡失调有关。已知 HPD 的致木僵作用是通过阻断 DA 受体产生的, 并可与作用于胆碱能系统的药物产生相互协同和拮抗的关系^(2,7)。

本文结果表明, 在致大鼠木僵作用中, 中枢 DA 和 ACh 系统在功能上存在着相互平衡的体系。即抗副交感神经药和 HC-3 可减弱 THC 和 HPD 的致木僵作用, 胆碱酯酶抑制剂和 OHDA 则增强它们的作用。因此, THC 和 HPD 的致木僵作用是 DA 和 ACh 系统平衡失调的结果。

本文结果指出 THC 的致木僵作用与 HPD 不同, 它与胆碱酯酶抑制剂有更好的协同作用, 抗副交感神经药对它有更好的拮抗作用, 说明它同 HPD 对胆碱能系统的作用方式有所不同。

HPD 由于阻断 DA 受体, 间接引起 ACh 系统功能增强, 因此提前给予 HC-3 后, 几乎完全可以消除它的致木僵作用, 但 HC-3 并不能减弱 THC 的作用, 提示 THC 对 ACh 系统可能有直接作用。Domino⁽⁸⁾ 曾经报道 THC 可以减少 HC-3 对 ACh 的耗竭率, 因而我们推

测, THC 致木僵作用与 HPD 作用的区别是: 它主要是通过直接增强胆碱能系统的活动产生的。进而可以理解 THC 与 OHDA 在两个系统(ACh 和 DA)的共同作用增强了递质间的失衡作用, 因此它们的协同作用大于 HPD 和 OHDA 在一个系统相互作用的效果。

大鼠苍白球和尾-壳核切除后, HPD 的致木僵作用明显减弱, 说明上述部位的完整是 HPD 作用的必要环节, 而 THC 的作用则可能在纹状体以外的部位。

参 考 文 献

- 1 Mechonlam R. Marihuana chemistry. *Science* 1978; 168 : 1159
- 2 Costall B, Naylor RJ. Neuroleptic and nonneuroleptic catalepsy. *Arzneimittelforsch* 1973; 23 : 674
- 3 Noble EP, Wurtman RJ, Axelrod J. A simple and rapid method for injection H³-norepinephrine into the lateral ventricle of the rat brain. *Life Sci* 1967; 6 : 281
- 4 Costall B, Naylor RJ. The role of telencephalic dopaminergic system in the mediation of apomorphine-stereotyped behavior. *Eur J Pharmacol* 1973; 24 : 8
- 5 König JFR, Klippel, RA, eds. *The rat brain*. 1st ed Baltimore: Williams & Wilkins, 1963
- 6 方积乾. 连续型资料的分析. 见: 沈阳药学院, 主编. 高等数学第 1 版. 上海: 上海科学技术出版社, 1979 : 334-7
- 7 Zetler G. Pharmacological differentiation of "nicotinic" and "muscarinic" catalepsy. *Neuropharmacology* 1971; 10 : 289
- 8 Domino EF. Neuropsychopharmacologic studies of marihuana, some synthetic and natural THC derivatives in animal and man. *Ann NY Acad Sci* 1971; 191 : 166

Comparison between the catalepsies induced by Δ^9 -tetrahydrocannabinol and haloperidol in rats

GAO Xiao-Ke, SONG Bin

(Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100800)

ABSTRACT In cataleptic experiments with rats, cholinesterase inhibitor (TIDC) and OHDA enhanced the catalepsy induced by THC more strongly than that by HPD. Among parasympatholytics, QNB antagonized THC more powerfully than HPD. HC-3 had significant antagonistic effects on HPD, but not on THC. It was indicated that the effects of THC were related to increasing activity of cholinergic system.

The bilateral lesions of globus pallidus and caudateputamen caused a marked potentiation in catalepsy induced by THC, but

caused a marked reduction in the catalepsy induced by HPD.

It is proposed that both drugs have some differences in mode and site of cataleptic action.

KEY WORDS tetrahydrocannabinol; haloperidol; catalepsy; 5-(1,3,3-trimethyl)indolinyln-*N,N*-dimethyl carbamate; *m*-(dimethylamino)-ethoxyphenyl-*N,N*-dimethyl carbamate; scopolamine; quinuclidinyl benzilate; corpus striatum