

苯环利定对大鼠各脑区强啡肽 1-17 和强啡肽 1-8 免疫活性含量的影响¹

周光钊、姜沧海²、殷绍辉³ (上海医科大学神经生物学教研室, 上海 200032)

孙庆棠 (上海医科大学药学院药化教研室, 上海 200032)

提要 大鼠急性或慢性 ip 强致幻药苯环利定后, 下丘脑、纹状体、海马和额皮层的强啡肽 1-17 和强啡肽 1-8 免疫活性含量有明显变化。这些变化结果提示, 强啡肽- κ 阿片受体和苯环利定/ σ 阿片受体均参与精神活动调节, 两者并有相互作用。

关键词 苯环利定; 强啡肽; 下丘脑; 纹状体; 海马; 额叶皮层; κ 阿片受体; 苯环利定/ σ 阿片受体

强啡肽(dynorphin, Dyn)是1979年从猪脑和垂体中提取到的一种内源性 κ 阿片受体的激动剂⁽¹⁾。经典的 κ 及 σ 阿片受体激动剂如cyclazocine, pentazocine和nalorphine⁽²⁾均有拟精神病样作用。我们以前的工作也说明强啡肽参与精神分裂症的病理生理过程⁽³⁾。但与预

1985年7月29日收稿 1986年3月3日修回

¹ 中国科学院科学基金资助的课题, № 137

² 现在西安医学院附属第一医院

³ 现在上海科技大学生化教研室

料的相反,精神分裂症患者脑脊液中强啡肽 1-8 含量明显地比对照组低.为了了解精神分裂症患者脑内强啡肽含量的变化,我们给大鼠 ip 苯环利定⁽⁴⁾(phencyclidine, PCP),观察脑内某些区域强啡肽含量的变化,以及分析精神分裂症患者脑脊液中强啡肽含量减少的原因.

材 料 和 方 法

盐酸苯环利定由本院药学系合成,用生理盐水(NS)溶解, ip 1 ml(5 mg/kg),对照组 ip 1 ml NS,大鼠体重 $291.5 \pm SD 44.5$ g.分急性和慢性用药组.急性用药组分别 ip PCP 或 NS 后 1.5 h 快速断头;慢性用药组大鼠每天 ip 一次 PCP 或 NS,共 7 d, d 8 快速断头,断头后 15-30 s 内取出全脑置于煮沸的 NS 中煮 10 min.按文献⁽⁵⁾方法取下丘脑、纹状体、海马和额皮层.分别称重后各加入 1 ml 1 N 醋酸,匀浆 $15000 \times g$ 4°C, 20 min,上清液冰冻干燥.

测定前用适量磷酸缓冲液洗出干燥物,旋摇,离心 10 min.上清液进行放射免疫测定.

强啡肽 1-17 和 1-8 放射免疫药盒均购自美国 Peninsula 公司.强啡肽 1-17 和 1-8 抗血清均高度特异,两者几乎没有交叉反应.和其它内源性阿片样肽也没有明显的交叉反应.强啡肽 1-17 测定灵敏度为 20 pmol/L(7 fmol/管), IC_{50} 120 pmol/L; 强啡肽 1-8 测定灵敏度为 2 pmol/L(0.7 fmol/管), IC_{50} 64 pmol/L.

结 果

行为异常表现 ip PCP 后 7-10 min 即能观察到大鼠兴奋、旋转、共济失调、爬行时似醉酒态.一般在一次剂量后 0.5-1 h 症状逐渐消失.慢性 ip 后也能观察到上述行为变化,但很快趋于安静.

急性 ip PCP, 下丘脑、纹状体、海马和额皮层强啡肽 1-8 免疫活性含量变化 给药 1.5 h 后,下丘脑、纹状体和海马强啡肽 1-8 含量明显增加,均有显著的统计学差异.额皮

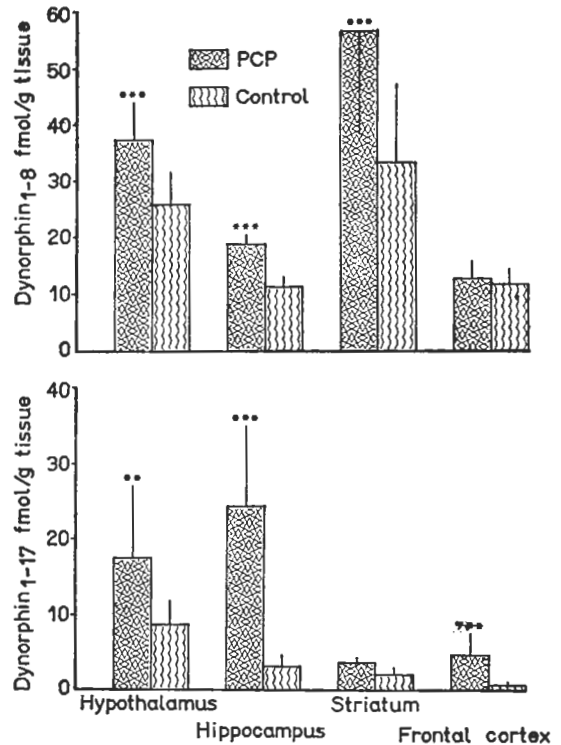


Fig 1. Effects of acute administration of phencyclidine on dynorphin 1-8 and dynorphin 1-17 in rat brain. ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$

层强啡肽 1-8 含量几乎没有变化(图 1).

急性 ip PCP, 下丘脑、纹状体、海马和额皮层强啡肽 1-17 免疫活性含量变化 给药 1.5 h 后,下丘脑、海马和额皮层的强啡肽 1-17 含量均明显增加.与对照组相比有显著差异(图 1).

慢性 ip PCP, 下丘脑、纹状体、海马和额皮层强啡肽 1-8 免疫活性含量变化 慢性用药后额皮层强啡肽 1-8 含量明显增加($p < 0.01$),海马强啡肽 1-8 含量明显减少($p < 0.01$).下丘脑和纹状体强啡肽 1-8 含量无明显变化(图 2).

慢性 ip PCP, 下丘脑、纹状体、海马和额皮层强啡肽 1-17 免疫活性含量变化 慢性用药后,仅额皮层强啡肽 1-17 含量明显增加($p < 0.05$).其它三个脑区的强啡肽 1-17 含量无明显变化(图 2).

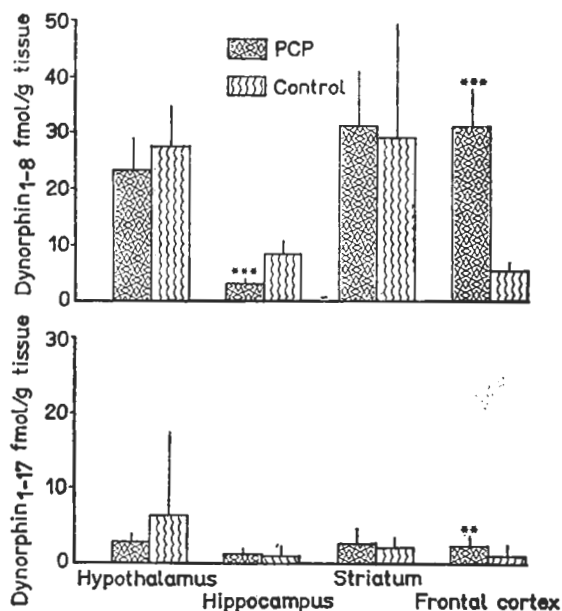


Fig 2. Effects of chronic administration of phencyclidine on dynorphin 1-8 and dynorphin 1-17 in rat brain. ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$

讨 论

PCP 能使人产生听幻觉以及精神分裂症样症状。它和其它中枢兴奋药如 LSD 和 d-苯丙胺的作用机理不同；能使动物产生激动、兴奋和运动障碍等症状。ip 后出现的异常行为可能和 DA 有关⁽⁴⁾。

正常大鼠各脑区强啡肽 1-17 及 1-8 免疫活性含量比例差异极大，强啡肽 1-8 在脑内远较 1-17 低效，但含量却比 1-17 高 2-8 倍，认为强啡肽 1-8 可能是短效的神经递质或调质；强啡肽 1-17 则可能具有长效的神经激素性质。据报道皮层几乎没有 β -内啡肽，脑啡肽含量也很低。而强啡肽含量较高⁽⁶⁾， κ 受体密度也较高⁽⁷⁾，提示具有特殊的生理意义。本实验结果得知急性或慢性用药后，下丘脑、纹状体、海马和额皮层强啡肽 1-17 和 1-8 含量变化不一致。急性用药时额皮层强啡肽 1-17 含量升高，1-8 含量无明显变化；其它脑区强啡肽 1-17 和 1-8 含量均明显升高。PCP 的作用很复杂。不同剂量对离子通道的影响也不同⁽⁸⁾，小剂量

时， κ^+ 导关闭，神经递质释放增加。这可能是 ip PCP 后，诸脑区强啡肽含量增加的原因之一，也可能是应激反应。至于额皮层 1-8 含量没有明显升高的原因，可能是 1-17 裂解成 1-8 过程受阻。强啡肽 1-17 是 1-8 的前体或中间产物，强啡肽 1-8 羧端处无成对碱性氨基酸，它的酶介可能需要一种特殊的酶，急性用药时酶的活力尚未提高，故 1-8 含量未增加，慢性用药后，酶活力增强，由于强啡肽 1-17 含量增加，使 1-8 含量相应也增加。精神分裂症的病程一般均较长，故慢性 ip PCP 后强啡肽含量的变化可能更客观地反映它在精神活动中的作用。

慢性用药后额皮层强啡肽含量明显增加有下列几种可能性：1. 合成增加，2. 合成和释放均增加，但合成速度大于释放速度，3. 释放减少。本实验结果尚不能解释精神分裂症病人脑脊液中强啡肽含量减少。我们正进一步作动态观察。海马强啡肽 1-8 含量明显减少，则可能导致精神分裂症病人脑脊液中强啡肽含量减少。

Zukin 等人报道脑内有 PCP/ σ 阿片受体，皮层的受体密度最高⁽⁹⁾。内源性 PCP 样物质的含量是海马和皮层最高，均与精神分裂症有关⁽¹⁰⁾。PCP 的脂溶性很强，慢性 ip 后脑内（尤其是皮层）强啡肽含量变化提示强啡肽- κ 受体和 PCP 受体均参与精神活动的调节，两者并有相互作用。本实验室已观察到小剂量强啡肽灌流 ip PCP 家兔的额皮层，能抑制额皮层灌流液中去甲肾上腺素的释放，大剂量时能促进 NA 释放⁽¹¹⁾，支持了上述结论。

参 考 文 献

- 1 Goldstein A, Lowney LE, Kapiller MH, Hood L. Dynorphin-(1-13), an extraordinarily potent opioid peptides. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979; 76 : 6666
- 2 Gilbert PE, Martin WR. The effects of morphine- and nalorphine-like drugs in the nondependent, morphine-dependent and cyclazocine-dependent chronic spinal dog.

- J Pharmacol Exp Ther* 1976; 198 : 66
- 3 Zhang AZ, Zhou GZ, Xi GF, *et al.* Lower CSF level of dynorphin (1-8) immunoreactivity in schizophrenic patients. *Neuropeptides* 1985; 5 : 553
 - 4 Hollister L. E. Pharmacology and toxicology of psychotomimetics. In: Hoffmeister F, Stille G, eds. *Psychotropic agents*. Berlin: Springer, 1982 : 31-44. (Born GVR, Farah A, Herken H, Welch AD, eds. *Handbook of experimental pharmacology*; vol 55/III)
 - 5 Glowinski J, Iversen L. Regional studies of catecholamines in the rat brain-I. *J Neurochem* 1966; 13 : 655
 - 6 Weber E, Christopher J, Barchas JD. Predominance of the amino-terminal octapeptide fragment of dynorphin in rat brain regions. *Nature* 1982; 299 : 77
 - 7 Bloom F, Battenberg E, Rossier J, Ling N, Guillemin R. Neurons containing enkephalin: immunocytochemical studies. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77 : 6207
 - 8 Malave A, Borowitz JL, Yim GK. W. Block by PCP of Ach and barium induced CA secretion. *Life Sci* 1983; 33 (suppl 1) : S 511
 - 9 Sircar R and Zukin SR. Characterization of specific sigma opiate phencyclidine (PCP) -binding sites in the human brain. *Ibid* 1983; 33 (suppl) : 259
 - 10 Quirion R, Dimaggio DA, French ED, *et al.* Evidence for an endogenous peptide ligand for the phencyclidine receptor. *Peptides* 1984; 5 : 967
 - 11 Xu SF, Lu WX, Xu WM, *et al.* Elevated CSF level of norepinephrine in schizophrenic patients and the interactions between norepinephrine and dynorphin 1-8 in phencyclidine animal models. *Chin J Physiol Sci* 1986; 2 : 130

Acta Pharmacologica Sinica 1986 Nov, 7 (6) : 491-495

Effects of phencyclidine on levels of dynorphin 1-17 and dynorphin 1-8 immunoreactivities in various brain regions¹

ZHOU Guang-zhao, JIANG Chang-hai, YIN Shao-hui,

(Department of Neurobiology, Shanghai Medical University, Shanghai 200032)

SUN Qing-fen. (Dept Pharmaceutical Chemistry, Shanghai Medical University, Shanghai 200032)

ABSTRACT Dynorphin (Dyn) is an endogenous ligand of kappa opioid receptor. Our previous work has shown that Dyn was involved in the pathophysiological process of schizophrenia. In this study, the levels of Dyn 1-17 and Dyn 1-8 immunoreactivities (ir) in rat brain regions were investigated after acute and chronic administrations of phencyclidine (PCP), a psychotomimetic drug which causes typical schizophrenia-like symptoms. The results are as follows: (1) In acute administration group, the levels of Dyn 1-17 and 1-8 (ir) in hypothalamus and hippocampus, the levels of Dyn 1-8 in striatum and Dyn

1-17 in frontal cortex were increased markedly, but no significant changes of Dyn 1-17 (ir) in striatum and Dyn 1-8 (ir) in frontal cortex were observed. (2) In chronic administration group, the levels of Dyn 1-17 and 1-8 in frontal cortex were increased and those of Dyn 1-8 in hippocampus were decreased markedly but no significant changes were seen in hypothalamus and striatum. The results suggest that Dyn and endogenous PCP-like substance may be involved in the regulation of mental activity and there are interactions between kappa and PCP/ σ opioid receptors in brain.

KEY WORDS phencyclidine; dynorphin 1-8; dynorphin 1-17; hypothalamus; corpus striatum; hippocampus; frontal lobe cortex; κ endorphin receptors; PCP/ σ

endorphin receptors

¹Project Supported by the Science Fund of the Chinese Academy of Sciences, № 137

* * * * *