

脑室注射去甲肾上腺素、可乐定对刺激兔下丘脑 诱发心律失常的抑制¹

沈国胜、李德兴 (南京医学院药理教研室, 南京 210005)

Acta Pharmacologica Sinica 1989 Mar; 10 (2) : 144-147

Inhibitory action of intracerebroventricular injections of norepinephrine and clonidine on ventricular extrasystoles induced by stimulating hypothalamus in rabbits¹

SHEN Guo-Sheng, LI De-Xing

(Department of Pharmacology, Nanjing Medical College, Nanjing 210005)

Abstract The effects of bilateral intracerebroventricular (icv) injections of norepinephrine (NE) and clonidine on hypothalamic stimulation-induced ventricular extrasystoles (VE) were investigated in α -chloralose and urethane anaesthetized rabbits. NE and clonidine reduced the number of HVE. The effects of NE were antagonized by pretreatment with phentolamine and yohimbine, but unaffected by pretreatment with prazosin. Pretreatment with yohimbine could also abolish the effects of clonidine. It is concluded that the effects of reduction in VE induced by NE and clonidine may be mediated by activating central α_2 -adrenoceptors rather than α_1 -adrenoceptors.

Key words clonidine; yohimbine; prazosin; phentolamine; extrasystole; hypothalamus

¹Project supported by National Natural Science Foundation of China, No Bio-85-394

提要 麻醉兔双侧 icv NE 能明显减少室性期前收缩 (VE), 预先 icv 酚妥拉明或育亨宾能拮抗此作用, 预先 icv 哌唑嗪则不能拮抗。icv 可乐定也能明显减少 VE 数, 预先 icv 育亨宾能拮抗可乐定的这一作用。结果提示 NE 与可乐定减少 VE 数的作用可能与激动中枢 α_2 受体有关。

关键词 可乐定; 育亨宾; 哌唑嗪; 酚妥拉明; 期外收缩; 下丘脑

下丘脑是影响心跳节律的重要神经中枢之一。70 多年前 Levy 首先发现刺激下丘脑可引起心律失常。临床上一些脑血管病人常伴有心律失常⁽¹⁾。神经和精神因素被认为是人的室性心律失常和突然死亡的一个因素⁽²⁻⁴⁾。提示可通过调节神经系统功能来治疗心律失常, 本文报道电刺激兔下丘脑外侧区 (lateral hypothalamic area, LHA) 引起室性期外收缩 (ventricular extrasystoles, VE) 以及侧脑室注射 (icv) 去甲肾上腺素 (NE) 或可乐定对 VE 的影响, 以阐明其与中枢 α 受体的关系, 为从中枢途径治疗心律失常提供实验依据。

Materials and methods

NE 针剂 (广州明兴制药厂); 酚妥拉明针

剂(Ciba公司);育亨宾(Aldrich Chemical Co),用5%葡萄糖配制;可乐定和哌唑嗪白色粉末(常州第二制药厂),哌唑嗪用丙二醇配制,其余均用兔人工脑脊液(CSF)⁽⁵⁾配制或稀释。

兔99只,体重 $2.4 \pm \text{SD } 0.3 \text{ kg}$,我院动物室提供,♀♂兼用。乌拉坦 350 mg/kg 和 α -氯醛糖 17.5 mg/kg 混合iv麻醉。气管插管,人工呼吸,潮气量 $30\text{--}35 \text{ ml}$,频率 32 bpm 。iv三碘季胺酚 5 mg/kg 制动。兔头固定在立体定位仪上,参照Sawyer图谱,将外径 0.9 mm 的不锈钢引导管分别插入左右侧脑室(P 4.0; L或R 9.0; H 1.0),用牙托粉固定于颅骨上。在引导管内插入外径 0.5 mm 的不锈钢内管,其下端较引导管长 0.5 mm ,上端借硅胶管与微量注射器相接。用RDB-3型蠕动泵恒速推注。刺激LHA用的是外径 0.7 mm 的同心双极电极(NS中两极间电阻大于 $25 \text{ k}\Omega$),位置为(A 0-1; L 2.8-3.2; H -3.5~-4.0),刺激方波器由DCQ-2型刺激器经刺激隔离输出,刺激强度为 $0.2\text{--}0.5 \text{ mA}$,频率 60 Hz ,波宽 1 ms ,刺激持续 $5\text{--}10 \text{ s}$ 。记录I导联ECG。每隔 5 min 给兔下丘脑同一强度的刺激,通常出现 $8\text{--}15$ 个HVE,获得恒定值时给药,容量均为 $20 \mu\text{l}$, 10 min 注完,之后仍每隔 5 min 给下丘脑同强度的刺激,观察 $40\text{--}45 \text{ min}$ 。结束后,通以 1.5 mA 直流电 30 s 损毁脑组织,icv 2%滂胺天蓝(pentamine) $50 \mu\text{l}$,随后取出兔脑固定于含1%亚铁氰化钾的10%福尔马林溶液中。7d后作 1 mm 厚的切片,部分作冰冻切片,鉴定刺激部位。数据用方差分析和 t 检验处理。

Results

NE icv对VE的影响 6只兔待刺激诱发VE数稳定后,icv NE(每侧 $2.5 \mu\text{g}/20 \mu\text{l}$),然后每隔 5 min 刺激一次LHA,可见icv NE后,VE数明显减少,用药 25 min 后作用开始明显,VE数为 2 ± 2 ,与给药前对照值 12 ± 6

相比 $P < 0.01$ (Fig 1-A), 9只兔icv NE(每侧 $20 \mu\text{g}/20 \mu\text{l}$),作用更明显,且不易恢复(Fig 1-B)。

为验证icv NE减少VE数属中枢效应,5只兔iv NE($40 \mu\text{g}$),速度同icv NE,给药后5、 10 min 的VE数明显增加,分别为 22 ± 5 和 25 ± 5 ,与给药前对照值 11 ± 6 相比 $P < 0.01$ (Fig 1-A)。

为排除物理因素对VE的影响,7只兔

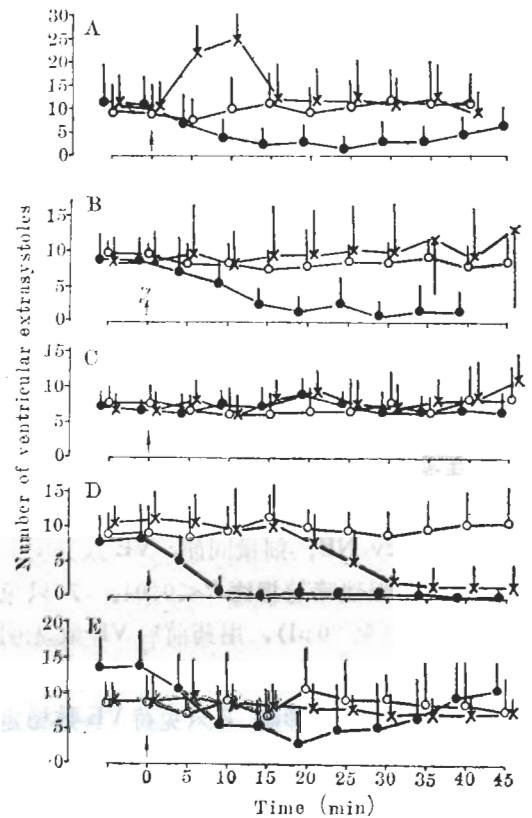


Fig 1. Effects of icv norepinephrine (NE) and clonidine (Clo) on ventricular extrasystoles induced by stimulating lateral hypothalamic area. A) (○) icv CSF ($n=7$), (●) icv NE $5 \mu\text{g}$ ($n=6$), (×) iv NE ($n=5$); B) (○) icv phentolamine (Phe, $n=5$), (●) icv NE $40 \mu\text{g}$ ($n=9$), (×) icv Phe + NE ($n=9$); C) (○) icv glucose ($n=8$), (●) icv yohimbine (Yoh, $n=5$), (×) icv Yoh + NE ($n=5$); D) (○) icv propylene glycol ($n=7$), (●) icv Clo $100 \mu\text{g}$ ($n=7$), (×) icv prazosin + NE ($n=5$); E) (○) iv Clo ($n=6$), (●) icv Clo $10 \mu\text{g}$ ($n=6$), (×) icv Yoh + Clo ($n=9$). (↑) icv or iv, $\bar{x} \pm \text{SD}$.

icv 等量 CSF(每侧 20 μ l), 用药前后 VE 数无明显差异(Fig 1-A)。

酚妥拉明对 icv NE 所致 VE 的影响 5 只兔待 VE 数稳定后, icv 酚妥拉明(每侧 40 μ g/20 μ l, 每 5 min 观察一次 VE 数变化, 比较 icv 酚妥拉明前后的 VE 数 $P > 0.05$ (Fig 1-B)。

9 只兔 VE 数稳定后, icv 酚妥拉明, 剂量同前, 15 min 后, icv NE(每侧 20 μ g/20 μ l), 仍隔 5 min 刺激一次 LHA, 发现 icv NE 不再减少 VE 数, 与实验前相比, $P > 0.05$ (Fig 1-B)。

育亨宾对 icv NE 所致 VE 的影响 5 只兔待连续二次 VE 数稳定后, icv 育亨宾(每侧 50 μ g/20 μ l)注射后仍每隔 5 min 刺激一次 LHA, 与给药前对照值相比 $P > 0.05$ (Fig 1-C)。8 只兔 icv 5%葡萄糖(每侧 20 μ l), 用药前后 VE 数无明显差异(Fig 1-C)。

5 只兔先 icv 育亨宾, 剂量同前, 15 min 后, icv NE 剂量同前, VE 数不再减少, icv NE 前后 VE 数 $P > 0.05$ (Fig 1-C)。

哌啶嗪对 icv NE 所致 VE 的影响 5 只兔 VE 数稳定后, icv 哌啶嗪(每侧 20 μ g/20 μ l), 15 min 后再 icv NE, 剂量同前, VE 数仍明显减少, 与 icv 哌啶嗪前相比 $P < 0.01$ 。7 只兔 icv 丙二醇(每侧 20 μ l), 用药前后 VE 数无明显差异(Fig 1-D)。

可乐定对 VE 的影响 6 只兔待 VE 数稳定后, icv 可乐定(每侧 5 μ g/20 μ l), VE 数明显减少, 给药 20 min 后的 VE 数为 3 ± 4 与给药前的对照值 14 ± 4 相比 $P < 0.01$ (Fig 1-E)。7 只兔 icv 可乐定(每侧 50 μ g/20 μ l), 作用更为明显, 且不易恢复(Fig 1-E)。

5 只兔待二次 VE 数稳定后, icv 育亨宾(每侧 50 μ g/20 μ l), 15 min 后再 icv 可乐定(每侧 50 μ g/20 μ l), 每隔 5 min 刺激一次 LHA, 观察 VE 数变化, 可见 icv 可乐定不再减少 VE 数, 与给育亨宾或可乐定前的 VE 数相比均无明显差异(Fig 1-E)。

为验证 icv 可乐定减少 VE 数属中枢效

应, 6 只兔 iv 可乐定(100 μ g)速度同 icv, 比较给药前后 VE 数变化 $P > 0.05$ (Fig 1-E)。

Discussion

刺激下丘脑诱发的心律失常, 可分为刺激间和刺激停止后心律失常。刺激间心律失常与交感神经功能增强有关, 而刺激停止后心律失常与刺激期间血压增高引起反射性迷走神经功能亢进有关⁽⁶⁾。实验观察到, icv NE 能减少 VE 数, 酚妥拉明和育亨宾可拮抗其作用, 而哌啶嗪不能拮抗 NE 这一作用, 表明 icv NE 减少 VE 作用可能与 NE 降低中枢肾上腺素能神经功能有关, 且这一作用可能是通过激动中枢 α_2 受体所引起。文献报道兔蓝斑复合区内注射 NE 能减少 VE 数, 并认为与 α_2 受体刺激有关⁽⁷⁾。此与本文一致, iv NE 增加 VE 数, 可能与 NE 激动心脏 β 或 α 受体有关。

可乐定为中枢 α_2 受体激动剂, 通过负反馈降低中枢去甲肾上腺素能神经系统功能⁽⁸⁾。icv 可乐定明显减少 VE 数。育亨宾能阻断此作用, 表明可乐定这一作用可能与激动中枢 α_2 受体降低中枢交感神经系统功能有关。

References

- 1 Verrier RL, Calvert A, Lown B. Effect of posterior hypothalamic stimulation on ventricular fibrillation threshold. *Am J Physiol* 1975; 228 : 923
- 2 Katz C, Martin RD, Landa B, Chadda KD. Relationship of psychologic factors to frequent symptomatic ventricular arrhythmia. *Am J Med* 1985; 78 : 589
- 3 Tashiro N, Tanaka T, Fukumoto T, Hirata K, Nakao H. Emotional behavior and arrhythmias induced in cats by hypothalamic stimulation. *Life Sci* 1985; 36 : 1087
- 4 Verrier RL, Lown B. Behavioral stress and cardiac arrhythmias. *Annu Rev Physiol* 1984; 46 : 155
- 5 Zhou ZF, Du MY, Wu WY, Jiang Y, Han JS. Effects of intracerebral microinjection of naloxone on acupuncture- and morphine-analgesia in the rabbit. *Sci Sin* 1981; 24 : 1166
- 6 Evans DE, Gillis RA. Reflex mechanisms

- involved in cardiac arrhythmias induced by hypothalamic stimulation. *Am J Physiol* 1978; 234 : H 199
- 7 Guo XQ. Effect of microinjection of norepinephrine into the locus coeruleus area on the

- ventricular extrasystoles induced by hypothalamic stimulation. *Acta Physiol Sin* 1985; 37 : 346
- 8 Kalsner S. Clonidine and presynaptic adrenoceptor theory. *Br J Pharmacol* 1985; 85 : 143

* * * * *