

人参根总皂甙对热应激鼠脑单胺递质和血清皮质酮的影响

袁文学、伍湘瑾、杨福新、商晓华、张利利 (辽宁省药物研究所, 沈阳 110015, 中国)

摘要 小鼠在 45°C 15 min, 直肠温度升高, 血清皮质酮升高, 脑 5-HT, NE 减少, DA 无变化。人参根总皂甙(GRS) ip 200 mg/kg 使热应激鼠体温下降, 皮质酮降低, 5-HT, NE 增加, 不影响 DA。利血平 ip 2.5 mg/kg 消除 GRS 在室温(20°C)下降低体温和在热应激下抑制体温升高; 对 氯苯丙氨酸(PCPA)ip 300

mg/kg qd × 3 d 仅消除 GRS 在热应激下对体温升高的抑制。

关键词 人参; 皂甙; 采暖; 应激; 体温; 血清素; 去甲肾上腺素; 多巴胺; 皮质酮; 利血平; 对氯苯丙氨酸

* * * * *

中国药理学报 *Acta Pharmacologica Sinica* 1989 Nov, 10 (6): 496-500

石杉碱甲对兔脑电图及其功率谱的影响^{1,2}

管林初、陈双双 (中国科学院心理研究所, 北京 100012, 中国)
陆维华、唐希灿 (中国科学院上海药物研究所, 上海 200031, 中国)

Effects of huperzine A on electroencephalography power spectrum in rabbits^{1,2}

GUAN Lin-Chu, CHEN Shuang-Shuang

(Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100012, China)

LU Wei-Hua, TANG Xi-Can

(Shanghai Institute of Material Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China)

ABSTRACT Huperzine A (Hup-A) is a new alkaloid extracted from *Huperzia serrata* in China. The effects of Hup-A on learning and memory are superior to those of physostigmine (Phys). The purpose of this paper is to observe the effects of Hup-A on EEG and EEG power spectrum in rabbits with micro-computer analysis.

Hup-A 0.1 mg/kg iv in conscious rabbits produced, after 0.5 min, an alert EEG pattern, which showed decreases of lower frequency components and the total

EEG power in cortical area, and the dominant frequency transferred from delta rhythm to theta rhythm in hippocampus. The same effects were seen with Phys 0.1 mg/kg. Scopolamine (Scop, 0.2 mg/kg iv) reversed significantly these effects of Hup-A (10 µg/rabbit, icv), but Scop butylbromide (0.4 mg/kg, iv) which can not pass the blood-brain barrier did not. Hup-A 0.2 mg/kg iv or Phys 0.3 mg/kg iv antagonized the EEG effects of Scop 0.3 mg/kg iv. The results indicate that the effects of Hup-A are closely related to the action on the central cholinergic system.

Received 1988 Oct 25 Accepted 1989 May 10
¹Research grant for excellent subject from Chinese Academy of Sciences
²Presented at the 24th International Congress of Psychology (Sydney, 1988 Aug)

KEY WORDS huperzine A; physostigmine; scopolamine; electroencephalography; psychopharmacology

摘要 Hup-A 71-100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ iv 能使兔脑皮层持续出现低幅波, 海马呈有规则的 θ 波。EEG 总功率及皮层区主频率功率明显下降, 海马的主频率从 δ 段右移至 θ 段。Hup-A 0.2 mg/kg 可拮抗 0.3 mg/kg Scop 的作用, 翻转 Scop 所引起的作用。同样, icv Hup-A 10 $\mu\text{g}/\text{rabbit}$ 所引起的功率谱的变化亦可为 iv Scop 0.2 mg/kg 所逆转, 而 Scop butyl 0.4 mg/kg 却无此作用。

关键词 石杉碱甲; 毒扁豆碱; 东莨菪碱; 脑电图记录; 精神药理学

选择性胆碱酯酶抑制剂石杉碱甲(huperzine A, Hup-A)对小鼠的方位辨别和大鼠的明暗分辨学习、记忆保持和再现过程有明显的促进作用, 并能使实验性记忆损害动物的学习和记忆能力得以改善⁽¹⁻³⁾, 与毒扁豆碱(physostigmine, Phys)相比, 具有作用强、毒性小、治疗指数大等特点⁽⁴⁾。此外, 临床观察 Hup-A 对老年人良性记忆功能减退也有明显的改善作用⁽⁵⁾。为此, Hup-A 已引起精神药理学界的注意。我们曾报道了 Hup-A 对脑电的作用⁽⁴⁾。为了进一步阐明 Hup-A 改善认知功能的作用机理, 本文报道应用 EEG 计算机分析技术研究 Hup-A 及其和有关胆碱能药物的相互拮抗作用对兔 EEG 功率谱的影响。

MATERIALS AND METHODS

新西兰兔 22 只, σ^7 , 体重 $2.21 \pm \text{SD } 0.31$ kg。由中国医学科学院实验动物中心提供。实验前耳缘静脉 iv 3% 异戊巴比妥钠 0.5 ml/kg 麻醉, 进行埋藏电极手术。手术时, 用脑定位仪固定兔头部, 按 Sawyer 定位图谱定点, 将 2 枚电极分别植入左右两侧海马背部 ($\text{AP}_{1.5}$, $\text{R(L)}_{1.5}$, $\text{H}_{0.0-0.5}$), 另外 4 枚电极分别安置在大脑皮层的额区和枕区。电极插入后用牙托粉固定。术后 1 wk 进行 EEG 描记。

将兔随机分成 5 个实验组, 观察给药前后的 EEG 变化。1) iv Hup-A, 分设 4 个剂量组: 35, 50, 71 和 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$; 2) iv Phys, 分设 3 个剂量组: 50, 71 和 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$; 3) iv 东莨菪碱(scopolamine, Scop) 0.3 mg/kg 后

10 min iv Hup-A 0.2 mg/kg; 4) iv Scop 0.3 mg/kg 后 5 min iv Phys 0.2-0.3 mg/kg; 5) icv Hup-A 10 $\mu\text{g}/\text{rabbit}$ 后 10 min iv 丁溴东莨菪碱(scopolamine butylbromide, Scop butyl) 0.4 mg/kg 和 Scop 0.2 mg/kg。如需要重复试验, 一般均在前一次给药后 5-7 d 再进行。

实验时, 用 13 导程 4113 型脑电仪进行描记, 用单极法导出, 参考电极设置在兔的头颈部, 双耳接地。以 RMG-5204 型磁带记录仪同时记录给药前后的 EEG 信号变化, 以便对 EEG 信号进行功率谱分析。并用 MAF-7 型自动频率分析仪对兔脑皮层和海马在给药前后的电活动同步进行频率区段积分描记。

EEG 描记程序为: 先描记清醒和安静状态下兔 EEG 5-10 min, 再连续描记给药后或给拮抗药后的 EEG 10 min, 并分别记录给药后 15, 30 min 和 1 h 的 EEG, 必要时观察给药后 2 h 的 EEG 变化。

实验结束后, 将海马电极通以直流电 (1-3 mA, 10-20 s), 并立即取脑, 固定于含 1% 亚铁氰化钾的 10% 甲醛溶液中, 数天后, 对电极的位置进行组织学鉴定。

磁带记录的 6 个导程的 EEG 信号经 AD 模数转换器, 将信号输入 IBM PC 型微机, 用本实验室自编的脑生物电信号处理系统 (PSBSB) 分别计算 6 个导程的功率谱。计算机采样间隔 8 ms, 频率分辨率为 0.25 Hz, 每次数据分 15 段进行平均处理, 每段 512 个样点。

Hup-A 针剂 0.2 mg/ml, 浙江温岭制药厂生产; 水杨酸 Phys 英国产品, 上海化学试剂站分装; 氢溴酸 Scop 为 E Merck 产品; 丁溴 Scop 由中科院上海药物所合成室合成。上述粉剂药物均用生理盐水配制。

RESULTS

Hup-A 和 Phys 对兔 EEG 及其功率谱的影响 在安静状态下, 兔脑皮层额区和枕区的 EEG 波形较类似, 通常在 4-7 T/s 的 θ 节

律的背景上叠加或间隔出现其他较慢或较快的波,而海马区的电活动是以不规则的 θ 节律为主(Fig 1-A, C)当 iv Hup-A(50-100 $\mu\text{g}/\text{kg}$)以后,皮层区的 EEG 电波全部持续出现低振幅快波,而海马区则持续出现有规则的 θ 波(Fig 1-B, D),当给药之后,EEG 总功率明显下降,皮层区的低频成分有减少的趋势,皮层区的主频率功率也明显减少,同时,海马的主频率明显右移至 θ 段(Fig 1-B, D), iv Phys 50-100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 对兔 EEG 及其功率谱的影响与 Hup-A 的作用很相似。

对照观察不同剂量的 Hup-A(35, 50, 71 和 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$)及 Phys(50, 71 和 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$)对兔 EEG 的影响。结果表明,两种药物的作用基本一致,且有较明显的剂量-效应关系,即剂量小,作用出现的时间迟,作用持续时间短;剂量大,则相反(Tab 1)。

Hup-A 和 Phys 对 Scop 的拮抗作用对兔 EEG 功率谱的影响 iv Scop 0.3 mg/kg 能使兔 EEG 功率谱发生明显变化,EEG 总功率和低频成份及其主频率功率明显增加, iv Hup-A 0.2 和 Phys 0.3 mg/kg 均能拮抗或逆转 Scop 的作用,而 Phys 0.2 mg/kg 无此拮抗作用。它们不但使全皮层的低频成份及其主频率功率明显减少,并且使 θ 段的主频率功率有增加的趋势,其结果使整个功率谱几乎恢复到给药前的图像(Fig 2)。

用脑皮层和海马的 EEG 功率谱阵列分析,

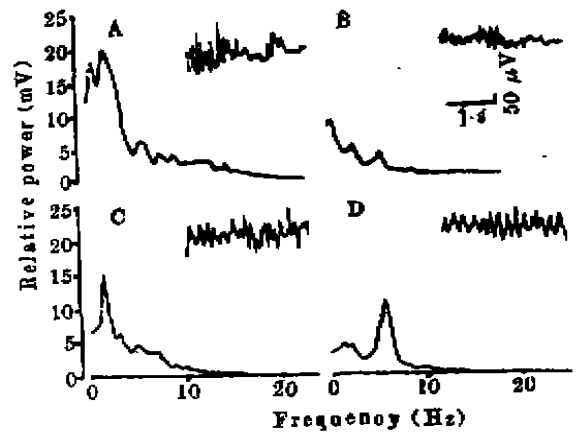


Fig 1. Activation effect of huperzine A (Hup-A) on EEG and power spectrum in rabbits before (A, C) and 5 min after (B, D) iv Hup-A 0.1 mg/kg. A, B, frontal cortex; C, D, hippocampus.

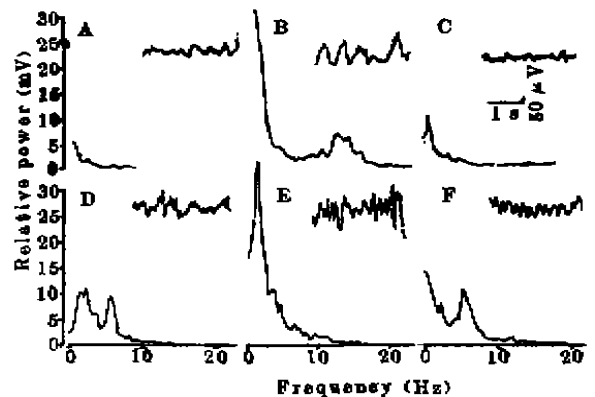


Fig 2. Reversal of scopolamine (Scop) on EEG and power spectrum in rabbits before (A, D), 5 min after (B, E) iv Scop 0.3 mg/kg and 5 min after (C, F) iv Hup-A 0.2 mg/kg. A, B, C, frontal cortex; D, E, F, hippocampus.

Tab 1. Comparison of huperzine A and physostigmine on EEG in rabbits. $n=3$, $\bar{x} \pm \text{SD}$, $P > 0.05$.

Drug	Dose ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	Onset (min)	Duration (min)	Basic features of EEG waves	
				Cortex low amplitude and fast wave	Hippocampus regular rhythm
Huperzine A	35	13 ± 1.0	30 ± 6	Accidentally	Accidentally
	50	3.7 ± 1.2	38 ± 8	Intermittently	Intermittently
	71	0.5 ± 0	38 ± 8	Continually	Continually
	100	0.5 ± 0	85 ± 38	Continually	Continually
Physostigmine	50	3.2 ± 0.3	28 ± 14	Intermittently	Intermittently
	71	2.8 ± 2.3	48 ± 37	Continually	Continually
	100	0.5 ± 0	60 ± 15	Continually	Continually

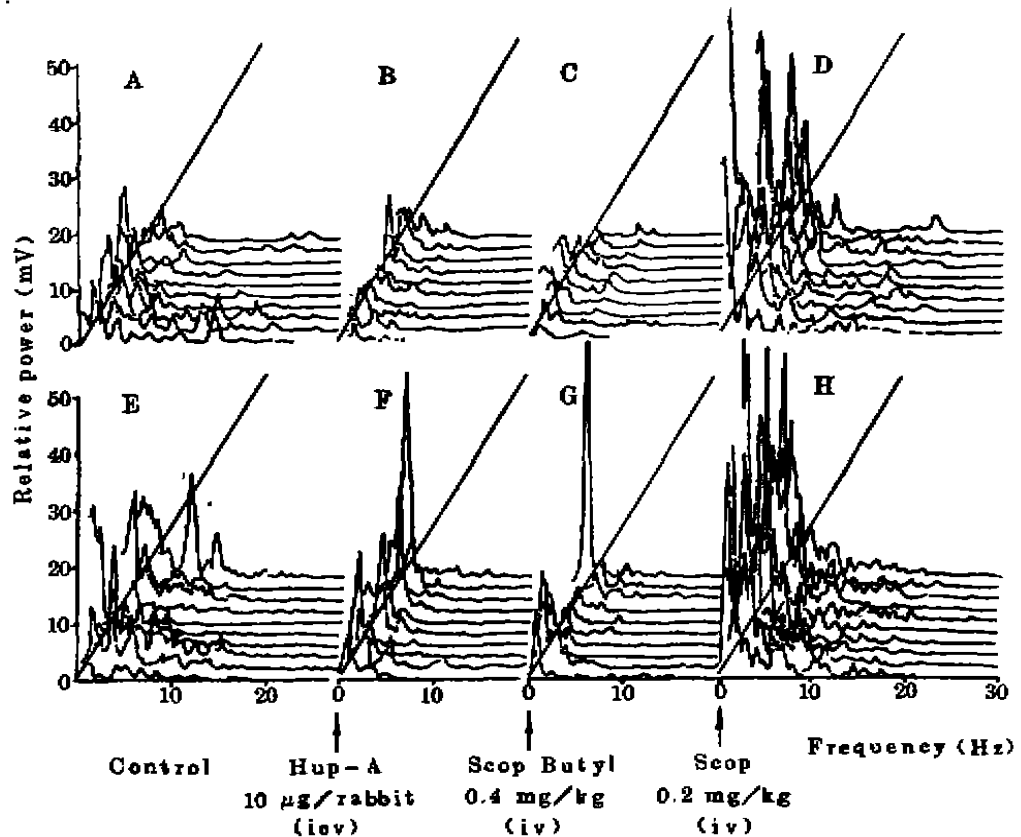


Fig 3. Antagonistic effects of scopolamine butylbromide (Scop Butyl) and Scop to Hup-A on EEG power spectral arrays in rabbit. A, B, C, D, frontal cortex; E, F, G, H, hippocampus

结果显示, 当 icv' Hup-A(10 µg/rabbit)后 5 min 便出现 EEG 总功率和低频成份减少等变化, 与 iv 相一致, 显示有明显作用. iv Scop Butyl 0.4 mg/kg 后, 连续观察 10 min 未见有明显的 EEG 功率谱变化. 然而, 当 iv Scop 0.2 mg/kg 后 0.5 min, 则 EEG 功率谱上出现明显的拮抗或逆转性变化, 表现为低频成份和主频率功率明显增加(Fig 3).

DISCUSSION

一般认为 EEG 功率谱和频率分配反映一定的脑功能状态, 其主频率功率与脑功能状态有更密切的关系⁽⁶⁾. 有报道主频率功率增大乃是反映大脑功能状态不良的表现⁽⁷⁾. 而本实验表明, Hup-A iv 后可引起兔 EEG 总功率的明显下降. 本文所揭示的 Hup-A 引起的 EEG 总功率下降是否反映了大脑功能状态的改善,

还有待于今后作进一步研究.

*Scop Butyl 拮抗的作用主要在外围, 故本实验室用 2 倍于 Scop 剂量亦不能拮抗 Hup-A 的作用. Scop 拮抗 Hup-A 的作用很强, iv 0.2 mg/kg 0.5 min 后即可发生作用. Scop 是 M-胆碱能受体阻断剂, 而 Hup-A 则是胆碱酯酶抑制剂, 为何两者有相互拮抗作用? 已有人证明, 胆碱酯酶抑制剂除抑制 AChE 外, 还可竞争性地抑制 M-受体阻断剂与 M-受体的结合⁽⁸⁾. Hup-A 究竟通过何种途径影响 M-受体阻断剂 Scop 的作用也有待研究.

REFERENCES

- 1 Tang XC, Han YF, Chen XP, Zhu XD. Effects of huperzine A on learning and retrieval process of discrimination performance in rats. *Acta Pharmacol Sin* 1986; 7 : 507
- 2 Zhu XD, Tang XC. Facilitatory effects of

- huperzine A and B on learning and memory of spatial discrimination in mice. *Acta Pharm Sin* 1987; 22 : 812
- 3 Lu WH, Shou J, Tang XC. Improving effect of huperzine A on discrimination performance in aged rats and adult rats with experimental cognitive impairment. *Acta Pharmacol Sin* 1988; 9 : 11
- 4 Yan XF, Lu WH, Lou WJ, Tang XC. Effects of huperzine A and B on skeletal muscle and electroencephalogram. *Ibid* 1987; 8 : 117
- 5 Zhang SL. Therapeutic effects of huperzine A on the aged with memory impairment. *New Drugs Clin Remed [Chin]* 1986; 5 : 266
- 6 Li DM, Sun FL, Ning LL. Effects of anisodine on EEG power spectrum, frequency distribution and coherence in rats. *Acta Pharmacol Sin* 1985; 6 : 225
- 7 Song ZZ, Feng GQ, Fang DQ, Dong JY, Wu J. Influences of noise on power spectrum of spontaneous EEG. *Kexue Tongbao* 1982; 27 : 334
- 8 Zhao DL, Pei SQ, Liu CG. Effects of intravenous injection of soman on specific binding with [³H]QNB in rat brain homogenates. *Acta Pharmacol Sin* 1985; 6 : 227

* * * * *

中国药理学报 *Acta Pharmacologica Sinica* 1989 Nov, 10 (6): 500-503

大鼠牙髓组织缓激肽与脑啡肽的交互作用¹

魏尔清², 卞如廉 (浙江医科大学药理学教研室, 杭州 310006, 中国)

工藤照夫, 猪木令三 (大阪大学齿学部薬理学教室, 大阪 565, 日本国)

Interaction between bradykinin and enkephalins in rat dental pulp

WEI Er-Qin, BIAN Ru-Lian

(Department of Pharmacology, Zhejiang Medical University, Hangzhou 310006, China)

KUDO Teruo, INOKI Reizo

(Department of Pharmacology, Faculty of Dentistry, Osaka University, Osaka 565, Japan)

ABSTRACT The content of bradykinin (BK)-like peptides in rat dental pulp was significantly increased 1, 6 and 24 h after cavity formation at the neck of incisor. We have reported that enkephalin (EK)-like peptides in rat dental pulp were increased by cavity formation or BK. In the present study, the mechanism of the production of EK enhanced by BK was investi-

gated using benzoyl-L-arginine-2-naphthylamide (BANA), a synthetic substrate. BK and its products cleft by carboxypeptidase B, des-Arg²-BK and arginine (Arg), activated the degradation of BANA. It is suggested that these substances may enhance the processing of enkephalins from precursor proteins. The activating effects were inhibited by EGTA. The BANA-degrading enzymes in lysosomal fraction were activated by BK, des-Arg²-BK and Arg, but the enzymes in supernatant were activated by Arg only. On the other hand, morphine and met-EK inhibited the production of BK-like peptides by trypsin from plasma kininogen. It is suggested that BK is cleft

Received 1988 Nov 18 Accepted 1989 May 20

¹Project supported by a Grant-in-Aid for Scientific Research from Japan-China Medical Association for the fiscal year of 1987.

²Now in, Department of Pharmacology, Faculty of Dentistry, Osaka University, Osaka 565, Japan