

- 2 Dragunow M, Robertson HA. Kindling stimulation induces *c-fos* protein(s) in granule cells of the rat dentate gyrus. *Nature* 1987; **329**: 441-2.
- 3 Morgau JL, Cohen DR, Hempstead JL, Curran T. Mapping patterns of *c-fos* expression in the central nervous system after seizure. *Science* 1987; **237**: 192-7.
- 4 D'Costa A, Breese CR, Boyd RL, Booze RM, Sonntag WE. Attenuation of Fos-like immunoreactivity induced by a single electroconvulsive shock in brains of aging mice. *Brain Res* 1991; **567**: 204-11.
- 5 White JD, Gall CM. Differential regulation of neuropeptide and proto-oncogene mRNA content in the hippocampus following recurrent seizures. *Mol Brain Res* 1987; **3**: 21-9.
- 6 Wang BE, Cheng JS. The effect of electroacupuncture on the content of Dynorphin-like immunoreactivity in hippocampus during penicillin-induced seizures. *Chin Sci Bull* 1992; **14**: 1321-3.
- 7 He XP, Chen BY, Zhu JM, Cao XD. Change of leu-enkephalin- and B-endorphin-like immunoreactivity in the hippocampus after electroconvulsive shock and electroacupuncture. *Acupunct Electrother Res INT J* 1989; **14**: 131-9.

75-78

BIBLID: ISSN 0253-9756 Acta Pharmacologica Sinica 中国药理学报 1994 Jan; 15 (1): 75-78

13

## 兔侧脑室注入去甲肾上腺素和5-羟色胺对体感诱发电位的影响

董燕<sup>1</sup>, 董承统 (河北医学院基础医学研究所, 石家庄050017, 中国)

R 965.2

**Effect of intracerebroventricular injection of norepinephrine and serotonin on somatosensory evoked potentials in rabbits**

cal areas and  $\alpha$ -adrenoceptor had an influence on the inhibitory effect of NE.

DONG Yan<sup>1</sup>, DONG Cheng-Tong  
(Institute of Basic Medical Sciences, Hebei Medical College, Shijiazhuang 050017, China)

**KEY WORDS** norepinephrine; serotonin; dopamine; tolazoline; propranolol; somatosensory evoked potentials; cerebral ventricles

**ABSTRACT** The components of somatosensory evoked potentials (SEP). P<sub>7</sub>, N<sub>9</sub>, P<sub>12</sub>, and N<sub>15</sub>, were recorded from dura mater before and after intracerebroventricular injection (icv) of monoamines. The peak latencies of P<sub>12</sub> and N<sub>15</sub> were prolonged and the amplitudes of P<sub>12</sub> and N<sub>15</sub> were decreased following icv norepinephrine (NE) 1  $\mu\text{g}\cdot\mu\text{l}^{-1}$  and serotonin (5-HT) 1  $\mu\text{g}\cdot\mu\text{l}^{-1}$ . Generally, P<sub>12</sub> and N<sub>15</sub> restored to normal 1-2 h after icv NE and 5-HT. Dopamine (DA) 1  $\mu\text{g}\cdot\mu\text{l}^{-1}$ , however, did not show any significant effect on SEP. Tolazoline (Tol) 2.5  $\mu\text{g}\cdot\mu\text{l}^{-1}$  markedly potentiated the inhibitory effect of NE, but propranolol (Pro) 1  $\mu\text{g}\cdot\mu\text{l}^{-1}$  weakened the effect of NE on SEP. These results indicated that icv NE and 5-HT exerted an inhibitory effect on the somatosensory afferent function from thalamus to cortex and/or intercorti-

**摘要** 兔硬脑膜外记录 icv 时, 单胺递质及 NE 受体阻断剂对清醒兔正中神经体感诱发电位 (SEP) 的影响。NE 和 5-HT 均可引起 P<sub>12</sub> 和 N<sub>15</sub> 峰潜伏期延长, 振幅降低。Tol 和 Pro 可分别增强和减弱 NE 的作用。单独 icv Tol 亦出现 P<sub>7</sub>, N<sub>9</sub>, P<sub>12</sub> 和 N<sub>15</sub> 峰潜伏期延长, 振幅降低。结果提示, NE 对 SEP 抑制效应主要由  $\alpha$  受体介导。

**关键词** 去甲肾上腺素; 血清素; 多巴胺; 妥拉唑林; 普萘洛尔; 体感诱发电位; 脑室

Received 1992-03-06

Accepted 1993-04-11

<sup>1</sup> Now in Department of Pathophysiology, Chengde Medical College, Chengde 067000, China.

去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE) 和 5-羟色胺 (serotonin, 5-HT) 可抑制体感传入系统的功能<sup>[1,2]</sup>, 但也有相反的结果<sup>[3,4]</sup>。本实验经侧脑室 (icv) 给药, 分别观察 NE、5-HT、多巴胺 (dopamine, DA) 以及阻断肾上腺素能受体后 NE 对清醒兔体感诱发电位 (somatosensory

evoked potentials, SEP)的影响,进一步探讨单胺递质在体感传入系统功能活动中的作用.

MATERIALS AND METHODS

兔51只,♀♂不拘,体重2.4±0.2 kg. ip 25%乌拉坦1 g·kg<sup>-1</sup>麻醉,在硬脑膜外埋藏直径1-1.5 mm银片电极和脑室导管.按兔脑定位图谱<sup>[5]</sup>记录电极位置为AP-25 (F<sub>1</sub>); AP+4 (C<sub>2</sub>); AP+4 (C<sub>1</sub>),参考电极为F<sub>1</sub>. 双侧脑室外角A; 10, H; 5.0, RL; 2.5埋藏导管各一,暴露部分用塑料盖封闭,备微量注射用.

埋藏手术后5-7 d,清醒兔在安静、室温23-26 C电屏蔽室内进行实验.参照刺激正中神经SEP的方法<sup>[1]</sup>.用VC-10型系列电生理仪(日本光电公司)记录C<sub>2</sub>-F<sub>1</sub>和C<sub>4</sub>-F<sub>1</sub>导联的电刺激右正中神经SEP.恒压方波,波宽1 ms,频率为4 bps.刺激强度以使足趾出现轻度抽动为准.分析时间50 ms,平均连加200次. icv 前记录SEP 3次,各次间隔10 min,平均值作为对照.以微量注射器经脑室导管给药,30-40 s内

匀速 icv 200 μl. 实验前用人工兔脑脊液(CSF)吸下列试剂配成药液: 盐酸多巴胺(瑞士Fluka, 配制1 μg·μl<sup>-1</sup>); 5-HT 肌酐硫酸盐(瑞士Fluka, 1 μg·μl<sup>-1</sup>); 重酒石酸去甲肾上腺素(上海天丰药厂, 1 μg·μl<sup>-1</sup>); 妥拉唑林(tolazoline, Tol, 上海海普药厂, 2.5 μg·μl<sup>-1</sup>); 普萘洛尔(propranolol, Pro, 北京制药厂, 1 μg·μl<sup>-1</sup>). 给药后分别记录5, 10, 15, 30, 60, 120和180 min的SEP. 给药前后SEP各相应成分峰潜伏期值,进行自身对照显著性t检验;比较给药前后相应成分的振幅.最后 icv 200 μl 0.5%亚甲蓝溶液,确认脑室定位.

RESULTS

电刺激兔右正中神经可在对侧颅部记录到P<sub>7</sub>, N<sub>9</sub>, P<sub>12</sub>和N<sub>15</sub>等慢波组成的SEP,同侧一般只记录到P<sub>7</sub>和N<sub>9</sub>. 8只兔 icv 200 μl CSF后,SEP各成分峰潜伏期及振幅变化均无统计

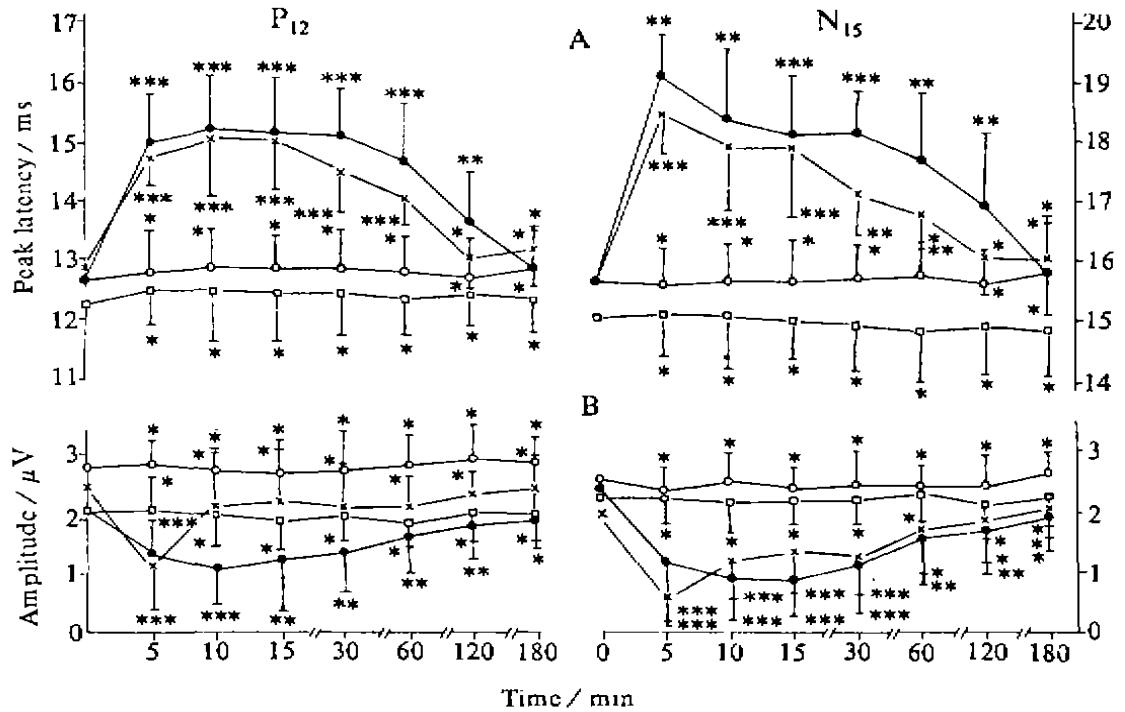


Fig 1. Peak latency and amplitude at P<sub>12</sub> and N<sub>15</sub> after icv of cerebrospinal fluid (CSF, ○), serotonin (5-HT, ●), norepinephrine (NE, ×) and dopamine (DA, □) recorded from C<sub>2</sub>-F<sub>1</sub> derivation in rabbits. n=8,  $\bar{x} \pm s$ . \*P>0.05, <sup>b</sup>P<0.05, <sup>c</sup>P<0.01 vs CSF.

学意义 ( $P > 0.05$ ).

**5-HT 对 SEP 的作用** 兔 8 只, icv 5-HT 200  $\mu\text{g}/200 \mu\text{l}$  后,  $P_7$  和  $N_9$  峰潜伏期及振幅均无明显变化 ( $P > 0.05$ ). 于给 5-HT 后 5 min,  $P_{12}$  和  $N_{15}$  振幅降低, 5, 10 和 15 min  $P_{12}$  振幅降低值分别为 42%, 48% 和 40%;  $N_{15}$  为 52%, 62% 和 62%. 随后逐渐恢复, 120—180 min 达给药前水平 (Fig 1B).  $P_{12}$  和  $N_{15}$  峰潜伏期于给 5-HT 后开始延长, 5—120 min 内平均延长 2.5 ms ( $P < 0.05$ , Fig 1A, 2A).

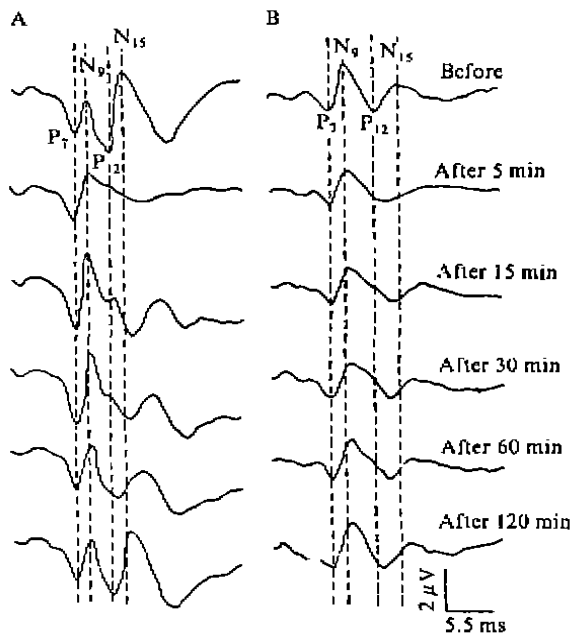


Fig 2. Somatosensory evoked potentials (SEP) recorded from  $C_3-F_2$  derivation before and after icv (A) 5-HT 200  $\mu\text{g}/200 \mu\text{l}$ . (B) NE 200  $\mu\text{g}/200 \mu\text{l}$  in rabbits.

**DA 对 SEP 的作用** 兔 8 只 icv DA 200  $\mu\text{g}/200 \mu\text{l}$  后, SEP 各成分峰潜伏期和振幅均无变化 ( $P > 0.05$ ). 其中 4 兔在第 30 min 追加 DA 200  $\mu\text{g}/200 \mu\text{l}$ , 仍无变化 (Fig 1).

**NE 对 SEP 的作用** 兔 8 只 icv NE 200  $\mu\text{g}/200 \mu\text{l}$  后 5—60 min  $P_{12}$  和  $N_{15}$  峰潜伏期明显延长 ( $P < 0.05$ ), 120 min 恢复至给药前水平 (Fig

1A, 2B). icv NE 后 5 min,  $P_{12}$  和  $N_{15}$  振幅降低值分别为 52% 和 73%; 10 min,  $P_{12}$  振幅恢复正常,  $N_{15}$  振幅在 10—30 min 内仍明显降低, 60 min 恢复正常 (Fig 1B). NE 对  $P_7$  和  $N_9$  振幅和潜伏期无影响 ( $P > 0.05$ ).

兔 5 只, icv Tol 500  $\mu\text{g}/200 \mu\text{l}$  后 5 min, 再 icv NE 200  $\mu\text{g}/200 \mu\text{l}$ . 给 NE 后 5—10 min 有 4 兔的  $P_{12}$  和  $N_{15}$  消失 ( $P < 0.05$ ), 30 min 复又出现 (Fig 3A), 5—10 min 时  $P_7$  和  $N_9$  振幅也明显降低; 另 1 兔的  $P_{12}$  和  $N_{15}$  于 5 min 出现峰潜伏期延长及振幅显著降低. icv NE 后 3—5 h, 5 兔的 SEP 均恢复正常.

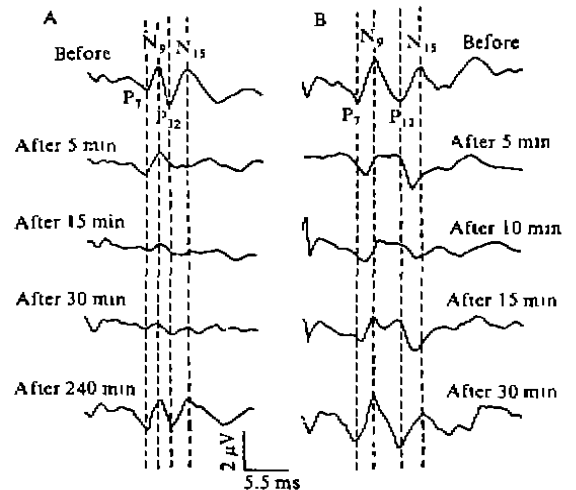


Fig 3. (A) Effects of blocking  $\alpha$ -receptor on SEP to icv NE. (B) SEP recorded from  $C_3-F_2$  derivation before and after icv tolazoline 500  $\mu\text{g}/200 \mu\text{l}$  in a rabbit.

兔 5 只, icv Pro 200  $\mu\text{g}/200 \mu\text{l}$  后 5 min, 再 icv NE 200  $\mu\text{g}/200 \mu\text{l}$ , icv NE 后 15—30 min 有 2 兔的  $P_7$ ,  $N_9$ ,  $P_{12}$  和  $N_{15}$  峰潜伏期缩短, 3 兔的 SEP 无明显变化.

**Tol 和 Pro 对 SEP 的作用** 兔 6 只, icv Tol 500  $\mu\text{g}/200 \mu\text{l}$  后 5—15 min,  $P_7$ ,  $N_9$ ,  $P_{12}$  和  $N_{15}$  峰潜伏期分别延长 1—1.5 ms ( $P < 0.05$ ), 各相应成分振幅值分别降低 44%, 52%, 52% 和 63% ( $P > 0.05$ ); 30 min 后, SEP 各成分峰潜伏期和振幅恢复正常 (Fig 3B).

兔6只, icv Pro 200  $\mu\text{g}/200 \mu\text{l}$  后, SEP 各成分峰潜伏期及振幅无变化 ( $P > 0.05$ )。

#### DISCUSSION

单胺类递质对体感传入系统呈易化性或抑制性调节两种不同结果<sup>[1-4]</sup>。但因以往研究多在麻醉状态细胞水平上进行, 尚不能完全反映递质对完整机体体感传入功能的影响。本实验给清醒兔 icv NE 和 5-HT 后, 引起 P<sub>12</sub> 和 N<sub>15</sub> 抑制性效应, 可能系因激活皮层体感区 (SI) 单胺-乙酰胆碱 (ACh) 型抑制性突触, 使 ACh 细胞超极化, P<sub>12</sub> 和 N<sub>15</sub> 形成障碍, 导致体感传入冲动在丘脑至皮层及皮层间的传导延缓<sup>[4]</sup>, 在 SI 区预先微电泳 NE 或 5-HT 能有效地抑制 ACh 诱发细胞兴奋的结果<sup>[6]</sup>, 亦支持这一观点。但也不能排除 NE 和 5-HT 经脑室弥散, 直接对 SI 区细胞发挥抑制性效应<sup>[11]</sup>。

实验中 Tol 和 Pro 可分别增强和减弱高浓度 NE 对 SEP 的抑制作用; 单独 icv Tol, P<sub>7</sub>, N<sub>9</sub> 出现与 P<sub>12</sub> 和 N<sub>15</sub> 相同的短时程抑制效应, 而 Pro 对 SEP 无明显影响。结果提示, NE 可通过  $\alpha$  和  $\beta$  受体调节体感传入系统的功能活动。刺激外周神经引起 NE 在中枢释放, 经  $\alpha$  受体对皮层神经元活动有紧张性易化<sup>[7]</sup>; 而大剂量 NE 则使  $\beta$  受体激活, 对丘脑以上感觉传导发挥抑制性调节<sup>[8,9]</sup>。当然不排除 NE 对膜兴奋性的附加作用<sup>[10]</sup>。

Icv 5-HT 出现的 SEP 皮层抑制, 与电刺激中缝核团使诱发电位减小的结果<sup>[4]</sup>相符。值得进一步研究 5-HT 受体变化后对 SEP 的影响, 以及 DA 在体感传入功能调节中的作用。

#### REFERENCES

- 1 Reader TA, Ferron A, Descarries L, Jasper HH. Modulatory role for biogenic amines in the cerebral cortex. Microiontophoretic studies. *Brain Res* 1979; **160** : 217-29.
- 2 Samanin R, Valzelli L, Gumulka W. Inhibitory effect of midbrain raphe stimulation on cortical evoked potentials in rats. *Psychopharmacology* 1972; **24** : 373-9.
- 3 Ignat'ev DA. Changes in evoked potentials of the cerebral cortex induced by serotonin in the rabbit. *Zh Vyssh Nerv Dej* 1983; **33** : 586-8.
- 4 Li WB, Dong CT. Somatosensory evoked potentials after depletion of monoamines by reserpine. *Acta Pharmacol Sin* 1988; **9** : 100-4.
- 5 Sawyer CH, Everett JW, Green JD. The rabbit diencephalon in stereotaxic coordinates. *J Comp Neurol* 1954; **101** : 801-24.
- 6 Bassant MH, Ennouri K, Lamour Y. Effects of iontophoretically applied monoamines on somatosensory cortical neurons of unanesthetized rats. *Neuroscience* 1990; **39** : 431-9.
- 7 Waterhouse BD, Moises HC, Woodward DJ. Alpha-receptor-mediated facilitation of somatosensory cortical neuronal responses to excitatory synaptic inputs and iontophoretically applied acetylcholine. *Neuropharmacology* 1981; **20** : 907-20.
- 8 Waterhouse BD, Moises HC, Yeh HH, Woodward DJ. Norepinephrine enhancement of inhibitory synaptic mechanisms in cerebellum and cerebral cortex: mediation by beta adrenergic receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1982; **221** : 495-506.
- 9 Armstrong-James M, Fox K. Effects of iontophoretic noradrenaline on the spontaneous activity of neurones in rat primary somatosensory cortex. *J Physiol (Lond)* 1983; **335** : 427-47.
- 10 Collins GGS, Probett GA, Anson J, McLaughlin NJ. Excitatory and inhibitory effects of noradrenaline on synaptic transmission in the rat olfactory cortex slice. *Brain Res* 1984; **294** : 211-23.