

过程,即琥珀酸脱氢环节不发生增强效应,造成 FAD 的积累,而 Caf 120 mg · kg<sup>-1</sup> 作用下就没有 FAD 的积累,说明此时脑内三羧酸循环的脑糖有氧代谢全面增强,可能这种全面性增强,妨碍了磷酸戊糖代谢途径与糖酵解过程的耦联, NADPH 生成减少,造成大脑皮层和间脑内生物蝶呤含量不再高于生理盐水组,单胺类神经递质合成过程不再增强.这可能是 Caf 120 mg · kg<sup>-1</sup> 行为抑制效应的原因.

对两种行为模式 Caf 剂量相关效应也有所不同, Caf 30 mg · kg<sup>-1</sup> 时动物穿梭反应时最短;对于操作反应出现明显行为增强效应的剂量却是 Caf 60 mg · kg<sup>-1</sup>. 穿梭反应比操作反应简单,只要跑的动作.操作反应要求动物必须找到杠杆这个目标物,将两前肢抬起才能接到杠杆.反应的复杂性不同有效易化的 Caf 剂量也有所不同.对此,值得设计更复杂的行为实验箱进行深入的实验研究.

REFERENCES

1 Kaplan GB, Greenblatt DJ, Leduc BW,

Thompson ML, Shader RI. Relationship of plasma and brain concentrations of caffeine and metabolites to benzodiazepine receptor binding and locomotor activity. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 248 : 1078-83.  
 2 Shen Z, Lin SZ. Effects of amphetamine and caffeine on jumping behavior and brain NADH in rats. *Acta Pharmacol Sin* 1987; 8 : 97-100.  
 3 Shen Z, Wang G, Lin SZ. Two-way shuttlebox avoidance conditioning and brain NADH in rats. *Physiol and Behav* 1990; 48 : 515-7.  
 4 Lin SZ, Shen Z. Effects of amobarbital on pterins and dinucleotides contents in rat brain. *Acta Pharmacol Sin* 1991; 12 : 12-16.  
 5 Kaplan GB, Tai NT, Greenblatt DJ, Shader RI. Caffeine-induced behavioural stimulation is dose- and concentration-dependent. *Br J Pharmacol* 1990; 100 : 435-40.  
 6 Castellano C, Sansone M, Renzi P, Annecker L. Central stimulant drugs on avoidance behaviour in hamsters. *Pharmacol Res Commun* 1973; 5 : 287-93.  
 7 Foreman N, Barraclough S, Moore C, Mehta A, Madon M. High doses of caffeine impair performance of a numerical version of the stroop task in men. *Pharmacol Biochem Behav* 1989; 32 : 399-403.

BIBLID: ISSN 0253-9756 中国药理学报 *Acta Pharmacologica Sinica* 1992 Mar; 13 (2) : 146-149

大鼠腹腔注射 ACTH 后海马、中-桥脑、脊髓内 5-HT 含量和血糖浓度的变化

黎海蒂、李希成、赵邦云 (第三军医大学生理学教研室、重庆 630038, 中国)

Changes of the 5-HT content in hippocampus, midbrain-pons, spinal cord and concentration of blood glucose after intraperitoneal injection of ACTH in rats

LI Hai-Di, LI Xi-Cheng, ZHAO Bang-Yun (Department of Physiology, Third Military Medical College, Chongqing 630038, China)

ABSTRACT Effects of ACTH on the content of

Received 1990 Dec 21

Accepted 1991 Dec 3

5-HT in the hippocampus, midbrain-pons, and spinal cord and the concentration of blood glucose in rats by spectrofluorometric assay and glucose oxydase method were studied. ACTH ip 10 IU · kg<sup>-1</sup> or 20 IU · kg<sup>-1</sup> significantly increased the content of 5-HT in the hippocampus, midbrain-pons and spinal cord and blood glucose level, both in a dose-dependent manner; para-chloroamphetamine, p-Cpa 4 mg icv markedly reduced the 5-HT in these brain regions and spinal cord and the blood glucose level (*P* < 0.01); the level of 5-HT and blood glucose were not significantly

5.1  
R 96W

altered after icv p-Cpa + ip ACTH; adrenalectomy + ip ACTH markedly increased the 5-HT content in the brain regions and spinal cord, but the blood glucose was decreased ( $P < 0.01$ ); and 5-HT was markedly decreased by sc alloxan tetrahydrate + ip ACTH, but blood glucose did not decrease ( $P > 0.05$ ).

Thus, ACTH may influence the blood glucose level through central nervous system 5-HT, and the change of 5-HT may be related to the insulin (secretion).

**KEY WORDS** adrenocorticotrophic hormone; serotonin; blood glucose; hippocampus; spinal cord; insulin

**提要** 大鼠海马, 中-桥脑和脊髓 5-HT 含量和血糖浓度, 在 ip ACTH  $10 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1}$  或  $20 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1}$  时增加, 但当 icv para-chloroamphetamine (p-Cpa)  $4 \text{ mg}$  或 p-Cpa + ip ACTH  $20 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1}$  时均减少。摘除肾上腺 + ip ACTH  $20 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1}$  亦可使脑和脊髓 5-HT 增加, 血糖却降低, 而 sc 阿脲  $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  + ip ACTH 后, 5-HT 下降, 血糖却无变化, 提示 ACTH 可通过中枢 5-HT 影响血糖浓度, 其中 5-HT 变化可能与胰岛素有关。

**关键词** 促肾上腺皮质激素; 血清素; 血糖; 海马; 脊髓; 胰岛素

ACTH 可以激活中脑中缝核, 使大鼠海马, 中-桥脑和下丘脑内 5-HT 含量增多<sup>(1)</sup>。Yang 等报道<sup>(2)</sup>, icv 5-HT 可使血糖升高, 中枢 5-HT 作为一种神经递质, 可能参与血糖调节。但是, ACTH 能否使上述脑和脊髓 5-HT 和血糖发生相应的变化, 目前尚未见报道。本实验在大鼠 ip ACTH 后观察海马, 中-桥脑和脊髓 5-HT 和血糖变化的关系。

#### MATERIALS AND METHODS

**材料** 促肾上腺皮质激素(ACTH)上海生物化学制药厂, 对氯苯丙氨酸(para-chloroamphetamine, p-Cpa)英国 Koch-Light 产品; 阿脲(alloxan tetrahydrate)英国 BDH 产品。

大鼠 Wistar ♂, 体重  $221 \pm s 22 \text{ g}$ 。

#### 实验分组

**1 icv p-Cpa 组** 实验前 1 d 大鼠在 3% 戊巴比妥钠  $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  麻醉下, 于两侧脑室 (P 1.5, RL 1.5, H 3.5) 各埋植 8 号注射针管制成的导管 1 个<sup>(3)</sup>, 从大鼠双侧脑室分两次注射 p-Cpa 共  $4 \text{ mg}$  ( $1 \text{ mg} \cdot 10 \mu\text{l}^{-1}$ )。对照组大鼠 icv 等量人工脑脊液 (pH 9), 注射后 3 d, 分别 ip ACTH ( $20 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), 于注药后 1 h, 断头取血测定血糖浓度和分离海马, 中-桥脑和脊髓, 测定 5-HT 含量。

**2 肾上腺摘除组** 大鼠在 3% 戊巴比妥钠  $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  麻醉下经背部摘除两侧肾上腺。剪开肾上腺, 肉眼可见颜色分明的肾上腺皮质和髓质。实验毕, 再次剖腹核对摘除情况。对照组在麻醉后, 仅作腹部探查术。术后喂糖盐水, 注意保温。两组大鼠均于 1 wk 后按 1 组相同步骤。

**3 阿脲组** 于实验前 1 wk, 在大鼠背部 sc 阿脲  $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 对照组 sc 等容量生理盐水。1 wk 后亦按 1 组相同步骤。

**脑组织 5-HT 含量测定** 大鼠断头后立即按比色法<sup>(3)</sup>抽提脑和脊髓中的 5-HT, 然后在日立 MRF-4 型荧光分光光度计上分别测定海马, 中-桥脑和脊髓内 5-HT 含量。

**血糖浓度测定** 实验前大鼠禁食 14-18 h, 自由饮水, 大鼠断头后, 让血滴入盛有肝素的试管中, 按葡萄糖氧化酶法<sup>(4)</sup>, 取血浆  $20 \mu\text{l}$  加 2 ml 酚酶试剂, 于  $37^\circ\text{C}$  水浴中温育 15 min, 然后在 721 型分光光度计上选用 505 nm 波长测定吸收率, 计算血糖浓度。

#### RESULTS

icv p-Cpa  $4 \text{ mg}$  后, ip ACTH 对大鼠海马、中-桥脑和脊髓内 5-HT 含量和血糖浓度的影响 ip ACTH  $10 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1}$  可使海马, 中-桥脑和脊髓内 5-HT 含量分别增加  $32.4 \pm 3.6\%$ ,  $15.8 \pm 2.1\%$  和  $24.3 \pm 3.6\%$ , 血糖浓度

增加了  $9.0 \pm 0.9\%$ 。ip ACTH  $20 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1}$ ，则使上述三区 5-HT 含量分别增加  $88.2 \pm 20.5\%$ 、 $32.5 \pm 5.8\%$  和  $42.1 \pm 5.5\%$ ，血糖浓度增加了  $27.6 \pm 3.5\%$ ，与对照组比， $P < 0.05-0.01$ 。icv p-Cpa  $4 \text{ mg}$  后，动物出现兴奋过度，表现攻击性行为 and 易被激惹。icv p-Cpa  $3 \text{ d}$  后，测定海马，中-桥脑和脊髓 5-HT 含量，与对照组比较，分别下降了  $30.8\%$ 、 $28.2\%$  和  $29.8\%$ ，血糖浓度下降了  $17.4\%$  差异显著  $P < 0.01$ 。此时 ip ACTH  $20 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1}$  不再能使脑和脊髓内 5-HT 含量和血糖浓度升高，与 icv p-Cpa 的结果对比  $P > 0.05$  (Tab 1)。

摘除肾上腺后，ip ACTH ( $20 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 对大鼠海马，中-桥脑，脊髓内 5-HT 含量和

血糖浓度的影响 摘除肾上腺或假手术对照组的大鼠，于 ip ACTH 后，上述三区 5-HT 含量均升高 ( $P > 0.05$ )，但摘除肾上腺后，ip ACTH 可使血糖浓度显著降低，与假手术对照组比较，下降了  $32.8\%$ ， $P < 0.01$ 。(Tab 2)。

sc 阿脉后，ip ACTH  $20 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1}$ ，对大鼠海马，中-桥脑，脊髓内 5-HT 含量和血糖浓度的影响 sc 阿脉后  $48-72 \text{ h}$  即可见大鼠尿糖阳性，后  $5-6 \text{ d}$ ，测得尿糖强阳性后，立即 ip ACTH，并测定海马，中-脑桥和脊髓内 5-HT 含量。将其结果与对照组相比，海马内 5-HT 下降了  $41.4\%$ ，中-桥脑的下降了  $21.6\%$ ，脊髓的下降了  $15\%$ ，差异非常显著 ( $P < 0.05-0.01$ )。而血糖浓度与对照组比升高不显著 ( $P > 0.05$ )。(Tab 2)

Tab 1. 5-HT in CNS and blood glucose after ip ACTH, icv p-Cpa or their combination in rats.  $\bar{x} \pm s$ .

\*\* $P < 0.05$ , \*\*\* $P < 0.01$  vs control. +++ $P < 0.01$  vs artificial cerebral spinal fluid (ACSF).  $^{\dagger} P > 0.05$  vs p-Cpa.

Drug	Dose	5-Hydroxytryptamine content / $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$						Blood glucose /	
		n	Hippocampus	n	Midbrain-pons	n	Spinal cord	n	mmol $\cdot \text{L}^{-1}$
Control	0	12	$0.68 \pm 0.2$	9	$1.26 \pm 0.2$	7	$1.07 \pm 0.1$	10	$8.0 \pm 0.3$
ACTH	$10 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1}$	7	$0.90 \pm 0.1^{***}$	6	$1.46 \pm 0.2^{**}$	7	$1.33 \pm 0.2^{**}$	11	$8.7 \pm 0.9^{*}$
ACTH	$20 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1}$	7	$1.28 \pm 0.3^{***}$	8	$1.67 \pm 0.3^{***}$	10	$1.52 \pm 0.2^{***}$	11	$10.2 \pm 1.3^{***}$
ACSF	$40 \mu\text{l}$	7	$0.65 \pm 0.1$	6	$1.24 \pm 0.3$	10	$1.14 \pm 0.3$	11	$8.1 \pm 0.5$
p-Cpa	$4 \text{ mg} (40 \mu\text{l})$	10	$0.45 \pm 0.1^{+++}$	15	$0.89 \pm 0.2^{++}$	10	$0.80 \pm 0.1^{+++}$	10	$6.6 \pm 0.6^{++}$
p-Cpa+ACTH	$4 \text{ mg}+20 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1}$	7	$0.47 \pm 0.1^{\dagger}$	10	$0.99 \pm 0.2^{\dagger}$	8	$0.82 \pm 0.2^{\dagger}$	8	$6.9 \pm 1.2^{\dagger}$

Tab 2. Effects of ip ACTH on 5-HT content and concentration of blood glucose in adrenalectomized or treated rats with alloxan tetrahydrate.  $\bar{x} \pm s$ . \* $P > 0.05$ , \*\* $P < 0.05$  vs ACTH + sham adrenalectomy.  $^{\dagger} P > 0.05$ ,  $^{\ddagger} P < 0.05$ ,  $^{\text{+++}} P < 0.01$  vs ACTH.

Drug	Dose	5-Hydroxytryptamine content / $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$						Blood glucose /	
		n	Hippocampus	n	Midbrain-pons	n	Spinal cord	n	mmol $\cdot \text{L}^{-1}$
ACTH + sham adrenalectomy	$20 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1}$	6	$1.21 \pm 0.34$	6	$1.52 \pm 0.15$	9	$1.45 \pm 0.20$	6	$9.5 \pm 0.8$
ACTH + adrenalectomy	$20 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1}$	8	$1.12 \pm 0.44^{*}$	7	$1.56 \pm 0.28^{*}$	6	$1.33 \pm 0.30^{*}$	9	$6.3 \pm 0.4^{**}$
ACTH	$20 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1}$	7	$1.28 \pm 0.32$	8	$1.67 \pm 0.31$	9	$1.47 \pm 0.21$	11	$10.2 \pm 1.3$
ACTH + alloxan tetrahydrate	$20 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1}$ $+ 40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	13	$0.75 \pm 0.16^{+++}$	10	$1.31 \pm 0.36^{+++}$	10	$1.25 \pm 0.15^{+++}$	13	$10.8 \pm 1.2^{*}$

## DISCUSSION

实验结果观察到 ip ACTH 使脑和脊髓 5-HT 升高, 同时血糖也升高. 进一步用可阻断 5-HT 合成, 特异性抑制色氨酸羟化酶的 p-Cpa 处理大鼠, 这种升高效应受到抑制. ip ACTH 不再能使中枢 5-HT 含量和血糖浓度发生升高变化. 表明 ip ACTH 后血糖升高, 是与中枢 5-HT 含量升高密切相关的, 后者的变化可能是使血糖相应变化的原因之一.

中枢神经系统可通过植物性神经系统控制胰岛和肾上腺激素分泌而调节血糖水平. ip ACTH 使中枢 5-HT 及血糖增高, 是否与胰岛和肾上腺有关, 所知甚少. 据报道<sup>(6)</sup>, ACTH 可致胰岛素分泌; 胰岛素可使脑内 5-HT 含量升高. 我们用阿脉<sup>(7)</sup>选择性破坏胰岛 B 细胞后 ip ACTH, 中枢的 5-HT 明显降低. 外周合成 5-HT 的原料色氨酸可通过血脑屏障对中枢的 5-HT 合成起调节作用<sup>(8)</sup>. ACTH 可促进胰岛素分泌, 后者又能促使色氨酸含量升高, 进而提高脑内 5-HT 含量<sup>(9)</sup>. 摘除肾上腺的大鼠, 脑内 5-HT 含量和 5-HT 更新率减少<sup>(10)</sup>, 但我们摘除肾上腺后 1 wk, ACTH 仍可使中枢 5-HT 升高, 这与以往我们急性摘除肾上腺的结果<sup>(1)</sup>一致, 表明 ACTH 致中枢 5-HT 升高, 可能与胰岛素分泌增多有关, 而与肾上腺关系不大.

本实验见到注射阿脉后, ip ACTH 使中枢 5-HT 下降同时, 血糖未同时下降; 此外, 摘除肾上腺后, ip ACTH 仍使中枢 5-HT 维持较高水平, 血糖却显著下降, 其原因不清楚. 可能 ACTH 使中枢 5-HT 和血糖升高效应的机制较复杂, 中枢 5-HT 含量的变化, 只是引起血糖浓度发生相应变化的原因之一. ACTH 可通过肾上腺影响血糖浓度, 可通过胰岛影响中枢 5-HT 含量, 而中枢

5-HT 又通过何种传出机制参与血糖浓度的调节, 以及与胰岛, 肾上腺等有关因素间的联系, 尚待研究.

## REFERENCES

- 1 Li XC, Li HD, Yan SZ, Yuan H, Zhao BY, Liu ZZ. Effect of intraperitoneal and intracerebroventricular injection of ACTH on 5-HT content of several brain sites in rat. *Acta Physiol Sin* 1987; **39**: 227-34.
- 2 Yang H, Wu XR, Zhang XJ. Effect of intracerebroventricular injection of 5-hydroxytryptamine on plasma glucose concentration in rabbits. *J Beijing Med Univ* 1984; **16**: 187-9.
- 3 Curzon G, Green AR. Rapid method for the determination of 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxyindoleacetic acid in small regions of rat brain. *Br J Pharmacol* 1970; **39**: 653-5.
- 4 Zhou XK. Determination of plasma (whole blood) glucose—investigations on glucose oxidase method. *Chin J Med Lab Tech* 1982; **5**: 56-60.
- 5 Harvey JA, Gal EM. Septal tryptophan-5-hydroxylase: Divergent response to raphe lesions and parachlorophenylamine. *Science* 1974; **183**: 869-73.
- 6 Gerinich JE. Regulation of pancreatic insulin and glucagon secretion. *Annu Rev Physiol* 1976; **38**: 353-88.
- 7 Rossin AA, Arcangeli MA, Cahill GF Jr. Studies of the alloxan toxicity on the beta cell. *Diabetes* 1975; **24**: 516-22.
- 8 Shi XY, Wu Ji. The effect of peripheral serotonin in acupuncture analgesia. *Acupunct Res* 1983; **8**: 146-50.
- 9 Fernstrom JD, Wurtman RJ. Brain serotonin content: increase following ingestion of carbohydrate diet. *Science* 1971; **174**: 1023-5.
- 10 Bohus B, DE Kloet ER. Adrenal steroids and extinction behavior: antagonism by progesterone, deoxycorticosterone and dexamethasone of a specific effect of corticosterone. *Life Sci* 1981; **28**: 433-40.