

羟甲芬太尼对脊髓第 X 层神经元的关节传入反应的抑制

张凯明、杨焕乔<sup>1</sup>、赵志奇 (中国科学院上海脑研究所, 上海 200031, 中国) R. 964

Inhibition of ohmfentanyl on articular afferent-induced responses of neurons in the spinal lamina X

ZHANG Kai-Ming, YANG Huan-Qiao, ZHAO Zhi-Qi (Shanghai Brain Research Institute, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China)

**ABSTRACT** In 37 neurons of spinal lamina X, nociceptive responses were evoked by stimulation of the posterior articular nerve (PA) innervating the joint of hindlimb in anesthetized cats. Profound inhibition of nociceptive responses in 73.3% of neurons was induced by ohmfentanyl ( $1-2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ , iv), which was completely reversed by naloxone ( $80-330 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ , iv). The results suggested that the  $\mu$ -opioid receptors was involved in the regulation of transmission of nociceptive information in the spinal lamina X.

**KEY WORDS** spinal cord; nociceptors; ohmfentanyl; naloxone

**提要** 在 15 只戊巴比妥钠麻醉的猫上记录了 37 个第 X 层神经元对强电刺激后关节神经引起的反应。静脉注射羟甲芬太尼( $1-2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ )使 27 个(73.3%)神经元的伤害性反应受到明显抑制, 纳洛酮( $80-330 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ , iv)可完全翻转羟甲芬太尼的抑制效应。结果提示,  $\mu$ 受体激活可能参与对脊髓第 X 层神经元后关节神经的伤害性信息的调制。

**关键词** 脊髓; 伤害性感受器; 羟甲芬太尼; 纳洛酮  
神经元

免疫组织化学的结果表明与伤害性信息传递和调制有关的几种化学物质(如脑啡肽等)密集地分布在脊髓中央管周围灰质区(第 X 层)<sup>[1,2]</sup>。我们曾观察到第 X 层神经元对皮肤伤害性传入产生反应, 并可被阿片类药物所抑制<sup>[3]</sup>, 这些神经元也接受肌肉和内脏的伤害性

传入<sup>[4]</sup>。关节的伤害性传入是否到达此区尚未见报道。本文试图对后关节神经伤害性传入引起的第 X 层神经元反应以及阿片  $\mu$  受体对其调节作用进行研究。

猫 15 只, 体重  $2.7 \pm 0.3 \text{ kg}$ , 雌雄不限, ip 戊巴比妥钠  $42 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  麻醉。分离前肢桡浅静脉、气管以及颈总动脉, 分别插管。从脊髓 L1-S1 节段施行椎板切开术, 并在 L1 处横断脊髓, 剪开硬脊膜(L1-S1), 分离左侧后肢腓肠神经(S), 腓肠肌神经(G)和后关节神经(PA)。猫牢固地固定在脊髓支架上, 作神经和脊髓油槽, 并注入  $37-38^\circ\text{C}$  的石蜡油。

实验时, iv 三碘季胺酚  $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  制动, 加人工呼吸, 监视呼出终末潮气  $\text{CO}_2$  含量和动脉血压, 使其分别保持在 3.5%—5.5% 和 12 kPa 以上。用电子微量泵以  $3 \text{ ml} \cdot \text{h}^{-1}$  持续地 iv 5% 葡萄糖和 0.9% NaCl, 补液中加入三碘季胺酚  $2 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$  及戊巴比妥钠  $4 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。直肠温度和脊髓石蜡油温度控制在  $37-38^\circ\text{C}$ 。

用灌以  $\text{NaCl } 4 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  或溶于醋酸钠  $2 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  的 2% 滂胺天蓝 (pontamine sky blue), 尖端为  $1 \mu\text{m}$  的玻璃微电极作胞外记录, 在银球电极所记录到的 PA 传入引起的脊髓表面电位反应最大点的脊髓表面中央位置, 剥去蛛网膜和软脊膜, 插入微电极至距表面  $2800-3200 \mu\text{m}$  (中央管周围灰质区)。用铂金丝电极刺激神经, 刺激参数为 1 Hz 和 0.2 ms 单个或重复方波(3 个频率为 100 Hz 的方波), 强度为 100 V。皮肤、肌肉、膝关节的自然性机械伤害性刺激分别为: 带齿摄夹皮肤; 尖探头扎肌肉和膝关节后侧。

细胞放电信号经微电极放大器(MEZ-8201)输入到记忆示波器(VC-10)显示, 并送

Received 1990 Oct 30 Accepted 1991 Oct 29  
<sup>1</sup>Shanghai Medical College for Continual Study, Shanghai 200237, China

到磁带记录仪(TEAC)记录, 同时经限幅处理后送(Apple-II)计算机进行直方图处理和打印.

实验结束前对电极通以负 10-20  $\mu$ A 电流 10-20 min, 电泳溴胺天蓝定位, 取脊髓经 10% 甲醛溶液固定后进行组织切片, 以观察电极尖端所在区域.

**RESULTS**

在第 X 层记录了 37 个单位对外周传入神经伤害性刺激的反应. 其中 24 个单位接受 S、G 和 PA 传入(简称 PSG 神经元), 8 个接受 PA 和 G 传入(PG), 2 个接受 PA 和 S 传入(PS), 只有 3 个神经元仅接受 PA 传入. 在 37 个神经元中, 14 个在无外周刺激时有自发放电. 比较 PSG 和 PG, 有自发放电的单位分别为 41.7% 和 14.3%, 感受野主要分布在腓肠肌、同侧后肢肉垫、尾根部、会阴部、大腿内侧皮肤和双侧膝关节. 3 个单位对感受野的伤害性自然刺激也有反应.

**1 PA 传入引起的第 X 层神经元反应.**

当强电流刺激 PA 神经时, 多数第 X 层神经元呈现二串反应, 即 A 纤维兴奋的短潜伏期(10-40 ms)的第一串反应(串长为 10-60 ms), 和其后 C 纤维兴奋的长潜伏期(80 ms 以上)的第二串反应(串长 120-400 ms).

**2  $\mu$  受体激动剂-羟甲芬太尼对 PA 传入反应的抑制.** 37 个对 PA 传入反应的第 X 层神经元, 在 iv 羟甲芬太尼 1-2  $\mu$ g  $\cdot$  kg<sup>-1</sup> 后, 27 个(73.3%)神经元的第二串反应明显减弱, 或完全消失, 而 A 纤维兴奋引起的第一串反应没有明显变化(Fig 1B). 羟甲芬太尼似乎对伤害性自然刺激引起的第 X 层神经元反应的作用更为强烈. 羟甲芬太尼对 1 例神经元对伤害性刺激皮肤、肌肉和关节引起反应的抑制见 Fig 2.

在羟甲芬太尼引起抑制的 7 个单位测试了纳洛酮的效应. iv 纳洛酮(80-330  $\mu$ g  $\cdot$  kg<sup>-1</sup>)可

翻转羟甲芬太尼引起的 C 反应的抑制(Fig 1C).

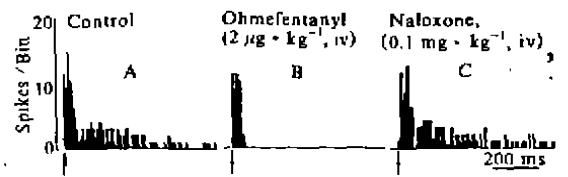


Fig 1. Reversal of ohmefentanyl-induced inhibition of nociceptive responses (late response) in a lamina X neuron. *n*=4. A: Control. B: Five min after treated. C: Two min after treated.

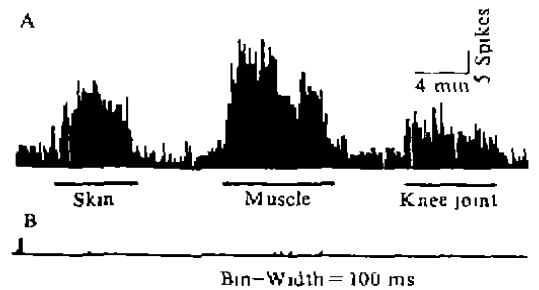


Fig 2. Ohmefentanyl-induced inhibition of nociceptive response to noxious mechanical stimulation. A) Control response produced by receptive field of mechanical stimulation. B) Inhibitory effect of ohmefentanyl (iv 2  $\mu$ g  $\cdot$  kg<sup>-1</sup>).

如 Fig 3 所示, 羟甲芬太尼的作用高峰在注射后 5-30 min, 随后渐渐恢复, 45-140 min 看到非常明显的恢复趋势或基本恢复到对照水平.

**DISCUSSION**

本工作表明第 X 层神经元接受关节的伤害性传入. 在后关节神经中无髓鞘纤维占绝大多数<sup>(5)</sup>. 一般认为外周传入无髓鞘纤维(C)传导伤害性信息<sup>(6)</sup>. 因此, 本实验记录到的强电刺激 PA 引起的第 X 层神经元长潜伏期的 C 反应是中枢的伤害性反应, 可能与关节痛的信息传递有关. 这也证实了我们以往的观

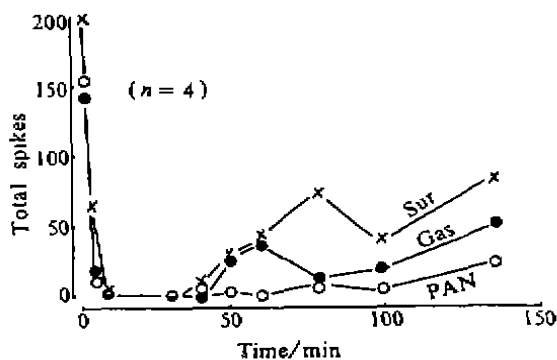


Fig 3. Ohmefentanyl-induced inhibition of nociceptive responses in a PSG convergence neuron of lamina X by stimulation of posterior articular nerve, PAN (○), gastrocnemius nerve, Gas (●) and sural nerve, Sur (×).

察<sup>(3)</sup>。脊髓中央管周围灰质的大多数伤害性反应神经元是广动力型的，不仅对皮肤、肌肉和内脏传入产生反应，也接受关节传入，有比较广泛的感受野。近来的工作表明伤害性刺激可引起原癌基因 *c-fos* 在第 X 层神经元的表达，吗啡可减少其阳性细胞的数量，提示第 X 层神经元在伤害性信息传递中起着重要作用<sup>(7)</sup>。羟甲芬太尼是特异性  $\mu$  受体激动剂<sup>(8,9)</sup>，对脊髓背角神经元的伤害性反应有强的抑制作用<sup>(10)</sup>。羟甲芬太尼也同样能选择性地抑制第 X 层神经元的伤害性反应，并可以被纳洛酮所翻转。基于阿片肽和其  $\mu$ 、 $\delta$  受体也分布在第 X 层<sup>(11)</sup>，羟甲芬太尼对该层神经元伤害性反应的抑制作用，可能是由  $\mu$  受体的激活所介导。

REFERENCES

1 Gibson SJ, Polak JM, Bloom SR, Wall PD. The distribution of nine peptides in rat spinal cord with special emphasis on the substantia gelatinosa

and on the area around the central canal (lamina X). *J Comp Neurol* 1981; 201 : 65-79.

2 Rexed B. The cytoarchitectonic organization of the spinal cord in the cat. *J Comp Neurol* 1952; 96 : 415-66.

3 Dong XW, Zhang KM, Zhou SY, Du HJ. Responses of spinal lamina X neurons to natural noxious stimuli in cats. *Chin J Physiol Sci* 1988; 4 : 84-8.

4 Honda CN. Visceral and somatic afferent convergence onto neurons near the central canal in the sacral spinal cord of the cat. *J Neurophysiol* 1985; 53 : 1059-78.

5 Langford LA, Schaible H-G, Schmidt RF. Structure and function of fine joint afferents: observations and speculations. In: Hamann W, Iggo A, editors. *Sensory receptor mechanisms* Singapore: World Sci Publ.Co, 1984; 241-8.

6 Willis WD, Coggeshall RE. *Sensory mechanisms of the spinal cord*. NY: Plenum Press, 1978; 9-51.

7 Tolle TR, Castro-Lopes JM, Coimbra A, Zieglgansberger W. Opiates modify induction of *c-fos* proto-oncogene in the spinal cord of the rat following noxious stimulation. *Neurosci Lett* 1990; 111 : 46-51.

8 Xu H, Chen J, Chi ZQ. Ohmefentanyl—a new agonist for  $\mu$ -opiate receptor. *Sci Sin (B)* 1985; 28 : 504-11.

9 Xu H, Yao YH, Zhu YC, Chen J, Chi ZQ. Potent 3-methylfentanyl analogs: morphine-like catalepsy and receptor binding characteristics. *Acta Pharmacol Sin* 1987; 8 : 289-92.

10 Zhao ZQ, Yang HQ, Zhang KM. Inhibition of nociceptive responses of dorsal horn neurones in the cat spinal cord by ohmefentanyl, a preferring  $\mu$ -opioid receptor agonist. *Neurosci Lett* 1990; 112 : 109-13.

11 Seybold VS. Neurotransmitter receptor sites in the spinal cord. In: Yaksh TL, editor. *Spinal afferent processing*. NY: Plenum Press, 1986; 117-35.