

缰核内注射卡英酸引起的心血管效应¹

杨绍年¹、唐毓环²、王 绍 (白求恩医科大学生理学教研室, 长春 130021, 中国) R965-1

Cardiovascular effects of kainic acid injected into habenular nucleus¹

YANG Shao-Nian, TANG Yu-Huan², WANG Shao (*Department of Physiology, Norman Bethune University of Medical Sciences, Changchun 130021, China*)

ABSTRACT The present study was to determine if the cardiovascular effect being produced by exciting cells in the habenular nucleus (Hab). Experiments were performed on urethane-anesthetized rats. Microinjection of kainic acid into Hab demonstrated dose-dependent increases in arterial blood pressure and heart rate, accompanied by other sympathetic reactions, such as mydriasis and pilo-erection. But microinjection of lidocaine into Hab did not elicit similar effects mentioned above.

KEY WORDS diencephalon; blood pressure; heart rate; kainic acid; lidocaine

提要 本研究目的是确定兴奋 Hab 内细胞的心血管效应。实验在乌拉坦麻醉的大鼠上进行, Hab 内微量注射卡英酸使动脉压和心率呈剂量依赖性增加, 同时伴有其它交感反应, 如瞳孔扩大和竖毛, 但 Hab 内微量注射利多卡因不引起类似的上述效应。结果提示兴奋 Hab 内细胞可产生明显的心血管和其它交感反应。

关键词 间脑; 血压; 心率; 卡英酸; 利多卡因

缰核(habenular nucleus, Hab)是边缘前脑结构至脑干的重要枢纽, 它汇聚了边缘前脑许多部位的传出纤维⁽¹⁾, 也发出大量纤维投射

到脑干的广泛区域⁽²⁾, 与 Hab 有直接纤维联系的许多结构都参与心血管活动的调节⁽³⁻⁵⁾。

卡英酸(kainic acid, KA)是一种对神经元胞体既有兴奋作用又有毒性作用的氨基酸⁽⁶⁾, 脑内微量注射 KA 已被广泛用于研究脑内特异部位对心血管活动的调节^(7,8)。本文用 Hab 内微量注射 KA 的方法研究只兴奋 Hab 内神经元胞体, 而不影响 Hab 内过往神经纤维时产生的心血管效应。

MATERIALS AND METHODS

Wistar 大鼠, ♀♂兼用, 体重 $275 \pm s 22$ g. ip 乌拉坦 ($1.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) 麻醉, 手术创口用 1% 普鲁卡因浸润, 施行气管插管术和股动脉插管术, 鼠脑用 VDT-1 型脑立体定向仪固定, 进行开颅术。把与 $10 \mu\text{l}$ 微量进样器相连的不锈钢套管(外径 0.4 mm, 内径 0.2 mm), 按 A-P 5.7, D-V 5.3, Lat 0.5⁽⁹⁾ 座标插入 Hab, 约 1 min 内分别将 KA 1.5, 3.0 和 $6.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 或磷酸缓冲液(phosphate buffer solution, PBS) $50 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 或 2% 利多卡因或生理盐水 $0.3 \mu\text{l}$ 匀速注入 Hab 内, 用 LMS-2B 型二道生理记录仪经股动脉插管和两前肢记录血压和心电。大鼠体温维持在 $37.0-38.5^\circ\text{C}$ 。实验后, 向注药部位注入 2% 溴胺天蓝(pontamine sky blue) $0.3 \mu\text{l}$, 以标记微量注射位置, 然后处死大鼠, 取出脑并固定, 进行组织学鉴定。实验数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, *t* 检验进行显著性检验。

KA 为 Sigma 产品, 用 PBS $50 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 配制 pH 7.2 溶液。2% 利多卡因为第二军医大学产品。

Received 1991 Apr 15 Accepted 1991 Dec 5
¹Project supported by the National Natural Science Foundation of China. No 3880337

²Department of Biochemistry, Norman Bethune University of Medical Sciences, Changchun 130021, China

RESULTS

Hab 内注射 KA 对平均动脉压(mean arterial blood pressure, MAP)和心率(heart rate, HR)的影响 四组大鼠: 一组作为对照组, 在单侧 Hab 内微量注射 PBS $50 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ($0.3 \mu\text{l}$)对 MAP 和 HR 无明显影响, 也无其它交感反应。另外三组, 在单侧 Hab 内分别微量注射 KA 1.5, 3.0 和 $6.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 注射容量均为 $0.3 \mu\text{l}$ 。注射后 MAP 和 HR 迅速增加, MAP 升高达峰值的时间分别为 17 ± 5 , 17 ± 12 和 $27 \pm 13 \text{ min}$, 升压反应持续时间分别为 20-90, 20-120 和 50-120 min; HR 增快达峰值的时间分别为 16 ± 7 , 19 ± 11 和 $27 \pm 13 \text{ min}$, HR 增快反应持续时间分别为 25-120, 40-120 和 60-120 min。MAP 峰值和 HR 峰值随 KA 剂量增大而增加, 呈剂量依赖关系(Tab 1)。在大鼠出现上述心血管反应的同时, 还产生竖毛、瞳孔扩大及眼裂开大等交感反应。

Hab 周围注射 KA $3.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ($0.3 \mu\text{l}$)对 MAP 和 HR 无明显影响, 注射前, MAP 和 HR 分别为 $13.1 \pm 0.9 \text{ kPa}$ 和 $478 \pm 35 \text{ bpm}$, 注射后 MAP 和 HR 的最大变化值分别为 $-0.1 \pm 0.8 \text{ kPa}$ 和 $0 \pm 12 \text{ bpm}$, ($n=7$), ($P>0.05$).

Hab 内注射生理盐水或利多卡因对 MAP 和 HR 的影响 在两组大鼠 Hab 内分别微量注射生理盐水($0.3 \mu\text{l}$)和 2%利多卡因($0.3 \mu\text{l}$)对 MAP 和 HR 均无明显影响(Tab 1)。

DISCUSSION

本实验结果表明, Hab 内微量注射不同剂量的 KA 可使大鼠 MAP 明显升高, HR 明显增快, 而且呈剂量-效应关系。动物出现上述心血管反应的同时, 还伴有竖毛、瞳孔扩大及眼裂开大等交感反应, 提示 KA 在 Hab 引起的心血管效应主要是由于交感神经兴奋的结果。Hab 内微量注射溶解 KA 用的溶剂或生理盐水均不产生上述心血管效应, 表明 KA 作用于 Hab 引起的心血管效应不是由于溶液的机械作用或其它非特异性因素引起的。KA 作用于 Hab 周围也不产生上述心血管效应, 说明 KA 作用于 Hab 引起的心血管效应有一定的部位特异性。KA 对神经元胞体既有兴奋作用又有毒性作用⁽⁶⁾, 为了确定 KA 作用于 Hab 引起的心血管效应是兴奋 Hab 还是抑制 Hab 的结果, 我们在 Hab 注射了利多卡因, 以抑制 Hab 的活动, 发现 Hab 的活动受抑制后, 对 MAP 和 HR 无明显影响, 因此我们认为 KA 作用于 Hab 引起的心血管效应是由于 KA 兴奋 Hab 的结果。采用 KA 这种化学物

Tab 1. Effects of kainic acid (KA), phosphate buffer solution (PBS), saline, and lidocaine, $0.3 \mu\text{l}$ injected respectively into Hab on MAP and HR in rats. $n=6-7$, $\bar{x} \pm s$, * $P>0.05$ vs before, ** $P<0.05$, *** $P<0.01$ vs PBS.

	Mean arterial pressure / kPa		Heart rate / bpm	
	Before	Change	Before	Change
KA / $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$				
1.5	14.0 ± 1.0	$1.2 \pm 0.4^*$	491 ± 32	$18 \pm 17^*$
3.0	13.6 ± 0.9	$2.9 \pm 1.0^{**}$	470 ± 57	$67 \pm 38^{**}$
6.0	12.8 ± 0.8	$5.0 \pm 1.9^{***}$	403 ± 49	$175 \pm 66^{***}$
PBS	13.9 ± 1.5	0.1 ± 0.9	444 ± 60	-1 ± 14
Saline	13.5 ± 1.6	$-0.1 \pm 0.7^*$	415 ± 27	$-1 \pm 2^*$
2% Lidocaine	13.7 ± 1.1	$0 \pm 0.4^*$	395 ± 47	$-1 \pm 2^*$

质刺激中枢某些核团的方法明显优于电刺激方法, 因 KA 只作用于神经元胞体而对神经纤维无明显影响。本实验采用 KA 这种化学物质刺激 Hab 其优点更为突出, 因为 Hab 内神经元胞体之间穿行着大量的既不投射至 Hab 也不发源于 Hab 的过往神经纤维, 如果采用电刺激方法, 不仅可使 Hab 内神经元胞体兴奋, 而且也可使 Hab 内过往神经纤维兴奋, 从而难以确定 Hab 兴奋产生的生理效应是神经元胞体还是过往神经纤维兴奋的结果。

REFERENCES

- 1 Herkenham M, Nauta WJH. Afferent connections of the habenular nuclei in the rat. A horseradish peroxidase study, with a note on the fiber-of-passage problem. *J Comp Neurol* 1977; **173** : 123-46.
- 2 Herkenham M, Nauta WJH. Efferent connections of the habenular nuclei in the rat. *J Comp Neurol* 1979; **187** : 19-48.
- 3 Hilton SM. Ways of viewing the central nervous

- control of the circulation—old and new. *Brain Res* 1975; **87** : 213-9.
- 4 Gelsema AJ, Calaresu FR. Chemical microstimulation of the septal area lowers arterial pressure in the rat. *Am J Physiol* 1987; **252** : R760-7.
- 5 Spyer KM. Central nervous integration of cardiovascular control. *J Exp Biol* 1982; **100** : 109-28.
- 6 Nadler JV. Kainic acid: neurophysiological and neurotoxic actions. *Life Sci* 1979; **24** : 289-300.
- 7 Gatti PJ, Dias Souza J, Taveira Da Silva AM, Quest JA, Gillis RA. Chemical stimulation of the area postrema induces cardiorespiratory changes in the cat. *Brain Res* 1985; **346** : 115-23.
- 8 Gatti PJ, Taveira Da Silva AM, Hamosh P, Gillis RA. Cardiorespiratory effects produced by application of L-glutamic and kainic acid to the ventral surface of the cat hindbrain. *Brain Res* 1985; **330** : 21-9.
- 9 Paxinos G, Watson C. *The rat brain in stereotaxic coordinates*. Sydney: Academic Press, 1982: 21-2.

BIBLID: ISSN 0253-9756 中国药理学报 *Acta Pharmacologica Sinica* 1992 Mar; 13 (2) : 176-179
176-179

羰甲异喹对兔离体血管条收缩及钙流动的影响

朱卫忠、杨毓麟 (南通医学院药理教研室, 南通 226001, 中国) R985.1

Effects of naphthylmethyl isoquinoline on contraction and calcium flux of rabbit vascular strips *in vitro*

ZHU Wei-Zhong, YANG Yu-Lin (Department of Pharmacology, Nantong Medical College, Nantong 226001, China)

ABSTRACT Naphthylmethyl isoquinoline (NI) $1-30 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ inhibited the contraction of rabbit vascular smooth muscle *in vitro* induced by KCl, CaCl_2 , and norepinephrine (NE). NI $0.3-30 \mu\text{mol}$

$\cdot \text{L}^{-1}$ blocked $^{45}\text{Ca}^{2+}$ influx process in vascular smooth muscle of aorta, mesenteric and femoral arteries by addition of KCl and NE. NI $3-10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ had no effect on $^{45}\text{Ca}^{2+}$ efflux from aorta at resting state. These results suggest that the relaxing effect of NI on rabbit blood vessels may be relevant to the inhibition of Ca^{2+} influx into vascular smooth muscle.

KEY WORDS naphthylmethyl isoquinoline; potassium chloride; norepinephrine; calcium radioisotopes; vascular smooth muscle

Received 1990 Sep 28

Accepted 1991 Dec 17