

373-375

## 诺氟沙星侧脑室点燃大鼠癫痫及脑超微结构变化

R 965.1

R 964

钱元恕, 陆杰<sup>1</sup>, 黄仲荪<sup>1</sup>, 范维正<sup>1</sup>, 徐晨<sup>2</sup>, 陈永<sup>3</sup> (重庆医科大学第一医院传染科, <sup>1</sup>基础部生理教研室, <sup>2</sup>电镜室, 重庆 630042; <sup>3</sup>西南师范大学生物系, 重庆 630715, 中国)

**Kindling of rat epilepsy by intracerebroventricular injection of norfloxacin and ultrastructural changes of brain**

**关键词** 诺氟沙星; 癫痫; 脑室; 脑电描记术; 电子显微镜检查

QIAN Yuan-Shu, LU Jie<sup>1</sup>, HUANG Zhong-Sun<sup>1</sup>, FAN Wei-Zheng<sup>1</sup>, XU Chen<sup>2</sup>, Chen Yong<sup>3</sup> (Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital, <sup>1</sup>Department of Physiology, <sup>2</sup>Department of Electron Microscopy, Chongqing University of Medical Sciences, Chongqing 630042; <sup>3</sup>Department of Biology, Southwest Normal University, Chongqing 630715, China)

**KEY WORDS** norfloxacin; epilepsy; cerebral ventricles; electroencephalography; electron microscopy

**AIM:** To study the toxic effects of norfloxacin (Nor) on EEG and ultrastructure of the brain.

**METHODS:** EEG was recorded in the sensorimotor area of rat cortex after Nor 150 and 300  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  were injected into the right ventricle of the brain.

**RESULTS:** Spike waves occurred, first at the ipsilateral side and then bilaterally. The seizure spike appeared at  $168 \pm 129$ ,  $51 \pm 35$  s, and  $276 \pm 138$ ,  $118 \pm 65$  s in the right and left cerebral cortices in 150 and 300  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  groups, respectively. The wave forms were variable, the wave amplitude and frequency increased gradually, accompanied with limb twitching. Neuron degeneration was seen in both cerebral hemispheres, hippocampus, and cerebellum 120 min after the icv of Nor 300  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ : myeloid degeneration of Golgi complex, rough endoplasmic reticulum, and neuropils; swelling of cytoplasm; dissolution of nuclears and chromatin; necrosis of gliocytes and the appearance of changes in both the light and dark neurons, especially the dark ones. **CONCLUSION:** Rat brain was widely damaged after the kindling by Nor

**目的:** 观察诺氟沙星对 EEG 的影响和对脑组织超微结构的毒性作用。 **方法:** 大鼠右侧脑室注射诺氟沙星 150 和 300  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  后, 于皮层感觉运动区记录 EEG 并观察脑组织超微结构的变化。 **结果:** 大鼠 EEG 均出现痫样放电, 两组大鼠右侧和左侧棘波发生时间为  $168 \pm 129$ ,  $51 \pm 35$  s 和  $276 \pm 138$ ,  $118 \pm 65$  s 以注射侧较早发生, 波形多变, 幅度和频率逐渐增大, 并伴肢体抽搐的行为学改变。电镜下, 300  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  组大鼠双侧大脑皮层、海马及小脑均有明显的神经元变性, 包括高尔基复合体、粗面内质网及神经毡的髓样变性、细胞质肿胀、细胞核及染色质溶解、胶质细胞坏死等, 并出现亮神经元和暗神经元改变, 以暗神经元为著。 **结论:** 诺氟沙星点燃癫痫后, 大鼠脑组织超微结构受到广泛损伤

诺氟沙星 (norfloxacin, Nor) 抗菌谱广、抗菌活性强, 组织渗透性好, Nor 和支气管解痉剂氨茶碱合用可诱发癫痫 (3/9)<sup>[1]</sup>, 但尚未见单用 Nor 诱发癫痫的报道。癫痫的形态学研究已有 170 年的历史。癫痫动物模型的建立又给研究癫痫对脑组织超微结构的影响提供了方便。但对于点燃性癫痫能否引起形态结构的改变, 损伤区域是否有选择性, 至今众说不一<sup>[2-5]</sup>。为了解 Nor 对中枢神经系统有无直接作用及对脑超微结构的影响, 我们研究了 icv Nor 对大鼠脑电图及脑超微结构的影响。

## MATERIALS AND METHODS

**药品** 盐酸诺氟沙星 (批号 890104), 购自西南制药二厂。以少量 NaOH 0.1 mol·L<sup>-1</sup> 溶解后用生理盐水稀释成 10 g·L<sup>-1</sup> 溶液。

**大鼠** 雄性 Wistar 大鼠 26 只, (壹级、川实动物管第 58 号文), 由我校实验动物中心提供, 体重 220 - 255 g ( $238 \pm s 15$ )。以 0.5% 氯醛糖和 5% 乌拉坦作 ip 麻醉, 气管

插管行人工通气。

在颅骨顶部开二个直径 4 mm 的小孔备侧脑室注射 (icv) 及记录 EEG。大鼠体温保持于 37-39℃。

大鼠 24 只, 随机分成 150、300 μg·kg<sup>-1</sup> 和对照组三组。以银球电极置于皮层的感受运动区, 用二道生理记录仪记录 5 min 正常 EEG。定位右侧脑室<sup>16</sup> 给药组 icv Nor 150、300 μg·kg<sup>-1</sup>, 对照组注入等量生理盐水, 记录给药后 120 min 的 EEG。以 Vc-10 型示波器作连续监测另两只大鼠作为空白对照组。

**脑组织光镜及电镜观察** 取 Nor 点燃 120 min 后的大鼠 3 只, 生理盐水对照组 3 只及空白对照组大鼠 2 只, 作心脏灌流内固定<sup>13</sup> 并切取双侧大脑皮层、海马及小脑共 5 个区域, 常规电镜标本制备、H-600 电镜观察。另取相同数量的大鼠之相同脑区, 以 10% 甲醛固定, 光镜观察。

**RESULTS**

**EEG 及行为学改变** 给药组大鼠 icv Nor 后, EEG 均出现痫样放电。300 μg·kg<sup>-1</sup> 组大鼠多有深大的抽吸式呼吸与肢体的剧烈抽搐(5/8), 而 150 μg·kg<sup>-1</sup> 组则仅有轻度的抽吸式呼吸及左下肢抽动。两组大鼠左、右皮层 EEG 痫样放电出现时间分别为 118 ± 65, 51 ± 35 s 和 276 ± 138, 168 ± 129 s, 大剂量组痫样放电发生时间明显快于小剂量组 (P < 0.01), 大剂量组大鼠右侧先出现痫样放电 (P < 0.05), 而小剂量组两侧痫样放电出现时间无明显差异。

痫样放电多以单向负波先出现, 继之以正波和双向复合波。波幅和频率逐渐增大, 多在 15 min 时趋稳定。放电频率以注射侧(右侧)为多, 两侧放电不尽同步, 波形亦不尽相同, 偶尔伴有快速高频的放电 (Fig 1)。

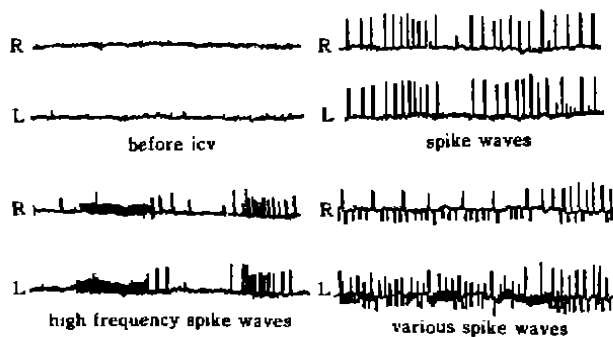


Fig 1. EEG of right (R) and left (L) cerebral hemispheres.

给药组大鼠经示波器连续监测, 给药后 8 h 的 EEG 仍有异常放电。

低于 150 μg·kg<sup>-1</sup> 及盐水 icv 后 120 min 内 EEG 无变化。

**脑组织显微镜观察**

**光镜观察** 各组大鼠上述脑区均未见病理变化。

**电镜观察** 空白组及盐水组大鼠各脑区未见明显改变。电镜下, 300 μg·kg<sup>-1</sup> 组大鼠各脑区均见明显的神经元(包括亮神经元和暗神经元)变性, 尤以暗神经元为著。其中, 大脑皮层有神经元高尔基复合体及粗面内质网的髓样变性、线粒体肿胀、嵴断裂及神经毡髓样变性; 暗神经元粗面内质网池内分隔。海马区见神经元胞质、高尔基复合体及线粒体肿胀、细胞核、染色质溶解、核蛋白体解聚, 胶质细胞突起肿胀及坏死, 毛细血管内皮细胞线粒体肿胀等。小脑见暗神经元线粒体膜破裂、肿胀、神经轴索肿胀、胶质细胞高尔基复合体扩张、溶解性坏死 (Fig 2, Plate 2)。

**DISCUSSION**

我们发现, Nor icv 300 μg·kg<sup>-1</sup> 后, 大鼠脑组织尤其是神经元受到广泛损伤, 病变以暗神经元和胶质细胞变性为主, 部分神经元则处于从亮神经元到暗神经元的过渡阶段, 并有髓样变性和脂褐素形成。此结果提示神经元死亡、退化或衰老, 与参考文献<sup>15, 18</sup>一致。

icv Nor 不同剂量后, EEG 上均出现异常放电, 时程多为 70-200 ms, 时相多变, 并有快速高频的放电, 10 s 可达 20-30 次, 为尖波或棘波, 提示放电部位呈多灶性或弥漫性<sup>9</sup>。大剂量组异常放电发生早、行为学改变也明显强于小剂量组, 似乎存在剂量依赖性。至于脑组织超微结构改变是痫样活动的结果还是由于 Nor 的毒性作用导致神经元损坏从而出现痫样放电, 则有待研究。

Nor 作为一种具有良好疗效的广谱抗菌药物在临床上应用广泛, 一般认为其毒性小、副反应少。本实验发现 icv Nor 可诱发癫痫, 并有脑超微结构的改变, 值得引起重视。

**REFERENCES**

1. Grasela TH Jr, Dreis MW.

- An evaluation of the quinolone-theophylline interaction using the food and drug administration spontaneous reporting system  
Arch Intern Med 1992; 152: 617-21.
- 2 Racine RJ, Burnham WM. The kindling model. In: Schwartzkroin PA, Wheal HV, editors. Electrophysiology of epilepsy  
London: Academic Press, 1984: 198.
- 3 Girgis M. Commentary kindling as a model for limbic epilepsy.  
Neuroscience 1981; 6: 1695-706.
- 4 Soderfeldt B, Blennow G, Kalimo H, Olsson Y, Siesjo BK. Influence of systemic factors on experimental epileptic brain injury. Acta Neuropathol (Berl) 1983; 60: 81-91.
- 5 Olney JW. Inciting excitotoxic cytotoxicity among central neurons. Adv Exp Med Biol 1986; 203: 631-45.
- 6 Muller EE, Dal Pra P, Pecile A. Influence of brain neurohumors injected into the lateral ventricle of the rat on growth hormone release. Endocrinology 1968; 83: 893-6.
- 7 Tang YH, Xie YG, Chai HX, Xiao BL, Wang YP. Observation of enzyme histochemistry and ultrastructure of brain in kindling rats with epilepsy induced by intraperitoneal injection of Coriaria Lactone. J West China Univ Med Sci 1991; 22: 39-42.
- 8 Kirino T, Sano K. Fine structure nature of delayed neuronal death following ischemia in the gerbil hippocampus. Acta Neuropathol (Berl) 1984; 62: 209-18.
- 9 Qu ZP. In: Shi YQ, editor. Practical neurology. 2nd ed. Shanghai: Science and Technology Publishing House, 1994; 125-7.

375-378

BIBLID: ISSN 0253-9756

Acta Pharmacologica Sinica 中国药理学报

1996 Jul; 17 (4): 375-378

## 醋己氨酸锌在大鼠体内的吸收、组织分布和排泄

吴景富<sup>1</sup>, 王敏伟 (沈阳药科大学药理研究室, 沈阳 110015, 中国)  
宋连生, 刘志芳 (白求恩医科大学毒理室, 长春 1300021, 中国)

R 965.1

R 96 P.1

### Absorption, tissue distribution, and excretion of zinc acexamate in rats

WU Jing-Fu<sup>1</sup>, WANG Min-Wei (Shenyang University of Pharmacy, Shenyang 110015, China)  
SONG Lian-Sheng, LIU Zhi-Fang (Norman Bethune University of Medical Sciences, Changchun 130021, China)

**KEY WORDS** zinc acexamate; acexamamic acid; intestinal absorption; tissue distribution; pharmacokinetics

**AIM:** To study the pharmacokinetic character of zinc acexamate (ZA) in rats. **METHODS:** Determined [<sup>3</sup>H]ZA after thin layer chromatography. **RESULTS:** After ig [<sup>3</sup>H]ZA (2.07 MBq·kg<sup>-1</sup>), 70.3 % of the radioactivity in the urine, 16.3 % was excreted in the feces in 4 d. In the urine and feces, 57.1 % and 12.9 % of the dose, respectively, consisted of unchanged drug. After iv [<sup>3</sup>H]ZA (4.66 MBq·kg<sup>-1</sup>), the blood

concentration-time curve was shown to fit 2-compartment with  $T_{1/2\alpha} = 0.8$  h and  $T_{1/2\beta} = 11.6$  h. The bioavailability was about 52.8 %. After ig [<sup>3</sup>H]ZA (4.44 MBq·kg<sup>-1</sup>), higher radioactivities were observed in kidney, liver, and gastrointestinal tract but lower in brain, fat, and femur. **CONCLUSION:** ZA given ig in rats was absorbed rapidly and distributed widely to most of the organs and tissues.

**关键词** 醋己氨酸锌; 醋己氨酸; 小肠吸收; 组织分布; 药物动力学

**目的:** 研究醋己氨酸锌 (zinc acexamate, ZA) 在大鼠体内的吸收、组织分布、排泄等药代动力学特点。 **方法:** 用薄层色谱分离原形药后再用放射性定量。 **结果:** 大鼠 iv [<sup>3</sup>H]ZA (2.07 MBq·kg<sup>-1</sup>), 血中分布相半衰期  $T_{1/2\alpha}$  为 0.8 h, 消除相半衰期  $T_{1/2\beta}$  11.0 h, 分布容积 ( $V_d$ ) 为 2.16 L·kg<sup>-1</sup>。 ig [<sup>3</sup>H]ZA (4.44 MBq·kg<sup>-1</sup>), 灌胃给药后吸收迅速, 血药浓度达峰时间为 40 min。 **结论:** ZA 经口给药吸收迅速, 并能广泛分布于器官组织中。

<sup>1</sup> Now in Shenzhen Neptunus Pharmaceutical Co Ltd, Shenzhen 518052, China

Received 1994-09-13

Accepted 1996-02-02