

樟柳碱单独应用及与氯丙嗪合并应用对猫皮层感觉运动区乙酰胆碱自发释放的影响

黄俊华 陈增幸 陈先瑜 (中国医学科学院药物研究所, 北京 100050)

摘要 皮层 ACh 的自发释放个体差异较大, 但同一只猫实验期间 ACh 的释放则比较稳定, 平均释放速度为 $0.39 \pm (SD) 0.32 \text{ ng}/\text{min}/\text{cm}^2$ 皮层。生理盐水对猫感觉运动区皮层的 ACh 释放无明显影响。iv 樟柳碱 $3 \text{ mg}/\text{kg}$ 明显促进皮层 ACh 的释放, 为给药前的 5.0 ± 1.8 倍。CPZ 也增加皮层 ACh 的释放, 为给药前的 1.6 ± 0.6 倍。两药合并应用, ACh 的释放量为给药前的 3.3 ± 2.2 倍。

关键词 樟柳碱; 氯丙嗪; 乙酰胆碱释放; 箭毒化猫; 水蛭背肌

东莨菪碱和冬眠药物的静脉复合麻醉已在临床应用。樟柳碱的化学结构与东莨菪碱近似, 只是在侧链 α -C 上多一个羟基。药理实验证明该碱具有较强的抗胆碱活性⁽¹⁾。经临床验证, 樟柳碱与冬眠合剂静脉复合给药与东莨菪碱一样, 也能产生明显的麻醉效果, 只是作用稍弱。文献报道, 东莨菪碱与阿托品是胆碱能 M-受体阻断剂, 均能增加皮层 ACh 的释放⁽²⁻⁴⁾。为了进一步研究樟柳碱的中枢作用, 本文探讨了单独应用樟柳碱及其与 CPZ 合并应用时对皮层 ACh 自发释放的影响。

材 料 与 方 法

猫 ♀♂兼用, 体重 $1.6-3.5 \text{ kg}$ 。乙醚麻醉, 气管及股静脉分别插管后, iv 简箭毒碱 $1 \text{ mg}/\text{kg}$, 人工呼吸。固定动物头部, 在右侧冠状缝上旋去一块颅骨, 暴露感觉运动区皮层, 将一只内径为 8 mm , 外径为 10 mm 的无底有机玻璃小圆筒紧贴皮层, 以不压迫脑组织, 不漏液为度。杯内加入 0.2 ml 加有依色林($10 \mu\text{g}/\text{ml}$)的 Locke 液灌流皮层。灌流液每 15 min 收集 1 次。前 30 min 的皮层灌流液弃去不用, 随后正式收集样品用于 ACh 的测定。在第 2 次样品收集后, 立即 iv 生理盐水或

药物, 将给盐水或给药物前 2 次样品中 ACh 含量的平均值与给药后 $15-30 \text{ min}$ 与 $30-45 \text{ min}$ 两次样品中 ACh 含量的平均值进行比较, 作为观察药物对 ACh 释放的影响。以给药前为 1, 计算给药前后的比值。

皮层灌流液样品用水蛭(*Hirudo nipponica* Whitman) 背肌进行测定^(5,6)。取宽 $0.5-1.0 \text{ mm}$, 长 10 mm 左右的肌条放入有效容积为 0.05 ml 的有机玻璃浴槽内, 用稀释 0.8 倍依色林化 Locke 液进行灌流⁽⁷⁾。肌条收缩经杠杆通过换能器与三用误差分选仪相连, 经放大后由记录仪记录下来。皮层灌流液样品与 ACh 标准液交替测定, 用等效比值计算样品中 ACh 的含量。此法可测出 0.05 ml 样品中 50 pg ACh ⁽⁸⁾

药物均 iv, 剂量参照临床用药的比例, 以及对动物脑电作用的剂量, 樟柳碱为 $3 \text{ mg}/\text{kg}$, CPZ 为 $4 \text{ mg}/\text{kg}$ 。

氢溴酸樟柳碱为四川成都制药一厂出品, 由我所合成室精制; 盐酸 CPZ 针剂为上海淮海制药厂产品。

结 果

生理盐水对皮层 ACh 释放的影响 结果见表 1。猫皮层 ACh 自发释放的个体差异较大, 最大释放量与最小释放量相差几达 12 倍。但在实验进行期间、同一只猫皮层灌流液中 ACh 的量则比较稳定。iv 生理盐水后, 皮层 ACh 的释放量有增有减, 前后比值为 1.00 ± 0.24 。

樟柳碱对皮层 ACh 释放的影响 进行 7

Table 1. Effect of iv normal saline on ACh release from cerebral cortex of curarized cats

| cats | ACh release(ng/min/cm ² cortex) | | | | mean value | | after/before | | |
|------|--|-------|------------------------------|-------|------------|-------|--------------|------|------|
| | before | | after iv normal saline (min) | | before | after | | | |
| | 0-15 | 15-30 | 30-45 | 45-60 | (15-45) | | | | |
| 1 | 0.11 | 0.09 | — | 0.09 | 0.11 | — | 0.10 | 0.10 | 1.00 |
| 2 | 1.29 | 0.91 | 0.94 | 1.01 | 1.01 | 1.04 | 1.10 | 1.01 | 0.91 |
| 3 | 0.37 | 0.40 | 0.29 | 0.42 | 0.53 | 0.54 | 0.39 | 0.48 | 1.23 |
| 4 | 0.17 | 0.22 | — | 0.16 | 0.27 | — | 0.20 | 0.22 | 1.10 |
| 5 | 0.31 | 0.25 | 0.10 | 0.19 | 0.33 | — | 0.28 | 0.26 | 0.93 |
| 6 | 0.16 | 0.19 | 0.28 | 0.24 | 0.24 | — | 0.18 | 0.24 | 1.33 |
| 7 | 0.19 | 0.39 | 0.32 | 0.40 | 0.40 | 0.37 | 0.29 | 0.40 | 1.38 |
| 8 | 0.58 | 0.53 | 0.43 | 0.35 | 0.40 | 0.46 | 0.56 | 0.38 | 0.68 |

次实验, iv 樟柳碱 3 mg/kg 明显地增加了皮层 ACh 的释放, 增加的比值为 5.0±1.8, 与单独给生理盐水组比较, 二者有非常显著差异(表 2)。

CPZ 对皮层 ACh 释放的影响 进行 9 次实验, iv CPZ 后, 皮层 ACh 的释放较给药前有所增加, 增加的比值为 1.6±0.6。

樟柳碱与 CPZ 合并应用对皮层 ACh 释放的影响 进行 8 次实验, 在 iv 樟柳碱 3 mg/kg 后立即 iv CPZ 4 mg/kg。同样可见 ACh 有明显增加, 增加的比值为 3.3±2.2。

从对照组结果可见, 由于猫皮层 ACh 的自发释放存在有较大的个体差异, 因此, 我们将各给药组给药前后皮层 ACh 稀放量的比值与对照组 iv 生理盐水前后的比值进行比较, 并作统计处理(表 2)。可以看出, 无论是樟柳碱单独应用, 还是两药合并应用, 皮层 ACh

的释放均较对照组有明显增加, 经统计处理, 差异非常显著。单独给 CPZ 时, ACh 释放增加的比值均数不足一倍, 与对照组比, 虽 P<0.01, 但多数猫其增加的绝对比值只较对照组的波动范围多增 20%。樟柳碱与 CPZ 合并应用引起皮层 ACh 释放增加虽较单独应用樟柳碱低, 但 P>0.05。相反, CPZ 单独应用与樟柳碱单独应用所得结果进行比较, 两组间差异极为显著(P<0.01)。由此可以认为, 樟柳碱促进皮层 ACh 释放的作用较 CPZ 明显。

讨 论

临幊上将樟柳碱与 CPZ 合并用于静脉复合麻醉, 进行各种手术, 收到与东莨菪碱相似的效果。樟柳碱与东莨菪碱具有相似的化学结构, 用于静脉复合麻醉的结果二者作用比较一致。两药均具有较强的中枢抗胆碱作用。东莨

Table 2. Effects of anisodine and chlorpromazine on ACh release from cats' cerebral cortex ($\bar{x} \pm SD$)

| group | ACh release (ng/min/cm ² cortex) | | ratio value |
|----------------------------|---|-------------|---------------|
| | before drugs | after drugs | |
| control | 0.39±0.32 | 0.39±0.28 | 1.00±0.24(8) |
| anisodine | 0.40±0.38 | 2.0±2.4 | 5.0±1.8(7)*** |
| chlorpromazine | 0.23±0.15 | 0.37±0.15 | 1.6±0.6(9)*** |
| anisodine & chlorpromazine | 0.34±0.11 | 1.1±0.7 | 3.3±2.2(8)*** |

Number of cats is shown in parentheses

*** P<0.01, compared with control

若碱能促进皮层 ACh 释放^(9,10)，樟柳碱能使大鼠脑薄片 ACh 释放增加⁽¹¹⁾；本实验表明，樟柳碱也能使皮层 ACh 释放明显增加。以上说明这两种药物在这方面的中枢作用性质是相似的。

过去对于东莨菪碱及阿托品促进皮层灌流液中 ACh 增加的原因曾有不同解释，但根据大量的在体与离体实验结果，目前更多人认为，药物主要是阻断了位于突触前膜 M-受体的负反馈作用所致^(12,13)。本实验同样看到樟柳碱对皮层 ACh 释放的影响与东莨菪碱作用相似。促进皮层 ACh 释放的突触前膜机制是否也是樟柳碱共同具有的特性，有待进一步验证。

已知一些 M-受体阻断药，中枢兴奋药，以及一些作用于 DA 受体的药物均能使 ACh 释放增加，但其促进释放的机制则各有不同。CPZ 既是 DA 与 NA 受体阻断剂，同时本身又具有抗胆碱作用，因此其影响 ACh 释放的机制也比较复杂。文献报道 iv CPZ 4 mg/kg 对皮层 ACh 释放无影响⁽¹⁴⁾，而我们在实验中则看到 iv CPZ 4 mg/kg 对皮层感觉运动区 ACh 释放有轻度促进作用，推测这有可能是其抗胆碱作用直接导致的结果，但也不能排除其通过对 DA 与 NA 系统作用后再影响到 ACh 释放的可能性。

一些作用于 DA 能系统的药物可以影响 ACh 释放增加，而一些胆碱能药物又可导致 DA 神经元的激活或抑制⁽¹⁵⁾。ACh 释放受到磷脂、Ca⁺⁺、Mg⁺⁺等的影响⁽¹⁰⁾。这些事实都说明了不同递质系统之间存在相互影响，以及很多因素均可影响 ACh 释放。因此可以设想，本实验中樟柳碱与 CPZ 二药合并应用引

起 ACh 释放的机制较单用时更为复杂。

参 考 文 献

- 中国医学科学院药物研究所药理室神经组. 中华医学杂志 1975 年 11 月; 55 (11):795
- 同上. 中麻通讯 1978 年 6 月; 18 (1):7
- Bartholini A, Pepeu G. Br J Pharmacol 1967 Sep; 31 (1):66
- Polak RL. Ibid 1971 Apr; 41 (4):600
- MacIntosh FC, Perry WLM. Biological estimation of acetylcholine. In: Gerard RW, ed. *Methods in medical research*, vol 3. 1st ed. Chicago: Year Book Publ, 1950:78-92
- Kadota K, Nagata M. Jpn J Pharmacol 1975 Oct; 25 (5):602
- Dudar JD, Szerb JC. Exp Physiol Biochem 1970; 3:341
- 黄俊华. 针刺研究 1981 年 6 月; 6 (1):72
- Bartolini A, Weisenthal LM, Domino EF. Neuropharmacology 1972 Jan; 11 (1):113
- Pepeu G, Mantovani P, Pedata F. Drug stimulation of acetylcholine output from the cerebral cortex. In: Jenden DJ, ed. *Cholinergic mechanism and psychopharmacology*, vol 24. 1st ed. NY: Plenum, 1978:605-14
- 钮心一、任志鸿. 药学学报 1981 年 7 月 16 (7): 545
- Bertols-Meeuw, Maria M, Polak RL. Br J Pharmacol 1968 Jun; 33 (2):368
- Szerb JC. Characterization of presynaptic muscarinic receptors in central cholinergic neurons. In: Jenden DJ, ed. *Cholinergic mechanisms and psychopharmacology*, vol 24. 1st ed. NY: Plenum, 1978:49-60
- DeFeudis FV. *Central cholinergic systems and behaviour*. 1st ed. London: Academic Press, 1974:148
- Bartholini G, Stadler H, Gader Ciria M, Lloyd KG. Neuropharmacology 1976 Sep; 15 (9):515

EFFECTS OF ANISODINE ALONE AND IN COMBINATION WITH CHLORPROMAZINE ON SPONTANEOUS ACETYLCHOLINE RELEASE FROM SENSORY-MOTOR CORTEX OF CATS

HUANG Jun-hua, CHEN Zeng-xing, CHEN Xian-yu

(Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100050)

ABSTRACT The action of anisodine-HBr and chlorpromazine (CPZ) on spontaneous ACh release from the cerebral cortex of curarized cats was studied by collecting the perfusate from the cortex and assaying ACh in it on the dorsal muscle strip of leech in a microbath (0.05 ml).

Normal saline showed no effect on the ACh release from the sensory-motor cortex of curarized cats. Although the quantity of ACh release varied among different cats, the ACh release from each cat was relatively steady. The average rate of ACh release from cerebral cortex of control cats was $0.39 \pm (\text{SD}) 0.32 \text{ ng/min/cm}^2$

cortex.

Anisodine 3 mg/kg iv significantly enhanced the ACh release from the cortex. The average ratio of ACh release after anisodine over its control was 5.0 ± 1.8 .

CPZ 4 mg/kg iv also enhanced the ACh release from the cortex. The ratio was 1.6 ± 0.6 .

Injection of anisodine (3 mg/kg) and CPZ (4 mg/kg) in combination also increased the ACh release with a ratio of 3.3 ± 2.2 .

KEY WORDS anisodine; chlorpromazine; acetylcholine release; curarized cat; leech muscle