

新生儿期注射谷氨酸一钠对成年大鼠吗啡、针刺和应激镇痛的影响

郭试瑜 殷伟平 印其章 (苏州医学院电生理研究室, 苏州 215007)

提要 新生儿大鼠 ip 谷氨酸一钠选择性地破坏下丘脑弓状核神经元后, 大鼠的基础痛阈未见明显改变, 但吗啡镇痛、针刺镇痛和应激镇痛效应均明显降低, 结果说明下丘脑弓状核是脑内重要的镇痛结构之一。

关键词 谷氨酸一钠; 新生儿大鼠; 下丘脑弓状核; 吗啡镇痛; 针刺镇痛; 应激镇痛

我们过去的实验⁽¹⁾表明: 电解损毁或用 Halász 刀游离下丘脑弓状核区, 可使大鼠针刺镇痛效应降低, 而刺激弓状核区可使基础痛阈提高, 并增强针刺镇痛效应, 初步说明针刺镇痛与下丘脑弓状核有关。本实验用新生儿大鼠 ip 谷氨酸一钠 (monosodium glutamate, MSG) 选择性地破坏弓状核神经元的方法⁽²⁾, 进一步探讨下丘脑弓状核在吗啡镇痛、针刺镇痛及应激镇痛中的作用。

材料与方 法

新生大鼠, 随机分为注射 MSG 组和对照组。MSG 组大鼠从出生后第 5 d 起 ip 28.75% MSG (江苏无锡县制药厂生产) 2 g/kg, qd × 5d 对照组大鼠 ip 等容量的 10% NaCl (与 28.75% MSG 等渗) 作对照处理。大鼠饲养至 105 d 后, 先后进行针刺镇痛、应激镇痛和吗啡镇痛实验。

大鼠悬吊在布兜内, 用电刺激鼠尾-嘶叫法测痛⁽¹⁾, 以痛阈提高程度评价镇痛效应。在

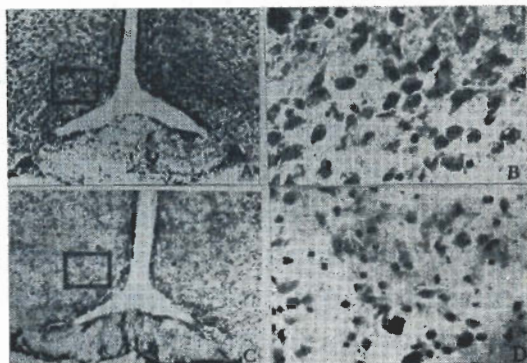


Fig 1. The neurons in hypothalamic arcuate nucleus of control rats (A,B) were significantly more than those of MSG-treated rats (C,D). A, C, ×60; B, D, ×378.

测定基础痛阈后, 分别用 3 种方法进行镇痛实验。吗啡镇痛是给大鼠 ip 盐酸吗啡 5 mg/kg, 注射后 30 min 再次测痛。针刺镇痛采用电针“人中”和“承浆”穴 30 min⁽³⁾。应激镇痛时, 将大鼠置于 23 × 23 × 20 cm³ 的有机玻璃盒内, 通过盒底金属栅施加不能躲避的间歇性脚底电刺激 30 min, 参数为: 50 Hz 交流电, 60 V, 1 c/s, 每次 0.1 s。

上述实验结束后, 将大鼠处死, 脑组织经 10% 福尔马林固定后作连续切片和焦油紫染色, 在光学显微镜下观察弓状核神经元破坏的

Table 1. Effect of MSG treatment on baseline pain threshold and on 3 different analgesia. 15 rats/group.

Group	Pain thresholds (mA) $\bar{x} \pm SD$			
	Baseline	After ip morphine	After acupuncture	After stress
Control	0.23 \pm 0.11	0.9 \pm 0.5	0.6 \pm 0.5	0.5 \pm 0.3
MSG	0.21 \pm 0.09*	0.45 \pm 0.24**	0.29 \pm 0.20**	0.27 \pm 0.18**

Compared with control * $P > 0.05$, ** $P < 0.05$ 情况。

实验结果

在显微镜下, 可见 MSG 组大鼠弓状核内神经元比对照组明显减少, 散在有胶质细胞(图 1)。MSG 组大鼠外观肥胖而尾短, 腹腔内有大量脂肪沉积, 这些与文献所报道⁽²⁾的基本一致。

对基础痛阈及 3 种镇痛的影响 MSG 组大鼠与对照组大鼠在作镇痛实验前, 基础痛阈未见有明显差别($P > 0.05$)(表 1)。

ip 吗啡后, 对照组大鼠的痛阈升高达 0.9 ± 0.5 mA, 而 MSG 组为 0.45 ± 0.24 mA, 两者相比, 有显著差别($P < 0.05$); 针刺后, 对照组及 MSG 组大鼠的痛阈分别上升到 0.6 ± 0.5 mA 及 0.29 ± 0.20 mA, 两者相比, 亦有明显差别($P < 0.05$); 应激后, MSG 组大鼠痛阈仅为 0.27 ± 0.18 mA, 明显低于对照组的 0.5 ± 0.3 mA ($P < 0.05$)(表 1)

讨 论

脑内局限性电解损毁的选择性较差, 不仅破坏神经元胞体, 同时也破坏神经纤维, 这对解释实验结果带来困难。MSG 能选择性地破坏下丘脑弓状核神经元胞体, 对路过及终止于弓状核的神经纤维无明显影响⁽²⁾。本实验用 MSG 破坏弓状核后, 大鼠针刺镇痛效应降低, 这与我们以往电解损毁弓状核区能降低针刺镇痛效应的实验结果⁽¹⁾基本一致, 说明在针刺镇痛中起主要作用的是弓状核神经元本身。

MSG 破坏弓状核神经元后, 吗啡镇痛效应也明显降低, 与报道结果⁽⁴⁾完全相符, 说明下丘脑弓状核也是实现吗啡镇痛的一个重要结

构。弓状核位于第三脑室侧壁, 已经证明第三脑室周围灰质是吗啡镇痛的作用部位之一⁽⁵⁾。

在本实验中, MSG 大鼠的应激镇痛效应基本消除, 这和文献结果⁽⁴⁾基本一致, 说明下丘脑弓状核神经元不仅参与针刺镇痛和吗啡镇痛, 而且还参与应激镇痛, 看来下丘脑弓状核是脑内相当重要的一个内源性的镇痛结构。

脑内 β -脂肪释放激素/ β -内啡肽/ACTH 神经元系统的胞体主要集中于下丘脑弓状核⁽⁶⁾, 这些神经元能合成 β -脂肪释放激素、 β -内啡肽、ACTH 等活性物质⁽⁷⁾。用 MSG 破坏弓状核神经元后, 脑内 β -内啡肽和 ACTH 均明显降低⁽⁸⁾。许多实验资料都说明, 内源性鸦片样物质与针刺镇痛及应激镇痛密切相关⁽⁹⁾, 微量注射 ACTH₁₋₂₄ 到中脑导水管周围中央灰质也有明显的镇痛作用⁽¹⁰⁾。因此可以设想, 针刺、吗啡和应激通过不同的途径激活胞体主要位于弓状核内的 β -脂肪释放激素/ β -内啡肽/ACTH 神经元系统而发挥镇痛作用。由于 MSG 大鼠的基础痛阈无明显改变(这一点与我们以往电解损毁或 Halász 刀游离弓状核区的结果⁽¹⁾相同), 提示弓状核及其 β -脂肪释放激素/ β -内啡肽/ACTH 神经元系统在正常情况下对疼痛并无紧张性的调制作用。

下丘脑弓状核与垂体亦存在复杂的解剖机能联系⁽¹¹⁾。用 MSG 破坏了弓状核神经元的动物垂体明显变小⁽²⁾。而垂体也与针刺镇痛⁽³⁾及应激镇痛⁽¹²⁾有关。因此, 还不能排除下丘脑弓状核通过垂体而发挥作用的可能性。

参 考 文 献

- 郭试瑜、殷伟平、张惠琴、印其章. 生理学报 1982 年 3 月; 34(1):71

- 2 Kizer JS, Nemeroff CB, Youngblood WW. *Pharmacol Rev* 1977 Dec; 29 (4):301
- 3 缪明、刘惠慈、高爱莉、黄伟秋、徐斌、印其章. *动物学报* 1980年9月; 26 (3):222
- 4 Bodnar JS, Abrams GM, Zimmerman EA, Krieger DT, Nicholson G, Kizer JS. *Neuroendocrinology* 1980 May; 30 (5):280
- 5 Tsou K (邹冈), Jang CS (张昌绍). *Sci Sin* 1964 Jul; 13 (7):1099
- 6 Watson ST, Akil H, Richard CW II, Barchas JD. *Nature* 1978 Sep 21; 275 (5677):226
- 7 Liotta AS, Loudes C, McKelvy JF, Krieger DT. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980 Apr; 77 (4): 1880
- 8 Krieger DT, Liotta AS, Nicholson G, Kizer JS. *Nature* 1979 Apr 5; 278 (5704):562
- 9 韩济生. *生理科学进展* 1981年4月; 12 (2):104
- 10 Walker JM, Akil H, Watson SJ. *Science* 1980 Dec 12; 210 (4475):1247
- 11 Palkovits M, Záborszky L. Neural connections of the hypothalamus. In: Morgan PJ, Panksepp J, eds. *Handbook of the hypothalamus*, vol 1. 1st ed. NY: Marcel Dekker, 1979:379-509
- 12 Amir S, Amit Z. *Life Sci* 1979 Jan 29; 24 (5): 439

Acta Pharmacologica Sinica 1983 Mar; 4 (1) : 14-16

EFFECTS OF NEONATAL ADMINISTRATION OF MONOSODIUM GLUTAMATE ON MORPHINE-, ACUPUNCTURE- AND STRESS-ANALGESIA IN ADULT RATS

GUO Shi-yu, YIN Wei-ping, YIN Qi-zhang

(Laboratory of Electrophysiology, Suzhou Medical College, Suzhou 215007)

ABSTRACT Monosodium glutamate (MSG) was given to neonatal rats from the 5th d after birth at a dose of 2 g/kg qd \times 5 d. 10% NaCl was given as an iso-osmotic control. The analgesic experiments were performed 105 d later. Pain thresholds were measured by tail stimulation-vocalization test.

It was found that hypothalamic arcuate nucleus (HAN) neurons were damaged markedly by MSG. No significant differences in the baseline pain thresholds were seen between the MSG-treated group (0.21 ± 0.09 mA) and the control group (0.23 ± 0.11). After ip morphine 5 mg/kg, acupuncture and stress, the pain thresholds in the MSG-treated group increased

only to 0.45 ± 0.24 , 0.29 ± 0.20 and 0.27 ± 0.18 , respectively, which were significantly lower than those of the control groups (0.9 ± 0.5 , 0.6 ± 0.5 and 0.5 ± 0.3 , respectively).

The results suggested that HAN played an important role in morphine analgesia, acupuncture analgesia and stress analgesia, as an endogenous analgesic structure.

KEY WORDS monosodium glutamate; neonatal rats; hypothalamic arcuate nucleus; morphine analgesia; acupuncture analgesia; stress analgesia