

脑室注射山莨菪碱、阿托品、樟柳碱和东莨菪碱的中枢作用*

彭建中 金丽容 (宁夏医学院药理学教研室, 银川 750001)

陈先瑜 陈增幸 (中国医学科学院药物研究所, 北京 100050)

提要 家兔 icv 樟柳碱 2.4 mg/kg 或东莨菪碱 0.8 mg/kg, EEG 出现不规则高幅慢波, 阻断声刺激 EEG 惊醒反应, 无惊厥发生. icv 山莨菪碱 1—2 mg/kg 或阿托品 0.25—1 mg/kg EEG 为低幅快波, 并出现棘波及发作性放电, 家兔全身阵挛性惊厥. iv 均使家兔 EEG 高度同步化及阻断惊醒反应, 无惊厥发生. 小鼠 icv 樟柳碱 100—1000 μ g 或东莨菪碱 300—600 μ g 无致惊厥作用; icv 山莨菪碱和阿托品均有致惊厥作用, CD_{50} 分别为 159 μ g 和 58 μ g. 苯甲二氮革 (5—20 mg/kg ip) 能显著提高山莨菪碱和阿托品的 CD_{50} .

关键词 山莨菪碱; 樟柳碱; 东莨菪碱; 阿托品; 苯甲二氮革; 惊厥; 脑电图

由我国茄科植物唐古特山莨菪 (*Scopolia tangutica* Maxim) 分离的樟柳碱 (anisodine) 和山莨菪碱 (anisodamine), 从它们的外周及中枢抗胆碱作用相比较, 显示在强度上存在差异^(1,2), 为了克服血脑屏障对药物进入中枢神经系统的影响, 本文观察 icv 山莨菪碱和樟柳碱对家兔 EEG 和行为以及对小鼠行为活动的影响, 以了解这些药物的中枢作用性质和强度, 同时探讨了影响神经递质的药物对山莨菪碱中枢兴奋作用的影响, 并与阿托品和东莨菪碱的作用进行了比较研究.

材料与 方法

家兔体重 $2.2 \pm (SD) 0.2$ kg, $\text{♀} \text{♂}$ 均有, 在颅骨两侧额、顶、枕部位安置皮层钢针电

1981年11月12日收稿 1982年7月31日修回

* 部分内容曾分别在 1979 年全国第一次药理学学术会议(成都)及 1980 年全国第一届神经药理学学术会议(安徽黄山)上报告

极, EEG 记录方法同前文⁽⁷⁾, 声刺激音强级 79 dB, 刺激时间 5 s, 给药前记录 EEG 30 min, 给药后记录 1 h. icv 部位参考 Sawyer 等⁽⁸⁾家兔间脑定位图谱(坐标: APO, R 或 L = 4, H = 5), 每侧 icv 药物容量 0.1 ml. 静脉给药(iv)由耳缘静脉注入. 行为观察以家兔表现安静, 躁动不安和惊厥为指标.

小鼠体重 23 ± 2 g, ♀ ♂ 均有, 随机使用. icv 根据文献⁽⁴⁾, 药物剂量以每只小鼠计算, 注射容量 0.02 ml, 给药后观察 15 min, 以安静和惊厥为小鼠行为反应指标. 山莨菪碱和阿托品按上下法⁽⁵⁾测定 CD_{50} (半数惊厥量, 包括阵挛和强直性惊厥)及 95% 可信限. 一些向神经——精神性药物及影响神经递质的药物, 以产生明显的神经药理效应或影响递质含量的剂量, 观察它们对山莨菪碱和阿托品 CD_{50} 的影响.

氢溴酸山莨菪碱, 氢溴酸樟柳碱(成都制药一厂、青海制药厂生产), 硫酸阿托品, 氢溴酸东莨菪碱(医科院药物所植化室分离), 水杨酸毒扁豆碱(英国产, 上海试剂站分装), 盐酸毛果芸香碱(E. Merck), 盐酸美加明(上海黄河制药厂), 利血平针剂(天津市人民制药厂), 盐酸氯丙嗪针剂(上海第一制药厂), 5-羟色胺酸(5-HTP, 德国 SERVA), 甘氨酸(上海试剂总厂三分厂), γ -氨基丁酸(GABA, 上海卫民制药厂), 苯甲二氮萘针剂(diazepam, 上海第十三制药厂), 印防己毒素针剂(天丰药厂), 苯甲酸钠咖啡因针剂(天津民康制药厂), 戊巴比妥钠(丹麦产, 上海试剂站分装). 除苯甲二氮萘用 2% 吐温-80 稀释外, 均用生理盐水配制.

结 果

对家兔 EEG 及行为的影响 正常家兔在安静环境中 EEG 主要为高幅(50-250 μ V)慢波(1-6 c/s), 很少有 β 节律出现, 对声刺激产生低幅快波惊醒反应, 对声刺激不敏感的家兔弃去不用.

家兔 icv 樟柳碱共进行 18 次实验(表 1).

Table 1. Effects of icv anisodine and scopolamine on EEG arousal response in rabbits

Drug	Dose (mg/kg)	Blocked EEG arousal response*		
		None	Partly	Completely
Anisodine	0.14—0.35	0/8	8/8	0/8
	0.80—1.60	0/6	4/6	2/6
	2.40	0/4	0/4	4/4
Scopolamine	0.05	1/1	0/1	0/1
	0.11—0.50	0/5	5/5	0/5
	0.80	0/3	0/3	3/3

* Number of positive reactions/total.

0.14-2.4 mg/kg 均使 EEG 呈现不规则高幅慢波, 2.4 mg/kg 时, 在 4 次实验中均完全阻断惊醒反应(图 1-I). 实验过程中多数家兔保持安静, 个别家兔偶有躁动不安, 但无惊厥发生.

东莨菪碱共进行 9 次实验(表 1). 0.05 mg/kg 对 EEG 无明显影响; 0.11-0.8 mg/kg 使 EEG 变为不规则高幅慢波, 以 150-300 μ V 的 δ 波为主, 0.8 mg/kg 可完全阻断惊醒反应(图 1-II). 家兔安静, 无躁动不安与惊厥发生.

山莨菪碱共进行 5 次实验. icv 0.25 mg/kg 对 EEG 无明显影响, 家兔安静. icv 0.5 mg/kg 10 min 后 EEG 变为低幅快波, 家兔不安, 呼吸加快, 唇肌颤动, 持续约 30 min, 未出现惊厥. icv 1-2 mg/kg 5-10 min 后, 家兔颤抖, 呼吸急促, 面肌抽搐, 眼睑跳动, 眼球震颤, 对触摸敏感; 20-30 min 后出现全身阵挛性惊厥, EEG 出现棘波及发作性放电(图 2-I), 家兔于给药后 140 min 至 2 d 内死亡.

阿托品共进行 5 次实验. 0.06 mg/kg 时对 EEG 有轻微影响, 出现少数棘波, 惊醒反应存在, 家兔安静; icv 0.25-1 mg/kg 5-10 min 后, EEG 变为低幅快波, 棘波出现, 惊厥频发, EEG 记录到发作性放电活动(图 2-II).

icv 生理盐水 0.2 ml, 在 3 次实验中对家兔 EEG 及行为均无明显影响.

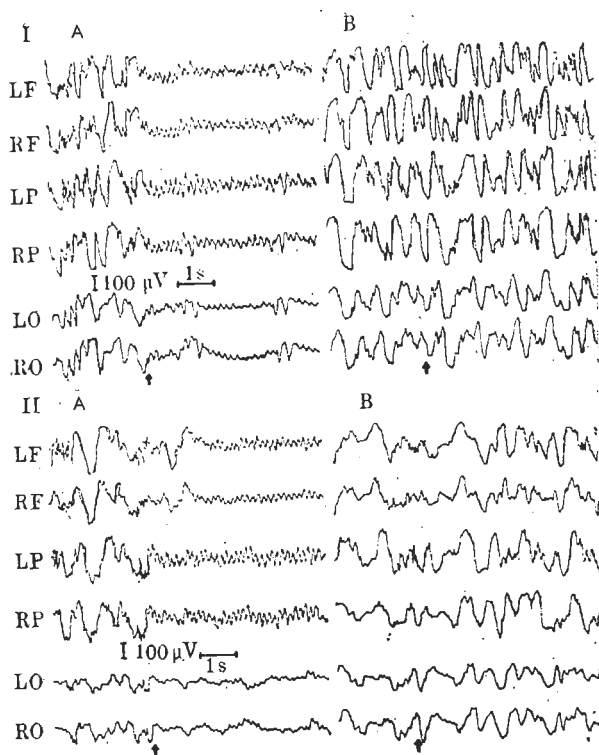


Fig 1. Effects of anisidine and scopolamine on EEG in rabbits

A) control; B) I-30 min after icv anisidine 2.4 mg/kg, II-scopolamine 0.8 mg/kg. LF = left frontal, RF = right frontal, LP = left parietal, RP = right parietal, LO = left occipital, RO = right occipital. Arrow indicates sound stimulus.

此外，以阻断声刺激惊醒反应为指标，观察 iv 给药对家兔 EEG 的影响。樟柳碱 6—8 mg/kg 使 EEG 变为不规则高幅慢波，部分阻断惊醒反应，12—13 mg/kg 则完全阻断惊醒反应。东莨菪碱 0.5—0.8 mg/kg 部分阻断惊醒反应，1 mg/kg 可完全阻断惊醒反应。山莨菪碱 15 mg/kg 无作用，80—160 mg/kg 使 EEG 变为高幅 α 节律，未能完全阻断惊醒反应，在 iv 160 mg/kg 后，家兔出现短暂的呼吸抑制。阿托品 4 mg/kg 使 EEG 出现纺锤波，对惊醒反应无影响，10 mg/kg 使 EEG 转为高幅 θ 波与 α 波交替，部分阻断惊醒反应，15 mg/kg 可完全阻断惊醒反应。在 iv 给药进行

的实验中，家兔均处于安静状态，未发生惊厥。

樟柳碱、山莨菪碱与毒扁豆碱的拮抗作用
对照组家兔 iv 毒扁豆碱 0.3 mg/kg 1—3 min 后 EEG 去同步化，间歇出现躁动不安，作用维持约 60 min。实验组是在家兔 iv 毒扁豆碱 0.3 mg/kg 10 min 后，分别 icv 樟柳碱和山莨菪碱。樟柳碱在 2.4 mg/kg 的 2 次实验中均有拮抗毒扁豆碱的作用，EEG 由去同步化变为同步化活动(图 3-I)，家兔由不安转为安静。山莨菪碱 0.5 mg/kg (约 1/2 惊厥量) 在 3 次实验中均无拮抗毒扁豆碱的作用，并使 EEG 进一步去同步化(图 3-II)，家兔躁动不安加剧，1 例家兔发生轻微运动性惊厥。

对小鼠行为的影响 小鼠 10 只 1 组，icv 樟柳碱 300—600 μ g (溶液 pH 6) 后，多数小鼠安静伏卧，翻正反射存在，个别小鼠在 icv 后立即产生运动性兴奋，跳跃奔跑，0.5—1 min 后消失；剂量增至 1000 μ g 可使少数小鼠翻正反射消失，有半数小鼠在 10 min 左右由于呼吸抑制，产生紫绀、窒息而死亡，均无惊厥发生。东莨菪碱 300 μ g (pH 6) 使小鼠闭眼，安静伏卧，翻正反射存在；剂量增至 600 μ g 时，部分小鼠即有跳跃奔跑现象，约 0.5 min 后消失并转为安静，部分小鼠翻正反射消失，少数小鼠在 10 min 内因紫绀、呼吸窒息而死亡，亦无惊厥发生。

icv 山莨菪碱 50 μ g 无明显作用，100—600 μ g (pH 6) icv 后 2—6 min，小鼠出现贴耳，竖毛，呼吸急促，全身阵挛，对外界刺激敏感，作用持续 30 min 以上。600 μ g 使多数小鼠在 10 min 左右由于呼吸抑制而死亡。山莨菪碱 icv 的 CD_{50} 为 159(117—214) μ g。阿托品 25 μ g 无作用，icv 50—200 μ g (pH 6) 1—4 min 后，多数小鼠出现阵挛，200 μ g 使多数小鼠在 15 min 内死亡。阿托品 icv 的 CD_{50} 为 58(39—85) μ g。

生理盐水 icv 0.02 ml 对小鼠行为无明显影响。

一些影响神经递质和作用于中枢神经系统

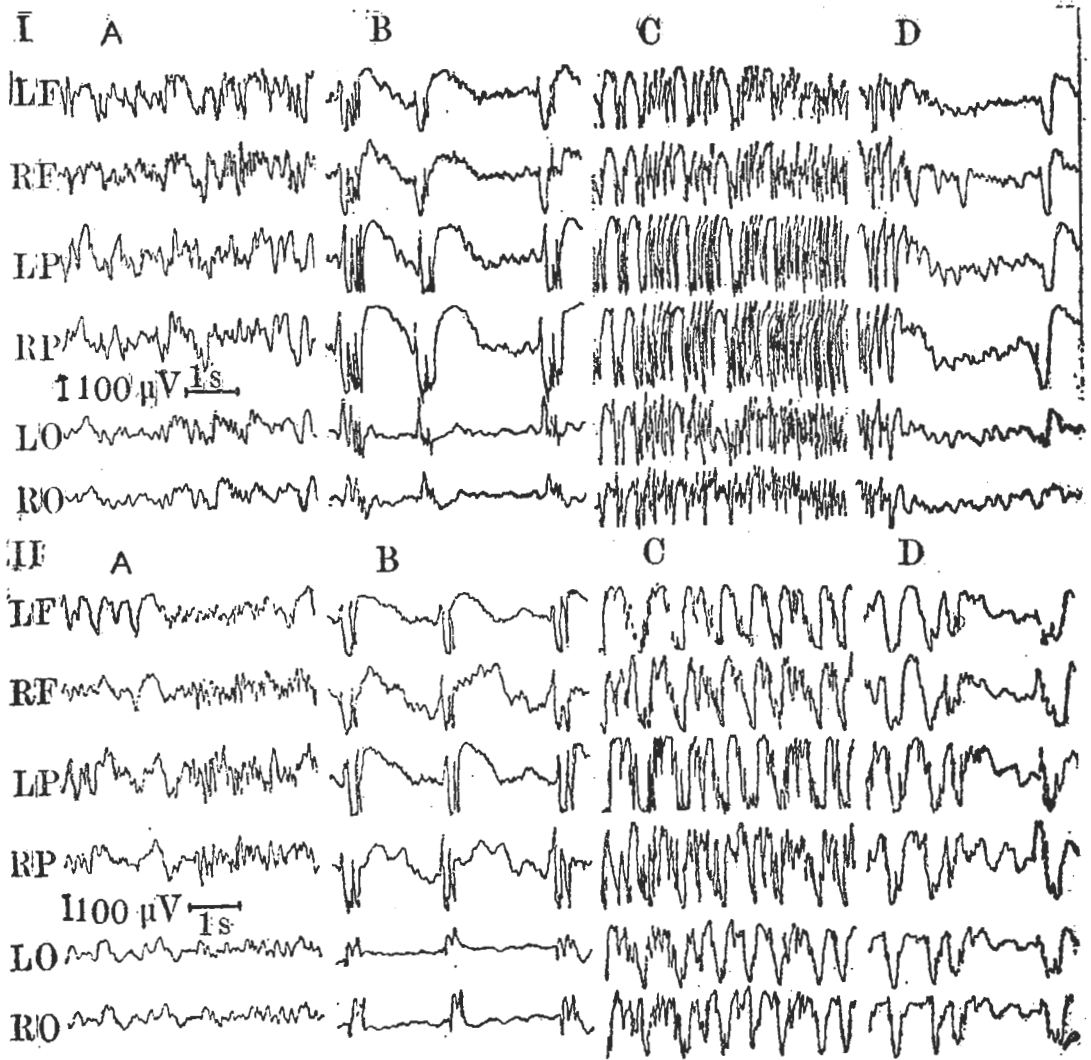


Fig 2. Effects of anisodamine and atropine on EEG in rabbits

A) I, II-before drug administration; B, C, D) I-within 60 min EEG recording after icv of anisodamine 1.5 mg/kg, II-atropine 0.25 mg/kg. Electrode placements are similar to that in Figure 1.

的药物，对山莨菪碱和阿托品 CD_{50} 的影响如表 2 所列。作用于胆碱能神经的药物（毒扁豆碱、毛果芸香碱、樟柳碱和美加明），影响肾上腺素能、多巴胺能和 5-羟色胺能神经的药物（利血平、氯丙嗪、5-HTP）以及可能的中枢抑制性递质甘氨酸和 GABA⁽⁶⁾，均对山莨菪碱和阿托品的 CD_{50} 无显著影响。印防己毒素、咖啡因以及戊巴比妥钠亦无影响。苯甲二氮䓬在不使小鼠翻正反射消失的剂量下，能提

高山莨菪碱和阿托品的 CD_{50} ，苯甲二氮䓬的溶剂对照组（40%丙二醇和 10%乙醇，依苯甲二氮䓬的配制法用 2%吐温-80 稀释）按小鼠 ip 10 ml/kg，对山莨菪碱和阿托品的 CD_{50} 均无影响，显示苯甲二氮䓬有显著的拮抗作用。此外，在苯甲二氮䓬作用的基础上 icv 山莨菪碱 316—794 μ g 0.5—1 min 后，可使小鼠翻正反射消失，维持 4—15 min，而后有的小鼠安静入睡，有的转为阵挛或死亡。

Table 2. Effects of neuropsychotropic agents and neurotransmitters on CD₅₀ of intracerebral injections of anisodamine and atropine in mice

Agent	Dose, route and time	Behavioral effects	CD ₅₀ (μg, 95%CL**)	
			Anisodamine	Atropine
Control			159 (117-214)	58 (39-85)
Physostigmine	0.5 mg/kg ip 30 min	slight myopalmus	145 (98-213)	50 (39-63)
Pilocarpine	200 mg/kg ip 15 min	salivation, slight tremors	174 (118-256)	91 (74-113)
Anisodine	100mg/kg ip 30 min	none	109 (91-132)	63 (48-84)
Mecamylamine	25 mg/kg ip 30 min	slight muscle relaxation	145 (117-179)	63 (37-108)
Reserpine	10 mg/kg ip 4-5 h	tranquilization	120 (97-149)	48 (39-61)
Chlorpromazine	10 mg/kg ip 30 min	tranquilization	229 (190-277)	91 (76-110)
5-Hydroxytryptophan	100 mg/kg ip 30 min	none	145 (117-179)	91 (74-113)
Glycine	600 mg/kg ip 30 min	none	110 (74-162)	91 (62-135)
GABA	300 mg/kg/ daily ip 3 d	none	200 (159-251)	91 (62-135)
	20 μg icv 5 min	slight stimulation	141 (113-176)	89 (51-154)
Diazepam*	5 mg/kg ip 30 min	sedation, presence of righting reflex	398 (294-538)	—
	20 mg/kg ip 30 min	slight muscle relaxation	—	109 (91-132)
Picrotoxin	3 mg/kg ip 30 min	none	145 (117-179)	48 (39-59)
Caffeine NB	110 mg/kg iv 1min	slight excitation	200 (159-251)	63 (51-79)
Pentobarbitone	25 mg/kg ip 30 min	sedation	200 (145-275)	69 (49-98)

* The solvent (40% propylene glycol and 10% ethanol prepared in the same dilution as the whole diazepam solution with 2% Tween-80) no significant effect on the CD₅₀ of anisodamine and atropine.

** CL = confidence limits

讨 论

由实验结果看到, 在 icv 条件下樟柳碱和东莨菪碱主要呈现中枢抑制作用; 山莨菪碱和阿托品主要呈现中枢兴奋作用。但是, iv 此 4 种莨菪类生物碱对家兔 EEG 均引起高度同步化并阻断惊醒反应, 山莨菪碱和阿托品在作用性质上与樟柳碱和东莨菪碱近似, 仅在作用强度上有差异, 其顺序为东莨菪碱 > 樟柳碱 ≥ 阿

托品 > 山莨菪碱, 此结果与在猫的实验相一致^(1,7)。山莨菪碱和阿托品由 icv 和 iv 不同给药途径产生不同性质的中枢作用, 其原理目前尚不清楚。实验还证明, 此 4 种莨菪类生物碱化构中羟基的存在减弱中枢作用的强度, 化构中多一羟基的樟柳碱 (α-羟基东莨菪碱) 和山莨菪碱 (6-羟基阿托品) 分别比东莨菪碱和阿托品的作用弱, icv 时作用强度差别较 iv 时小, 可能是羟基影响莨菪类生物碱的脂溶性而降低

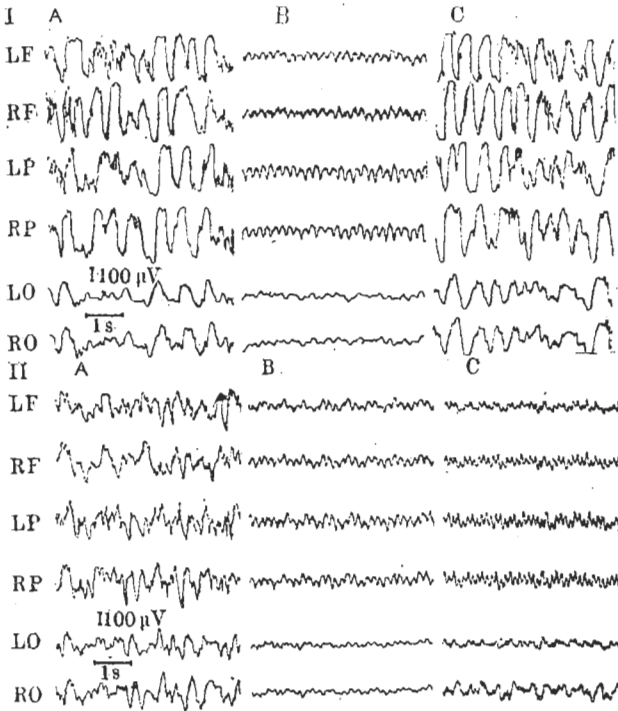


Fig 3. Influences of anisidine and anisodamine on physostigmine-induced EEG responses in rabbits

A) control; B) 10 min after physostigmine 0.3 mg/kg iv; C) 1-30 min after anisidine 2.4 mg/kg icv following physostigmine, II-anisodamine 0.5 mg/kg. Electrode placements as in previous Figures.

透过血脑屏障的能力^(1,8)。

文献曾报道icv阿托品引起猫兴奋不安⁽⁹⁾，小鼠阵挛发作⁽⁴⁾，家兔 EEG 去同步化、棘波放电和运动性惊厥⁽¹⁰⁾，对此种中枢兴奋作用性质尚无解释。根据本实验 icv 樟柳碱能拮抗毒扁豆碱产生的家兔 EEG 去同步化，使 EEG 变为同步化活动(图 3-I)；山莨菪碱不能拮抗毒扁豆碱对 EEG 的影响(图 3-II)。同时，影响胆碱能神经的药物均对山莨菪碱和阿托品致小鼠惊厥作用无影响(表 2)，表明此种惊厥作

用可能与胆碱能性质无关。苯甲二氮䓬有显著的抗山莨菪碱和阿托品的致惊厥作用(表 2)，最近认为苯甲二氮䓬的抗惊厥作用是通过加强 GABA 能传递而实现^(11,12)。因此，我们设想在山莨菪碱和阿托品惊厥作用的机制中，可能含有 GABA 能神经因素。临床上治疗莨菪类生物碱中毒的病人，应用苯甲二氮䓬镇静及控制惊厥症状，具有一定的实用价值⁽¹³⁾。由于莨菪类药物的中枢作用有兴奋和抑制的差别，针对患者的临床表现选择适当的莨菪类药物，也是一个值得注意的问题。

参 考 文 献

- 1 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
- 2 Department of Pharmacology, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences et al. *Chin Med J* 1975 Mar; 1 (2):133
- 3 Sawyer CH, Evertt JW, Green JD. *J Comp Neurol* 1954 Dec; 101 (3):801
- 4 Haley TJ, McCormick WG. *Br J Pharmacol* 1957 Mar; 12 (1):12
- 5 Kimball AW, Burnett WT, Doherty DG. *Radiat Res* 1957 Jul; 7 (1):1
- 6 Cooper JR, Bloom FE, Roth RH. *The biochemical basis of neuropharmacology*. 3rd ed. NY: Oxford University Press, 1978:223-58
- 7 彭建中、陈增幸、陈先瑜. 中国药理学报 1982 年 6 月; 3 (2):78
- 8 岳天立、王桂芬、宋振玉. 药学报 1979 年 4 月; 14 (4):208
- 9 Feldberg W, Sherwood SL. *J Physiol (Lond)* 1954 Jan; 123 (1):148
- 10 Рутман ЭМ. *Бюлл экпер биол* 1964 Апр; 7 (4):61
- 11 Costa E (韩济生译). 生理科学进展 1981 年 4 月; 12 (2):185
- 12 Costa E, Guidotti A. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1979; 19:531
- 13 Innes IR, Nickerson M. In: Goodman LS, Gilman A, eds. *The pharmacological basis of therapeutics*. 5th ed. NY: Macmillan, 1975; 514-32

CENTRAL EFFECTS OF ANISODAMINE, ATROPINE, ANISODINE AND SCOPOLAMINE AFTER INTRAVENTRICULAR INJECTION

PENG Jian-zhong, JIN Li-rong

(Department of Pharmacology, Ningxia Medical College, Yinchuan 750001)

CHEN Xian-yu, CHEN Zeng-xing

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

ABSTRACT Anisodine and anisodamine are new tropine alkaloids isolated from *Scopolia tangutica*. The chemical structure of anisodine is different from scopolamine by a hydroxy group on the tropine acid moiety. Anisodamine is different from atropine by a hydroxy group on the 6th position of tropine.

In unanesthetized rabbits, intracerebroventricular(icv) injection of anisodine-HBr 2.4 mg/kg or scopolamine-HBr 0.8 mg/kg produced a high synchronization and blocked the EEG arousal response. Rabbits became quiet. 5-10 min after icv anisodamine-HBr 1-2 mg/kg or atropine sulfate 0.25-1 mg/kg, cerebral electrical activity showed a low amplitude and a fast frequency, followed by frequent spikes and seizure discharges. The rabbits appeared excited with tachypnea, nystagmus and clonic convulsion. It suggests that anisodine and scopolamine are mainly CNS depressants; anisodamine and atropine are

mainly stimulants.

Intravenous (iv) injections of 4 tropine alkaloids induced a high synchronization and blocked the EEG arousal response in rabbits. Effects of anisodamine and atropine on EEG and the behavior of rabbits depended on the route of administration.

In mice icv of these tropine alkaloids produced similar behavioral effects as in rabbits. Physostigmine, pilocarpine, anisodine, mecamlamine, reserpine, chlorpromazine, 5-HTP, glycine, picrotoxin, caffeine and pentobarbital did not affect CD_{50} of anisodamine and atropine. But ip diazepam (5-20 mg/kg) significantly increased CD_{50} . This suggests that central stimulation by anisodamine and atropine may be related to the mechanism modulating the GABA-ergic function.

KEY WORDS anisodamine; anisodine; scopolamine; atropine; diazepam; convulsions; electroencephalography