

## 地塞米松和损毁蓝斑对吗啡、电针及应激镇痛的影响

邱石\* 殷伟平 龚珊 印其章 (苏州医学院电生理研究室, 苏州 215007)

**提要** 用电刺激法测痛能显示出吗啡、电针和应激镇痛的效应, 但光热法不能反映出应激的镇痛效应, 甲醛法不能反映出电针的镇痛效应。地塞米松只能阻断应激镇痛, 对另两种镇痛无明显影响。电解损毁和海人酸损毁蓝斑能明显减弱电针和应激的镇痛效应, 电解损毁蓝斑也可使吗啡镇痛减弱, 但海人酸损毁蓝斑对吗啡镇痛无明显影响。

**关键词** 吗啡镇痛; 针刺镇痛; 应激镇痛; 海人酸; 地塞米松; 蓝斑

我们曾经用谷氨酸-钠选择性破坏大鼠的下丘脑弓状核(脑内 $\beta$ -脂肪释放激素/ $\beta$ -内啡肽/ACTH神经元胞体主要集中的核团)的方法, 比较了啡镇痛、针刺镇痛和应激镇痛, 证明下丘脑弓状核参与这三种镇痛<sup>(1)</sup>。

脑内去甲肾上腺素能神经元胞体比较集中的蓝斑与各种镇痛的关系也日益受到重视, 但在吗啡镇痛和针刺镇痛方面所得资料不完全一致<sup>(2,3)</sup>, 有关蓝斑与应激镇痛的关系, 则研究甚少。为了进一步探讨吗啡镇痛、针刺镇痛和应激镇痛的异同, 本文就蓝斑的作用、地塞米松阻断应激反应以及不同的测痛方法三个方面, 对三种镇痛进行实验观察。

## 实验方法

成年大鼠, 体重 $221 \pm (SD) 18 \text{ g}$ ,  $\text{♀} \text{♂}$ 兼用。实验前先在实验室内饲养3d, 以适应环境, 为了避免痛阈周期性波动的影响, 实验均在8—11am进行。

吗啡镇痛、针刺镇痛和应激镇痛的方法见前文<sup>(1)</sup>。

用三种方法测定痛阈: 1) 电刺激鼠尾一嘶叫法(简称电法)<sup>(3)</sup>, 将基础痛阈调节在 $0.2-0.4 \text{ mA}$ 。为了避免损伤组织, 如刺激电流高达

$1.5 \text{ mA}$  而大鼠仍不嘶叫, 便中止刺激, 并以 $1.5 \text{ mA}$ 为最高阈值, 用镇痛指数(analgesic index, 简称AI)来评定镇痛效应。AI越接近于1, 表示镇痛效应越强。AI的计算公式如下:

$$AI = \frac{\text{给予镇痛措施后的痛阈} - \text{基础痛阈}}{\text{规定的最高阈值}(1.5 \text{ mA}) - \text{基础痛阈}}$$

2) 辐射热照射鼠尾一甩尾法(简称热法), 将基础痛阈调节在2—4s, 为了避免损伤尾部组织, 规定最高阈值为7s, 也用镇痛指数评定镇痛效应。3) 甲醛爪内注射一行为法(简称醛法)<sup>(4)</sup>, 在一侧前爪 $5\%$ 甲醛溶液 $50 \mu\text{l}$ ,  $0.5 \text{ h}$ 后观察行为反应。根据注射爪和地面的相对位置, 将疼痛程度分为0(两前爪均匀对称地置于地面、活动无异常), I(注射爪轻微触及地面, 活动时明显跛行)、II(注射爪抬起, 不接触地面)和III(舐咬或摇动注射爪)四级。连续观察30min, 每min记录15s内的最高痛级。以痛级累计积分的均值(简称痛级均数)衡量镇痛效应。痛级均数越低, 表示镇痛作用越强。

将麻醉大鼠置于立体定位仪上, 用两种方法损毁双侧蓝斑。1) 电解损毁<sup>(3)</sup>; 2) 海人酸(Kainic acid, 简称KA)损毁。KA溶于 $0.15 \text{ M}$ ,  $\text{pH} 7.4$ 的磷酸缓冲液中, 每侧蓝斑注射 $0.25 \mu\text{l}$  ( $0.25 \mu\text{g}$ ), 注射时间2—3min, 留针3min以防止漏溢。为避免KA引起远隔部位的损伤, 术后均给大鼠ip安定 $5-30 \text{ mg/kg}$ , 损毁后的d3, 5, 7以交叉平衡的程序测定三种镇痛效应。实验还设有假手术对照组。实验结束后进行组织学鉴定, 以定位准确者列入统计。

实验用盐酸吗啡(沈阳制药厂生产)、地塞米松磷酸钠注射液(广州第二制药厂生产)和KA(日本武田药品工业株式会社提供)。

## 结 果

## 不同测痛方法测得的三种镇痛效应 结果

1982年4月5日收稿 1983年9月1日修回

\* 现在北京医学院精神卫生研究所工作。

Tab 1. Analgesic effects ( $\bar{x} \pm SD$ ). (Number of rats in parentheses)

Group	Electrical stimulation vocalization test (analgesic index)	Tail flick test (analgesic index)	Formalin test (pain rating)
Control	0.06 ± 0.04 (8)	0.01 ± 0.10 (8)	2.31 ± 0.20 (8)
Morphine 5.0 mg/kg	0.30 ± 0.07 (8)***	0.18 ± 0.14 (8)**	2.14 ± 0.11 (6)*
7.5 mg/kg	0.70 ± 0.30 (8)***	0.30 ± 0.13 (8)***	1.44 ± 0.23 (6)***
10.0 mg/kg	0.96 ± 0.11 (8)***	0.90 ± 0.18 (8)***	0.50 ± 0.30 (6)***
Electroacupuncture	0.47 ± 0.21 (15)***	0.40 ± 0.40 (15)**	2.25 ± 0.18 (8)*
Stress	0.50 ± 0.30 (15)***	0.09 ± 0.24 (15)*	1.60 ± 0.30 (8)***

\*  $P > 0.05$ , \*\*  $P < 0.05$ , \*\*\*  $P < 0.01$  (compared with control)

Tab 2. Influence of dexamethasone on analgesic effects ( $\bar{x} \pm SD$ ) (analgesic index of vocalization test)

\* $P > 0.05$ , \*\* $P < 0.05$

Group	Rats	Pre-injection	Post-injection
Morphine (10 mg/kg)	6	0.96 ± 0.08	0.85 ± 0.15*
Electro-acupuncture	9	0.43 ± 0.20	0.39 ± 0.20*
Stress	8	0.50 ± 0.30	0.13 ± 0.10**

列于表 1。在所用的三种测痛方法中，ip 吗啡 30 min 后的镇痛效应随着剂量的加大而增强。除小剂量 (5 mg/kg) 吗啡在醛法未能达到显著镇痛效应外，其余各剂量组在三种测痛方法中均有明显的镇痛效应 ( $P < 0.05-0.01$ )。电针 30 min 后，用电法和热法均能观察到明显的镇痛效应 ( $P < 0.05-0.01$ )，但醛法不能显示其镇痛效应。应激 30 min 后，电法和醛法均测得非常明显的镇痛效应 ( $P < 0.01$ )，而热法却不能显示其镇痛效应。

**地塞米松对三种镇痛效应的影响** 由于在所用的三种测痛方法中，只有电法能测出三种镇痛效应，故选用电法测痛。在实验前 24 h 和 1 h 先后 ip 地塞米松磷酸钠注射液 400 和 200

μg/kg，给药前后基础痛阈约  $0.28 \pm 0.02$  mA，未见明显变化；电针和吗啡 (10 mg/kg) 的镇痛效应均无明显改变，但应激镇痛效应却明显下降 ( $P < 0.05$ ) (表 2)。说明地塞米松只能阻断应激镇痛。

**损毁蓝斑对三种镇痛的影响** 电解损毁和 KA 损毁的脑组织学特点均与文献<sup>(3,6)</sup>所报道的相符。在电解或 KA 损毁后的 12—24 h 内一般都有多尿和血尿。

用电法测痛，电解或 KA 损毁蓝斑后，基础痛阈分别为  $0.26 \pm 0.02$  mA 和  $0.30 \pm 0.02$  mA，与对照组  $0.29 \pm 0.02$  mA 相比无明显差别；但电针和应激镇痛效应明显降低或基本消失，各与假手术组相比，差别非常显著

Tab 3. Influence of locus caeruleus lesion on analgesic effects ( $\bar{x} \pm SD$ ) (analgesic index of vocalization test). \* $P > 0.05$ , \*\*\* $P < 0.01$ 

Lesion	Morphine analgesia	Electro-acupuncture analgesia	Stress analgesia
Sham-control	0.98 ± 0.04 (8)	0.46 ± 0.18 (10)	0.50 ± 0.24 (8)
Electrolysis	0.55 ± 0.21 (8)***	0.06 ± 0.08 (15)***	0.05 ± 0.08 (12)***
Kainic acid	0.93 ± 0.14 (8)*	0.07 ± 0.07 (10)***	0.16 ± 0.16 (10)***

( $P < 0.01$ )，吗啡(10 mg/kg)的镇痛效应，虽在电解损毁后明显降低，但在 KA 损毁后却无明显改变(表 3)。

## 讨 论

本实验中，地塞米松能阻断应激镇痛，但不能阻断吗啡和电针镇痛，说明后两种镇痛与应激关系不大。近年的资料表明应激时不仅 ACTH 释放增加，而且  $\beta$ -内啡肽释放也增加，也能被地塞米松阻断<sup>(6)</sup>，但应激时血中  $\beta$ -内啡肽含量升高甚微，不足引起镇痛<sup>(6,7)</sup>，起自脑干到脊髓的下行抑制通路也与应激镇痛关系不大<sup>(7)</sup>，因此应激镇痛可能主要是在脊髓以上中枢内整合的一种生理过程。

应激与中枢去甲肾上腺素能系统功能密切相关。应激时中枢去甲肾上腺素含量及其代谢率均有提高<sup>(8,9)</sup>，损毁蓝斑可以阻断这种反应<sup>(9)</sup>，我们用电解或 KA 损毁蓝斑均能使应激镇痛效应减弱，说明蓝斑神经元在应激镇痛中起重要作用。

本实验用电解损毁蓝斑后，电针镇痛效应明显降低，这与我们以往的实验结果<sup>(3)</sup>一致。但也有不同的报道<sup>(10,11)</sup>，这可能与损毁范围大小、术后观察时程长短以及蓝斑功能的复杂性等因素有关。用 KA 损毁蓝斑后电针镇痛效应也降低，由于 KA 损毁的特点是选择性地只损毁局部细胞体而不累及路过纤维和传入神经末梢<sup>(5)</sup>，因此可以认为蓝斑神经元在电针镇痛中也具有相当重要的作用。

用 KA 损毁蓝斑的大鼠，吗啡镇痛效应无明显改变，提示蓝斑神经元可能不参与吗啡镇痛。电解损毁蓝斑后吗啡镇痛效应的减弱则可能与在损毁蓝斑神经元的同时也破坏了传入与路过的纤维有关。

本实验还支持以下的论点：对于同一种镇痛，由于测痛方法不同，可得出不同的结果<sup>(12)</sup>。其原因可能有二：1. 不同测痛方法所引起的痛反应整合水平不同。热法的甩尾反应主要是低级的脊髓反射，电法的嘶叫反应要有中脑和

边缘系统的参与，醛法涉及复杂的行为反应，要有脑干以上的高级中枢的整合<sup>(12)</sup>。吗啡可同时作用于脊髓水平和脊髓以上的高位中枢<sup>(13)</sup>；电针也是在中枢的各级水平进行整合而镇痛的<sup>(14)</sup>；而应激镇痛涉及复杂的神经体液过程，但与下行抑制通路关系不大<sup>(7)</sup>，热法不能反映其镇痛效应可能与此有关。2. 不同测痛方法所造成的伤害性刺激的性质不同。电法、热法引起可逃避的暂时疼痛(实验性或位相性痛)，而醛法引起无法躲避的持久疼痛(病理性或紧张性痛)，已有报道说明吗啡、脑刺激对这两种疼痛的作用不完全相同<sup>(12,15)</sup>，本实验结果说明电针对这两种疼痛的作用也是不同的。

**致谢** 海人酸由日本武田药品工业株式会社岛本晴朗教授赠送

## 参 考 文 献

- 1 郭试瑜、殷伟平、印其章、中国药理学报 1983年3月；4(1):14
- 2 Iwamoto ET, Way EL. Opiate actions and catecholamine. In: Loh HH, Ross DH, eds. *Advances in biochemical psychopharmacology*, vol 20. NY: Raven Press, 1979: 357-407
- 3 俞光弟、刘世培、顾 泓、邸 石、殷伟平、印其章。针刺研究 1981; 6(4): 259
- 4 Dubuisson D, Dennis S. *Pain* 1977 Dec; 4(2): 161
- 5 Coyle JT, Molliver ME, Kuhar MJ. *J Comp Neurol* 1978 Jul 15; 180(2): 301
- 6 Guillemin R, Vergo T, Rossier J, Minick S, Ling N, Rivier C, Vale W, Bloom F. *Science* 1977 Sep 30; 197(4311): 1367
- 7 Bodnar RJ, Kelly DD, Brutus M, Glusman M. *Neurosci Biobehav Rev* 1980 Spring; 4(1): 87
- 8 Corrodi H, Fuxe K, Hokfelt T. *Life Sci* 1968 Jan 1; 7(1): 107
- 9 Korf J, Aghajanian GK, Roth RH. *Neuropharmacology* 1973 Oct; 12(10): 933
- 10 张德星、白耀辉、顾锡根、单红英、吴琳琳、江振裕。科学通报 1978年2月; 23(2): 117
- 11 朱新裘、肖惠菁、庄义举、郑德枢、刘忠浩、曾加明、谭维瑞。湖南医学院学报 1979年9月; 4(3): 111
- 12 Dennis SG, Melzack R, Gutman S, Boucher F. *Life Sci* 1980 Apr 21; 26(15): 1247
- 13 Piercey MF, Schroeder LA. *Eur J Pharmacol* 1981 Sep 11; 74(2/3): 135
- 14 张香桐。中国科学 1978年7月; 4: 465
- 15 Dennis SG, Choniere M, Melzack R. *Exp Neurol* 1980 May; 68(2): 295

## EFFECTS OF DEXAMETHASONE AND LOCUS CAERULEUS LESION ON MORPHINE ANALGESIA, ELECTRO-ACUPUNCTURE ANALGESIA AND STRESS ANALGESIA

DI Shi, YIN Wei-ping, GONG Shan, YIN Qi-zhang

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

**ABSTRACT** Morphine analgesia (MA), electro-acupuncture analgesia (EAA) and stress analgesia (SA) were observed after electrolytic and kainic acid lesions of locus caeruleus and dexamethasone ip.

Three different pain tests were used. MA, EAA and SA were all revealed by electrical stimulation-vocalization test, while tail flick test was ineffective in SA, and formalin test was ineffective in EAA.

Dexamethasone blocked only SA, but not EAA nor MA.

Both EAA and SA were diminished after electrolytic and kainic acid lesions of locus

caeruleus. MA was decreased after electrolytic lesion, but not after kainic acid lesion of locus caeruleus.

These results suggest that the three analgesic effects involve different endogenous analgesic systems.

**KEY WORDS** morphine analgesia; electro-acupuncture analgesia; stress analgesia; kainic acid; dexamethasone; locus caeruleus

**ACKNOWLEDGMENT** The authors wish to thank Professor SHIMAMOTO Kiro (Takeda Chemical Industries, Ltd, Osaka, Japan) for providing kainic acid.