

东莨菪碱对于狗回避性条件反射的两面作用

钮心懿 王维君 金荫昌* (中国医学科学院药物研究所, 北京)

提要 用6狗进行阳性及阴性回避性条件反射实验。皮下注射东莨菪碱0.1 mg/kg使阴性条件刺激过程中的抬腿反应次数增加,并使条件反射潜伏期缩短;0.5 mg/kg则抑制阳性条件反射并延长其潜伏期。狗对东莨菪碱的反应随给药次数的增加而减弱,显示了行为的“耐受”。

东莨菪碱0.5 mg/kg与氯丙嗪或苯丙胺最小作用剂量合并应用,既协同氯丙嗪对条件反射的抑制作用又协同苯丙胺对条件反射的兴奋作用。这就证实了我们过去的观点,即东莨菪碱不仅在不同剂量,而且在同一剂量也具有兴奋与抑制的两面作用。

关键词 东莨菪碱;狗回避性条件反射;氯丙嗪;苯丙胺;两面作用。

我们曾用小鼠自由活动及大鼠回避性条件反射方法观察到东莨菪碱在同一剂量下具有兴奋及抑制的两面作用,它既有协同某些中枢兴奋药的作用又有协同某些抑制药的作用^(1,2)。近年来我国将东莨菪碱与氯丙嗪合并应用于麻醉,收到良好的效果⁽³⁾。

关于东莨菪碱的中枢作用机制至今尚未阐明。虽有大量的行为及条件反射研究报告,但因所用动物种属、方法及剂量等不同,结果差异很大,难以得出一致的结论^(4,5)。

本文用狗回避性条件反射方法观察东莨菪碱的单独作用及其与氯丙嗪或苯丙胺的合并作用,再一次证明东莨菪碱具有中枢兴奋及抑制的两面作用。

实验方法

用条件反射狗6只,实验者在隔音室外操作,并从单向小窗随时观察其行为。狗站在实验台上,不能随意走动。方形波电刺激,频率30/s,电流强度为足以使狗抬腿到指定高度。电极置于动物右前肢小腿外侧,电极旁放置一

水银接点,当狗小腿抬高到水平位置以上时,水银接点自动接通,于是阳性条件刺激及电刺激终止。以铃声为阳性条件刺激。单独作用时间为5s,而后结合电刺激。犬接受电刺激后立即抬腿,当前肢小腿抬到上述高度,电路终止,电刺激与铃声同时终止。一旦条件反射形成,犬在铃声期间即产生抬腿反应使铃声终止,并可避免电刺激。哑铃声为阴性条件刺激,持续10s,不结合电刺激也不受抬腿动作的影响。条件刺激间隔为30-45s。每次实验阳性及阴性条件刺激各10次,随机排列次序。记录阳性及阴性条件刺激后抬腿反应(抬腿动作必需达到限定高度以上,否则不计入)的次数,并以%表示。由条件刺激开始至抬腿反应的时间为潜伏期。如犬在阳性条件刺激后不产生抬腿反应,即给以电刺激,该次条件反射按5s计。选用形成巩固条件反射的狗进行药物试验。

药物用生理盐水配制。单独用药为皮下注射;东莨菪碱与苯丙胺或氯丙嗪合并用药时,均为肌肉注射。单独或合并给药的间隔不少于3天。实验当天,在给药前先进行条件反射观察作为对照,给药后分别于1, 2, 3, 4及7h进行条件反射及潜伏期观察,直至恢复到给药前水平。在单独给药过程中,药物的最大作用时间一般为给药后1h;给药后第2-3h恢复。合并用药后,除作用加强外,作用时间也延长。部分狗表现出药物最大作用时间后延。因此选用最大作用的1次为准,与给药前进行比较。将给药前后条件刺激引起的抬腿%及其潜

1979年12月3日收稿 1980年7月22日修回

* 现在中国医学科学院基础医学研究所

伏期的差值进行统计处理，并以此比较单独给药组与合并给药组之间的差别。

结 果

一、东莨菪碱的单独作用 3条狗给东莨菪碱0.1 mg/kg后表现对阳性及阴性条件刺激的鉴别力明显破坏。在阴性条件刺激时均出现不同程度的抬腿反应及阳性条件反射潜伏期的缩短。这可解释为小剂量东莨菪碱引起中枢兴奋而使阴性条件刺激的抑制解除。图1(A)显示1号狗注射小剂量东莨菪碱后对阴性条件刺激的鉴别力明显降低，抬腿反应增加。随着给药次数的增加，作用有所减弱。但有1只狗的反应不为重复给药影响。5只狗给以东莨菪碱0.5 mg/kg后均出现不同程度阳性条件反射的抑制，即阳性条件刺激时抬腿反应减少及潜伏期延长；而其中3只狗对阴性条件反射无明显影响。这表明了以中枢抑制作用为主的药物作用。随着给药次数的增加，中枢抑制作用逐渐降低，最后完全消失。1号狗在对小剂量东莨菪碱产生“耐受”的基础上对东莨菪碱0.5 mg/kg的反应仍表现为抑制。4号狗开始就给以东莨菪碱0.5 mg/kg，所表现的抑制作用比1号狗更为明显。但重复给药后，上述的抑制作用随给药次数的增多而渐弱，直至最终消失。

以上结果说明东莨菪碱小剂量表现为兴奋，中等剂量表现为抑制。这种抑制作用可随着给药次数的增加逐渐减小以至消失，而其兴奋作用虽在重复给药后有一定程度减弱，但并不消失。个别狗的兴奋作用不受重复给药的影响。

二、东莨菪碱与氯丙嗪的合并作用 由于狗对东莨菪碱产生一定的行为“耐受”作用，因此实验用狗均先进行单独东莨菪碱作用的观察，并待狗对东莨菪碱的反应稳定后才进行合并用药的观察。在合并用药前先观察单独氯丙嗪的作用。氯丙嗪0.3—4.0 mg/kg表现为阳性条件反射的抑制及潜伏期延长。不同狗对药物的反应不同(图2)。

观察合并药物作用时，氯丙嗪选用各狗最

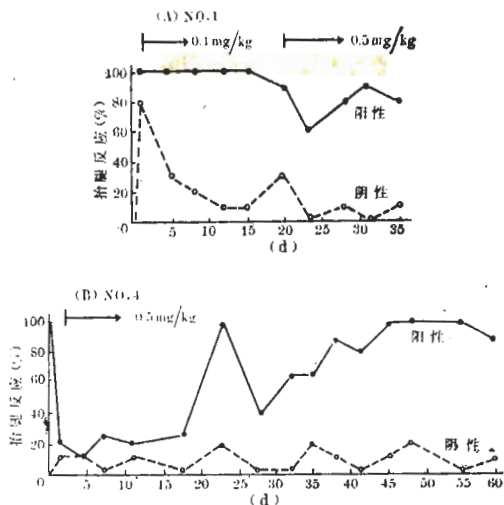


图1 东莨菪碱对1, 4号狗回避性条件反射的影响

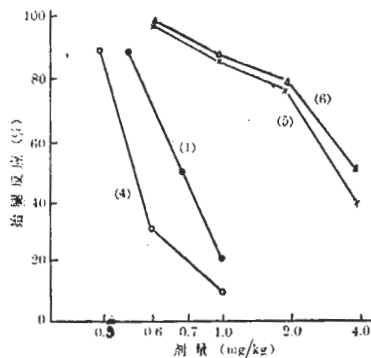


图2 氯丙嗪对1,4,5,6号狗阳性回避性条件反射的影响

小作用剂量，东莨菪碱剂量固定为0.5 mg/kg。每条狗分别进行单独及合并给药的实验观察。以2次单独给药及1次合并给药为1组，共进行了9组实验观察，其条件反应的平均%及平均潜伏期见表1。

单独东莨菪碱对阳性条件反射无明显影响，但当阴性条件刺激作用时，抬腿动作出现的次数增加至50.0%，并使潜伏期缩短。氯丙嗪0.4—1.0 mg/kg使阳性条件刺激的反应轻度下降，由100%降至93.3%。以上二药合并应用使阳性条件反应%明显下降，由100%降至2.7%，潜伏期明显延长。阴性条件刺激时不再出现抬腿动作。这显示了东莨菪碱明显协

表1 东莨菪碱(0.5 mg/kg)与氯丙嗪(0.4—1 mg/kg)合并应用对狗(每组9条次回避性条件反射的影响($\bar{x} \pm SE$))

| 组别 | 阳性条件刺激 | | | | 阴性条件刺激 | | | |
|------------------|---------|--------------|---------|--------------|----------|-------------|---------|------------|
| | 抬腿反应(%) | | 潜伏期(s) | | 抬腿反应(%) | | 潜伏期(s) | |
| | 给药前 | 给药后 | 给药前 | 给药后 | 给药前 | 给药后 | 给药前 | 给药后 |
| 东莨菪碱 | 100±0 | 98.9±1.1* | 2.1±0.3 | 1.3±0.1*** | 2.2±1.5 | 50.0±5.3*** | 9.8±0.1 | 5.9±0.6*** |
| 氯丙嗪 | 100±0 | 93.3±1.7*** | 2.3±0.2 | 3.0±0.3* | 12.2±4.3 | 13.3±7.5* | 9.5±0.2 | 9.2±0.4* |
| 东莨菪碱 + 氯丙嗪 | 100±0 | 7.8±4.7 §*** | 2.1±0.4 | 4.8±0.1 §*** | 10.0±2.4 | 0±0 §*** | 9.5±0.2 | 10±0 S*** |

* P>0.05
** P<0.05
*** P<0.01

S P<0.05
§ P<0.01

给药前、后比较

与单独给药组比较

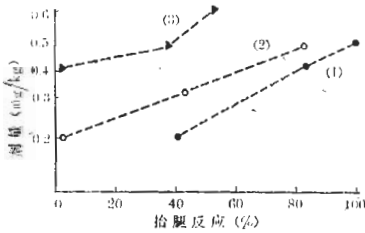


图3 苯丙胺对1,2,3号狗阴性回避性条件反射的影响

同氯丙嗪的中枢作用。

三、东莨菪碱与苯丙胺的协同作用 东莨菪碱与苯丙胺的合并作用以同样方式进行了9组实验观察。狗给以苯丙胺0.2—0.65 mg/kg均表现为兴奋,即在阴性条件刺激时,抬腿动作出现的次数增加。各狗对药物的反应程度也各不相同(图3)。

东莨菪碱0.5 mg/kg及最小作用剂量苯丙

表2 东莨菪碱(0.5 mg/kg)与苯丙胺(0.2—0.65 mg/kg)合并应用对狗(每组9条次)回避性条件反射的影响($\bar{x} \pm SE$)

| 组别 | 阳性条件反射 | | | | 阴性条件反射 | | | |
|------------------|----------|-----------|---------|------------|---------|---------------|---------|--------------|
| | 抬腿反应(%) | | 潜伏期(s) | | (抬腿反应%) | | 潜伏期(s) | |
| | 给药前 | 给药后 | 给药前 | 给药后 | 给药前 | 给药后 | 给药前 | 给药后 |
| 东莨菪碱 | 100±0 | 97.8±1.5* | 2.4±0.3 | 1.3±0.2** | 6.7±3.7 | 22.2±5.2*** | 9.6±0.3 | 7.7±0.5*** |
| 苯丙胺 | 98.9±1.1 | 97.8±2.2* | 2.3±0.2 | 2.1±0.4* | 2.2±1.5 | 23.3±4.7*** | 9.9±0.1 | 9.1±0.1*** |
| 东莨菪碱 + 苯丙胺 | 100±0 | 98.9±1.1* | 2.4±0.3 | 1.3±0.1*** | 3.3±2.4 | 84.4±7.7 §*** | 9.9±0.0 | 3.6±0.9 §*** |

* P>0.05
** P<0.05
*** P<0.01

§ P<0.01, 与单独给药组比较

给药前、后比较

胺 (0.2—0.65 mg/kg) 均使阴性条件刺激的抬腿动作明显增加。前者由 6.7% 增至 22.2%，后者由 2.2% 增至 23.3%，均表现了兴奋作用。上述二药合并应用后，阴性条件刺激作用时抬腿动作由 3.3% 增至 84.4%。与单独给药组比较有非常显著的差异 (表 2)。

讨 论

关于抗胆碱药物对行为及条件反射的影响，过去有过综述^(4,5)。采用剂量、方法、动物种属不同，可使结果很不一致。本文结果与用大鼠操作式条件反射方法比较东莨菪碱、氯丙嗪及苯丙胺作用的结果^(6,7)相似。关于东莨菪碱与苯丙胺的协同作用也曾有报道⁽⁸⁾。

东莨菪碱对行为的“耐受”，有人认为并非经典的药理学的耐受作用，而只是一种行为的适应⁽⁹⁾。本实验结果也显示了东莨菪碱对狗条件反射的“耐受”，而且对阳性条件反射的抑制作用可以完全的“耐受”；但对阴性条件反射的“耐受”作用较小，甚至在个别狗不出现。这一结果与过去报道⁽¹⁰⁾的苯丙胺对阳性条件反射的抑制作用可产生“耐受”，而对阴性条件反射的增强作用不产生“耐受”有一定的相似。

关于东莨菪碱引起行为的兴奋或抑制的作用机制尚无成熟看法。有人认为抗胆碱药阻断了乙酰胆碱的作用，从而使中枢的抑制解除，导致行为和条件反射活动的增加⁽¹¹⁾。他的看法曾得到支持⁽¹²⁾。但这一学说并不能解释东莨菪碱对某些条件反射的抑制作用。近年来，有人认为乙酰胆碱在回避性条件反射中起兴奋作用。由于抗胆碱药阿托品阻断了乙酰胆碱的作用，因而导致抑制作用。而小剂量阿托品的兴奋作用乃是由于其使乙酰胆碱的释放增加，回收减少，从而形成一种使乙酰胆碱较长时间地作用于突触后膜的生化条件。

根据本实验结果，小剂量东莨菪碱引起兴奋，并能协同苯丙胺的兴奋作用。此外，其条件反射的“耐受”形式与过去报道的苯丙胺

“耐受”有一定的相似。因此推测东莨菪碱引起的兴奋作用有可能是通过作用于肾上腺素能突触前的乙酰胆碱受体⁽¹⁴⁾，而使儿茶酚胺分泌增加，从而产生兴奋作用。东莨菪碱的抑制作用主要是阻断了胆碱能系统的乙酰胆碱作用所致。最近有人证明肾上腺素对胆碱能隔区—海马通路有兴奋作用。因而氯丙嗪可能通过阻断去甲肾上腺素作用间接增强了胆碱能系统的抑制作用，从而明显协同东莨菪碱的抑制作用。显然。这些设想有待更多的工作加以证明。

参 考 文 献

- 1 钮心蕊、王维君、金荫昌. 生理学报 1965年3月; 28(1): 42
- 2 钮心蕊、王维君、李真观、金荫昌. 生理学报 1965年3月; 28(1): 50
- 3 徐州医学院附属医院中麻组. 中华医学杂志 1974年9月20日; 54(9): 520
- 4 Longo VG. *Pharmacol Rev* 1966 Jun; 18(2): 965
- 5 Brimblecombe RW. *Drug action on cholinergic system*. 1st ed. London: Macmillan Press. 1974: 161-77
- 6 Heise GA, Boff E. *Psychopharmacologia* 1962; 3(4): 264
- 7 Stone GC. *ibid* 1964; 6(4): 245
- 8 Carlton PL. *ibid* 1961; 2(5): 377
- 9 Carro-Ciampi G, Bignami G. *ibid* 1968; 13(2): 89
- 10 Schuster CR, Dockens WS, Woods JS. *ibid* 1966; 9(2): 170
- 11 Carlton PL. Cholinergic mechanisms in the control of behaviour. In: Efron DH, Cole JO, Levine J, Wittenborn JR, eds. *Psychopharmacology. A review of Progress 1957-1967*. Washington: US Govt Printing Office, PHS Publ № 836, 1968: 125-35
- 12 Rosic N, Bignami G. *Psychopharmacologia* 1970; 17(2): 203
- 13 Aprison MH, Hingtgen JN, McBride WJ. *Fed Proc* 1975 Aug; 34(9): 1813
- 14 Reader TA, Champlain JD, Jasper H. *Brain Res* 1976 Jul 23; 111(1): 95
- 15 Robinson SE, Cheney DL, Costa E. The regulation of hippocampal cholinergic neurons by noradrenergic mechanisms. In: Usdin E, Kopin IJ, Barchas J, eds. *Catecholamines: Basic and clinical frontiers*, vol 2. 1st ed. New York: Pergamon Press, 1978; 1077-9

DUALISTIC ACTION OF SCOPOLAMINE ON AVOIDANCE CONDITIONED RESPONSE IN DOGS

NIU Xin-yi (H Y Niu), WANG Wei-jun (W C Wang), JIN Yin-chang (Y C Chin) *
(*Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing*)

ABSTRACT Six mongrel dogs were trained to respond conditionally to an electric stimulus on the skin when a bell-ringing served as the positive conditional stimulus to which the dogs responded by raising the right foreleg to switch off the subsequent electric stimulus. The dogs were also trained to discriminate a buzzer-ringing, the negative conditional stimulus, from the bell.

Scopolamine administered singly in these dogs produced a stimulating effect at 0.1 mg/kg as shown by failure of the dogs to discriminate the signals, and a depressive effect at 0.5 mg/kg as shown by their failure to respond to positive conditional stimuli. The dogs showed a "tolerance" to repeated doses of the drug. Scopolamine

synergized with chlorpromazine in depressive effect and with amphetamine in stimulating effect. The present results confirmed the previous reports on the dualistic central action of scopolamine not only at different doses but also at an identical dose.

In view of the development of surgical anesthesia with scopolamine and chlorpromazine on the basis of the synergism in their central depressive effect, further studies on the mechanism of their actions, alone or in combination, are desirable.

KEY WORDS scopolamine; avoidance conditioned response in dogs; chlorpromazine; amphetamine; dualistic action

* Present address; Institute of Basic Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing.