

心得安的中枢抑制作用

裴印权 姚海燕 张志玲* (北京医学院药理教研组, 北京)

提要 心得安具有广泛的中枢抑制作用。它对多种方法引起的动物惊厥有对抗作用, 尤其以小鼠MES和大鼠AS为明显, 是目前已知抗MES较强的药物之一。它对戊四唑(40 mg/kg iv)引起的小鼠强直性惊厥有明显预防作用, 但对(85 mg/kg sc)引起的阵挛性惊厥却无效。心得安与苯巴比妥钠或苯妥英钠合用时有协同作用, 利血平能明显减弱其作用; 尚有抗槟榔碱引起小鼠震颤的作用。心得安的广泛中枢抑制作用是其治疗多种神经和精神病的药理基础。

关键词 心得安; 惊厥; 戊四唑; 苯妥英钠

心得安(propranolol)是临床广泛应用的

肾上腺素能 β -受体阻滞剂, 它除对外周 β -受体有阻滞作用外, 尚有广泛的中枢神经系统抑制作用。近年来用于治疗神经、精神系统方面的疾病; 如精神病、震颤、焦虑症、酒精中毒和偏头痛等⁽¹⁾, 此外尚有抗惊厥作用⁽²⁾。本文研究了心得安对实验性癫痫的影响和其它中枢作用。

1979年9月4日收稿

1980年6月4日修回

* 陕西省汉中卫生学校

实验材料

实验用体重 18-25 g 的健康小鼠和 200-350 g 的大鼠, 雄雌皆用, 随机分组。盐酸心得安(北京制药厂)以蒸馏水或生理盐水配制成不同浓度的溶液, 分别供皮下注射和脑室注射, 戊四唑(pentylene tetrazol), 德国, Dr. Theodor Schuchard GMBH 公司)、印防己毒素(picotoxin 英国 light 公司)和盐酸土的宁(天丰制药厂)用生理盐水制成溶液供注射用。苯巴比妥钠, 苯妥英钠以蒸馏水配制成溶液, 供腹腔注射。*d*-氯化筒箭毒碱 *d*-tubocurarine chlorid, CH, Carviroth-Karisruhe Laborchemika, 德国)和 *l*-谷氨酸钠(北京化工厂)以生理盐水配成溶液, 供脑室注射用。对照组注射等容量的相应溶剂。

方法和结果

一、心得安的作用高峰时间和持续时间的测定 仿 Swinyard 氏法⁽³⁾, 选用符合上述条件的大鼠和小鼠各两组, 每组 10 只, 分别 sc 心得安 20 mg/kg, 每组在给药后不同时间各测一次抗最强电休克发作(MES)效应, 大鼠用 140 V, 小鼠用 80 V 的交流电, 以耳电极夹住鼠的双耳尖部, 刺激 0.3 s, 引起动物强直性惊厥, 以后肢强直为指标。结果证明作用高峰均在给药后 15 min 出现, 可维持 60 min, 以后作用逐渐减弱, 小鼠在给药 2 h 后作用基本消失, 在大鼠作用持续时间较长, 结果如图 1。以下实验均在作用高峰时间进行(小鼠在给药后 15 min、大鼠 30 min)。

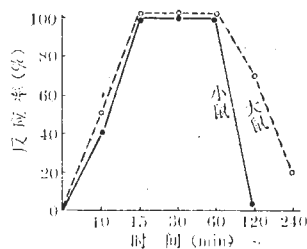


图 1 心得安的作用高峰时间和持续时间

二、心得安对实验性癫痫的影响

1. 对 MES 的影响

给小鼠和大鼠 sc 不同剂量的心得安后, 在其作用高峰时间内测其抗 MES 效应, 并计算其 ED_{50} 和保护指数 ($PI = TD_{50}/ED_{50}$)。结果表明, 心得安对两种动物的 MES 均有不同程度的对抗作用, 这种作用随着剂量加大而增加。在一定剂量范围内, 剂量反应关系呈正比。以 Weil 氏法(下同)⁽⁴⁾计算 ED_{50} 。结果如表 1。

表 1 心得安抗大鼠和小鼠 MES 的作用

动物	心得安 (mg/kg)	鼠数	给药后对抗鼠数	ED_{50} (mg/kg)	PI
大鼠	1.25	10	1	4.6 (2.9—7.4)	10
	2.5	10	3		
	5.0	10	5		
	10.0	10	9		
小鼠	2.5	5	1	7.1 (4.4—11.5)	6.6
	5.0	5	2		
	10.0	5	3		
	20.0	5	5		

2. 对听源性发作的影响

听源性发作(audiogenic seizure, AS)选用 P₁₇₇-PMC 听源性发作敏感种大鼠实验, 每组 10 只, 将其放入直径为 30 cm、高 40 cm 圆柱型的箱内, 以 117dB 强度的电铃声刺激 60 s。以产生奔跑或惊厥(阵挛性或强直性)为观察指标, 每日下午 4—5 点钟以相同条件刺激一次; 连续 3—5 天, 反应恒定者用于实验。反应强度以 Jobe 氏法简化为 5 级。I 级 0 分, 60 s 内无反应, II 级 10 分, 60 s 内奔跑一次, III 级 20 分, 60 s 内奔跑两次, 中间有一短暂的休止期, IV 级 30 分, 奔跑一次, 惊厥一次, V 级 40 分, 同 III 级, 惊厥一次⁽⁵⁾。将以上大鼠分

别 sc 不同剂量的心得安, 30 min 后实验。另一组双侧 icv 心得安 (60 $\mu\text{g}/\text{只}$), 对照组注射等容量生理盐水。注射后 2 min 实验, 均有明显抗听源性发作的效应。结果如表 2。

表 2 心得安抗大鼠听源性发作

心得安	给药前		给药后			
	平均分数	平均分数	分数减少率(%)	完全对抗鼠数		
sc(mg/kg)	2	24 \pm 3	20 \pm 3	17 \pm 12	1	ED ₅₀ = 4.8 (3.5~6.4) mg/kg
	4	28 \pm 3	14 \pm 4	50 \pm 16	3	
	8	24 \pm 2	2 \pm 2	92 \pm 26	9	
	16	24 \pm 3	0	100	10	
icv($\mu\text{g}/30\mu\text{l}$)	0	34 \pm 3	30 \pm 4	12 \pm 10	1	P<0.05
	60	34 \pm 3	14 \pm 5	59 \pm 16	5	

3. 对戊四唑“大发作”的影响

将 50 只小鼠分为 5 组。一组对照, 给予生理盐水后 iv 100% 惊厥剂量 (40 mg/kg) 的戊四唑 (5 s 内注射完毕), 除使小鼠发生强直性惊厥外, 大部分小鼠因惊厥而死亡。给药组给予不同剂量心得安, 15 min 后分别给予戊四唑, 以其能否防止小鼠惊厥和死亡为指标。结果见表 3。心得安对戊四唑“大发作”有对抗作用。ED₆₀ = 9.3 (6.6—13.1) mg/kg; 但对 sc 戊四唑 (85 mg/kg) 引起的阵挛性惊厥不但无对抗作用, 反而促进小鼠死亡。

表 3 心得安对戊四唑 (40 mg/kg) 引起小鼠大发作的影响

心得安 (mg/kg)	抗惊率 (%)	死亡率 (%)
0	0	80 \pm 13
2.5	0	80 \pm 13
5.0	10 \pm 10	40 \pm 16*
10.0	50 \pm 16*	40 \pm 16*
20.0	90 \pm 10**	0**

与对照组比: *P<0.05; **P<0.001

4. 心得安对印防己毒素和士的宁发作的影响

选用符合以上条件的小鼠, 对照组注射生理盐水, 给药组皮下注射不同剂量的心得安, 15 min 后分别 ip 95% 惊厥剂量的印防己毒素 (5 mg/kg) 和 iv 100% 惊厥剂量的士的宁 (0.6 mg/kg), 以药物能否防止印防己毒素引起的阵挛性惊厥和士的宁引起的强直性惊厥和死亡为指标。给药后观察 60 min。心得安 (10—20 mg/kg) 对印防己毒素性惊厥有明显的对抗作用 (P<0.001), 而对士的宁惊厥当剂量增加到 46 mg/kg 时才有对抗作用 (P<0.001) 并减少鼠死亡率 (P<0.001)。

5. 心得安对 icv d-氯化筒箭毒碱和 l-谷氨酸钠引起的惊厥的影响

icv 筒箭毒碱或谷氨酸钠可引起大鼠奔跑型惊厥⁽⁶⁾。暴露大鼠颅骨, 在冠状缝右侧处用微骨钻钻一小孔, 以微量注射器将 30 μl 生理盐水注入侧脑室 (深约 4 mm), 均不致惊厥 (共用 20 只大鼠), 若针刺过深 (6—7 mm) 可使部分大鼠产生阵挛性惊厥。将氯化筒箭毒碱 (9 $\mu\text{g}/\text{只}$) 或谷氨酸钠 6 mg/kg 注入脑室, 可引起大鼠惊厥 (表现为奔跑, 旋转翻滚, 阵挛或强直)。

对照组 sc 生理盐水, 药物组 sc 不同剂量的心得安, 30 min 后再分别注射筒箭毒碱或谷氨酸钠。结果表明心得安对于筒箭毒碱引起的惊厥有对抗作用, 其 ED₆₀ = 16 (9—27) mg/kg。对谷氨酸钠惊厥, 心得安 (10—40 mg/kg) 无对抗作用。

三、心得安对槟榔碱引起的震颤的影响

用符合上述条件的小鼠。对照组 sc 生理盐水, 药物组给予不同剂量的心得安, 30 min 后分别 ip 100% 震颤剂量 (25 mg/kg) 的槟榔碱, 以药物能否防止震颤为指标。心得安对此有对抗作用, 其 ED₆₀ = 6 (3—10) mg/kg。

四、心得安与苯妥英钠 (DPH) 和苯巴比妥钠的协同作用 将 1 组小鼠 (10 只) 单 sc 心得安 (2.5 mg/kg), 15 min 后测其抗 MES 的作用。4 组 (每组 5 只) ip 不同剂量 (4, 8, 16,

32 mg/kg) 的苯妥英钠。4 组注射不同剂量的苯巴比妥钠。均在 60 min 后测其抗 MES 作用, 另外 8 组分别在注射上述剂量的 DPH(4 组)和苯巴比妥钠(4 组) 45 min 后, 再分别注射上述剂量的心得安, 15 min 后测其抗 MES 作用。结果表明单用上述剂量的心得安, 几乎无抗 MES 作用(抗惊率 $10 \pm 9.5\%$), 但能加强 DPH 和苯巴比妥钠的作用。

表 4 心得安与苯巴比妥钠或苯妥英钠对抗小鼠 MES 的协同作用

药 物	剂 量 (mg/kg)	ED ₅₀ (mg/kg)	P 值
苯巴比妥钠	4—32	11(7—18)	<0.005
苯巴比妥钠 心 得 安	2—16 2.5	6(3—10)	
苯妥英钠	4—32	8(5—11)	<0.005
苯妥英钠 心 得 安	1—8 2.5	4(3—5)	

五、利血平对心得安抗 MES 的影响 将 4 组小鼠(每组 10 只)单独 sc 不同剂量的心得安, 15 min 后测其抗 MES 的 ED₅₀, 另外 4 组预先皮下注射利血平(1 mg/kg) 5 小时后再给予不同剂量的心得安, 15 min 后再测其抗 MES 的效应, 实验表明利血平可明显减弱心得安的作用, 但不能完全对抗。结果见表 5。

表 5 利血平对心得安抗小鼠 MES 的影响

心得安 (mg/kg)	利血平 (mg/kg)	鼠数	对抗鼠数	ED ₅₀ (mg/kg)
2.5—20	0	40	0—10	7(4—12)
20	1	10	1	80(50—127)
40	1	10	4	
80	1	10	6	
160	1	10	8	

六、心得安半数毒性剂量(TD₅₀)的测定

以爬铁丝网的肌张力法测定, 中枢神经功能正常的鼠能在直立的铁丝网上爬行不落地。当中

枢神经系统功能轻度被抑制时, 则不能保持平衡而落地。规定 5 min 内落地 3 次为指标。以 Weil 氏法计算结果, 测得大鼠心得安 TD₅₀ = 27(17—41) mg/kg, 小鼠 TD₅₀ = 47(33—66) mg/kg。实验用量以小于 TD₅₀ 为准。

讨 论

心得安具有明显的中枢神经系统抑制作用, 临床用于治疗多种中枢性疾病, 但直至目前尚未见有关用它治疗癫痫的报道。由我们的实验结果看, 心得安除对谷氨酸钠引起的发作无效外, 对于其它方法引起的惊厥均有不同程度的对抗作用, 其中对大鼠和小鼠 MES 和大鼠听源性发作的对抗作用最强, 是目前抗 MES 最强的药物之一。以对抗小鼠 MES 为例, 其 ED₅₀ 为 7 mg/kg(PI = 6.6), 近似典型的抗癫痫药苯妥英钠(ED₅₀ = 7.5 mg/kg), 强于苯巴比妥钠(ED₅₀ = 11.3 mg/kg)

心得安对抗戊四唑惊厥作用有其特点; 对 iv 戊四唑引起的“大发作”(强直性惊厥)有明显对抗作用, 并减少动物死亡, 但对 sc 戊四唑引起的“小发作”(阵挛性惊厥), 不仅无对抗作用反而促进死亡。这一点近似苯妥英钠。对主要兴奋脑干的印防己毒素和主要兴奋脊髓的土的宁引起的惊厥对抗作用较弱。

心得安的中枢作用很强, 给大鼠 icv 60 μg 就有明显的抗听源性发作的作用。关于其中枢抑制作用机制问题, 目前尚不清楚。一般认为, 其抗惊厥作用与其中枢 β-受体阻滞作用无关, 因为化学结构不同的 β-受体阻滞剂, 对外周 β-受体阻滞作用强弱与其中枢抑制作用并不平行^(2,7)。故有人认为心得安的中枢抑制作用, 可能主要与其影响了脑内单胺类介质(CA、5-HT)含量和功能有关⁽⁸⁻¹¹⁾。对此虽尚有争论, 但我们认为: 其作用与此有直接关系, 因利血平能显著减弱其抗小鼠 MES 的作用。

心得安对于筒箭毒碱和印防己毒素惊厥也有对抗作用。后两者引起的惊厥主要与其影响

中枢神经系统内的 γ -氨基丁酸有关, 故推论心得安的抗惊厥作用可能与其影响脑内某些抑制性氨基酸有关⁽⁹⁾。

心得安的中枢抑制作用与它的 2 个主要代谢产物——二乙醇心得安 (glycolpropranolol) 和噻吩生 (mephenecein) 有关, 因为它们有较强的抗 MES 作用⁽¹²⁾。上述 2 种代谢产物虽有中枢抑制作用, 但其抗 MES 的作用与这 2 个代谢产物关系不大, 因为给小鼠 iv 心得安后, 当其抗 MES 最强时, 脑内上述代谢产物浓度很低, 只有在给药 15-30 min 其浓度才达到高峰, 但此时心得安的抗 MES 作用已明显减弱, 而脑内心得安的浓度则与其抗 MES 作用相平行⁽¹³⁾。我们的结果也支持此观点, 因 icv 心得安后 2 min 内, 就有明显的抗惊厥作用, 在此短暂时间内, 心得安不可能完全被代谢。此外心得安的抗 MES 的作用也可能与其局部麻醉作用和抗乙酰胆碱作用有关⁽⁷⁾。我们也证明心得安对中枢拟胆碱药有很强的对抗作用, 这种作用除了与其抗震颤作用有关外, 也可能与其抗惊厥作用有关。

综上所述, 可见心得安的抗小鼠和大鼠惊厥作用特点是抗惊厥谱广; 在明显抗惊厥剂量下, 对一般行为几乎无影响; 大剂量时也不引起睡眠和麻醉; 与苯妥英钠和苯巴比妥钠有协同作用, 并有抗震颤作用。一般认为, 具有广泛抗动物惊厥作用的药物, 临床可能对某些癫

痫有效, 心得安有无这方面的用途, 值得进一步研究。

参 考 文 献

- 1 Jefferson JM. Use of beta-adrenoceptor-blocking drugs in psychiatry. In: Saxena PR, Forsyth RP, eds. *Beta-adrenoceptor blocking agents*. 1st ed. Amsterdam: North-Holland, 1976: 239-68
- 2 Muramann W, Almirante VL, Saccani-Gueffi M. *J Pharm Pharmacol* 1966 May; 18 (5): 317
- 3 Swinyard EA, Brown WC, Goodman LS. *J Pharmacol Exp Ther* 1952 Nov; 106 (3): 319
- 4 Weil CS. *Biometrics* 1952 Sep; 8 (3): 249
- 5 Jobe PC, Picchioni AL, Chin L. *J Pharmacol Exp Ther* 1973 Jan; 184 (1): 1
- 6 裴印权、李家山、蔡志基、张宝恒、陶成、库宝善. 中华医学杂志 1978 年 4 月; 58 (4): 216
- 7 Madan BR, Barar FSK. *Eur J Pharmacol* 1974 Nov; 29 (1): 1
- 8 Aden NE, Strombom U. *Psychopharmacologia* 1974 Mar; 38 (1): 91
- 9 Morinan A, Leonard BE. *Br J Pharmacol* 1977 Sep; 61 (1): 152P
- 10 Peters DAV, Mazurkiewicz-Kwilecki IM. *J Pharm Pharmacol* 1975 Sep; 27 (9): 671
- 11 裴印权、汤健、崔景荣、岳微. 药理学学报 1979 年 7 月; 14 (7): 289
- 12 Saelens DA, Walle T, Privitera PJ, Knapp DR, Gaffney T. *J Pharmacol Exp Ther* 1974 Jan; 188 (1): 86
- 13 Saelens DA, Walle T, Gaffney TE, Privitera PJ. *Eur J Pharmacol* 1977 Mar; 42 (1): 39

Acta Pharmacologica Sinica 1981 Mar; 2 (1): 8-13

CENTRAL DEPRESSIVE ACTION OF PROPRANOLOL

PEI Yin-quan, YAO Hai-yan, ZHANG Zhi-lin

(Department of Pharmacology, Beijing Medical College, Beijing)

ABSTRACT Studies were carried out on the central depressive action of propranolol in mice and rats. Propranolol was found to markedly antagonize maximal electroshock seizures in mice (ED_{50} = 7 mg, sc) and au-

diogenic seizures in rats. It could also protect mice from the tonic seizure induced by iv pentylenetetrazol 40 mg/kg, but not from the clonic seizure by sc 85 mg/kg.

Propranolol exhibited some synergis-

tic actions when it was used in combination with phenobarbital or diphenylhydantoin. Reserpine markedly reduced its anticonvulsant effects. Besides, propranolol could



prevent tremor in mice induced by arecoline.

KEY WORDS propranolol; seizures; pentylene-tetrazol; diphenylhydantoin

