

可乐宁和育亨宾对氨基豚惊厥和电惊厥的影响

岳 旺 张士善 (河北医学院药理教研室, 石家庄 050017)

提要 小鼠 icv 6-羟基多巴胺, 14 d 后显著易化氨基豚诱发的惊厥(SCZS)。sc 可乐宁 0.1-0.5 mg/kg 明显对抗 SCZS, 6-羟基多巴胺预处理不能消除其抗 SCZS 活性。sc 育亨宾 0.5-5 mg/kg 显著促进 SCZS。结果表明可乐宁和育亨宾可能通过中枢的肾上腺素能突触后 α_2 受体调控 SCZS。本文并讨论在电惊厥模型获得的相反结果。

关键词 可乐宁; 育亨宾; 心得安; α_2 肾上腺素受体; 6-羟基多巴胺; 氨基豚; 惊厥

脑内去甲肾上腺素(NA)、多巴胺和 5-羟色胺含量增加能提高电惊厥(ECS)阈值, 反之则降低阈值, NA 对惊厥的抑制作用已引起普遍重视⁽¹⁾。NA 的作用最终通过受体实现, Oishi 等曾提出 α 肾上腺素受体参与戊四氮惊厥的调控⁽²⁾。现已证明: α 受体在脑内分 α_1 和 α_2 两种亚型⁽³⁾, 突触前膜和后膜都存在 α_2 受体⁽⁴⁾。本文用 6-羟基多巴胺(6-OHDA)破坏 NA 能神经元, 研究特异作用于 α_2 肾上腺素受体的激动剂可乐宁(Clo)及其拮抗剂育亨宾(Yoh)对氨基豚惊厥(SCZS)和 ECS 的影响, 及在神经突触的可能作用部位。

材 料

盐酸可乐宁系邢台制药厂提供; 盐酸育亨宾系德国 E. Merck 厂出品; 6-OHDA 系 Calbiochem 公司出品; 盐酸心得安(Pro)系上海第二制药厂出品; 氨基豚(SCZ)系北京化工厂出品。除 6-OHDA 需另加入 0.1% 维生素 C, 药物均用 0.9% NaCl(NS) 溶解。6-OHDA 和 SCZ 临用时配制。

方法 与 结果

Clo 和 Yoh 对 SCZS 的影响 小鼠 iv SCZ

200 mg/kg 引起典型的奔跑型惊厥⁽⁵⁾, 反复发作, 最终死亡。本文以第一次奔跑为发作指标。小鼠在实验室内饲养 5 d, 室温 $19 \pm 2^\circ\text{C}$, 实验前禁食 10 h, 自由饮水。实验均在上午进行。取 17-23 g $\text{♀}\text{♂}$ 小鼠, 分实验组和对照组, 每鼠 iv SCZ 后置于 $10 \times 10 \times 10$ cm 铁笼内, 观察 120 min。在 iv SCZ 后 60 min sc Clo 0.05-0.5 mg/kg。结果 Clo 在 0.1 mg/kg 显著对抗 SCZS, 在 0.1-0.5 mg/kg 剂量范围没有剂量效应关系(表 1); sc Clo 0.025-0.05 mg/kg 无易化 SCZS 作用(表 2)。

在 iv 亚惊厥剂量 SCZ 115 mg/kg 后 60 min sc Yoh 2-5 mg/kg 明显促发惊厥(表 2)。在 iv 惊厥剂量 SCZ 150 mg/kg 后 60 min sc Yoh 1-5 mg/kg 也显著增加惊厥率, 在 Yoh 的此剂量范围缺乏剂量效应关系(表 2)。Yoh 增加 iv SCZ 150 mg/kg 处理小鼠的死亡率, 观察 150 min, 在 Yoh 的 0.5, 1, 2 和 5 mg/kg 剂量组, 死亡率分别为 0/10, 1/10, 4/10 和 6/10, 对照组为 0/10, 在 2-5 mg/kg 时, 与对照组比较有显著区别($p < 0.01$)。

Clo 和 Yoh 对 ECS 的影响 $\text{♀}\text{♂}$ 小鼠, 体重 20 ± 2 g, 实验室内饲养 5 d, 室温 $18-21^\circ\text{C}$ 。实验前禁食 10 h, 自由饮水, 分实验组和对照组。用生理盐水润湿两个耳电极, 分别夹紧小鼠两耳, 给予 100 V/0.3 s 电刺激, 以后肢伸直
Tab 1. Effect of sc clonidine on semicarbazide seizures (SCZS). * $p > 0.05$, *** $p < 0.01$

Clonidine (mg/kg)	Mice	Convulsion rate(%) (P \pm Sp)
—	30	93 \pm 5
0.05	20	80 \pm 9*
0.1	20	45 \pm 11***
0.2	23	56 \pm 11***
0.5	20	55 \pm 11***

Tab 2. Effect of sc clonidine and yohimbine on SCZS. SCZ 115 or 150 mg/kg was given iv 60 min previously. ($\bar{x} \pm SD$) * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$

Dose (mg/kg)	SCZ 115 mg/kg Mice	Convulsion (%)	SCZ 150 mg/kg Mice	Convulsion (%)
NS	25	4 ± 4	25	28 ± 9
Yohimbine				
0.5	25	20 ± 8*	25	48 ± 9*
1	25	20 ± 8*	24	83 ± 8***
2	25	40 ± 10***	25	64 ± 10**
5	20	50 ± 11***	25	68 ± 9***
Clonidine				
0.025	10	0*	10	20 ± 13*
0.05	10	10 ± 10*	10	20 ± 15*

为惊厥指标。在电刺激前 35 min ip Clo 0.2 mg/kg 或 Yoh 5 mg/kg, 给药后 15 min 再 ip Pro 5 mg/kg 或 15 mg/kg, 20 min 以后进行电刺激。Clo 本身对 ECS 无效, 但能显著拮抗 Pro 的抑制 ECS 作用(表 3)。为排除 Clo 易化 ECS 的可能性, 给小鼠 ip Clo 0.2 mg/kg, 15 min 后给予 80 V/0.3 s 电刺激, 惊厥率为 2/20, 对照组为 2/10, 两组无显著差异。Yoh 本身能显著对抗 ECS, 对 Pro 的抑制 ECS 作用没有明显影响(表 3)。

本文在 SCZS 模型也用 Pro 处理, 观察 Clo 和 Yoh 的作用, 我们曾给小鼠 sc Pro (<1 mg/kg) 能对抗 SCZS⁽⁶⁾, 在室温 24—26℃, 给小鼠 iv SCZ 150 mg/kg 后 60 min ip Pro 0.25 mg/kg, 在注射 Pro 前 5 min ip Clo 0.05 mg/kg 或 ip Yoh 0.5 mg/kg, 观察小鼠 SCZ 处理后 150 min 内的惊厥率, 结果: 对照组的惊厥率为 11/20, Clo 组为 7/20, 虽有协同 Pro 抑制 SCZS 的趋势, 但与对照组比较, 无显著性; Yoh 组的惊厥率为 17/20, 与对照组比较, 有显著拮抗心得安的抑制 SCZS 作用 ($p < 0.05$), 这与在 ECS 模型获得的结果不同。

6-OHDA 对 Clo 和 Yoh 调控 SCZS 的影响

按 Slater 氏法⁽⁷⁾将 6-OHDA 溶于含 0.1% Vit C 的 NS 中, icv 6-OHDA, 每鼠 75 μg/10 μl, 共注射 2 次, 间隔 48 h. 对照组 icv 同体积溶媒, 仿文献方法⁽⁸⁾icv, 省去乙醚麻醉,

用 10 μl 微量注射器, 针头外装硬塑料套管, 以控制深度, 注射 5 s, 留针 10 s. 实验前给 10 只小鼠 icv 蓝墨水, 然后冠状切开大脑, 注入脑室的准确率不低于 90%。首次 icv 6-OHDA 14 d 后的小鼠用于实验, 体重 21 ± 2 g, 30 只, ♀♂兼有, 室温 25—26℃。iv SCZ 150 mg/kg 后计出现惊厥和死亡的时间。结果在 6-OHDA 组分别为 61 ± 16 和 68 ± 18 min, 对照组分别为 92 ± 19 和 108 ± 17 min, 两组的惊厥和死亡出现的时间有非常明显的区别 ($p < 0.001$)。

按上述方法用 6-OHDA 预处理小鼠, ♀♂

Tab 3. Effect of sc clonidine 0.2 mg/kg (Clo), yohimbine 5 mg/kg (Yoh) and propranolol (Pro, 5* or 15**mg/kg) on electroconvulsive shock in mice. Pro was given 15 min after Clo or Yoh.

	Mice	Convulsion rate (%)	p value
A NS + NS	15	87 ± 9	
B Yoh + NS	20	40 ± 11	A:B < 0.01
C NS + Pro*	30	67 ± 9	
D Yoh + Pro*	30	30 ± 8	B:D > 0.05
E NS + Pro**	10	0	
F Yoh + Pro**	10	10 ± 10	E:F > 0.05
G NS + NS	15	87 ± 9	
H Clo + NS	10	70 ± 11	G:H > 0.05
I NS + Pro*	15	65 ± 12	
J Clo + Pro*	10	90 ± 10	I:J > 0.05
K NS + Pro**	15	7 ± 7	
L Clo + Pro**	30	53 ± 9	K:L < 0.01

Tab 4. Effect of clonidine and yohimbine on SCZS in mice pretreated with 6-hydroxydopamine. 15 mice/group. ($\bar{x} \pm SD$) * $p > 0.05$, *** $p < 0.01$

Dose (mg/kg)	sc	Latent period (min)	
		Convulsion	Death
NS		61 ± 16	68 ± 18
Clonidine	0.2	88 ± 23***	96 ± 23***
Yohimbine	1	64 ± 12*	71 ± 19*

兼有, 体重 22 ± 2 g, 45 只, 随机分三组, 每组 15 只, iv SCZ 150 mg/kg 后 30 min, 分别 sc NS, Clo 0.2 mg/kg 或 Yoh 1mg/kg, Clo 组比对照组显著延长 SCZS 潜伏期, 并延长生存时间, $p < 0.01$ (表 4). Yoh 组与对照组无明显差异(表 4)。

讨 论

α_2 肾上腺素受体激动剂 Clo 和 α_2 受体拮抗剂 Yoh 分别抑制和促进 SCZS 的作用表明: 小鼠脑内 α_2 受体在调控 SCZS 方面有重要作用. 在大鼠戊四氮惊厥模型 Clo 也抑制惊厥⁽⁹⁾. 用 6-OHDA 选择性破坏前脑背侧上行 NA 能传导束, 证明 NA 而不是多巴胺, 在抑制戊四氮惊厥方面起重要作用⁽¹⁰⁾. 给小鼠 icv 6-OHDA, 14d 后, 脑内的 NA 水平降低 78%⁽⁷⁾. 本文用 6-OHDA 处理的同样方式, 结果明显促进 SCZS, 说明 NA 在抑制 SCZS 方面有重要作用. 脑内注射 NA 能抑制多种实验性惊厥⁽¹⁾. 因此, Yoh 易化 SCZS 可能不是通过阻断突触前 α_2 受体增加 NA 释放的机制, 而 Clo 抑制这种惊厥也不是由于激动突触前 α_2 受体减少 NA 释放引起的. Clo 在较低剂量也没有易化 SCZS 的作用. 我们给小鼠 icv 6-OHDA 后 14 d, Clo 仍明显延长 SCZS 潜伏期, 结果表明 Clo 和 Yoh 抑制和易化 SCZS 可能通过中枢神经系统 NA 能突触后的 α_2 受体。

给大鼠 ip 低剂量 Clo 抑制戊四氮惊厥. 当剂量增到 1 mg/kg 时失去抑制作用, 但这种第二相反应可被 α_1 受体拮抗剂哌唑嗪取消⁽⁹⁾. 在本文采用的 Clo 和 Yoh 剂量范围内, 未见对

SCZS 有明显量效关系, 剂量增加, 作用反而趋向降低. 有理由认为, Clo 在较大剂量饱和 α_2 受体, 并与 α_1 受体非特异性结合, 这可能削弱 α_2 受体抑制 SCZS 的作用。

中枢 NA 能突触前膜和后膜都存在 α_2 肾上腺素受体⁽⁴⁾, 作用于突触前受体的药物一般不引起动作电位, 但可调节 NA 释放, 这种调节依赖神经的电刺激及刺激频率⁽¹¹⁾. 在本文电刺激诱发的惊厥模型, Clo 和 Yoh 的效应与在 SCZS 模型的效应相反. 引发惊厥的刺激方式不同和脑内 α_2 受体在突触前膜和后膜的定位区别是否可构成上述不同结果的物质基础, 换句话说, 是否存在药理学性质相同, 但功能相反的 α_2 肾上腺素受体尚待确定。

我们曾观察到 β -肾上腺素受体阻断剂 Pro 抑制 ECS 与脑内 γ -氨基丁酸 (GABA) 水平密切相关⁽⁶⁾, Clo 和 Yoh 对 SCZS 的影响也提示肾上腺素能系统在控制 SCZS 方面可能与 GABA 能系统有关. 低剂量 Clo 对脑内 GABA 含量降低而诱发的惊厥, 即 SCZS 的抑制作用, 值得临床方面研究。

致谢 本室王兰芬和郭鸣放同志协助部分工作

参 考 文 献

- 1 蔡志基. 惊厥与神经递质. 中国药理学会主编. 药理学进展, 神经药理分册. 第 1 版. 北京: 人民卫生出版社, 1980: 152-64
- 2 Oishi R, Suenaga N, Hidaka T, Fukuda T. *J Pharm Pharmacol* 1979; 31: 709
- 3 Miach PJ, Dausse JP, Meyer P. *Nature* 1978; 274: 492
- 4 U'Prichard DC, Reisine TD, Mason ST, Fibiger HC, Yamamura HI. *Brain Res* 1980; 187: 143
- 5 金园、张士善. 药学报 1980; 15: 761
- 6 岳旺、张士善. 同上 1984; 19: 16
- 7 Slater P. *Psychopharmacology* 1981; 74: 365
- 8 Haley TJ, McCormick WG. *Br J Pharmacol* 1957; 12: 12
- 9 Papanicolaou J, Summers RJ, Vajda FJE, Louis WJ. *Eur J Pharmacol* 1982; 77: 163
- 10 Mason ST, Corcoran ME. *J Pharm Pharmacol* 1979; 31: 209
- 11 Langer SZ. *Br J Pharmacol* 1977; 60: 481

EFFECTS OF CLONIDINE AND YOHIMBINE ON SEMICARBAZIDE-INDUCED CONVULSIONS AND ELECTROCONVULSIVE SHOCK

YUE Wang, ZHANG Shi-shan

(Dept Pharmacology, Hebei Medical College, Shijiazhuang 050017)

ABSTRACT Semicarbazide-induced seizures (SCZS) and death were facilitated significantly in adult mice 14 d after intraventricular injection of 6-hydroxydopamine (6-OHDA). Subcutaneous injection of α_2 -adrenoceptor agonist clonidine (0.1-0.5 mg/kg) reduced SCZS, while α_2 -antagonist yohimbine (0.5-5 mg/kg) exacerbated SCZS and antagonized the anticonvulsant effects of propranolol. The anticonvulsant activity of clonidine was not abolished following pretreatment with 6-OHDA. These results suggest that the modulation of SCZS by

clonidine and yohimbine may be mediated via postsynaptic α_2 -receptors on central noradrenergic nerve endings.

In electroconvulsive shock (ECS), yohimbine exerted anticonvulsant effects, but clonidine did not. In contrast, the anticonvulsant effects of propranolol in ECS were antagonized by clonidine in mice.

KEY WORDS clonidine; yohimbine; propranolol; α_2 -adrenoceptors; 6-hydroxydopamine; semicarbazide; convulsions