

哌仑西平的中枢抑制作用

卞春甫、邢淑华、邵翎宁、秦伟 (徐州医学院神经药理研究室, 徐州 221000)

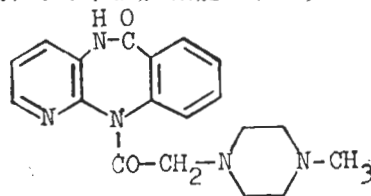
提要 哌仑西平(PZ)使小鼠自发活动减少和兔脑电转为高幅慢波, 安静。大剂量使翻正反射消失, 拟胆碱药可拮抗之, 表明 PZ 有中枢抑制作用。可能与阻滞 M_1 胆碱受体有关。给兔 icv PZ 0.5-1 mg/kg, 兴奋呼吸, 减慢心率, 4 mg/kg 则抑制呼吸, 心率变化不明显。PZ 10 mg/kg iv, 增加心率, 对呼吸无影响。提示 PZ 的呼吸作用和减慢心率是作用于中枢所致。

关键词 哌仑西平; 匹鲁卡品; 毒扁豆碱; 脑电描记术; 运动活动; 呼吸; 心率

哌仑西平(pirenzepine, PZ)为新型选择性 M_1 胆碱受体阻滞剂。根据放射受体结合实验,

1986年2月7日收稿 1987年4月1日修回
本文曾在第二届全国神经药理学术会议上宣读(1985年11月, 南宁)

它对脑、神经节亲和力高, 而对心脏和平滑肌(回肠和胃壁)亲和力低⁽¹⁾。本品有很强的外周抗胆碱作用, 尤其是抑制胃粘膜腺体的分泌, 用于溃疡病的治疗⁽²⁾。它的中枢作用的研究则很少⁽³⁾。为此我们分别采用从侧脑室和静脉给药, 观察其对兔 EEG、行为、呼吸和心率的影响。并探讨与中枢胆碱能系统的关系。



Pirenzepine

方 法

用 GJI 光电计数仪记录小鼠自发活动。室温 26—30℃。小鼠重 $20.3 \pm \text{SD } 1.4 \text{ g}$ ，每组 20 只，每次 2 只给药后放入活动箱，立即测定遮断光线次数作为活动数，连续观察 60 min，每 10 min 记录一次。ip 生理盐水为对照组，用活动指数(给药组活动数/对照组活动数)表示药物的作用。小于 1 者为抑制，大于 1 者为兴奋，给药途径均为 ip 10 ml/kg。

兔体重 $2.1 \pm 0.3 \text{ kg}$ ，按常规方法在额、顶、枕三个部位埋藏不锈钢丝电极⁽⁴⁾，用 RM-86 型多导生理记录仪记录大脑皮层自发电活动。同时观察行为变化(有无抽搐、翻正反射消失等)。记录 II 导程心电图，并计心率。以胸带式换能器连接多导生理记录仪，记录呼吸。

结 果

对小鼠自发活动的影响 小鼠分别 ip PZ 1, 2.5, 5 mg/kg 后，活动逐渐减少，40-60 min 时最明显。50-60 min 时的活动指数分别为 0.65 ± 0.46 , 0.19 ± 0.19 , 0.16 ± 0.14 。剂量效应关系呈负相关($r = -0.818$, $p < 0.01$)。如先 ip 毒扁豆碱 0.5 mg/kg, 10 min 后，再给 PZ 2.5 mg/kg，开始小鼠活动减少，以后则逐渐增多，40-50 min 时活动指数为 0.42 ± 0.02 (表 1)。50-60 min 时为 0.47 ± 0.26 。与单用 PZ 2.5 mg/kg 相同时间活动数相比， $p < 0.05$ 。表明 PZ 可使小鼠活动减少，毒扁豆碱可对抗之。

对兔皮层自发电活动及行为的影响 清醒

兔皮层自发电活动为低幅快波(β 波)，间有 α 波。给兔 icv PZ 0.25, 0.5, 1, 2 mg/kg 后，转变为不规则高幅慢波(图 1)，剂量大时更明显，未见痫样放电。仅 2 mg/kg 剂量组有 1 兔于 55 min 时出现偶发单棘波，兔安静。2 mg/kg 以上剂量组兔翻正反射消失，个别偶有挣扎，轻度抽搐。icv 生理盐水 0.1 ml 组脑电和行为无明显变化。PZ 10 mg/kg iv, EEG 略显高幅慢波，20 mg/kg 则出现明显高幅慢波。匹鲁卡品 2.5 mg/kg icv，兔 EEG 为低幅快波，全部出现单棘波，4/6 兔发生痫样放电，半数兔出现轻度抽搐，PZ 0.5 mg/kg 与匹鲁卡品合用，4/6 兔的 EEG 表现为低幅快波，2/6 为高幅慢波，全部出现单棘波，2/6 兔爆发痫样放电。PZ 2 mg/kg 与匹鲁卡品合用，EEG 全部为高幅慢波，6/7 兔出现单棘波，3/7 爆发痫样放电。结果提示 PZ 有中枢抑制作用，并与匹鲁卡品相互拮抗，但 PZ 不能完全拮抗匹鲁卡品所致之痫样放电。

对呼吸的影响 兔 icv PZ 0.25 mg/kg 后呼吸变化不明显。0.5, 1 mg/kg 则出现呼吸

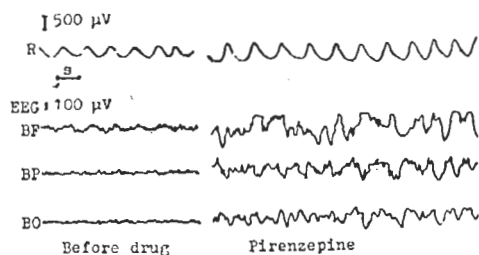


Fig 1. Effects of icv pirenzepine 1 mg/kg on EEG and respiration (R) in rabbits. BF: bilateral frontal; BP: bilateral parietal; BO: bilateral occipital

Tab 1. Effects of ip pirenzepine (PZ) on spontaneous motor activity of mice ($n = 20$). * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$ PZ + Phy vs PZ 2.5 mg/kg; PZ vs NS. Phy = Physostigmine; NS = Normal saline.

PZ mg/kg	Phy mg/kg	Motor activity after medication ($\bar{x} \pm \text{SD}$)					
		0-10 min	10-20 min	20-30 min	30-40 min	40-50 min	50-60 min
NS		799 ± 247	466 ± 216	374 ± 171	279 ± 137	305 ± 182	230 ± 133
1.0		577 ± 226*	297 ± 170*	184 ± 108**	177 ± 92**	135 ± 65**	150 ± 105*
2.5		536 ± 79*	248 ± 86***	151 ± 108***	54 ± 39***	52 ± 66***	45 ± 43***
5.0		663 ± 104*	248 ± 99**	150 ± 61***	117 ± 72***	78 ± 62***	38 ± 33***
2.5	0.5	23 ± 14***	24 ± 15***	38 ± 39**	48 ± 37*	129 ± 60**	109 ± 60**

Tab 2. Effects of icv pirenzepine (PZ) and pilocarpine (Pil, mg/kg) on respiration rate and heart rate in rabbits (n=6). $\bar{x} \pm SD$. * $p > 0.05$; ** $p < 0.05$; *** $p < 0.01$

PZ	Pil	0 min	5	10	20	30	60 min
Respiration rate per minute							
0.25		66 ± 14	53 ± 13*	60 ± 14*	61 ± 13*	67 ± 14*	91 ± 45*
0.5		59 ± 17	58 ± 24*	73 ± 27*	87 ± 54*	107 ± 53**	108 ± 46**
1.0		55 ± 10	63 ± 19*	66 ± 12**	86 ± 27**	103 ± 25***	121 ± 35***
2.0		57 ± 10	60 ± 14*	66 ± 14*	84 ± 36*	81 ± 54*	97 ± 53*
4.0		87 ± 28	62 ± 17***	64 ± 14**	65 ± 13**	68 ± 14*	87 ± 37*
10.0(iv)		50 ± 7	54 ± 8*	52 ± 9*	50 ± 10*	51 ± 6*	50 ± 7*
	2.5	81 ± 27	91 ± 29*	110 ± 31***	96 ± 23**	101 ± 40**	116 ± 43***
0.5	2.5	71 ± 24	91 ± 64*	85 ± 37*	75 ± 35*	68 ± 25*	65 ± 23*
2.0	2.5	87 ± 25	88 ± 11*	98 ± 21*	92 ± 28*	84 ± 30*	78 ± 35*
Heart rate (beat/min)							
0.25		262 ± 39	235 ± 58*	212 ± 58***	183 ± 79***	180 ± 79***	176 ± 84***
0.5		272 ± 23	238 ± 35*	207 ± 64**	187 ± 50***	176 ± 53***	162 ± 51***
1.0		260 ± 24	207 ± 37**	188 ± 58**	173 ± 58***	175 ± 70***	122 ± 70***
2.0		258 ± 22	275 ± 31*	278 ± 31*	271 ± 33*	267 ± 41*	238 ± 25*
4.0		241 ± 36	240 ± 34*	241 ± 36*	249 ± 34*	251 ± 33*	245 ± 32*
10.0(iv)		264 ± 24	304 ± 19**	304 ± 19**	306 ± 26**	302 ± 21**	314 ± 30**
	2.5	274 ± 27	238 ± 26**	242 ± 28**	234 ± 57*	252 ± 39*	262 ± 44*
0.5	2.5	250 ± 30	206 ± 53*	220 ± 45*	235 ± 35*	243 ± 26*	248 ± 25*
2.0	2.5	263 ± 19	261 ± 17*	258 ± 30*	262 ± 23*	263 ± 21*	262 ± 23*

兴奋, 10 min时开始加快, 60 min时最明显, 分别增加 78, 120% ($p < 0.05, 0.01$)。剂量增加至 2 mg/kg, 呼吸兴奋作用减弱, 呼吸频率虽然增加, 但不显著。PZ 4 mg/kg 则导致呼吸抑制(表 2)。icv 生理盐水 0.1 ml, 兔呼吸无明显变化。PZ 10 mg/kg iv, 呼吸变化也不明显, 匹鲁卡品 2.5 mg/kg icv, 呼吸由 81 ± 27 次/min 增加至 116 ± 43 次/min ($p < 0.01$)。如 icv PZ 0.5, 2 mg/kg, 与匹鲁卡品合用, 呼吸频率变化不明显, 提示两药相互拮抗。

对心率的影响 PZ 0.25, 0.5, 1 mg/kg, icv 均引起心率减慢, 药后 5 min 出现作用, 60 min 时最明显, 分别减少 34, 40 和 34%。剂量增至 2 mg/kg, 则心率略快 ($p > 0.05$)。icv 生理盐水, 心率无明显变化。PZ 10 mg/kg, iv 后 5 min 时心率加快, 至 60 min 时最明显(表 2)。匹鲁卡品 2.5 mg/kg icv, 药后 1 min 时心率开始减慢, 持续 20—30 min, 以后逐渐恢复正常。将 PZ 0.5 mg/kg 与之合用, 心率略

慢 ($p > 0.05$), PZ 2 mg/kg 与之合用, 则心率无明显变化, 提示 PZ 与 M 受体激动剂合用, 在中枢调节心脏活动上也存在相互拮抗。

讨 论

本文结果表明 PZ 具有中枢抑制作用, 与文献(5)报道 icv PZ 损害学习记忆机能的结果相似, 但也有报道该药无明显中枢抑制作用者⁽³⁾。此可能与给药途径和观察指标不同有关。PZ 引起 EEG 变化, icv 与 iv 所需剂量相差近百倍, 提示 PZ 不太容易透过血脑屏障。icv 匹鲁卡品后, EEG 为低幅快波, 与 PZ 合用, 可拮抗小量 PZ 所致 EEG 变化, 大剂量 PZ (2 mg/kg) 又可拮抗匹鲁卡品所致之 EEG 变化, 但不能拮抗后者引起的痫样放电。另外毒扁豆碱也可对抗 PZ 所致之小鼠活动减少, 这均提示 PZ 的中枢抑制作用与抗胆碱作用有关。近来指出中枢存在兴奋性 M₁ 受体和抑制性 M₂ 受体, M₁ 受体分布于大脑皮层, 海马、纹状体等

处,对PZ亲和力高,匹鲁卡品可激动之。因此可以认为PZ中枢抑制作用,与其阻断M₁受体有关,此与东莨菪碱相似而与阿托品不同^(6,7)。

兔icv PZ小剂量(0.5, 1 mg/kg)引起呼吸兴奋,大剂量(4 mg/kg)则出现抑制,这可能与小剂量时引起ACh释放增加,而大剂量时则阻断突触后兴奋性M₁受体有关。兔icv匹鲁卡品呼吸兴奋,由于其激动呼吸中枢M₁受体⁽⁸⁾。匹鲁卡品与PZ 0.5与2 mg/kg合用,对呼吸作用均出现拮抗,而单用该量两药时,则表现兴奋,此种结果颇令人费解,推测可能与匹鲁卡品激动突触前M受体,拮抗PZ促进ACh释放,而PZ阻断突触后M₁受体,拮抗了匹鲁卡品的作用。icv PZ引起心率减慢,iv则见心率加快,可见前者为中枢作用,后者系阻断心脏M受体所致。

致谢 叶妙、许作强同志参加部分工作。

参 考 文 献

1 Hammer R, Berrie CP, Birdsall NJM, Burgen

ASV, Hulme EC. Pirenzepine distinguishes between different subclasses of muscarinic receptors. *Nature* 1980; 283 : 90

2 Hirschowitz BI, Fong J, Molina E. Effects of pirenzepine and atropine on vagal and cholinergic gastric secretion and gastrin release and on heart rate in the dog. *J Pharmacol Exp Ther* 1983; 225 : 263

3 RogóZ Z, Skuza G, Sowinska H. Central action of pirenzepine. *Pol J Pharmacol Pharm* 1981; 33 : 615

4 卞春甫、段世明. 东莨菪碱中枢抑制作用与其抗肾上腺素能作用的关系. *中国药理学报* 1981; 2 : 78

5 Caulfield MP, Higgins GA, Straughan DW. Central administration of the muscarinic receptor subtype-selective antagonist pirenzepine selectively impairs passive avoidance learning in the mouse. *J Pharm Pharmacol* 1983; 35 : 131

6 卞春甫、叶妙、邢淑华、滕仰东、许鹏程. 阿托品中枢兴奋效应与胆碱能系统的关系. *中国药理学报* 1985; 6 : 149

7 卞春甫、王建华. 东莨菪碱及其类似物的中枢作用的研究进展. *生理科学进展* 1981; 12 : 139

8 Gonsalves SF, Borison HL. Atropine-resistant central respiratory stimulation by bethanechol in cats. *J Pharmacol Exp Ther* 1980; 214 : 297

Acta Pharmacologica Sinica 1987 Sep; 8 (5) : 396-399

Central inhibitory effects of pirenzepine

BIAN Chun-Fu, XING Shu-Hua, SHAO Ling-Ning, QIN Wei

(Department of Neuropharmacology, Xuzhou Medical College, Xuzhou 221000)

ABSTRACT The new selective M₁ receptor blocking agent pirenzepine (PZ, 1, 2.5 and 5 mg/kg, ip) decreased spontaneous motor activity of mice. This effect was antagonized by physostigmine (0.5 mg/kg, ip). In rabbits PZ (0.25, 0.5, 1 and 2 mg/kg, icv) changed EEG from low voltage rapid wave to high voltage slow wave. Larger doses made this effect more prominent and caused loss of righting reflex. The inhibitory effect of PZ on CNS could be antagonized by pilocarpine (2.5 mg/kg, icv).

PZ (0.25-1 mg/kg, icv) caused increase in respiratory frequency and decrease of heart rate. Similar effects could also be

induced by pilocarpine (2.5 mg/kg, icv). Nevertheless, PZ in combination with pilocarpine had no such effects, showing that there existed an antagonism between the two drugs taking place in CNS. On the contrary, 4 mg/kg PZ, (icv) inhibited respiration. Our results suggest that the central inhibitory action of PZ is anticholinergic in blocking M₁ receptor and its effects on respiration and heart rate might be related to central cholinergic mechanism in some way.

KEY WORDS pirenzepine; pilocarpine; physostigmine; electroencephalography; motor activity; respiration; heart rate