

脑内 α 肾上腺素能受体与吗啡中枢效应的关系

傅绍萱 张士善 金 园 李毓山 (河北医学院药理教研组, 石家庄)

提要 给清醒大鼠脑室内注射去甲肾上腺素或氯压定, 前者表现有抗利尿效应, 而后者则无, 但脑室内分别注射以上两药, 均能使同时皮下注射盐酸吗啡的抗利尿效应减弱。脑室内注射酚妥拉明或苯氧苯扎明均有抗利尿效应。并加强同时皮下注射盐酸吗啡的抗利尿效应。将以上3药镇痛 ED_{20} 分别注射于小鼠脑室内, 仅苯氧苯扎明显著加强同时皮下注射盐酸吗啡的抗痛效应。提示脑内 α 受体功能增强可拮抗吗啡抗利尿效应, 反之亦然。吗啡抗痛与脑内突触后膜 α 受体部位去甲肾上腺素功能减弱有密切关系。

关键词 吗啡; 抗利尿作用; 镇痛; 中枢 α 肾上腺素能受体; 去甲肾上腺素; 氯压定; 酚妥拉明; 苯氧苯扎明

脑内 α 受体激动表现镇痛, 却又能拮抗吗

啡镇痛⁽¹⁾; 二者抑制心血管功能的效应均可被 α 受体拮抗剂育亨宾对抗⁽²⁾。上述效应均原发于各自受体的激动^(2,3)。经吗啡预处理的大鼠尿中有抗利尿激素样物质, 而丙烯吗啡可对抗吗啡这种效应⁽⁴⁾; 吗啡及美沙酮对大鼠的抗利尿效应可被纳络酮对抗⁽⁵⁾; 脑内 α 受体激动可促进抗利尿激素分泌⁽⁶⁾。脑内 α 受体激动或被阻滞可分别减弱或加强吗啡镇痛⁽¹⁾, 提示吗啡镇痛似与脑内 α 受体功能状态有关, 但前人实

1979年12月31日收稿 1980年3月18日修回
本文曾在1979年9月中国药理学会学术会议(成都)上宣读

验结果或得自以难于穿透血脑屏障的 α 受体拮抗剂腹腔给药⁽⁷⁾, 或仅用一种 α 受体拮抗剂脑室给药⁽¹⁾, 因而难以肯定脑内 α 受体被阻滞与吗啡镇痛的关系。本文以脑室内注射2种以上 α 受体激动剂或拮抗剂, 试图确定脑内 α 受体与吗啡抗利尿和镇痛效应的关系。

方法及结果

一、脑室内注射 α 受体激动剂对吗啡抗利尿效应的影响

用体重200—250 g大鼠, 雄雌兼有。实验前在室温(19—20℃), 饮食相同条件下饲养观察1周, 然后禁食16小时, 但自由饮水。实验时将大鼠随机分组, 挤压下腹部以排空膀胱。然后按体重5%, 以自来水灌胃。依Noble等氏法⁽⁸⁾, 给各组大鼠脑室内分别注射去甲肾上腺素或氯压定(clonidine), 以生理盐水稀释, 容积为20 μ l, 同时皮下注射盐酸吗啡1 ml/kg; 将各鼠单独置于代谢笼中, 收集给药后90 min内尿量, 观察脑室内注射以上2药对盐酸吗啡抗利尿效应有何影响。

自表1可见, 脑室内注射去甲肾上腺素

表1 大鼠脑室内注射 α -受体激动剂对吗啡抗利尿效应的影响

组别	给药途径		鼠数	给药后90min 内尿量 $\bar{x} \pm SE$	P值
	脑室内	皮下			
1	S	S	18	5.0 \pm 0.5	
2	NE	S	15	3.8 \pm 0.3	<0.05 ^a
3	S	M	7	1.1 \pm 0.7	<0.001 ^a
4	NE	M	15	2.5 \pm 0.3	<0.05 ^b
5	S	S	15	5.1 \pm 0.5	
6	Cl	S	15	4.8 \pm 0.6	
7	S	M	15	0.6 \pm 0.2	<0.001 ^c
8	Cl	M	15	2.4 \pm 0.5	<0.01 ^d

S: 生理盐水 icv 20 μ l; sc 1 ml/kg
 NE: 去甲肾上腺素双酒石酸盐 icv 20 μ g/20 μ l,
 M: 盐酸吗啡 sc 4 mg/kg
 Cl: 盐酸氯压定 icv 4 μ g/20 μ l
 a: 与第1组比较; b: 与第3组比较;
 c: 与第5组比较; d: 与第7组比较。

20 μ g 组有明显抗利尿效应($P < 0.05$); 皮下注射盐酸吗啡4 mg/kg组抗利尿效应更显著($P < 0.001$); 而脑室内注射去甲肾上腺素20 μ g和同时皮下注射盐酸吗啡4 mg/kg组, 则抗利尿效应较单用吗啡组显著减弱($P < 0.05$); 脑室内注射 α 受体激动剂氯压定4 μ g组虽无抗利尿效应, 但也能显著减弱同时皮下注射盐酸吗啡4 mg/kg的抗利尿效应。

二、脑室内注射 α 受体拮抗剂对吗啡抗利尿效应的影响

结果见表2。脑室内注射酚妥拉明(phentolamine)50 μ g有明显抗利尿效应($P < 0.001$); 而脑室内注射酚妥拉明50 μ g和同时皮下注射盐酸吗啡2 mg/kg组的抗利尿效应, 较单用吗啡组显著加强($P < 0.001$); 脑室内注射苯氧苯扎明(phenoxybenzamine)40 μ g组及皮下注射盐酸吗啡2 mg/kg组均有明显抗利尿效应(P 值分别为 < 0.05 及 < 0.001); 而脑室内注射苯氧苯扎明40 μ g和同时皮下注射盐酸吗啡2 mg/kg组平均尿量与单用吗啡组相比, 差别不显著; 但与单用苯氧苯扎明组相比, 则差别显著($P < 0.05$)。

表2 大鼠脑室内注射 α 受体拮抗剂对吗啡抗利尿效应的影响

组别	给药途径		鼠数	给药后90min 内尿量 (ml) $\bar{x} \pm SE$	P值
	脑室内	皮下			
1	S	S	15	5.5 \pm 0.4	
2	Pt	S	14	2.1 \pm 0.2	<0.05 ^a
3	S	M	15	4.2 \pm 0.4	<0.001 ^a
4	Pt	M	10	0.7 \pm 0.1	<0.001 ^b
5	S	S	11	6.0 \pm 0.5	
6	Pb	S	14	4.5 \pm 0.5	<0.001 ^c
7	S	M	12	3.9 \pm 0.7	<0.05 ^c
8	Pb	M	14	3.3 \pm 0.3	<0.05 ^e

注: Pt: 酚妥拉明 50 μ g/20 μ l, icv
 Pb: 苯氧苯扎明 40 μ g/20 μ l, icv
 e: 与第6组比较。其他说明同表1

三、脑室内分别注射3种 α 受体拮抗剂对吗啡镇痛作用的影响

用体重18—22 g小鼠, 雄雌兼有。以热板法挑选“痛反应时”

(自接触热板至舐后掌)在10—30 s者,随机分组,每组10只。按Haley等氏法⁽⁹⁾,给小鼠脑室内注射生理盐水10 μ l;同时皮下注射不同剂量盐酸吗啡(容积为0.1 ml/10g)0.5 h后,以同法测定各组小鼠“痛反应时”延长至60 s的%,求得盐酸吗啡镇痛ED₅₀;然后给另3批挑选合格小鼠脑室内分别注射不同剂量苯氧苯扎明或酚妥拉明或育亨宾,容积均为10 μ l,同时皮下注射生理盐水0.1 ml/10 g;30 min后,分别以同法求得以上3药脑室内注射镇痛ED₅₀;将以上3种 α 受体拮抗剂镇痛ED₂₀分别注入其余3批小鼠脑室,同时皮下注射不同剂量盐酸吗啡,30 min后,以同法求得各组镇痛ED₅₀,与脑室内注射生理盐水和同时皮下注射盐酸吗啡镇痛ED₅₀进行比较。

表3 脑室内注射 α 受体拮抗剂的镇痛作用(小鼠热板法)

α -受体拮抗剂	镇痛ED ₅₀ (μ g) ±平均可信限(P=0.95)
苯氧苯扎明	38±17
酚妥拉明	2.0±1.8
育亨宾	46±14

表4 脑室内注射 α 受体拮抗剂对皮下注射盐酸吗啡镇痛作用的影响(小鼠热板法)

脑室内给药	吗啡镇痛ED ₅₀ (mg/kg) ±平均可信限(P=0.95)	效力 比值
生理盐水20 μ l	8.4±2.1	1.0
苯氧苯扎明25 μ g, ED ₂₀	1.6±0.1**	5.2
酚妥拉明1 μ g, ED ₂₀	6.2±2.2*	1.4
育亨宾32 μ g, ED ₂₀	6.4±2.7*	1.3

* P>0.05, ** P<0.01

由表3可见,脑室内注射3种 α 受体的拮抗剂均有不同程度镇痛效应;表4则表明脑室内分别注射3种 α 受体拮抗剂镇痛ED₂₀和同时皮下注射盐酸吗啡,苯氧苯扎明使后者镇痛ED₅₀剂量明显降低(P<0.01),而育亨宾及酚妥拉明对吗啡镇痛ED₅₀剂量影响不明显(P>0.05)。

讨 论

脑室内注射去甲肾上腺素有抗利尿效应⁽⁶⁾,我们第1部分实验结果与此相符,但还进一步证明脑内 α 受体激动可减弱吗啡抗利尿效应,而脑内 α 受体被阻滞亦有抗利尿效应,但却可加强吗啡抗利尿效应。可见吗啡在镇痛、抑制心血管功能及促进抗利尿激素分泌方面,都表现与脑内 α 受体功能状态有关的共同规律。

脑室内注射去甲肾上腺素或氟压定可减弱、而注射酚妥拉明可加强吗啡镇痛⁽¹⁾,我们第3部分实验分别脑室内注射酚妥拉明、苯氧苯扎明、育亨宾3种 α 受体拮抗剂,进一步证明阻滞脑内 α 受体,确可加强吗啡镇痛。以上事实提示:脑室内去甲肾上腺素以及可能存在于室周组织中的 α 受体在痛觉兴奋传递中起促进作用;而脑内 α 受体功能减弱确与吗啡镇痛有密切关系。

外周交感神经系统 α 受体对激动剂及拮抗剂敏感性不同而被区分为突触后膜 α 受体(α_1)及突触前膜 α 受体(α_2),后者功能在于实现递质释放的负反馈性调节⁽¹⁰⁾。近来已提出大鼠脑膜存在两类 α 受体的直接生化证据,育亨宾、氟压定、哌扑罗生(piperoxan),主要作用于 α_2 受体部位,哌啶嗪(prazosin),主要作用于 α_1 受体部分⁽¹¹⁾。在外周交感神经系统中,苯氧苯扎明与哌啶嗪同属 α_1 受体拮抗剂,育亨宾则选择性拮抗 α_2 受体,酚妥拉明与之类似,但尚有争议⁽¹²⁾。我们第三部分实验结果表明苯氧苯扎明加强吗啡镇痛远比育亨宾及酚妥拉明为强,提示脑内去甲肾上腺素功能在突触后膜 α 受体部位的减弱更有利于吗啡发挥镇痛效应。

吗啡镇痛等多种中枢效应虽均原发于脑内阿片受体的激动,但又都与脑内 α 受体功能状态密切相关,提示吗啡与阿片受体结合后,通过某种间接方式对痛觉传递有关的中枢递质(可能包括去甲肾上腺素)进行调控而发挥抗痛

等中枢效应。以上设想, 是否符合实际, 有待进一步探讨。

致谢 张兰群同志协助技术工作。

参 考 文 献

- 1 Sewell RDE, Spencer PSJ. The role of biogenic agents in the actions of centrally acting analgesics. In: Ellis P, West GR, eds. *Progress in medicinal chemistry*, vol 14. Amsterdam: North Holland, 1977: 249—283
- 2 Gomes C, Svensson TH, Trolin G. *J Neural Transm* 1976; 39 (1—2): 33
- 3 Sewell RDE, Spencer PSJ. *Br J Pharmacol* 1975 Jun; 54 (2): 256 P
- 4 Giarman NJ, Mattiote LR, Stephenson WF.

- Science* 1953 Feb 27; 117 (3035): 225
- 5 Huidobro F. *Br J Pharmacol* 1978 Oct; 64 (2): 167
- 6 Bhargava KP, Kulshrestha VK, Srivastava YP. *Br J Pharmacol* 1972 Apr; 44 (4): 617
- 7 Cicero TJ, Meyer ER, Smithloff BR. *J Pharmacol Exp Ther* 1974 Apr; 189 (1): 72
- 8 Noble EP, Wurtman RJ, Axelrod J. *Life Sci* 1967 Feb 1; 6 (3): 281
- 9 Haley TJ, McCormick WG. *Br J Pharmacol* 1957 Mar; 12 (1): 12
- 10 Langer SZ. *Biochem Pharmacol* 1974 Jul; 23 (13): 1793
- 11 Miach PJ, Dausse JP, Meyer P. *Nature* 1978 Aug 3; 274 (5670): 492
- 12 Doxey JC, Smith CFC, Walker JM. *Br J Pharmacol* 1977 May; 60 (1): 91

Acta Pharmacologica Sinica 1980 Dec, 1 (2): 81—84

RELATIONSHIP BETWEEN THE CENTRAL α -ADRENOCEPTORS AND CENTRAL EFFECTS OF MORPHINE

FU Shao-xuan, ZHANG Shi-shan, JIN Yuan, LI Yun-shan

(Department of Pharmacology, Hebei Medical College, Shijiazhuang)

ABSTRACT In conscious rats, noradrenaline given intracerebroventricularly (icv) exhibited marked antidiuretic effect and antagonized the antidiuretic effect of morphine administered subcutaneously (sc). Although icv clonidine had no apparent effect on the urine volume, it antagonized the antidiuretic effect of morphine. Both phentolamine and phenoxybenzamine given icv showed antidiuretic effect and enhanced the morphine-induced antidiuretic action. Phenoxybenzamine, yohimbine or phentolamine given by icv route showed antinociceptive effect in mice using the hot-plate method. The sc ED₅₀ for morphine

analgesia was significantly reduced when icv ED₂₀ analgesic doses of phenoxybenzamine.

These results suggested that the functional state of central α -adrenoceptors could modify the central effects of morphine, and that the morphine analgesia was more closely related with the attenuation of central adrenoceptor activity in the post-synaptic α -adrenoceptive sites.

KEY WORDS morphine; antidiuresis; analgesia; central α -adrenoceptor; noradrenaline; clonidine; phentolamine; phenoxybenzamine