

去甲肾上腺素能神经原在吗啡镇痛中的作用

邹冈 胡国渊 赵丹丹 季新泉 易庆成 (中国科学院上海药物研究所, 上海)

提要 本文从行为和荧光组织化学角度研究吗啡镇痛中去甲肾上腺素能神经原的功能。用光热辐射-甩尾试验测定大鼠的痛阈。预先用 α -甲基多巴以后, 利血平不再表现对抗吗啡镇痛的作用。T2水平损毁DLF可以阻滞这种在 α -甲基多巴和利血平交互作用下的吗啡镇痛; 对照组在同一水平损毁DC则不影响这种情况下的吗啡镇痛。荧光组织化学观察证明注射 α -甲基多巴后大鼠脑干去甲肾上腺素能神经原系统的荧光不受利血平影响。实验结果提示: 通过DLF下行的去甲肾上腺素能纤维在吗啡镇痛中占有重要地位。

关键词 吗啡镇痛; 利血平; α -甲基多巴; 损毁背外侧索; 荧光组织化学

Schneider⁽¹⁾发现利血平可以对抗吗啡镇痛, 说明单胺类递质与吗啡镇痛密切相关, 但究竟是哪一种单胺迄今未阐明, 多数倾向于5-羟色胺^(2,3)。我们曾经报道⁽⁴⁾小鼠预先用 α -甲基多巴, 利血平不再对抗吗啡镇痛。由于 α -甲基多巴进入体内后转化为去甲肾上腺素能神经的伪递质 α -甲基去甲肾上腺素, 后者取代了去甲肾上腺素并不易被利血平排空, 因此早在1963年我们即提出去甲肾上腺素能神经原在吗啡镇痛中占重要地位。

近年来许多工作说明下行抑制在吗啡镇痛中的作用。沈铿等⁽⁵⁾和胡三觉等⁽⁶⁾证明切割脊髓双侧背外侧索(DLF)可以取消吗啡类镇痛药及针刺的镇痛作用; 下行抑制现象也被国外许多实验室所证实^(7,8)。本文主要研究在 α -甲基多巴和利血平交互作用下的吗啡镇痛是否也通过DLF, 并试图寻找支持去甲肾上腺素能神经原在吗啡镇痛中起重要作用的组织化学证据。

方 法

一、 α -甲基多巴和利血平交互作用下的吗啡镇痛 本实验给药方式基本同前⁽⁴⁾。正常大鼠, 体重200—300g, 性别不拘, 置于有机

玻璃固定器中, 安静15min后用光热辐射—甩尾试验测痛, 每隔10min1次, 共3次, 取其平均值作为基础痛阈。实验中控制光热辐射强度使基础痛阈保持在3—5s之间。测痛结束后吗啡组皮下注射吗啡10mg/kg; 利血平+吗啡组腹腔注射利血平3mg/kg, 3h后再皮下注射吗啡10mg/kg; α -甲基多巴+利血平+吗啡组先腹腔注射 α -甲基多巴200mg/kg, 24h后腹腔注射利血平3mg/kg, 注射利血平以后3h再皮下注射吗啡10mg/kg。注毕将大鼠置于有机玻璃固定器内, 各组均在注射吗啡后30, 40, 50, 60min用同样方法测痛。

二、脊髓损毁手术及其对 α -甲基多巴和利血平交互作用下吗啡镇痛的影响 大鼠腹腔注射戊巴比妥钠麻醉(30mg/kg), 在无菌条件下, 项背部正中切口长约3cm, 钳除棘突及椎板, 正中切开硬膜, 用尖钢镊夹毁双侧DLF, 对照组在同一水平夹毁背索(DC), 逐层缝合, 术后不用药。1周后剔除部分瘫痪的大鼠, 按第1部分中 α -甲基多巴+利血平+吗啡组的方法继续进行实验。实验结束立即处死大鼠, 取出损毁部分脊髓, 10%福尔马林固定, 石蜡包埋切片, 组织学检查损毁结果。

二、荧光组织化学观察 大鼠分成4组: 对照组、 α -甲基多巴组、利血平组以及 α -甲基多巴+利血平组。每组8鼠。对照组不作任何处理; α -甲基多巴组腹腔注射 α -甲基多巴200mg/kg; 利血平组腹腔注射利血平3mg/kg; α -甲基多巴+利血平组先腹腔注射 α -甲基多巴200mg/kg, 24h后同一途径再注射利血平3mg/kg。24h后各组大鼠断头取脑, 在冰台上迅速分出脑干。组织块经液N₂冷冻的异戊

烷骤冷 20 s 后浸于液 N_2 内, 转入干燥装置低温真空干燥 24 h。采用甲醛蒸气缩合法产生单胺类递质的荧光衍生物, 真空透蜡, Leitz Ortholux II 型荧光显微镜观察并照相。具体操作见前文⁽⁹⁾。

结 果

一、 α -甲基多巴取消利血平对吗啡镇痛的对抗作用 结果见图 1。利血平+吗啡组的痛阈在注射吗啡后 30, 40, 50 min 略微增加, 而 α -甲基多巴+利血平+吗啡组的痛阈在相应时刻增加 1 倍以上, 此两组差别显著。实验结果说明利血平有对抗吗啡镇痛的作用, 预先给予 α -甲基多巴可以取消利血平对吗啡镇痛的对抗作用。

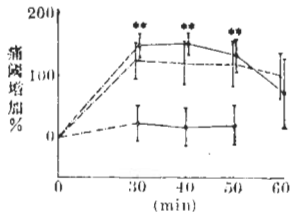


图 1 α -甲基多巴取消利血平对吗啡镇痛的对抗作用 ** $P < 0.01$

上线: α -甲基多巴+利血平+吗啡
 中线: 吗啡
 下线: 利血平+吗啡

二、损毁双侧 DLF 或 DC 对 α -甲基多巴和利血平交互作用下吗啡镇痛的影响 实验结果见图 2。损毁 DLF 组在 α -甲基多巴和利血平交互作用下注射吗啡后 30, 40, 50, 60 min 痛

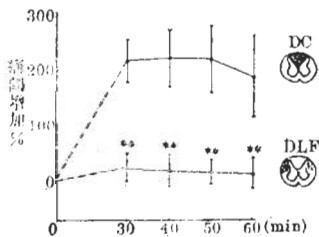
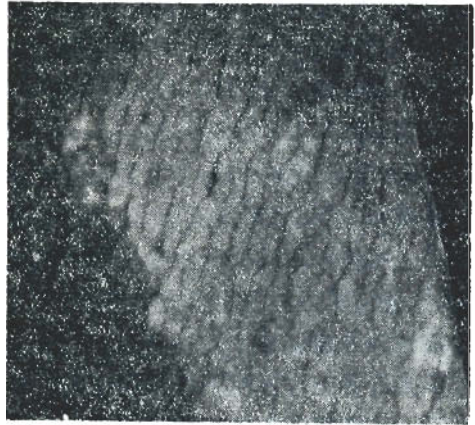


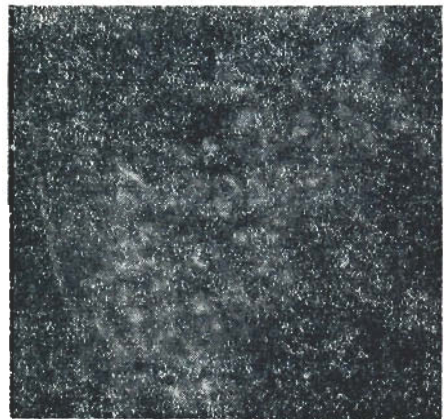
图 2 脊髓损毁对 α -甲基多巴和利血平交互作用下吗啡镇痛的影响: ○ 损毁 DLF; ● 损毁 DC. ** $P < 0.01$

阈几无变化; 而损毁 DC 对照组在相应时刻痛阈增加 2 倍以上 ($P < 0.01$)。以上结果说明 α -甲基多巴和利血平交互作用下的吗啡镇痛, 在损毁 DLF 后即行消失, 而在损毁 DC 的对照组则不受影响。

三、荧光组织化学观察结果 对照组(正常大鼠)脑干去甲肾上腺素能神经原胞体(特别是核周体)、轴索和末梢等均呈现明亮的绿色荧光, 曲张体清晰。利血平注射后 24 h, 去甲肾上腺素荧光几乎完全消失, 只是胞体部位仍留下土黄色的轮廓。 α -甲基多巴组及 α -甲基多巴+利血平组大鼠脑干去甲肾上腺素能神经原系统出现十分明亮的蓝绿色荧光, 就肉眼判断, 其强度似乎超过对照组正常大鼠。由此表明: 注射 α -甲基多巴后脑干去甲肾上腺素能神经原系统的荧光不受利血平影响。



① 对照组



② 利血平组

③ α -甲基多巴组④ α -甲基多巴 + 利血平组

图 3 4组大鼠蓝斑核去甲肾上腺素能神经原的荧光组织化学比较

注意利血平组蓝斑核去甲肾上腺素能神经原荧光暗淡,其余3组均呈现明亮的荧光。

讨 论

本文结果再次证明:大鼠预先注射 α -甲基多巴以后,利血平不再表现对抗吗啡镇痛的作用,而这种情况下的吗啡镇痛也可以被DLF的损毁所阻滞。由于注射 α -甲基多巴以后形成的伪递质 α -甲基去甲肾上腺素取代了去甲肾上腺素能神经中的去甲肾上腺素,并且利血平不能排空它⁽¹⁰⁾,本文的组织化学结果也证实了这一点;而5-羟色胺仍然被排空⁽¹¹⁾。在这种条件下吗啡仍充分表现出镇痛效应,因此可以得出结论:5-羟色胺并非实现吗啡镇痛所必需的递质,而且通过DLF的下行抑制纤维也不主要是5-羟色胺能的。

近年来去甲肾上腺素在吗啡镇痛中的重要

性逐渐为人们所认识。例如Shiomi等⁽¹²⁾发现吗啡可以增加脊髓中去甲肾上腺素代谢产物去甲-3-O-甲基肾上腺素(normetanephrine)的含量,提示下行去甲肾上腺素能系统被吗啡所激活,而这种增加主要在脊髓的背侧部。某些过去倾向于5-羟色胺的学者也逐渐修正了自己的看法,认为去甲肾上腺素也参与了吗啡镇痛⁽¹³⁾。由于DLF中存在着去甲肾上腺素能下行纤维,吗啡镇痛时脊髓背侧部去甲肾上腺素代谢产物含量增加,切断这一下行途径吗啡镇痛即消失,因此我们推测通过DLF下行的去甲肾上腺素能纤维在吗啡镇痛中占有重要的地位。

本文并不排除5-羟色胺能神经原在吗啡镇痛中的作用。许多工作业已证明通过DLF下行的5-羟色胺能纤维参与吗啡镇痛以及电刺激导水管周围灰质(PAG)或中缝大核(nucleus raphe magnus)而产生的镇痛。Shiomi等⁽¹⁴⁾和Yaksh⁽¹⁵⁾分别从不同角度研究参与吗啡镇痛下行抑制的两个单胺能系统的关系,都认为吗啡可以同时激活去甲肾上腺素能系统和5-羟色胺能系统,从而对脊髓背角中伤害性感觉的传递起双重抑制作用。这方面值得深入研究。

参 考 文 献

- 1 Schneider JA, *Proc Soc Exp Biol Med* 1954 Dec; 87 (3) : 614
- 2 Messing RB, Lytle LD, *Pain* 1977 Oct; 4 (1) : 1
- 3 Vogt M, *J Physiol (Lond)* 1974 Jan; 236 (2) : 483
- 4 邹 冈、屠曾宏. 生理学报 1963年12月; 26 (4) : 360
- 5 沈 铿、蔡体导、蓝 青. 中华医学杂志 1974年10月20日; 54 (10) : 628
- 6 胡三觉、胡家俊、李之源. 中华医学杂志 1976年4月15日; 56 (4) : 238
- 7 Basbaum AI, Clanton CH, Fields HL, *Proc Natl Acad Sci USA*, 1976 Dec; 73 (12) : 4685
- 8 Mayer DJ, Price DD, *Pain* 1976 Dec; 2 (4) : 379
- 9 易庆成、吴时祥、俞月桂、汪范生、季新泉、赵

- 丹丹、邹冈. 科学通报 1977 年 1 月 15 日; 22(1): 43
- 10 Kopin IJ, *Annu Rev Pharmacol* 1968; 8 : 377
- 11 Costa E, Gessa GL, Hirsch C, Kuntzman R, Brodie BB, *Ann NY Acad Sci* 1962 Jan 13; 96 (1) : 118
- 12 Shiomi H, Takagi H, *Br J Pharmacol* 1974 Dec; 52 (4) : 519
- 13 Proudifit HK : 私人通讯 1979 Nov 13
- 14 Shiomi H, Murakami H, Takagi H, *Europ J Pharmacol* 1978 Dec 1; 52 (3/4) : 335
- 15 Yaksh TL, *Brain Res* 1979 Jan 5; 160 (1) : 180

Acta Pharmacologica Sinica 1980 Dec; 1 (2) : 85—88

THE ROLE OF NORADRENERGIC NEURONS IN MORPHINE ANALGESIA

ZOU Gang (K Tsou), HU Guo-yuan, ZHAO Dan-dan, JI Xin-quan, YI Qing-cheng (C C Yi) (*Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai*)

ABSTRACT The role of noradrenergic neurons in morphine analgesia has been studied in tail-flick test of rats with pharmacologic manipulations of the monoamine system. Pretreatment with α -methyl-DOPA, the precursor of the false noradrenergic transmitter α -methyl-noradrenaline, abolished the reserpine antagonism to morphine analgesia. The morphine analgesia manifested in this condition could be blocked by bilateral dorsolateral funiculus lesion at T₂ spinal level, while it

remained intact after dorsal column lesion at the same level, indicating that the analgesia was mediated by descending inhibition via dorsolateral funiculus. Since α -methyl-noradrenaline is resistant to reserpine depletion as demonstrated by our fluorescence histochemical study, we favour a major role of noradrenergic neurons in morphine analgesia.

KEY WORDS morphine analgesia; reserpine; α -methyl-DOPA; DLF lesion; fluorescent histochemistry