维普资讯 http://www.cqvip.com

慢性给锂盐对大鼠脑内钙调素活性的影响

生理教研室 杨 谊 周保和

提 要 锂盐是一种防治情感疾患的有效药物，其作用机制尚未阐明。近十几年来有关锂盐作用机制的研究越来越多地集中到锂盐与第二信使系统的关系上，尤其是锂盐对腺苷酸环化酶系统的作用，有不少人做了大量的工作，但未得到一致的结论，而有关锂盐对钙调素（CaM）的作用的报道极少。本实验采用磷酸二酯酶法测定慢性给锂盐后大鼠脑内CaM含量的变化，初步探讨锂盐作用可能的分子机制。实验结果表明，慢性给锂盐后大鼠各脑区内CaM含量发生了明显变化，提示锂盐可能是通过改变脑内CaM的含量从而发挥其作用的。

关键词 锂盐；钙调素
中图分类号 R971.41

CaM作为第二信使物质广泛地存在于神经系统内，参与神经递质的合成、释放等过程[1]。已有大量的资料报道锂盐能影响中枢神经系统内多种递质的合成、释放、更新以及递质受体的数量，敏感性等[2-5]，我们在以前的工作中也观察到，在急慢性给锂盐的情况下，大鼠脑内NE、DA和5-HT的含量发生了改变，提示锂盐可能通过改变多种神经递质代谢而发挥作用。在锂盐影响多种神经递质代谢过程中是否有CaM参与尚不清楚，本实验旨在了解慢性给锂盐后大鼠脑内CaM含量的变化，同时监测慢性给锂盐后大鼠脑内和血浆中锂盐浓度变化的情况，初步探讨锂盐作用的可能的分子机制。

材料和方法

1. 动 物

选用体重150～250g的Wistar大鼠共24只，分为锂盐组和对照组进行实验。

2. 药物制剂

氯化锂：西安化学试剂厂（820605）分析纯。CaM活性测定试剂盒：中国医学科学院基础所药理室提供。

3. 方 法

取24只雌性Wistar大鼠，分为两组：①锂盐组：用生理盐水将氯化锂（LiCl）配制成1.33mM的水溶液（pH调至7.4）以1.33mM/kg/天的剂量给大鼠腹腔注射。②对照组：用同样剂量的生理盐水给大鼠腹腔注射。给药的第七天，处死动物。将大鼠断头处死后，立即剥离出脑组织，去掉小脑，置冰浴中将脑组织分为端脑、纹状体，下丘脑、中脑和脑干共五个部分[6]。用磷酸二酯酶法测定各脑区内CaM的含量；原子吸收光谱分析法测定各脑区和血浆中Li的含量。

4. 统计学处理

本实验所得结果均为计量资料。两组间比较采用t检验，单因素多样本均数间比较采用方差分析和Newman-Keuls检验。

实验结果

1. 慢性给锂盐对大鼠脑内CaM含量的影响

结果见表1

维普资讯 http://www.cqvip.com

表1 慢性给锂盐对大鼠脑内CaM含量的影响(μg/g湿组织)

脑 区	对照组(X±SE)	n	锂盐组(X±SE)	n
端 脑	122.69±14.03	10	201.63±17.57	10
纹状体	219.79±16.37	8	160.73±18.47	10
下丘脑	130.50±14.79	11	176.28±24.38	10
中 脑	115.55±11.21	11	194.32±24.86	11
脑 干*	108.03±7.37	11	173.86±16.18	12

* 方差不齐，数据经平方根代换后进行t检验。

实验结果表明，与对照组比较，锂盐组大鼠脑组织内CaM含量有明显的改变，其中端脑、中脑和脑干内CaM含量明显增加，$P<0.05$；下丘脑内CaM含量也增加，但$P>0.05$；而纹状体内CaM含量明显降低，$P<0.05$。对照组纹状体内CaM含量明显高于其它各脑区，$P<0.01$，其余各脑区之间CaM含量没有显著差异；锂盐组大鼠各脑区之间CaM含量没有显著性差异，$P>0.05$。见图1。

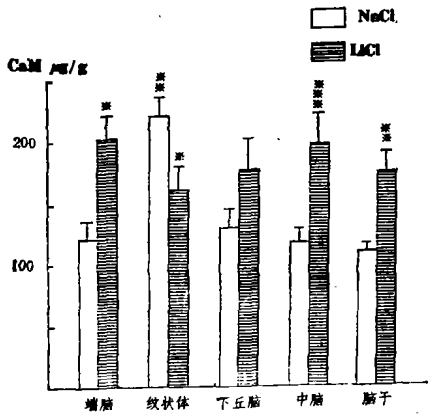


图1 慢性给锂盐对大鼠脑内CaM含量的影响

※P<0.0025 ※※P<0.001 ※※※P<0.0005

2. 慢性给锂盐后大鼠脑内和血浆中锂含量的测定

结果见表2

表2 慢性给锂盐后大鼠脑内和血浆中Li浓度的变化

(mM/kg湿组织或mM/L)

脑分区	对照组(X±SE)	n	锂盐组(S±SE)	n
端 脑	0.0407±0.0007	10	0.3613±0.0240	10
纹状体	0.0410±0.0060	10	0.3685±0.0180	10
下丘脑	0.0380±0.0073	10	0.3873±0.0140	10
中 脑	0.0300±0.0052	10	0.3418±0.0130	10
脑 干	0.0420±0.0033	10	0.3634±0.0150	10
血 浆*	0.0290±0.0031	10	1.3678±0.0172	10

* 方差不齐，进行t'检验。

实验结果表明，与对照组比较，锂盐组各脑区内锂含量明显升高，$P<0.01$；锂盐组和对照组内各脑区之间锂含量没有显著差异。锂盐组大鼠血浆锂浓度明显高于对照组，$P\ll0.01$，且血浆锂浓度为1.3678mM/l，表明慢性给锂盐血浆锂浓度维持在药理剂量（0.8～2.0mM/L血浆）范围内。大鼠各脑区内锂的分布是均匀的。见图2、3。

讨 论

神经系统内富含CaM，它与Ca^{2+}结合成复合物Ca^{2+}-CaM而具有生物活性，且神经系统内还含有许多受CaM激活的靶酶，

维普资讯 http://www.cqvip.com

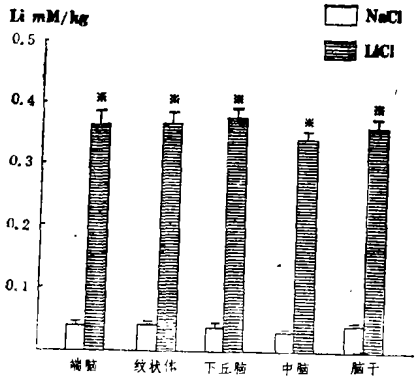


图2 慢性给锂盐后大鼠脑内Li浓度的变化
※P<0.01

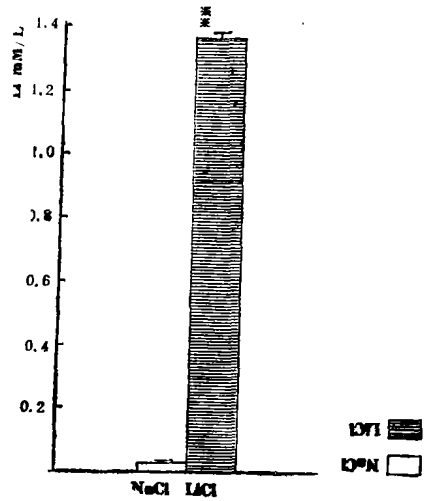


图3 慢性给锂盐后大鼠血浆中Li浓度的变化
※※P≪0.01

这提示Ca^{2+}-CaM与神经系统功能关系密切[1]。本实验结果表明，CaM广泛存在于大鼠中枢神经系统内，以纹状体内含量最高，这与文献报道是一致的。给药七天后，大鼠脑内CaM活性发生了明显改变，提示慢性给锂盐能改变大鼠脑组织内CaM的活性。

自1949年澳大利亚精神病医生John F. Cade发现了锂盐抗躁狂症的治疗作用以来[7]，锂盐已被广泛地用于防治情感疾患，还有不少资料报道，锂盐具有中枢镇痛作用[8-11]，有人用锂盐治疗三叉神经痛收到一定疗效[12]，但锂盐的作用机制至今尚不清楚。已有大量的资料报道了锂盐与中枢神经递质代谢变化以及与相应受体系统数量质量改变的关系[2-6]，我室以前的实验也表明，急慢性给锂盐能影响大鼠脑内5-HT、NE、DA的代谢[13-15]，而多种神经递质的释放、合成和受体敏感性等都有赖于CaM的存在[16-17]。有关锂盐对动物脑内CaM活性影响的报道极少，有人在研究锂的作用机制时认为，锂特别地与Ca^{2+}竞争生物系统的结合位点，通过与Ca^{2+}竞争结合位点锂盐影响依赖Ca^{2+}的神经递质的释放[8]，本实验结果表明锂盐能够改变大鼠脑内CaM含量，这提示锂盐可能通过改变脑内CaM的活性来影响脑内5-HT、NE和DA等多种神经递质的合成和释放，从而实现其防治情感疾患和镇痛作用。

本实验结果还进一步表明，慢性给锂盐能提高大鼠端脑、下丘脑、中脑和脑干内CaM的活性，这与我室以前的实验结果一致，即慢性给锂盐能提高大鼠端脑、间脑和脑干内NE、DA和5-HT的含量，也支持了Kafka,M.S.等人的报道，他们发现慢性给锂盐能提高NE的更新率，促进NE、5-HT的释放[3-5]。而慢性给锂盐能降低纹状体内CaM的活性，据报道慢性给锂盐（1～2 meq/kg）14天，能使纹状体内[^{3}H]-DA合成降低[18]，慢性给锂盐使纹状体突触备液中色氨酸羟化酶的活性降低[19]，锂处理动物3天后，电刺激纹状体脑片能使^{3}H-NE和5-HT释放减少[20]，用锂盐治疗躁狂病人也可使纹状体内DA释放减少[16]，这些报道与本实验结果是一致的。

大量的实验已证明腺苷酸环化酶(AC)系统是锂盐发挥作用的一个主要位点[21]，而AC又是CaM的靶酶，有人报道，如果耗竭膜制备中CaM，锂对Mn^{2+}激动的腺苷酸环化酶活性的抑制作用消失，加入外源性CaM，这种抑制可恢复[22]，我室最近的工作也表明，慢性给锂盐能改变大鼠脑内

维普资讯 http://www.cqvip.com

cAMP的水平，提示锂盐作用的发挥可能是通过多种途径实现的。

值得注意的是慢性给锂盐后，大鼠各脑区内锂的分布是均匀的，但引起的CaM活性改变却并不一致，是否锂盐对兴奋状态不同的脑区作用不同，有待进一步探讨。

综上所述，锂盐通过改变动物脑内CaM的活性进一步干扰CaM与多种神经递质之间的相互作用，可能是锂盐发挥其药理作用的途径之一。

参 考 文 献

[1] 郑广华,等.《细胞内信使系统》广东高等教育出版社1988; 151

[2] Ahluwalia, P, et al. Neuropsychobiol, 1984; 12(4):217

[3] Kafka, M.S,et al. Neuropsychobiol, 1982; 8(1):41

[4] Pert, A. et al. Science, 1978; 201: 171

[5] Ahluwalia, P. and Singhal, R.L. Neuropharmacol, 1981; 20:483

[6] Jacues Glowinski; J. and Leslie L., J. Neurochem, 1966; 13:655

[7] Robert L. Habig, The Brain, Biochemistry and Behavior, 1983; 17

[8] Tuluray, F.C., Kirar, B.K.and Kaymak Calan, S. Acta Madica Turcica, 1971; 8:51

[9] Jensen, J. Acta Pharmacol. Toxicol, 1974; 35:395

[10] Saarnivaaro, L. and Mannisto, P.T. Arch. Inter. Pharmacol. Ther.1976; 222:282

[11] Mannisto P.T. and Saarnivare, L. Pharmacol, 1972; 8:389

[12] Kavach.Z. and Chumchal, O.Activitas Nervasa Superior, 1979; 21:168

[13] 周保和, 等. 重庆医学院学报, 1984; 9(2):86

[14] 方海立, 等. 重庆医科大学学报, 1990; 15(4):281

[15] 费汝为, 等. 四川生理科学动态, 1987; 1: 14

[16] Margaret E.G.Federation Proceedings, 1982; 41(7):2273

[17] 周保和,国外医学(分子生物学分册),1982; 4(6):273

[18] Friedmanm E. Nature Lond, 1973; 243:520

[19] Mandell, A.J.Knapps, Neuropsychopharmacol, 1976 May; 9(3):116

[20] Colburn R.W. et al.Nature Lond, 1967; 20:1395

[21] Ebstein, R.P.et al.Neuropharmacol, 1981; 20:587

[22] Mork, A, et al.Pharmacol.Toxicol, 1987 Jan; 60(1):17

(收稿日期1991-03-27)

THE EFFECT OF CHRONIC LITHIUM ON CALMODULIN ACTIVITY IN RAT BRAIN

Yang Yi et al
Department of physiology

Lithium(Li) salt is a kind of effective drug commonly used in the treatment and prevention of mental disorders, but its active mechanism is still not well understood. Getting on for twenty years, many research have been reported on relationship between Li salt and second messenger system, especially the effect of Li salt on adenylate cyclase. Identical result is not obtained and there are few reports on brain calmodulin (CaM) activity change by Li salt. The aim of present experi-