91.1613)

维普资讯 http://www.cqvip.com

重庆医科大学学报 1991年第16卷第3期

① 175-179 氯化锂，尾壳核，鼠，镇痛作用

大鼠尾壳核微量注射锂盐对痛反应的影响*

生理教研室 杨 锋 周保和

R964 971.41

提 要 本工作利用慢性埋置导管的方法将氯化锂直接注射于大鼠尾壳核头前区及头中心区，在核团水平分析锂盐影响动物痛阈的机制。结果表明：（1）尾壳核头前区注射锂盐可产生明显的镇痛作用，并可分别被纳洛酮、阿托品、酚妥拉明、心得安、荷包牡丹碱和二乙基麦角酰胺所对抗，但不能被氟哌啶醇所阻断。(2)尾壳核头中心区微量注射锂盐不能产生镇痛作用

关键词 氯化锂；慢性埋置导管；尾壳核；纳洛酮；阿托品；酚妥拉明；心得安；二乙基麦角酰胺；荷包牡丹碱；氟哌啶醇

中图分类号 R971.41

近半个世纪来，锂盐作为一种有效的抗精神病药物已广泛应用于临床治疗。但有关锂盐对痛刺激反应的报道甚少，而且争议较大。我们实验室以往的工作表明锂盐在中枢神经系统内具有镇痛作用[1,2]。但是，锂盐产生镇痛作用的确切部位及其作用机理尚未得到详细阐明。近几十年的研究表明，尾核除了作为锥体外系的一个结构参与对机体运动的调节外，还能影响多种感觉功能，并参与疼痛的调制[3,4]。本工作通过埋置慢性导管于大鼠尾壳核直接微量注射锂盐，在核团水平分析锂盐影响动物痛阈的机制，为痛觉和镇痛机制的研究提供一些有意义的科学依据，同时也有助于认识锂盐防治精神疾患的心理药理中枢作用机理。

材料与方法

1. 方法

体重为180—230g的雌性Wistar大鼠，在水合氯醛麻醉下暴露颅骨后，固定于立体定位仪上。慢性导管的埋置部位按König鼠脑图谱[5]选定。尾壳核头前区的座标：A8.6mm、RL2.2mm、H0.0mm，中心区的座标：A6.0—6.5mm、RL3.5—4.0mm、H0.0mm。导管和注射管分别用外径0.9mm和0.5mm的不锈钢管制成。导管插入预定部位后用钟表螺丝及牙托粉固定于头骨上，用上端封闭的不锈钢管插入导管中以封闭导管。术后3—7天进行实验。

实验时将大鼠置于特制固定器内，以辐射热—甩尾法测痛[6]。先测定基础痛阈，一般为5—6s。注射药物后每5min测痛一次，将所测痛阈与基础痛阈比较，用变化百分数表示。室温20±1℃。

所用药物均以蒸馏水配制。全部实验均采用双盲法进行。

2. 药品

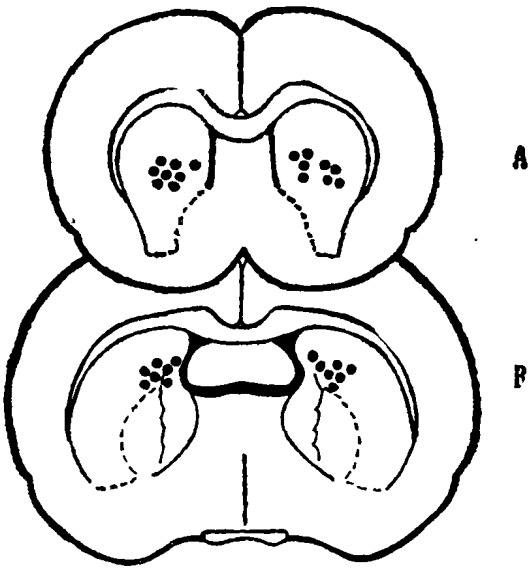
氯化锂，西安化学试剂厂生产。酚妥拉明，瑞士ciba—geigy有限公司生产。纳洛酮、二乙基麦角酰胺、荷包牡丹碱、心得安，美国sigma化学公司产品。阿托品，西南制药三厂生产。氟哌啶醇，上海第十三制药厂生产。

3. 数据处理

数据以均值±标准误表示，组间差异的显著性以t检验法（双尾）测定。$^*P<0.05$，$^{**}P<0.01$，$^{***}P<0.001$。实验完毕，作脑切片检验脑定位，鉴定各注射管口的位置是否位于预定的部位。

* 国家自然科学基金资助

维普资讯 http://www.cqvip.com



导管定位的组织学图片
A：●示导管尖端位于尾壳核头前区
B：●示导管尖端位于尾壳核头中心区

结　果

1．尾壳核头前区注射氯化锂的镇痛作用

两组大鼠，分别经导管向双侧尾壳核头前区注射0.94μmol/μl高渗NaCl 2μl(n=34)和0.94μmol/μl LiCl 2μl(n=32)。结果见图1。注射高渗NaCl后痛阈有轻微波动，但没有统计学意义。注射氯化锂后痛阈迅速升高并持续30min，与NaCl对照组大鼠痛阈变化比较，差异经统计学处理有显著意义。用药35min后大鼠痛阈恢复到用药前水平。此外，在尾壳核头前区周围组织注射相同浓度和剂量的LiCl与NaCl后，大鼠痛阈均有轻微波动，经统计学处理，其间痛阈变化无显著性意义。

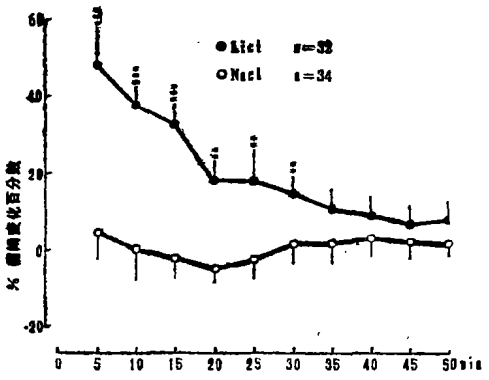


图1　尾壳核头前区微量注射锂盐对大鼠痛阈的影响

2．纳洛酮与阿托品对锂盐镇痛的影响

在给锂盐之前，分别将2μg/μl阿片受体阻断剂纳洛酮1μl(n=15)及0.5μg/μl乙酰胆碱M-受体阻断剂阿托品1μl(n=15)注入尾壳核头前区。结果表明：这两种药物均能对抗锂盐引起的大鼠痛阈升高的效应。统计学处理有显著意义。结果见图2。

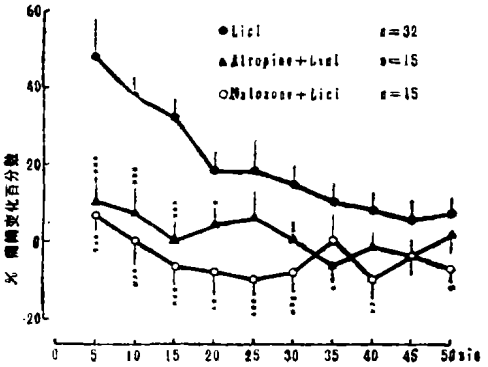


图2　纳洛酮、阿托品对锂盐镇痛的影响（尾壳核头前区给药）

3．酚妥拉明与心得安对锂盐镇痛的影响

分别将2μg/μl肾上腺素能α受体阻断剂酚妥拉明1μl(n=14)和β受体阻断剂心得安

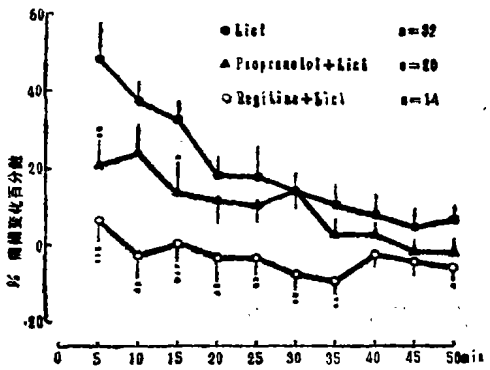


图3　心得安、酚妥拉明对锂盐镇痛的影响（尾壳核头前区给药）

维普资讯 http://www.cqvip.com

1μl(n=20)注入尾壳核头前区，然后再给锂盐，结果见图3。在同样条件下，这两种药物均能对抗锂盐引起的镇痛作用，以酚妥拉明的作用为甚。

4. 荷包牡丹碱和二乙基麦角酰胺对锂盐镇痛的影响

在给锂盐之前，分别将0.1μg/μl r-氨基丁酸受体阻断剂荷包牡丹碱1μl (n=26)以及0.1μg/μl5-羟色胺受体阻断剂二乙基麦角酰胺1μl(n=16)注射于尾壳核头前区。见图4,结果表明：这两种药物均能对抗锂盐引起的镇痛效应。统计学处理有显著意义。

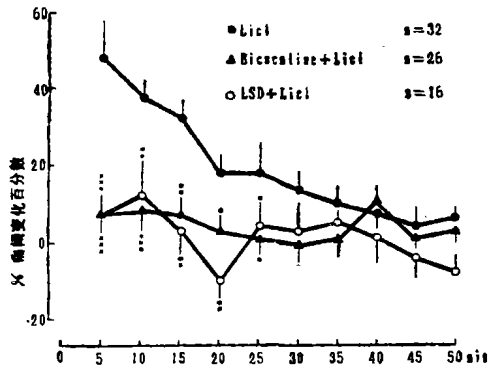


图4 荷包牡丹碱、二乙基麦角酰胺对锂盐镇痛的影响(尾壳核头前区给药)

5. 氯哌啶醇对锂盐镇痛的影响

将2.5μg/μl多巴胺受体阻断剂氟哌啶醇1μl(n=12)注入尾壳核头前区，然后再给锂盐，结果见图5。氟哌啶醇基本上不能对抗锂盐引起的镇痛效应。

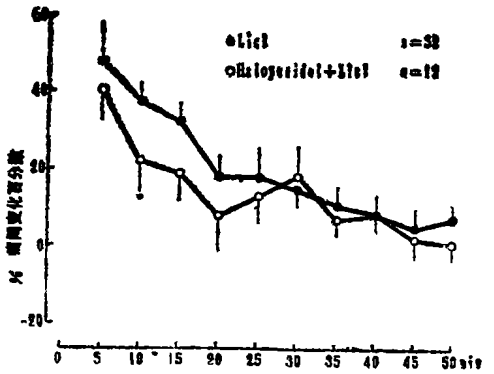


图5 氟哌啶醇对锂盐镇痛的影响（尾壳核头前区给药）

6. 尾壳核头中心区注射氯化锂对痛反应的影响

二组大鼠，分别经导管向双侧尾壳核头中心区注射0.94μmol/μl高渗NaCl 2μl (n=9)和0.94μmol/μl LiCl 2μl(n=9)。结果见图6。注射NaCl和LiCl后痛阈均有轻微波动，经统计学处理，其间痛阈变化差异无显著性意义。

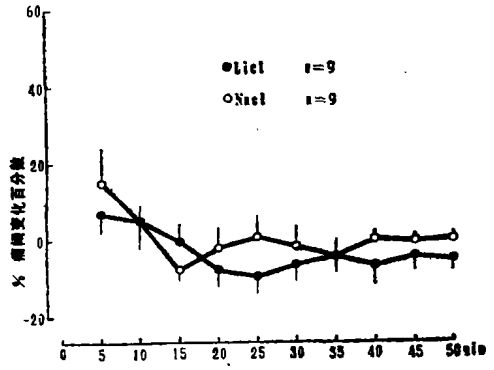


图6 尾壳核头中心区微量注射锂盐对大鼠痛阈的影响

讨　论

近年来，临床观察和动物实验表明：锂盐对痛反应的影响报道很不一致[7-9]。我们实验室曾经报道大鼠慢性腹腔内注射锂盐可使动物痛阈升高，进一步工作表明锂盐直接作用于中枢神经系统具有镇痛作用，其作用部位涉及端脑（包括伏核）、间脑、中脑导水管周围灰质及脊髓。尾核通常被认为是锥体外系的一部分，参与机体随意运动的调节。近年来的资料表明，它也参与疼痛的调制。刺激人的尾核可以缓解恶痛[3]，损毁家兔尾核使针刺镇痛减弱[4]，说明尾核参与脑刺激镇痛和针刺镇痛。本实验通过向大鼠尾壳核（相当于其它动物的尾核）埋置慢性导管微量注入锂盐，结果表明：尾壳核头前区微量注射锂盐可产生明显镇痛作用，而在尾

维普资讯 http://www.cqvip.com

壳核头前区周围组织和头中心区微量注射锂盐并不产生镇痛效应。这一结果不仅进一步支持锂盐与痛觉有关的论点，而且也支持尾核头前区、后区的生理功能不相同的论点[10,11]，同时表明锂盐镇痛有一定的部位依赖性。张德星等报道：大鼠尾核头前区和中心区分别有易化和压抑针效的功能[12]，说明锂盐引起镇痛与针刺镇痛有某些相似和不同之处。

纳洛酮能对抗锂盐的镇痛效应，提示内源性阿片样物质及阿片受体可能参与锂盐的镇痛过程。尾核是内啡肽含量较多、阿片受体密度较高的核团[13]，刺激大鼠尾壳核可以明显引起纹状体脑啡肽含量升高[14]，电针引起痛阈升高可被在尾核头部微量注射吗啡受体拮抗剂纳洛酮阻断[15]，这些结果表明锂盐的镇痛机制与电针、吗啡以及脑刺激镇痛机制有相似之处。尾核内含有大量乙酰胆碱（ACh）、胆碱乙酰化酶和乙酰胆碱酯酶，是胆碱能神经活动很活跃的部位。何莲芳等[16]报道电针引起家兔痛阈明显升高时，将ACh受体阻断剂东莨菪碱微量注入尾核头部，则针效受到一定程度的阻断。向家兔尾核内微量注射密胆碱（Hemicholine）以抑制ACh的生物合成，也可部分阻断针刺镇痛作用，而注射毒扁豆碱抑制ACh降解又可加强针刺镇痛[17]。本实验观察到阿托品能引起ACh变化并通过M-受体而发挥作用，这也与针刺镇痛有共同之处。

在大鼠双侧脑室直接给锂盐后测定中枢去甲肾上腺素（NE）含量表明：锂盐有全面降低中枢NE含量的作用，提示NE可能参与锂盐的镇痛过程[2]。本实验在尾壳核头前区分别微量注射酚妥拉明和心得安均能对抗锂盐镇痛作用。在同等条件下，酚妥拉明的阻断作用比心得安更强。以上结果表明锂盐可能引起NE释放并通过α和β受体发挥镇痛作用，尤其是通过α-受体发挥作用，进一步提示NE可能参与锂盐的镇痛效应。长期用含锂盐的饲料饲养大鼠能使大鼠全脑α受体结合增加17—27%，而使β受体结合降低10—12%[18]。韩济生等报道中枢α受体有对抗针刺镇痛的作用，而中枢β受体受激动可能有助于针刺镇痛实现[19]，并认为NE在不同的核团中起着截然不同的作用[20]。我们实验室也曾经报道酚妥拉明能对抗锂盐镇痛作用，而心得安则不能对抗锂盐镇痛效应[2]。这些结果充分体现了不同因素镇痛过程中NE参与及其变化的复杂性，从另一角度也说明锂盐镇痛和针刺镇痛存在不同之处。

随着电针镇痛尾核内r-氨基丁酸（GABA）含量明显增加[21]，尾核^{3}H—GABA的放射自显影象增升[22]。针刺镇痛时，大鼠纹状体内5—羟色胺（5—HT）的主要代谢产物5—羟吲哚乙酸的含量明显升高[22]。本实验室曾给大鼠腹腔慢性注射锂盐，观察到大鼠痛阈升高的同时脑内5—HT代谢产物5—羟吲哚乙酸的含量也明显升高[1]，说明5—HT能神经元活动加强。微量注射5—HT受体阻断剂二乙基麦角酰胺（LSD）在脊髓蛛网膜下腔、侧脑室和伏核内不能对抗锂盐镇痛作用，而在中脑导水管周围灰质内注入LSD能部分对抗锂盐提高大鼠痛阈的作用。本实验将荷包牡丹碱和LSD微量注入大鼠尾壳核头前区，观察到两种药物均能对抗锂盐的镇痛作用。综合以上结果提示：GABA可能参与锂盐的镇痛过程并与电针镇痛有相似之处；5—HT可能也参与锂盐镇痛作用，但在不同的中枢部位起着不同作用，从而进一步提示锂盐镇痛和针刺镇痛的差异。

施用多巴胺（DA）受体阻断剂氟哌啶醇不能对抗锂盐镇痛效应，与向家兔尾核注射氟哌啶醇，电针镇痛作用明显提高，而注射DA其效应减弱[22]相一致。但本实验室曾给大鼠腹腔慢性注入锂盐，观察到大鼠痛阈升高的同时脑内DA含量明显升高[23]。这两种实验结果不同是否与给锂的方式及时程不同有关，有待进一步探讨。

有关锂盐镇痛的研究还远不够完善，仍

维普资讯 http://www.cqvip.com

有许多问题值得探讨，例如在锂盐镇痛过程中，脑内各种神经递质之间关系如何，以及锂盐与其它麻醉镇痛药物在临床上合用的价值，都有待进一步研究阐明。

参 考 文 献

[1] 周保和，等．重庆医学院学报1984;9(2):86

[2] 孙瓦签，等．重庆医科大学学报1987;12(2):75

[3] 上海第一医学院华山医院针麻研究协作组．中华医学杂志1975;(6):427

[4] 上海第一医学院生理教研组．中华医学杂志1975;(5):336

[5] könig JFR,et al.The Rat Brain, Williams and Wilkins, Baltimore,1963

[6] 任民峰，等．生理学报1978;30(2):204

[7] Sheard MH. Nature. Lond. 1970, 228(2):284

[8] Weisher M-L,et al. Arzneimittel-Forschung 1970; 20:1046

[9] Kalvach Z,et al.Activitas Nervosa Superior 1979; 21:168

[10] Costall C,et al.Brain Res 1977;123(1):89

[11] Newton RA, et al.Brain Res 1975;85(3):403

[12] 张德星，等．生理学报1978;30(1):21

[13] Simantov R,et al.Brain Res 1976; 106(2):189

[14] 祝元群，等．生理学报 1982; 34(4):379

[15] 朱兵，等．中国针灸 1984; 4(1):21

[16] 何莲芳，等．生理学报 1979; 31(1):47

[17] 陆文孝，等．针灸研究 1983; 8(2):109

[18] Rosenblatt JE,et al.Brain Res 1979, 160(2):180

[19] 韩济生，等．中枢神经介质概论 科学出版社 1982; 496

[20] 韩济生．生理科学进展 1984; 15(4):294

[21] 江西医学院针麻研究室．针刺麻醉 1978;(1):89

[22] 王友京．生理科学进展 1986; 17(4):308

[23] 方海立，等．重庆医科大学学报 1990;15(4):281

(收稿日期1991—01—22)

ANALGESIC ACTION OF LITHIUM SALT IN RAT CAUDATE-PUTAMEN NUCLEUS

Yang Feng,et al

Department of Physiology

Effect of lithium salt(Li)administration to caudate-putamen nucleus (CPN) on pain response in the rat was studied by chronic cannula implantation and direct injection of drugs into the brain structurementioned above. The results were as follows:

(1) The injection of Li into anterior part of the head of CPN of rats produced significantly the analgesic effect that could be antagonized by naloxone, atropine, phentolamine, propranolol, lysergic acid diethylamide and bicuculline, but not by haloperidol.

(2) The injection of Li into central part of the head of CPN of rats did not produce analgesic effect.

The results above showed that microinjection of Li into different parts of the head of CPN could give rise to different effects on pain response and the analgesic effect of Li could be related to metabolic changes of endogenous opioid peptides, acetylcholine, noradrenaline, gama aminobutyric acid and 5-hydroxytryptamin and mediated by their receptors respectively

KEY WORDS Li; Chronic cannula implantation; Caudate-putamen nucleus; Naloxone; Atropine; Phentolamine; Propranolol; LSD; Bicuculline; Haloperidol