

# 东莨菪碱麻醉作用脑内定位研究

戴德哉 刘国卿 吴惠秋 谢林 马俊儒

## Studies on the Central Locus of Anesthetic Action Induced by Scopolamine

Dai Dezai Liu Guoqing Wu Huiqiu  
Xie Lin Ma Junru

**【提要】**多种动物脑室注射东莨菪碱均引起麻醉现象。由埋入颅顶蛛网膜下腔的套管注入东莨菪碱, 阻断皮层胆碱能系统, 脑电呈现高压慢波, 动物保持清醒状态。东莨菪碱注入脑内不同部位, 只有注入中脑、间脑交界处的近中线部位, 尤其是中央灰质及其腹侧的脑区, 出现翻正反射消失的浅麻醉状态。证实东莨菪碱麻醉作用主要是阻断了胆碱能受体, 依色林拮抗这一作用。这一部位胆碱能受体的正常功能对意识、清醒及翻正反射极其重要。

脑内注射东莨菪碱对大鼠回避性条件反射的抑制, 以杏仁核抑制作用最强。这一部位可能是东莨菪碱麻醉后引起健忘的主要作用部位之一。

中药麻醉剂洋金花有效成分东莨菪碱已应用于临床。东莨菪碱阻断中枢内胆碱能系统。大脑皮层中有皮层下胆碱能投射网络<sup>[1]</sup>及对乙酰胆碱敏感的细胞<sup>[2]</sup>。皮层下许多脑区显示很深的胆碱酯酶着色反应<sup>[1,3]</sup>及密集的M及N胆碱能受体<sup>[4,5]</sup>。间脑及中脑的某些部位与意识、睡眠及麻醉密切相关。我们试图以脑室注射、皮层下微量定位注射及颅顶蛛网膜下腔注射东莨菪碱, 寻找引起浅麻醉状态的中枢作用部位。

施行中药麻醉后, 常有一时性健忘。健忘是外科麻醉的重要组成部分<sup>[6]</sup>。中枢胆碱能系统参与记忆储存机能<sup>[7]</sup>。本文以脑内注射东莨菪碱对大鼠回避性条件反射(ACR)的抑制, 分析东莨菪碱引起健忘的中枢有关部位。

### 一、脑室注射的麻醉作用

动物在局麻下切开头皮, 脑室注射的颅外指标见表1。对照组注入等量0.9%NaCl溶液。麻醉指标为翻正反射消失。实验后注入龙胆紫证实药液进入脑室系统。东莨菪碱为8%溶液, 微量注射器控制注入量。

1978年12月15日收稿

东莨菪碱注入小鼠脑室后,均可看到先出现运动性兴奋现象,而后伏地、侧倒、翻正反射消失。小鼠的运动性兴奋现象按下列标准判别:

- [ + ] 小鼠走动增多。  
 [ ++ ] 小鼠奔跑,跳跃。  
 [ +++ ] 小鼠剧烈奔跑,连续跳跃,翻滚,不能维持体位。

兴奋现象后翻正反射消失。(见表2)

大鼠: 4只脑室注射东莨菪碱 $800\mu\text{g}(10\mu\text{l})$ ,翻正反射消失4分钟;注入 $1.6\text{mg}(20\mu\text{l})$ ,翻正反射消失平均17分钟,未见明显兴奋现象。

表2、小鼠侧脑室注入东莨菪碱的效应

剂量( $\mu\text{g}/\text{只}$ )	鼠数(只)	运动兴奋	翻正反射消失(只)
800	20	+++	19
400	14	++	12
200	16	+--+	4
100	10	+	2
对照组	10	-	0

表1、脑室注射方法

动物	APO旁开(mm)	深度(mm)	容量( $\mu\text{l}$ )
小鼠	1	3	1.25—10
大鼠	1.5	5	10—20
雏鸡	1.5*	4	5—14
家兔	3	5	12.5—150

\* 在眼眶后缘与矢状缝交点旁开1.5mm

雏鸡: 一只注入 $400\mu\text{g}(5\mu\text{l})$ 后,吱叫停止,闭目,站立不动。另两只注入 $1.1\text{mg}$ 后,蹲位睡觉,喙突着地。8分钟后站起,未见兴奋。

家兔: 8只,埋入不锈钢脑室套管,以尼龙管连接微量注射器,每分钟注入 $1\text{mg}(12.5\mu\text{l})$ 。睡倒平均累计剂量为 $11.9\text{mg}$ 。4只家兔描记心电图,其中一只在脑室注射后出现频繁的室性期外收缩,10余分钟后消失。

## 二、脑室及蛛网膜下腔注射东莨菪碱对行为及脑电影响

家兔14只、猫4只在侧脑室及颅顶蛛网膜下腔埋入不锈钢管,左右颅顶各埋一管。实验结束后分别注入龙胆紫,证实套管插入蛛网膜下腔,而未进入脑室或皮层深层。一侧注入染料后,主要分布在同侧表面皮层,对侧皮层也有较浅的着色。注入脑室及蛛网膜下腔的动物各半。

向脑室套管注入东莨菪碱 $6-10\text{mg}$ ,家兔翻正反射消失,脑电呈现明显的同步化(图1)。海马及网状结构的脑电活动,是由粗漆包线在定向仪上插入该区,用齿科水泥固定后引出记录。

向蛛网膜下腔注入东莨菪碱,每侧 $10\text{mg}$ ,共 $20\text{mg}$ ,脑电呈明显同步化,而行为未见麻醉现象。猫在蛛网膜下腔内注入 $20\text{mg}$ (每侧 $10\text{mg}$ )后,仍然咪叫行走,无麻醉现象。

### 三、脑内注射的麻醉作用

在乙醚麻醉下，用立体定向仪将套管插入尾核、间脑及中脑。猫10只、兔8只及大鼠46只分别参照Jasper、Sawyer及Skinner图谱。手术后几小时或隔天，待动物完全清醒后进行实验。注射药液针尖为26号。套管用齿科水泥固定于颅骨。实验结束后向套管内注入等容量的龙胆紫，10%甲醛固定后切片，对照图谱确定药物注入部位。

实验动物均不限制活动，针尖插入套管，由尼龙管与微量注射器相连，注射速度半分钟5微升。观察行为改变及翻正反射，部分动物作脑电记录。

东莨菪碱注入脑中轴附近脑区(图I)，动物在几分钟内停止步行，叫声停止，蹲下、闭目，呈睡眠状态，脑电出现同步化。部分动物翻正反射消失，易被声音惊醒。注入东莨菪碱后使翻正反射消失的脑区见表3。

大鼠脑内注射东莨菪碱，按Skinner图谱A 3.75、L 0.25埋藏套管。二只大鼠套管埋入中央灰质，其它套管深度仅达皮层，以齿科水泥固定于颅骨。实验时，将针尖插入中央灰质及其腹侧。注入东莨菪碱 480 μg (0.4 ml) 1-2 分钟后大鼠翻正反射消失，平

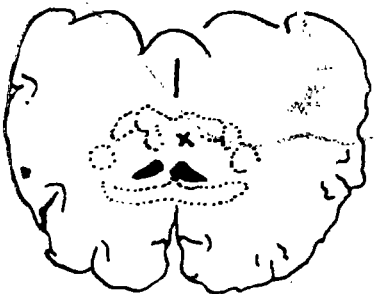


图 I 猫间脑切片

近中线注射东莨菪碱使翻正反射消失

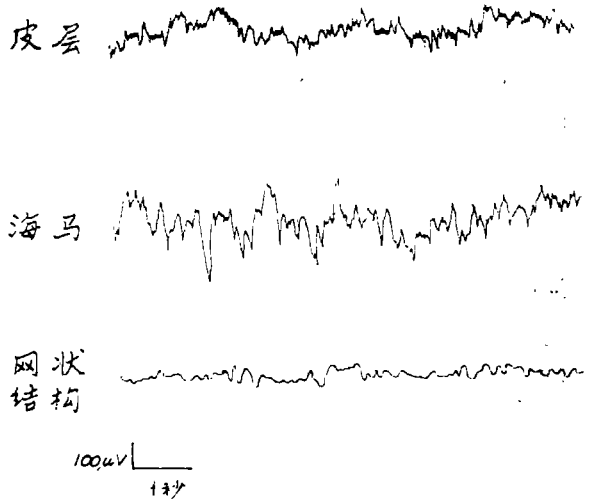
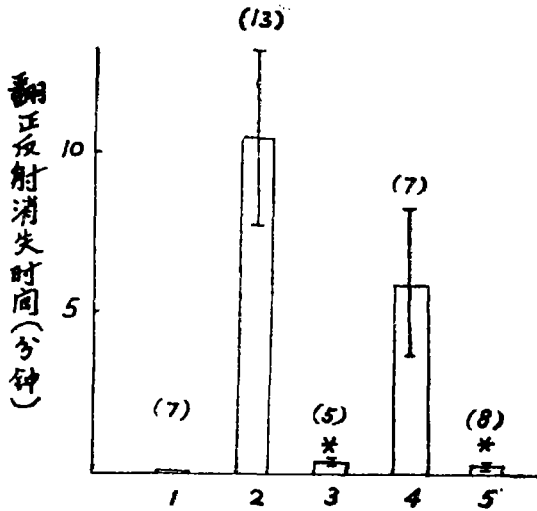


图 I 脑室注射东莨菪碱对脑电的影响  
1. 给药前EEG。  
2. 脑室注射东莨菪碱后EEG同步化。

表 3、脑内注射东莨菪碱与翻正反射

动物	脑区	东莨菪碱		翻正反射消失(分钟)
		mg	μl	
猫	丘脑中央中核(近中线处)	0.8	10	29
猫	束旁核附近, 靠中线	3.3	41	54
猫	视前区外侧部	2.0	25	—
猫	尾核	0.8	10	—
猫	尾核	2.2	27.5	—
大鼠	尾核	0.8	10	—
兔	下丘脑乳头体上区	1.6	20	37
兔	中脑中央灰质腹侧	1.6	20	120
兔	中脑中央灰质腹侧	0.8	10	73
兔	中脑中央灰质腹外侧	0.8	10	—

均10分钟。多数动物在翻正反射消失前后有旋转等运动。二只大鼠各注入 400  $\mu\text{g}$ ，一只翻正反射消失 3 分钟，另一只未消失。对照组注入生理盐水未见行为改变。东莨菪碱注入外侧部 (L 3.5) 经4-8分钟大多数动物出现旋转运动，而后镇静少动，其中二只大鼠给药 6 分钟后翻正反射消失 1 分钟，而大部分大鼠翻正反射不消失，部分动物记录脑电图。结果见图Ⅲ。



图Ⅲ 东莨菪碱注入中央灰质引起翻正反射消失效应

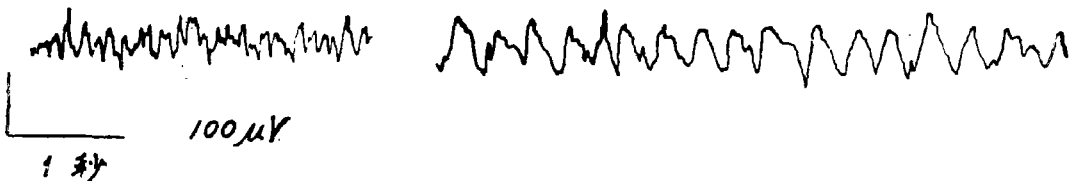
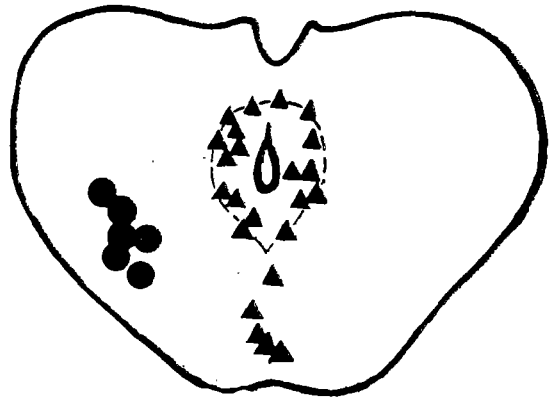
1. 注入生理盐水  $6 \mu\text{l}$ 。
2. 东莨菪碱  $480 \mu\text{g}$  ( $6 \mu\text{l}$ ) 注入中央灰质及其腹侧。
3. 5 分钟前给依色林  $50 \mu\text{g}$  ( $5 \mu\text{l}$ )，再给东莨菪碱  $480 \mu\text{g}$  ( $6 \mu\text{l}$ )。
4. 5 分钟前给生理盐水  $5 \mu\text{l}$  再给东莨菪碱  $480 \mu\text{g}$  ( $6 \mu\text{l}$ )。
5. 东莨菪碱  $480 \mu\text{g}$  ( $6 \mu\text{l}$ ) 注入中脑被盖外侧部。

(\* 差别非常显著)

在给东莨菪碱前 5 分钟，先向套管内注入依色林  $50 \mu\text{g}$  ( $5 \mu\text{l}$ )，大鼠出现震颤。再注入东莨菪碱  $480 \mu\text{g}$  ( $6 \mu\text{l}$ )，大多数动物翻正反射不消失，仅一例有短暂翻正反射消失。所有动物震颤消除。5 分钟前给生理盐水  $5 \mu\text{l}$ ，大鼠翻正反射均消失，平均 6 分钟。大鼠脑切片见图Ⅳ，脑内注射东莨菪碱的 EEG 见图Ⅴ。

图Ⅳ 大鼠东莨菪碱脑内注射部位

- ▲ 注入中央灰质及其腹侧部，使翻正反射消失。
- 注入外侧部，翻正反射不消失。



图Ⅴ 大鼠 EEG 记录:

左: 给药前 右: 东莨菪碱  $480 \mu\text{g}$  ( $6 \mu\text{l}$ ) 注入中央灰质, 使 EEG 同步化。

#### 四、脑内注射东莨菪碱对大鼠回避性条件反射(ACR)的抑制

大鼠ACR:箱底栅状电报通以电击电流 15mA,电铃为条件刺激。28只大鼠在一周内形成巩固的ACR,铃响即刻或5秒钟内大鼠迅速从洞穴逸逃,回避电击。脑内注射后电铃声响30秒逸逃,即认为ACR抑制。

脑内注射:大鼠在局麻下切开头皮,参照 Skinner 图谱,将东莨菪碱 240  $\mu\text{g}$  ( $3\mu\text{l}$ ) 注入隔区 (A + 1.5, L 0.75, H 5.0), 海马腹侧部 (P - 4.0, L 5.5, H 6.0), 下丘脑外侧区 (P - 2.0, L 1.0, H 8.0), 侧脑室 (APO, L 1.5, H 5.0), 杏仁核 (P - 1.5, L 4.0, H 7.5), 尾核 (A 2, L 3, H 5), 中脑被盖中央部即“边缘中脑区” (P - 4.5, L 0, H 7.0)。每组 4 只。第一天左侧脑区二只给药,二只注入等量 0.9% NaCl 对照。第二天注入右侧脑区,给药组与对照组相互交换。在大鼠切开头皮后,测试 ACR,铃响即刻出现。实验后,10% 甲醛固定鼠脑,切片对照图谱确定药物注入脑内部位(图 VII)。

大鼠在脑内注入东莨菪碱后,均呈现少动、镇静现象。对 ACR 抑制作用以杏仁核为最显著,使 ACR 消失 1—3 小时以上,边缘中脑区较次,尾核、下丘脑外侧区也有弱抑制作用(表 4)。

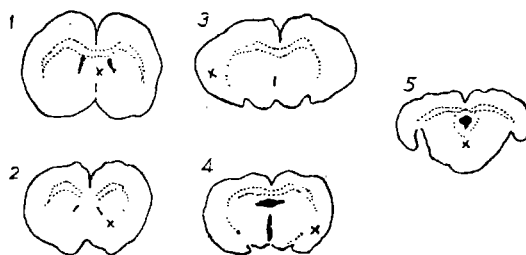


图 VII 脑内注射东莨菪碱的部位

1. 隔区 2. 尾核 3. 海马(腹侧部)  
4. 杏仁核 5. 中脑被盖中央部

表 4、脑内注射东莨菪对回避性条件反射抑制作用

(时间:分钟)

大鼠数	脑区	0.9% NaCl 3 $\mu\text{l}$	东莨菪碱 240 $\mu\text{g}$ (3 $\mu\text{l}$ )
3	隔区	5	5
4	海马(腹侧部)	(—)	(—)
4	下丘脑(外侧区)	5	10
4	侧脑室	(—)	10
4	杏仁核	(—)	120
4	尾核	(—)	20
4	边缘中脑区	(—)	80

注:(—)表示无抑制作用。

#### 五、讨 论

多种动物侧脑室注入东莨菪碱均出现浅麻醉。药物脑室注射后主要渗入脑室系统周围灰质结构<sup>[8]</sup>,难于渗入广大皮层<sup>[9、10]</sup>。提示东莨菪碱引起麻醉状态可能作用于皮层下结构所致。

从两侧颅顶蛛网膜下腔给东莨菪碱,使药物主要分布及作用于广大皮层。脑电由清醒型低压快波转变为同步化的 Delta 波,而动物仍然处于清醒状态。脑电同步化 Delta 波提示东莨菪碱已穿透达到皮层深层,皮层下投射到皮层的胆碱能纤维已被阻断<sup>[11]</sup>。实验证实:东莨菪碱阻断皮层中胆碱能系统,并未能使动物进入麻醉状态。表现脑电同步化与行为清醒的

分离状态。

脑内注射有效剂量显著小于脑室注射剂量,东莨菪碱注入脑中轴附近,间脑近中线结构接近第Ⅲ脑室部位,尤其是中脑、间脑交界部位的中央灰质及其腹侧,阻断了这一部位中的胆碱能受体,使动物一时性翻正反射消失,EEG同步化。上述部位均位于内侧部。同等剂量的东莨菪碱注入外侧部(相当于中脑网状结构外侧部),翻正反射未消失。由于药液弥散至内侧,故而少数动物经较长间隔后,出现短暂地丧失翻正反射。依色林抑制胆碱酯酶,在胆碱能受体附近增加内源性乙酰胆碱浓度,拮抗东莨菪碱消除翻正反射的效应。实验证明,这一脑区胆碱能受体的正常功能,对脑电低压快波、行为清醒及维持翻正反射是至关重要的。从脑干到皮层内胆碱能突触的阻断,使脑电从低压快波转变为高压慢波。唯有脑干中轴尤其是中央灰质内胆碱能突触被阻断,使清醒动物转变为睡眠状态,甚至翻正反射消失。这一脑区不但激活新皮层<sup>[7]</sup>,而且与下丘脑、边缘系统联系密切,它是脑电惊醒与行为惊醒的关键部位。由于M受体阻断剂亦可以部分地对抗烟碱的中枢作用<sup>[12]</sup>,翻正反射的消失不仅是这一部位中M受体被阻断,亦可能与N受体的阻断有关。

东莨菪碱注入中央灰质,导致中枢性瞳孔扩大,它反映了动眼神经付交感神经核(Eddinger-Westphal's nucleus)中兴奋性胆碱能突触被东莨菪碱阻断的结果。

杏仁核中胆碱能系统被阻断,明显地抑制了ACR。杏仁核是边缘系统中一个中心环节,含有胆碱能感受的神经元<sup>[1、13]</sup>,及M、N受体<sup>[4、5]</sup>。在学习过程中游离的乙酰胆碱(Ach)增多,同时突触后膜对Ach的感受性增加<sup>[14]</sup>。杏仁核与记忆贮存有关<sup>[15]</sup>,东莨菪碱在突触水平阻断了Ach与突触后膜的结合,干扰信息的传递与贮存,从而导致健忘。我们的实验中以杏仁核中胆碱能受体的阻断对记忆的干扰最大,边缘中脑区次之,尾核、下丘脑外侧区更次之。海马(腹侧部)未见明显障碍。

东莨菪碱注入小鼠侧脑室,表现极其明显的兴奋现象。故而,东莨菪碱所引起的浅麻醉状态与Winter提出的木僵样麻醉<sup>[6]</sup>(麻醉浅,伴有运动兴奋现象)有相似之处。

### 参 考 文 献

- [1] Shute CC, et al: Nature **199**:1160, 1963
- [2] Curtis DR, et al: Ann Rev Pharmacol **9**:209, 1969
- [3] Krnjevic K: Fed Proc **28**:95, 1969
- [4] Koelle GB, et al: Nature **253**:560, 1975
- [5] Segal M, et al: Brain Research **148**:105, 1978
- [6] Winters WD: Ann Rev Pharmacol & Toxicol **16**:413, 1976
- [7] Defoudis FV: Central Cholinergic System and Behaviours p 7-25, Academic Press, London, 1974
- [8] Feldberg W, et al: J Physiol **150**:451, 1960
- [9] Stull ER, et al: J Pharm Pharmacol **29**:8, 1977
- [10] Silver J, et al: J Cell Biol **71**:956, 1976
- [11] Schaul N: Brain Research **143**:475, 1978
- [12] Saxena RC, et al: in "Drugs and Central Synaptic Transmission" Edit Bradley and Dhawan p 143, 1976
- [13] Iván Izquierdo, et al: Ann Rev Pharmacol **11**:189, 1971
- [14] Deutsch JA: Science **174**:788, 1971
- [15] Gold PE, et al: Brain Research **118**:73, 1976