

# 大鼠杏仁核内注射异丙肾上腺素引起血压降低心率加速

邱学才 韩济生

(北京医学院生理教研室)

情绪活动可以影响心率和血压,这是生理学中熟知的事实。情绪活动受边缘系统控制。许多电生理工作证明,电刺激大脑边缘系统某些结构可产生多种植物性反应,特别是引起心血管活动的改变<sup>[1]</sup>。最近有实验指出,给大鼠杏仁核较弱的电刺激(4—5 V, 80 Hz),可引起心血管活动的明显抑制<sup>[2]</sup>。但关于杏仁核内调节心血管活动的神经元受何种神经递质的支配,尚缺乏具体资料。本工作应用脑内微量注射的方法向大鼠杏仁核内注射 $\beta$ 受体激动剂异丙肾上腺素(ISO),观察其对血压和心率的影响。并进一步观察 ISO 的效应是否能为 $\beta$ 拮抗剂心得安所阻断。

## 实验材料与方法

选用 200—300 g 的大白鼠,性别不拘。腹腔注射水合氯醛(40 mg/100 g)麻醉,在立体定位仪上按 König & Kippel 图谱<sup>[3]</sup>(坐标取  $A_{5.15}$ ,  $L_{3.4}$ ,  $H_{6.2}$ )向左侧杏仁核埋植不锈钢套管。然后做左侧颈总动脉插管,连接多用途生理记录仪描记平均动脉压和心率。杏仁核内给药时用一外径 0.3 mm 的注射管插入埋植套管内,注射管伸出套管外 1 mm,经微量注射器向杏仁核内推入人工脑脊液(CSF)或用 CSF 配制的药液 2  $\mu$ l,2 分钟内注射完毕。然后每隔 2 分钟记录一次血压和心率,并与基础血压和基础心率相比,以变化百分数表示各种药物的效果。每项实验记录 30 分钟,将 30 分钟内 15 次测得的变化百分数进行平均,作为血压和心率变化的总指标。所用 $\beta$ 受体激动剂异丙肾上腺素及 $\beta$ 受体阻断剂心得安为北京制药厂出品。

实验结束后取鼠头浸入 10% 甲醛和 1% 亚铁氰化钾溶液一周,用普鲁士蓝法将注射点染成蓝色,做 0.5 mm 的冰冻切片,以鉴定注射部位。注射于杏仁核内、外的资料分别予以统计。

## 结 果

**1. 杏仁核内注射 CSF 后血压与心率的变化** 在上述实验条件下,13 只大鼠的基础血压为  $94 \pm 3$  mmHg,心率为  $354 \pm 13$  次/分。杏仁核内注射 CSF 2  $\mu$ l 后,30 分钟内血压波动于  $0 \pm 1\%$  和  $-3 \pm 2\%$  范围,平均降低  $1 \pm 1\%$ ,心率波动于  $+1 \pm 1\%$  至  $-1 \pm 3\%$  范围,平均改变  $-1 \pm 2\%$ ,均无统计学意义(图 1)。

**2. 杏仁核内注射不同剂量的异丙肾上腺素对血压与心率的影响** 31 只大鼠分为三组,分别向杏仁核内注射 0.5、1.0、2.0  $\mu$ g 的异丙肾上腺素( $n = 10$ ,  $n = 10$ ,  $n = 11$ )。结果表明三种剂量的异丙肾上腺素均引起血压明显下降,心率明显加速,效应可持续 30 分钟以上。图 1 表示 2.0  $\mu$ g 异丙肾上腺素引起的血压和心率变化。以 30 分钟内的平均效应为指标,三种剂量异丙肾上腺素所产生的降压效应分别为  $9 \pm 2\%$  (与 CSF 组相比  $p < 0.01$ )、 $17 \pm 3\%$

本文 1984 年 4 月 21 日收到。

( $p < 0.001$ ) 和  $27 \pm 3\%$  ( $p < 0.001$ ), 呈较好的剂量效应关系。在血压降低的同时, 心率明显加速, 三种剂量的心率加速幅度分别为  $5 \pm 2\%$ 、 $17 \pm 5\%$  ( $p < 0.01$ ) 和  $24 \pm 5\%$  ( $p < 0.001$ ), 也呈明显的剂量效应关系 (图 2)。

杏仁核内注射异丙肾上腺素引起心血管效应具有一定的部位特异性。脑切片的资料表明, 多数注射点均位于中央杏仁核, 注射异丙肾上腺素  $1-2 \mu\text{g}$  引起的降压效应均在  $5\%$  以上。另有 6 只大鼠异丙肾上腺素注射在杏仁核外, 则不引起血压降低, 即使有降压效应, 变化幅度也都在  $5\%$  以下 (图 3)。

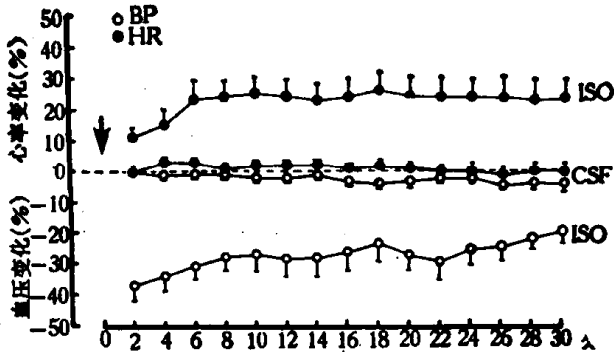


图 1 杏仁核内注射 CSF  $2 \mu\text{l}$  或异丙肾上腺素 (ISO)  $2.0 \mu\text{g}/2 \mu\text{l}$  后 30 分钟内血压、心率变化百分数  
BP——血压, HR——心率。箭头示杏仁核内注射

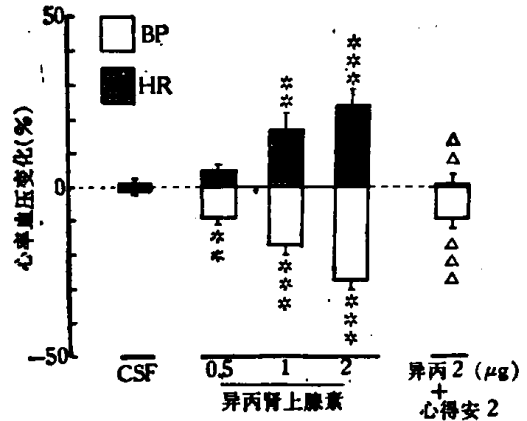


图 2 三种剂量的异丙肾上腺素引起的降压和心加速效应, 以及  $\beta$  阻断剂心得安的拮抗作用与注射 CSF 比较,  $**p < 0.01$ ,  $***p < 0.001$ ; 与注射  $2 \mu\text{g}$  异丙肾上腺素比较,  $\Delta\Delta p < 0.01$ ,  $\Delta\Delta\Delta p < 0.001$

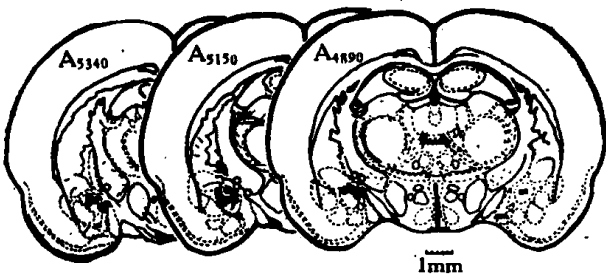


图 3 杏仁核内注射异丙肾上腺素的部位及其降压效果  
●表示注入  $1-2 \mu\text{g}$  异丙肾上腺素后血压降低超过  $5\%$  者 (共 21 个点, 其中有 4 个点重叠不能分清), ○表示血压降低不到  $5\%$  者

**3. 杏仁核内注射心得安对异丙肾上腺素效应的影响** 预先向 10 只大鼠杏仁核内注射  $2 \mu\text{g}$   $\beta$  受体阻断剂心得安, 10 分钟后再向该核团内注射  $2 \mu\text{g}$  异丙肾上腺素。此后 30 分钟内血压平均降低  $9 \pm 3\%$ , 心率平均增加  $1 \pm 3\%$ 。与杏仁核内单独注射同等剂量异丙肾上腺素引起的降压和心加速效应相比, 具有显著差异 ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.01$ ) (图 2)。

**4. 静脉注射异丙肾上腺素的作用** 为了验证本实验中脑内注射药物引起的心血管功能变化确系中枢效应, 我们将同样剂量 ( $2 \mu\text{g}$ ) 的异丙肾上腺素溶于  $200 \mu\text{l}$  CSF, 给 8 只大鼠做尾静脉注射, 2 分钟内注射完毕。结果表明, 在注射后 30 分钟内血压平均降低  $6 \pm 3\%$ , 心率增加  $4 \pm 4\%$ , 与注射前的数值相比均无显著差异 ( $p < 0.05$ )。

## 讨 论

近年来发现, 心血管调整中枢主要位于脑干及其首尾延伸部分 (caudal-rostral extension), 这一实体的功能又受大脑边缘系统和新皮层系统的控制<sup>[1]</sup>。杏仁核是边缘系统的重要结构。向杏仁核输入的纤维来自旁臂核、纹状床核和蓝斑<sup>[4,5]</sup>, 以及下丘脑的外侧核、视前核和腹内侧

核<sup>[6,7]</sup>。由杏仁核发出的纤维可到达纹状床核,下丘脑外侧核、旁臂核、弧束核以及上橄榄周围和A, 细胞群<sup>[8,9]</sup>。这表明杏仁核与脑干首尾延伸这一重要的心血管调整结构有着密切联系。

十年来有不少电生理工作指出,电刺激杏仁核一般引起血压下降,心率减慢<sup>[10-12]</sup>。但也有实验观察到用弱的电流刺激杏仁核引起降压,而强的电流刺激则引起升压<sup>[2,12]</sup>。后者可能是由于刺激扩散到腹侧皮层而产生的,因为对腹侧皮层即便是弱电流刺激,也能引起升压反应。

电刺激法的缺点不仅在于扩散范围较广,而且难以区分所刺激的是神经元胞体或是路过该区的纤维,更不能区分神经元的化学感受性质。因此本工作中我们采用了脑内微量注射的方法,以便选择性地激动特定脑区的特定受体。

已有工作证明给清醒猫侧脑室注射去甲肾上腺素 15—60  $\mu\text{g}$  可使血压明显下降,心动徐缓。该效应可被  $\alpha$  受体阻断剂酚妥拉明阻断<sup>[13]</sup>。给麻醉狗<sup>[14]</sup> 或猫侧脑室注射异丙肾上腺素 100—200  $\mu\text{g}$  则可引起血压下降,心率加速。 $\beta$  受体阻断剂心得安可阻断以上效应。

为了确定脑内儿茶酚胺的具体作用部位,本工作将异丙肾上腺素注入大鼠杏仁核,特别是中央杏仁核,观察到明显的降压效应和心加速效应,并具有明显的剂量效应关系和部位特异性。杏仁核内注射  $\beta$  受体拮抗剂心得安可完全阻断异丙肾上腺素的心加速效应,也可部分地阻断其降压效应。我们曾向大鼠海马头端微量注射异丙肾上腺素(1.5  $\mu\text{g}/2 \mu\text{l}$ ),也观察到明显的降压效应和心加速效应, $\beta$  阻断剂 Metoprolol 可取消异丙肾上腺素所引起的降压效应,却不能阻断其心加速效应<sup>[16]</sup>。这些资料表明,虽然杏仁核和海马内的儿茶酚胺类神经递质都具有降压效应和心加速效应,但通过的受体机制可能不完全相同。海马的降压效应和杏仁核的心加速效应都是通过  $\beta$  受体完成的;杏仁核的降压效应似有  $\beta$  受体参与。至于海马的心加速效应和杏仁核的降压效应是否有  $\alpha$  机制参与,有待进一步研究。

最后必须指出,由于本实验中未将缓冲神经切除,因此杏仁核内注射异丙肾上腺素所引起的心率加速有一部分可能是血压降低引起的继发性效果。

## 参 考 文 献

- [1] Manning, J. W., *Fed. Proc.*, 39(1980), 2485.
- [2] Faiers, A. A. et al., *Am. J. Physiol.*, 228(1975), 1358.
- [3] König, J. F. R., Klippel, R. A., *The Rat Brain*, Williams and Wilkins, Baltimore, 1963.
- [4] Jone, B. E., Moore, R. Y., *Brain Res.*, 127(1977), 23.
- [5] Otterson, O. P., Ben-Ari, Y., *Neurosci. Lett.*, 8(1978), 329.
- [6] Conrad, L. C. A., Pfaff, D. W., *J. Comp. Neurol.*, 169(1976), 221.
- [7] Saper, C. B. et al., *J. Comp. Neurol.*, 184(1979), 205.
- [8] Hopkin, D. A., Holstage, G., *Exp. Brain Res.*, 32(1978), 529.
- [9] Krettek, J. E., Price, J. L., *J. Comp. Neurol.*, 178(1978), 225.
- [10] Gebber, G. L., Klevans, L. R., *Fed. Proc.*, 31(1972), 1245.
- [11] Mogenson, G. J., Calaresu, F. R., *Exp. Neurol.*, 39(1973), 166.
- [12] Heineman, H. et al., *Pflüegers Arch.*, 343(1973), 27.
- [13] Day, M. D., Kaoch, A. G., *Nature*, 242(1973), 30.
- [14] Bhargava, K. P. et al., *Brit. J. Pharmacol.*, 45(1972), 596.
- [15] Gognon, D. J., Melville, K. I., *Int. J. Neuropharmacol.*, 6(1967), 245.
- [16] 邱学才等,北京医学院学报, 16(1984), 87.