

心得安降压作用与脑内 γ -氨基丁酸受体 功能的关系*

张士善 金 园

(河北医学院, 石家庄)

前文⁽¹⁾报告因中枢 α -肾上腺素受体激动而产生的降压作用有可能是通过 γ -氨基丁酸(GABA)能抑制性神经元而实现。鉴于 β 肾上腺素受体拮抗剂心得安的抗高血压效应已被临床肯定⁽²⁾, 而且近年又报告心得安引起的降压作用伴有内脏神经放电减少⁽³⁾; 在几个脑区给予心得安可使交感神经冲动输出减弱; 六甲双铵预处理可阻断心得安的中枢性心血管效应⁽⁴⁾等, 证明心得安的降压作用与抑制中枢交感神经输出密切相关。这与中枢 α 受体激动导致外周交感神经紧张性降低趋向一致, 因此, 结合前文结果有必要进一步探讨中枢 β 受体阻断所引起的降压效应是否也与 GABA 神经元通路之间有联系。

方法与结果

(一) GABA 拮抗剂对脑室内注射异丙肾上腺素升压效应的影响

采用体重 2.0~2.6 kg 清醒家兔, 于 0.2% 盐酸普鲁卡因局麻下, 置于立体定位仪准确定位后, 于矢状缝与冠状缝交点左侧 4 mm 处钻孔, 安置有机玻璃套管。然后放回兔笼任其自由活动及取食。4~15 小时后, 在 0.2% 普鲁卡因 0.1 ml 局麻下作气管插管, 由颈动脉记录血压, 静脉注射肝素抗凝, 并注射肌松剂三碘季铵酚(Flaxedil) 2 mg/kg, 接人工呼吸器维持人工呼吸。手术完毕后将家兔俯卧固定于手术台, 以便脑室给药。

先由侧脑室注入异丙肾上腺素 50 μ g(容积为 100 μ l), 动物表现明显升压作用, 一般于 3~8 分钟达最高值, 16~23 分钟恢复至原水平。以给药前血压为 100, 求得血压上升最大百分数。待血压恢复后, 由耳静脉缓慢注射 GABA 拮抗剂苦味毒 1 mg/kg, 一般于 9~26 分钟升压作用达最高值, 于每只家兔升压达最高值时, 再由侧脑室注射上述剂量之异丙肾上腺素, 可见到血压在上述基础上进一步迅速上升。以注射苦味毒前血压为 100, 求得升压最大百分数, 结果列于表 1。此结果表明, 在用苦味毒预处理后, 异丙肾上腺素的升压作用可见加强。

表 1 苦味毒对脑室注射异丙肾上腺素升压效应的影响

组 别	动 物 数 (只)	血压上升最大百分数 $\bar{X} \pm SE$	P 值
异丙肾上腺素	5	27.5 \pm 4.1	—
苦味毒 + 异丙肾上腺素	5	62.3 \pm 4.2	<0.01

药物剂量: 异丙肾上腺素 50 μ g, 脑室内注射; 苦味毒 1 mg/kg, 静脉注射

本文于 1980 年 12 月 17 日收到。

* 本文曾在全国第一届神经药理学学术会议上宣读, 1980 年 10 月, 安徽

(二) 增加 GABA 摄取、或抑制其合成、阻止其释放、拮抗其效应等对于脑室内注射心得安降压效应的影响

采用体重 2.0~2.8 kg 家兔，以戊巴比妥钠 30~40 mg/kg 静脉麻醉后，如上法于左侧脑室安置套管，然后由左侧颈动脉插管记录血压，静脉注入肝素抗凝。

动物共分 6 组，第 1 组于侧脑室注射心得安 200 μg (容积为 200 μl)，表现明显降压，一般于 2~3 分钟降至最低值，10~60 分钟恢复至原水平；第 2 组动物由耳静脉注射戊巴比妥钠⁽⁵⁾ 7.5 mg/kg，以增加 GABA 的摄取，立即出现明显降压，持续 1 小时以上；第 3 组动物先由脑室注射上述剂量的心得安，8~10 分钟后由耳静脉注入上述剂量之戊巴比妥钠，则降压作用明显增强。

第 4 组动物先用 GABA 合成抑制剂氨基脲 75 mg/kg 静脉注射，预处理后 3~4 小时，动物出现强烈惊厥，说明脑内 GABA 已降低到一定水平，此时立即用戊巴比妥钠静脉麻醉，手术过程同上。再由侧脑室注入心得安 200 μg ，则降压作用明显减弱，个别动物甚至不降压。

第 5 组动物先由耳静脉缓慢注射 GABA 拮抗剂苦味毒 1 mg/kg，5 分钟后再由侧脑室注射心得安 200 μg ，血压仅轻度下降，个别动物不降压。

第 6 组动物先由侧脑室注射能阻止 GABA 释放的普鲁卡因⁽⁶⁾ 1 mg，容积为 50 μl ，10 分钟后再由侧脑室注入心得安 200 μg ，血压亦仅轻度下降，个别动物不降压。

以上 6 组均以各组给药前血压为 100，求得血压下降最大百分数，数据列于表 2。

表 2 提高或降低脑内 GABA 神经元功能对心得安降压作用的影响

组 别	动物数 (只)	血压下降最大百分数 $\bar{x} \pm \text{SE}$	P 值
心得安	5	24.7 \pm 3.9	—
戊巴比妥钠	6	27.8 \pm 4.1	—
戊巴比妥钠 + 心得安	5	43.5 \pm 5.9	<0.05*, <0.05**
氨基脲 + 心得安	5	6.7 \pm 1.8	<0.01*
苦味毒 + 心得安	5	7.6 \pm 3.3	<0.05*
普鲁卡因 + 心得安	5	7.8 \pm 3.7	<0.05*

* 与心得安组比较 ** 与戊巴比妥钠组比较

药物剂量：心得安 200 μg ，脑室内注射；戊巴比妥钠 7.5 mg/kg，氨基脲 75 mg/kg，苦味毒 1 mg/kg，均静脉注射；普鲁卡因 1 mg，脑室内注射

上述结果一方面说明心得安阻断脑内 β 受体的作用与戊巴比妥钠增加脑内 GABA 摄取之间可以互相加强；另一方面说明用氨基脲降低脑内 GABA 水平以及用苦味毒拮抗 GABA 效应和用普鲁卡因阻止 GABA 释放均能明显减弱心得安的降压作用。

讨 论

脑内 α 受体与 β 受体在调节血压上相互制约，激动时分别表现为降压及升压⁽⁷⁾，脑内 β 受体阻断则表现与脑内 α 受体激动相类似的外周交感活性降低^(3,4)。Myers⁽⁸⁾ 认为心得安高浓度集中于脑组织是引起降压效应的重要原因。Himori 等⁽⁹⁾ 用 7 种 β 受体拮抗剂对清醒的肾型高血压大白鼠进行实验证明： β 受体阻断活性越强的化合物则抗高血压作用也越强，因此认为 β 受体阻断是 β 受体拮抗剂抗高血压作用的前提。

本文用 GABA 拮抗剂苦味毒不能直接拮抗脑内 β 受体激动所表现的升压效应, 说明中枢 β 受体激动与 GABA 能抑制性神经元之间的关系并不象 α 受体激动与后者的关系那样直接。本文进一步采用提高或降低脑内 GABA 受体功能的处理, 则分别明显增强或减弱 β 受体拮抗剂心得安脑内注射引起的降压效应, 说明这种降压过程与中枢 α 受体激动效应有类似之处, 也与 GABA 受体功能密切关连, 1977 年 Morinan⁽¹⁰⁾ 曾报告心得安抗惊厥作用与其促进纹状体 GABA 释放有关, 这更提示了在降压作用方面也存在这种关系的可能性。此外, 根据 β 受体拮抗剂所引起的降压效应可被 α 受体拮抗剂所抑制, 以及用 6-羟基多巴胺预处理以破坏去甲肾上腺素神经元, 可取消心得安降压作用的报告⁽¹¹⁾, 从另一个角度说明了 β 受体拮抗剂的效应与 α 受体功能的存在是分不开的。

虽然近年 Amer⁽¹²⁾ 又提出 β 受体敏感性的可逆变化来解释 β 受体拮抗剂的降压作用, 但并不能完全排除 β 受体拮抗剂抑制中枢性交感输出的降压原理。

关键词 心得安; γ -氨基丁酸; 受体; β -肾上腺素受体; 降压作用

参 考 文 献

1. 张士善等: 中枢与外周 α -肾上腺素能受体激动效应不一致性的原理分析. 药学报 14:521, 1979
2. 周礼智: β -肾上腺素能受体阻断剂治疗高血压的评价. 医学参考资料 (7):297, 1976
3. Lewis P J, et al: Reduction in sympathetic nervous activity as a mechanism for hypotensive effect of propranolol. *Nature* 256:440, 1975
4. Garvey H L, et al: Centrally induced hypotensive effects of β -adrenergic blocking drugs. *Eur J Pharmacol* 33:283, 1975
5. Curtis D R, et al: Pentobarbitone enhancement of the inhibitory action of GABA. *Nature* 270:543, 1977
6. Ikeda M: Studies on the mechanisms of local anesthetic-induced convulsions—on the relationship with brain γ -amino-butyric acid (GABA). *Hiroshima Daigaku Shigaku Zasshi* 8:120, 1976; *CA* 88:32000 h, 1978
7. Day M D, et al: β -Adrenergic receptors in CNS of the cat concerned with control of arterial blood pressure and heart rate in cat. *Nature* 242:30, 1973
8. Myers M G, et al: Brain concentration of propranolol in relation to hypotensive effect in the rabbit with observations on brain propranolol levels in man. *J Pharmacol Exp Ther* 192:327, 1975
9. Himori N, et al: A further study on antihypertensive action of β -adrenoceptor blocking agent in conscious renal hypertensive dogs. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 242:115, 1979
10. Morinan A, et al: Effects of chronic (\pm)-propranolol on catecholamines and GABA in rat striatum. *Brit J Pharmacol* 61:152 p, 1977
11. Myers M G, et al: Central NE-mechanisms and the cardiovascular effect of intracerebroventricular propranolol in the conscious rabbit. *Neuropharmacol* 14:221, 1975
12. Amer M S: Mechanism of action of β -blockers in hypertension. *Biochem Pharmacol* 26:171, 1977

CENTRAL HYPOTENSIVE EFFECT OF PROPRANOLOL IN RELATION TO BRAIN GABA RECEPTORS

ZHANG Shi-shan and JIN Yuan

(Department of Pharmacology, Hebei Medical College, Shijiazhuang)

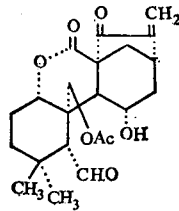
ABSTRACT

The centrally induced hypotensive effects of β -adrenergic blocking agent propranolol in rabbits were antagonized by the following three ways which attenuated GABA receptor functions: Inhibition of GABA formation with semicarbazide, inhibition of GABA release from neuron with procaine, and antagonism of GABA effects by picrotoxin. In contrast, the hypotensive effect of propranolol could be enhanced by that pentobarbital increased GABA uptake in the neuron. It is suggested that the hypotensive effect of β -receptor blocker, as that of α -agonists, is mediated via the GABAergic nervous system.

Key words Propranolol; GABA; Receptor; β -Adrenoceptor; Hypotension

更 正

本刊 1981 年第 10 期 788 页刊登“大叶香茶菜抗肿瘤成分的研究”一文中所登结构式非 Isodonal 而是其异构体 Trichodonin 现更正为下式:



Isodonal