

研究简报

樟柳碱对大鼠大脑皮层薄片乙酰胆碱释放  
及合成的影响

钮心懿 任志鸿

(中国医学科学院药物研究所, 北京)

阿托品及东莨菪碱可增加离体大鼠大脑皮层薄片乙酰胆碱(Ach)在高钾或电刺激情况下的诱发释放及合成<sup>(1-2)</sup>, 此作用很可能是由于阻断了胆碱能突触前受体的负反馈机制所致<sup>(2-3)</sup>。樟柳碱是由唐古特东莨菪的根提出的生物碱, 其结构类似东莨菪碱, 只是在托品酸部分多一个羟基。其中枢和外周作用及其代谢已有报道<sup>(4-5)</sup>。关于其对整体动物皮层 Ach 释放的影响, 陈先瑜等已进行了研究<sup>(6)</sup>。本文用离体大鼠大脑皮层薄片温孵方法, 观察了高钾情况下樟柳碱对 Ach 的释放及合成的影响。

脑片培养按 Molenaar<sup>(2)</sup> 方法, 加以修改。大鼠体重为 150 g 左右, 断头处死。将大脑背面向下放在一块 18×8 cm 塑料板上, 在该板长轴二侧固定有二条厚度为 0.35 mm 不锈钢片, 用直径 30 μ 不锈钢丝制成切割刀。切片时在脑组织上加适度压力, 同时将切割钢丝紧贴钢片表面滑过, 即能从二个大脑半球上切下厚度小于 0.4 mm 的脑片二片。一为对照, 一为给药。脑片平均重量为 33.1±6.1 mg(SD)从断头到脑片放入预冷温孵液的时间不超过 1.5 分。温孵液成分为: (mM) NaCl 118.5; NaHCO<sub>3</sub> 24.9; KCl 4.7; CaCl<sub>2</sub> 2.5; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2; MgSO<sub>4</sub> 1.2 及葡萄糖 10。温孵液先经 95% O<sub>2</sub>+5% CO<sub>2</sub> 混合气体饱和, 温孵时瓶内通以一个大气压以上混合气体, 并加入新鲜配制的不可逆胆碱酯酶抑制剂 Soman (最终浓度为 5×6<sup>-6</sup>M) 脑片在 37°C 2.5 ml 温孵液中预先温孵 30 分钟, 而后换高钾温孵液(KCl 25 mM)继续温孵 30 分钟。药物在开始温孵时加入。用 Elliott<sup>(7)</sup> 方法提取 Ach。用依色林增敏的水蛭背肌测 Ach 含量。分别测定对照及给药脑组织及温孵液中 Ach 含量, 以同鼠每对脑片之间的比值为指标, 进行统计处理, 求其差异的显著性, 结果如下:

表 1 高钾对大鼠大脑皮层薄片 Ach 释放及合成的影响

温 孵 时 间	Ach μg/g ( $\bar{X} \pm S.E.$ )		
	0~30 分 (KCl 4.7 mM)	30~60 分 (KCl 4.7 mM)	30~60 分 (KCl 25 mM)
温 孵 液 含 量	9.2±0.6 (6)*	10.6±0.5 (6)	44.9±2.9**(15)
脑 片 含 量	32.0±5.7 (6)	73.2±2.9 (6)	93.1±4.3**(15)

\*\* P<0.01 与低钾对照相比 ▲ 实验次数

如表 1 所示, 高钾离子使 Ach 流出量增加 4 倍以上, 脑片 Ach 含量也明显比低钾对照为高, 说明高钾离子不仅促进 Ach 的释放, 同时也促进其合成。脑片在低钾温孵液中 Ach 含量随温孵时间的延长而增加, 表明在温孵过程中组织内的胆碱继续被利用并合成 Ach。

本文于 1980 年 7 月 11 日收到。

表 2 樟柳碱对大鼠大脑皮层薄片 Ach 流出量的影响

Ach $\mu\text{g/g}$ ( $\bar{X} \pm \text{S.E.}$ )					
药物浓度(M)	$8 \times 10^{-7}$	$8 \times 10^{-8}$	$8 \times 10^{-9}$	$8 \times 10^{-10}$	$8 \times 10^{-11}$
给药组	77.8 $\pm$ 3.9(4) <sup>▲</sup>	59.0 $\pm$ 6.6(6)	63.5 $\pm$ 7.5(6)	58.4 $\pm$ 13.3(6)	62.9 $\pm$ 6.9(5)
对照组	51.9 $\pm$ 5.0	43.6 $\pm$ 3.9	47.6 $\pm$ 6.5	50.5 $\pm$ 10.8	63.9 $\pm$ 7.6
比 值	1.53 $\pm$ 0.05	1.35 $\pm$ 0.07**	1.39 $\pm$ 0.07**	1.17 $\pm$ 0.09*	1.00 $\pm$ 0.06

\*  $P < 0.05$  \*\*  $P < 0.01$  ▲ 实验次数

表 2 指出  $8 \times 10^{-7}$ ,  $8 \times 10^{-8}$ ,  $8 \times 10^{-9}$ M 樟柳碱均使 Ach 流出量增加, 在  $8 \times 10^{-9}$ M 时已达到最大效应。

表 3 樟柳碱对大鼠大脑皮层薄片 Ach 含量的影响

Ach $\mu\text{g/g}$ ( $\bar{X} \pm \text{S.E.}$ )					
药物浓度(M)	$8 \times 10^{-7}$	$8 \times 10^{-8}$	$8 \times 10^{-9}$	$8 \times 10^{-10}$	$8 \times 10^{-11}$
给药组	78.9 $\pm$ 13.4(5) <sup>▲</sup>	121.3 $\pm$ 12.4(5)	59.5 $\pm$ 7.4(5)	99.2 $\pm$ 20.3(7)	85.2 $\pm$ 11.8(8)
对照组	90.6 $\pm$ 7.4	92.9 $\pm$ 9.6	43.5 $\pm$ 6.5	112.6 $\pm$ 17.5	99.4 $\pm$ 13.7
比 值	0.86 $\pm$ 0.12	1.35 $\pm$ 0.17*	1.36 $\pm$ 0.09*	0.86 $\pm$ 0.09*	0.86 $\pm$ 0.04**

\*  $P < 0.05$  \*\*  $P < 0.01$  ▲ 实验次数

表 3 的结果说明  $8 \times 10^{-8}$  及  $8 \times 10^{-9}$ M 樟柳碱不仅使 Ach 流出量增加, 并且使脑组织的 Ach 含量也明显增加, 可见樟柳碱既促进 Ach 释放又增加其合成。根据在  $8 \times 10^{-7}$ M 浓度下脑组织 Ach 含量比对照为低, 而在温孵液中 Ach 含量比其它组更高的现象, 说明高浓度樟柳碱可能抑制 Ach 的重摄取<sup>(8)</sup>, 至于在  $8 \times 10^{-10}$  浓度下脑片 Ach 含量比对照低的原因, 我们推测可能是由于低浓度樟柳碱仅促进 Ach 的释放而尚未影响其合成。但以上推测不能解释在  $8 \times 10^{-11}$  M 浓度下脑片 Ach 含量减少的原因。

## 参 考 文 献

- Bertels-Mecuws, M M et al: Influence of antimuscarinic substances on *in vitro* synthesis of acetylcholine by rat cerebral cortex. *Br J Pharmacol Chemother* 33:368, 1968
- Molenaar P C, et al: Stimulations by atropine of acetylcholine release and synthesis in cortical slices from rat brain. *Ibid* 40:406, 1970
- Hedhazy P, et al: The effect of cholinergic drugs on [<sup>3</sup>H]-acetylcholine release from slices of rat hippocampus, striatum and cortex. *Brain Res* 123:311, 1977
- 中国医学科学院药物研究所药理室: 樟柳碱的药理作用与东莨菪碱等的作用比较. *中华医学杂志* 55:795, 1975
- 中国医学科学院药物研究所药理室: 樟柳碱的吸收、分布与排泄. *中华医学杂志* 57:422, 1977
- 陈先瑜等: 樟柳碱及氟丙嗪对箭毒猫皮层释放乙酰胆碱的影响. *中麻通讯* (1):13, 1978
- Elliott K A C, et al: Effect of anaesthetics and convulsants on acetylcholine content of brain. *Am J Physiol* 162:469, 1950
- Polak P L: The influence of atropine on the release and uptake of acetylcholine by the isolated cerebral cortex of the rat. *Biochem Pharmacol* 15:989, 1966

# THE INFLUENCE OF ANISODINE ON SYNTHESIS AND RELEASE OF ACETYLCHOLINE BY RAT CEREBRAL CORTEX IN VITRO

Niu Xinyi and Ren Zhihong

*(Department of Pharmacology, Institute of Materia Medica,*

*Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing)*

## ABSTRACT

Anisodine, a new alkaloid, isolated from the root of *Scopolia tangutica* Maxim. differs from scopolamine by the presence of one extra hydroxyl group on the tropic acid moiety. The influence of Anisodine on the release and synthesis of Ach by slices of rat brain cortex was studied.

Brain slices were incubated in a medium containing the irreversible cholinesterase inhibitor soman and high concentration (25 mM) of KCl and the release and synthesis of Ach were determined by bioassay on the dorsal leech muscle. During aerobic incubation at 37°C in a medium containing soman with 4.7 mM KCl, Ach was synthesized actively, and both the release and synthesis increased when the potassium concentration of the medium was raised to 25 mM.

In a high KCl medium, the addition of Anisodine in concentrations of  $8 \times 10^{-7}$ ,  $8 \times 10^{-8}$ ,  $8 \times 10^{-9}$  and  $8 \times 10^{-10}$  M, further enhanced the release, and in concentrations of  $8 \times 10^{-8}$  and  $8 \times 10^{-9}$  M, increased the synthesis of Ach. However, when the Anisodine concentration was  $8 \times 10^{-7}$  M the release of Ach increased, whereas tissue Ach content decreased. This may be due to inhibition of reuptake at high concentration of Anisodine. The fact that Anisodine at  $8 \times 10^{-11}$  M slightly but significantly decreased the content of Ach in the tissue remains to be explained.