

下丘脑—垂体—肾上腺皮质系统 在针刺镇痛中的作用(I)

环—磷酸腺苷(CAMP)及三磷酸腺苷(ATP)对大白鼠
垂体——肾上腺皮质系统及针刺镇痛效应的影响

生物学系针麻原理研究组

大量临床实践及动物实验表明,机能调整可能是针刺镇痛的基础。即在针刺作用下,机体内发生一种生理范畴的积极主动的调整过程,通过神经——体液系统,改变机体的原有机能状态,使之达到新的统一,从而影响痛阈,起到针刺镇痛效果^[1]。针刺作用下肾上腺皮质机能亢进及其与针刺镇痛的关系,已有不少报导^[2,3]。我们用脑内激素埋藏技术,在大白鼠下丘脑腹内侧核埋藏氢化可的松,可以阻断下丘脑——垂体——肾上腺皮质系统,并发现这样的大白鼠动物模型,其针刺镇痛效应下降^[4]。为了进一步探讨这一系统在针刺镇痛中的作用,能否激活这一系统,同时观察动物痛阈及针刺镇痛效应的变化,不仅有助于从理论上阐明垂体——肾上腺皮质系统与针刺镇痛的关系,而且从临床实践角度来看,通过机能调整探索克服针麻存在问题的有效途径,也将是有意义的。

激素作用的第二信使环—磷酸腺苷(CAMP)与三磷酸腺苷(ATP)合用可以激活下丘脑——垂体——肾上腺皮质系统^[5,6,7]。因此,我们应用这一方法希望激活大白鼠这一系统时,观察动物痛阈、肾上腺抗坏血酸及针刺镇痛效应等的变化,以便进一步了解这一系统与针麻效应的关系。

材 料 与 方 法

实验用自繁自养大白鼠150只,体重在150—250克之间,雌雄兼有,健康状况良好。

环—磷酸腺苷(CAMP)为上海生化厂产品,少量样品是我校生化厂根据上海

本文1976年10月收到。

生产工艺自行合成。三磷酸腺苷(ATP)是广东江门甘化厂产品,由广州第五制药厂分装供应。药品均溶于生理盐水进行腹腔注射。

实验分两批进行。用50只动物研究了CAMP、ATP对痛阈的影响,动物在清醒状态下置于固定器中,给药前测定动物正常痛阈^[4],然后按每100克体重60毫克剂量给药,于给药后15、30、45、60及90分钟定期测痛五次求其平均值(如果痛阈测定中时间超过30秒,为了避免烫伤动物即停止刺激,均以30秒计算)。每次测痛间隔2分钟,以给药后反应峰值与给药前对比,求出痛阈提高百分数。另用100只动物研究了CAMP+ATP对大白鼠针刺镇痛效应及对肾上腺抗坏血酸的影响。

电针是用粤—1型晶体管综合医疗机,波型为双相尖形波,频率为40—50周/秒,脉冲幅度为5—10v,诱导时间为15分钟。按前述方法进行测痛。90分钟后将动物处死,测双侧肾上腺抗坏血酸含量^[8]。

结 果

一、CAMP、ATP对大白鼠痛阈的影响

CAMP+ATP按每100克体重各60毫克的剂量腹腔注射,在19只动物中除一只无反应外,其余大部分动物的痛阈都有明显的提高,平均提高125.18%,显效时间均在15—45分钟内,效应有些可持续1.0—1.5小时,对照组动物10只,注射生理盐水后,痛阈平均提高10.54%;单独注射ATP的10只动物,痛阈平均提高61.93%,而单独注射CAMP的8只动物,痛阈平均提高15.20%;高渗盐水组痛阈提高5.6%(见图1,表1)。

二、CAMP+ATP对大白鼠针刺镇痛效应及肾上腺抗坏血酸含量的影响

65只大白鼠实验结果表明:随CAMP+ATP使用剂量下降,痛阈提高百分数也相应减

少。15毫克/100克体重的剂量仍能提高28.9%。将剂量与反应绘于双对数坐标纸

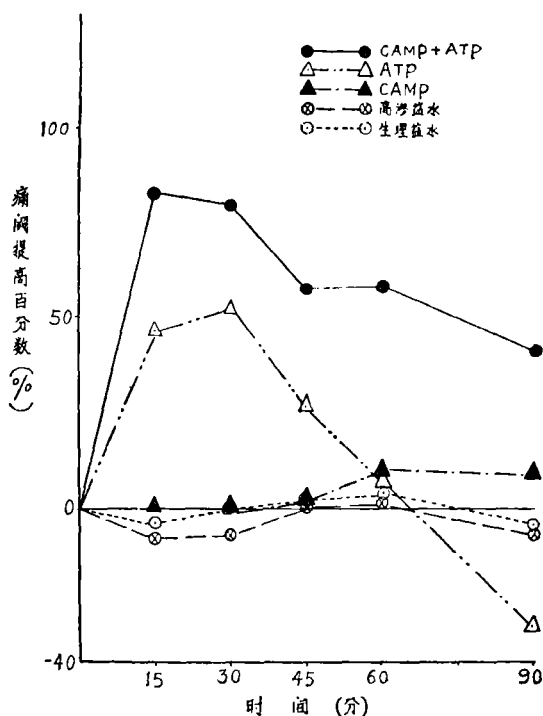


图1 腹腔注射CAMP、ATP对大白鼠痛阈的影响

上, 剂量与痛阈基本上存在着正相关(见图2)。

表1 腹腔注射CAMP、ATP对大白鼠痛阈的影响

组别	痛阈提高平均百分率±标准误 ($\bar{X} \pm SX$)	显著性测验 (P值)
生理盐水对照组	10.54±3.3	<0.025
注射CAMP+ATP组	125.18±39.9	<0.01
注射CAMP组	15.20±3.1	<0.005
注射ATP组	61.93±21.7	<0.025
注射CAMP+ATP组与生理盐水对照组		<0.05
注射CAMP组与生理盐水对照组		>0.2
注射ATP组与生理盐水对照组		<0.05

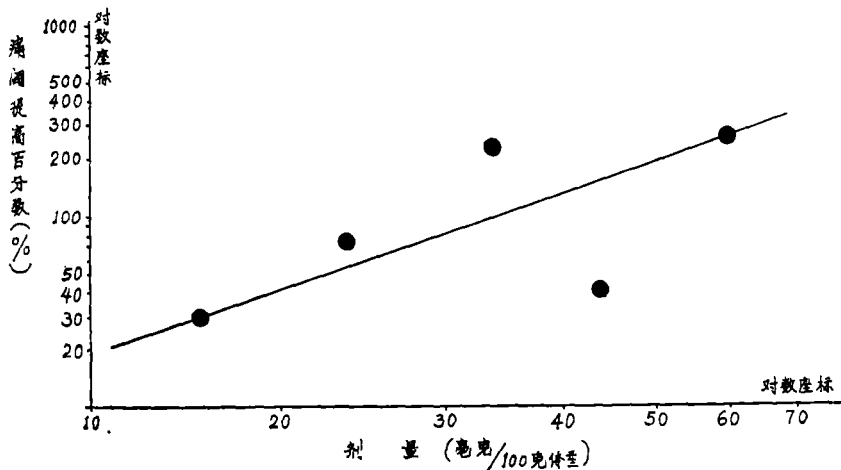


图2 不同剂量的CAMP+ATP对大白鼠痛阈的影响

在上述二实验的基础上继以15毫克/100克体重的剂量研究了CAMP+ATP与针刺镇痛的关系。用36只大白鼠分三组进行, 每组12只。对照组(无针无药组)仅注射生理盐水, 其痛阈无明显变化, 平均只提高6.66%, 而电针组(有针无药组)痛阈平均提高25.80%, 注射CAMP+ATP后再加电针组(有针有药组)则痛阈明显升高, 平均提高56.91%(见图3、表2)。

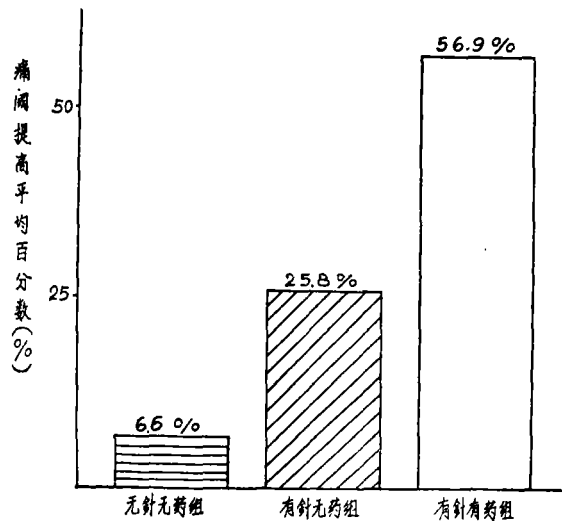


图 3 电针与注射CAMP+ATP对大白鼠痛阈的影响

表 2 电针与注射CAMP + ATP对大白鼠痛阈的影响

组 别	痛阈提高平均百分率±标准誤 ($\bar{X} \pm S_x$)	显著性測驗 (P值)
无针无药组(生理鹽水对照组)	6.66±2.7	<0.05
有针无药组	25.80±10.5	<0.05
有针有药组	56.91±19.4	<0.005
有针有药组与无针无药组		<0.005
有针无药组与无针无药组		>0.1
有针有药组与有针无药组		>0.2

注：有药指注射CAMP+ATP，无药指注射生理鹽水。

如果将各组动物痛阈(秒)随时间的变化, 求其平均, 然后以给药前或针刺前的平均痛阈为0%, 那么各组动物处理后痛阈的变化如图4。

动物肾上腺抗坏血酸含量的测定结果表明, 无针无药组, 平均抗坏血酸含量为62.2r, 有针无药组, 平均抗坏血酸含量为67.2r, 而有针有药组, 平均抗坏血酸含量为58.4r(图5、表3)。

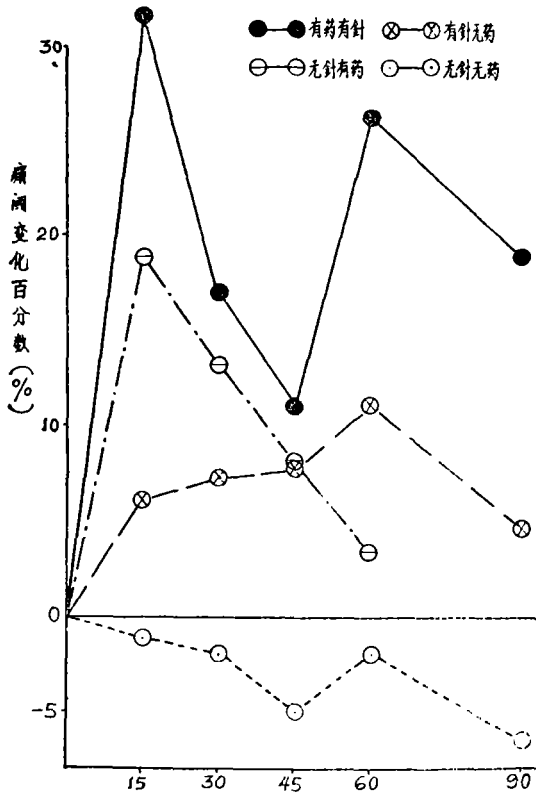


图 4 电针及注射CAMP + ATP对大白鼠痛阈的影响

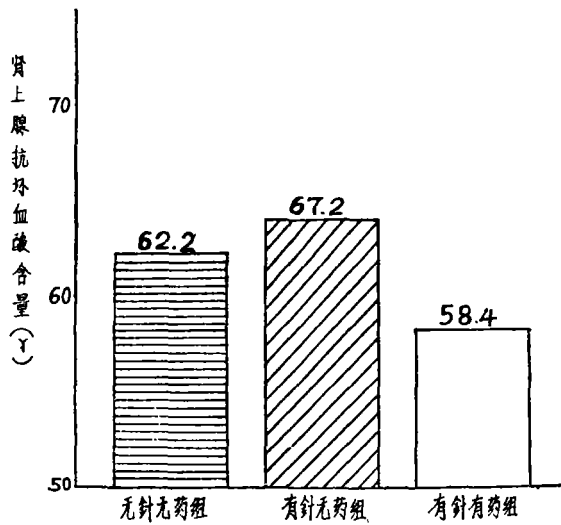


图 5 电针与注射CAMP + ATP对大白鼠肾上腺抗坏血酸含量的影响

表 3 电针与注射CAMP + ATP对大白鼠抗坏血酸含量的影响

组 别	抗坏血酸平均含量(\bar{x}) ($\bar{X} \pm S_x$)	显著性测验 (P值)
无针无药组(生理盐水对照组)	62.2 \pm 5.0	<0.001
有针无药组	67.2 \pm 7.0	<0.001
有针有药组	58.4 \pm 3.2	<0.001
有针有药组与无针无药组		>0.5
有针无药组与无针无药组		>0.5
有针有药组与有针无药组		>0.2

讨 论

应用离体大白鼠垂体为材料,进行组织培养实验结果表明,CAMP可以促进肾上腺皮质激素(ACTH)的释放^[9],肾上腺的离体实验也证明了CAMP可以刺激其皮质激素的合成及释放^[9],且肾上腺培养物醛皮质酮的产生也是通过双丁酰环一磷酸腺苷(DCAMP)而实现的。应用外源性的DCAMP及ACTH不仅能引起皮质类固醇的升高,醛皮质酮也同样升高,这种刺激作用在离体情况下可维持17天之久^[10]。

整体慢性实验动物(幼猪)用DCAMP也能激活下丘脑—垂体—肾上腺皮质系统^[9]。本实验用这种方法也能激活大白鼠物的下丘脑—垂体—肾上腺皮质系统。抗坏血酸含量出现下降的现象,可能提示了ACTH分泌增多,从而导致肾上腺皮质活动的加强,因为在大白鼠诱发肾上腺抗坏血酸含量的下降,是通过CAMP而实现的^[11]。但经统计学处理,抗坏血酸含量的差异性不够显著,这可能由于抗坏血酸含量仅仅反映皮质激素含量水平,而肾上腺皮质中激素的含量,受合成与释放两个因素的调节,在释放量增加的情况下如果合成量增加,则抗坏血酸含量的下降被掩盖,因此这一问题尚待进一步研究。

在动物的下丘脑—垂体—肾上腺皮质系统处于激活的情况下,垂体ACTH、糖皮质激素和盐皮质激素的分泌量增加,通过这些激素反作用于中枢神经系统,改变了神经系统的兴奋性,影响到痛阈^[12]及针刺镇痛效应,因而出现了大白鼠痛阈的提高及针刺镇痛效应加强。这样,我们除了在大白鼠下丘脑腹内侧核埋藏氢化可的松可以明显抑制垂体—肾上腺皮质系统,使肾上腺皮质萎缩,而明显削弱针刺镇痛效应以外,又在大白鼠应用外源性CAMP和ATP激活这一系统,使肾上腺皮质功能活动加强,痛阈提高,从而明显加强针刺镇痛的效应,这从另一个侧面又进一步证明了这一系统可以影响痛阈的变化和参与针刺镇痛效应的过程。当然这并不

排除由于外源性 CAMP及ATP 会引起其他许多生理机能的变化,通过这些生理机能的变化而影响到痛阈及针刺镇痛效应的可能性,因为CAMP参与中枢神经系统的功能活动的调节^[13],抑制组织胺的释放^[14],刺激前列腺素的合成与分泌^[15],改变平滑肌的紧张性和收缩性^[16]。这更进一步说明了机体生理功能的调整可以影响动物的痛觉,而针刺镇痛可能是机体功能调整的结果。

参 考 文 献

- [1] 金一卫, 机能调整是针刺麻醉原理的基础, 自然科学争鸣2:59, 1975.
- [2] 西安医学院针刺基础理论研究协作组, 针刺对机体的调整作用, 针刺资料综述——全国针刺学习班资料选编之一, 第68页, 1973.
- [3] 中国医学科学院、武汉医学院, 针刺前后病人血浆中17-羟皮质类固醇含量的变化, 医学研究通讯, 6:41, 1975.
- [4] 中山大学生物学系针刺原理研究组, 下丘脑——垂体——肾上腺皮质系统在针刺镇痛中的作用, I, 脑内激素埋藏对大白鼠垂体——肾上腺皮质系统及针刺镇痛效应的影响, 广东医药资料, 2:44, 1975.
- [5] Cook, D. B., G. V. Gill, I. M. D. Jackson and G. A. Smart: Inhibition by Dexamethasone of Adrenocorticotrophin and Cortisol Release Induced by Intravenous Infusion on ATP and Didutyryl Cyclic AMP in piglets. *J. Endocrinol.* 60: 65, 1974.
- [6] Schulster, D., S. A. S. Tait, J. F. Tait and J. Mrotek: Production of Steroids *in Vitro* Superfusion of Endocrine Tissue. III. Corticosterone Output from Rat Adrenals Stimulated by Adrenocorticotropin or Cyclic 3',5'-Adenosine Monophosphate and the Inhibitory Effect of Cydeheximide. *Endocrinol.* 86: 487, 1970.
- [7] Frances Pearlmuter, A., E. Rapino and M. Saffran: Comparison of Steroidogenic Effects of CAMP and dbcAMP in the Rat Adrenal Gland. *Endocrinol.* 92: 676, 1973.
- [8] Zarrow, M. X., J. W. Yochim and J. L. McCarthy: *Experimental Endocrinology* P. 203. 1904.
- [9] Fleischer, N., R. A. Donaid and R. W. Butcher: Involvement of Adenosine 3', 5'-monophosphate in release of ACTH. *Am. J. physiol.* 217: 1287, 1969
- [10] Manueliois, L. and P. Mulrow: Aldosterone Production by Adrenal Cultures Via dbcAMP. *Endocrinol.* 95 : 728, 1974.
- [11] Earp, H. S., III, B. S. Watson and R. L. Ney: Adenosine 3', 5'-Monophosphate as the mediator of ACTH-Induced Ascorbic Acid Depletion in the Rat Adrenal. *Endocrinol.* 87: 118, 1970.
- [12] Woodbury, D. M.: Relations between the adrenal cortex and central nervous system. *Pharmacol. Rev.* 10(2): 275, 1958.
- [13] Rall, T. W.: Studies on the formation and metabolism of Cyclic AMP in the Mammalian Central Nervous System. *Ann. New York Acad. Sciences*, 185:520, 1971.
- [14] Lichtenstein, L. M.: The Role of cyclic AMP in Inhibition the IgE-mediated Release of Histamine. *Ibid* 185: 403, 1971.
- [15] Shio, H., Shaw, J. and P. Ramwell: Relation of Cyclic AMP to the release and action of Prostaglandins. *Ibid.* 185: 327, 1971.
- [16] Triner, L., G. G. Nahas, Y. Vulliemez, N. I. A. Overweg, M. Verosky, L. V. Habif and S. H. Ngai: Cyclic AMP and Smooth muscle Function. *Ibid* 185: 458, 1971.