

环一磷酸腺苷(CAMP)和三磷酸腺苷(ATP) 对狗针刺镇痛效应和胃牵拉反应的影响

广州医学院针麻原理研究组
中山大学生物学系针麻原理研究组

前 言

针麻临床和动物实验的研究表明,针刺镇痛效应与神经和体液因素的变化有关⁽¹⁾。研究在针刺的作用下,参与镇痛的神经结构、递质和体液因素的作用机制,不仅对阐明针麻原理有着重大意义,而且通过改变这些神经结构、递质和体液因素的机能状态,对于提高针麻效果可以提供有效的途径。

环一磷酸腺苷(CAMP)对各种不同动物的各种不同组织的代谢与生理功能的调节起着重要的作用。作为第二信使,它参与神经系统的突触传递和激素合成、释放及其生理作用过程。因此,针麻过程中环一磷酸腺苷在有关器官组织中的变化,以及外源性CAMP的使用,对于针刺镇痛效应和内脏牵拉反应的影响,将是值得探讨的一个问题。

针刺作用下,血液中某些氨基酸含量⁽²⁾、致痛物质徐缓激肽⁽³⁾及肾上腺皮质激素⁽⁴⁾发生改变。在大白鼠下丘脑腹内侧核埋藏氢化可的松,可以抑制下丘脑—垂体—肾上腺皮质系统;用这种动物模型进行实验,发现针刺镇痛效应下降⁽⁵⁾。CAMP和ATP合用,可以激活下丘脑—垂体—肾上腺皮质系统⁽⁶⁾。以大白鼠为实验材料,发现CAMP和ATP合用,可以提高动物痛阈,增强针刺镇痛效应,并使肾上腺皮质抗坏血酸含量明显下降⁽⁸⁾。因此,外源性CAMP注射,通过改变体液性因素的生理状态,从而提高针麻效果的可能性是存在的。为此,我们用大动物(狗)进行试验。在建立狗内脏牵拉反应动物模型的基础上⁽⁷⁾,观察了CAMP+ATP外源性注射,对针刺镇痛效应和内脏牵拉反应的影响。

本文1976年10收到。

实验方法

实验狗在术前用戊巴比妥纳10毫克/公斤体重进行腹腔注射,同时用安定(Valium)6毫克/公斤体重,于“安眠1,2”两穴进行注射,处理后可使动物静卧手术台上,保留了角膜、膝跳、吞咽等反射,以及对电击、内脏牵拉(胃探查)等刺激的反应。我们采用血压、腹内压和嘶叫为客观指标进行观察。

电针动物颈部、腹部切口旁和“契脉”穴(双),诱导三十分钟后,进行颈动脉插管,连于水银检压计记录血压,开腹以备探查及拉胃之用;另置一气球于下腹部近鼠蹊旁,连于水检压计,以记录腹内压变化;用录音机记录嘶叫反应的潜伏期、嘶叫频率及强度。

电击(作为痛刺激)系采用方波刺激器(1000周/秒,一般用15—30伏)或BT—701电麻仪(频率2.2次/秒,强度急速增大至48—59伏);胃探查采用模拟临床的方式,即两手拇指食指轻捏胃大弯,沿幽门—贲门方向交替前进至胃底为止。

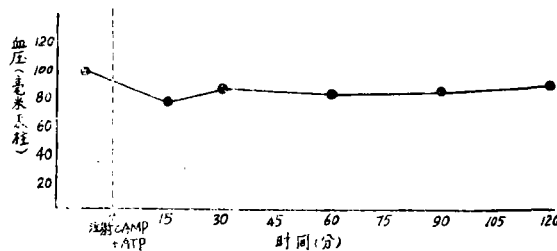
环一磷酸腺苷(CAMP)为上海生化制药厂产品,三磷酸腺苷(ATP)为广东江门甘化厂产品,广州第五制药厂分装。每只动物用含有CAMP和ATP各50毫克的生理盐水10毫升,先静脉推注5毫升,随之滴注5毫升。静脉推注要求缓慢匀速,即于5分钟内匀速推完5毫升,另5毫升加生理盐水至30毫升进行静脉滴注。

给药(CAMP+ATP)前,用电刺激、胃探查和拉胃引痛,分别检查动物的血压、腹内压及嘶叫反应情况,然后按上述方式在给药后第15、30、60、90、120分钟,分别以同样方式进行检查。

结果

一、安定情况下动物模型的一般生理状态

正常动物固定于手术台后,一般表现为挣扎、嘶叫等强烈不安状态。经上述处理后,动物安静,呼吸、血压、腹内压平稳。血压虽说在个体间存在着一些差异,但均为100毫米汞柱左右。给予CAMP+ATP后,血压平均下降20毫米汞柱(第15分钟平均值),然后逐步回升,至实验结束时(第120分钟),平均血压已恢复到94毫米汞柱(见图一)。呼吸、腹内压变化不大。

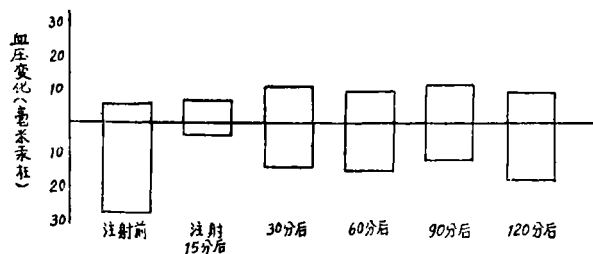


图一 全部实验过程中安静狗的血压及CAMP+ATP对其影响

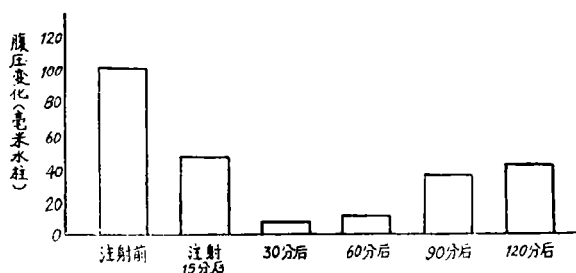
二、外源性CAMP + ATP对电击引起的血压、腹内压及嘶叫反应的影响

安静动物对电刺激出现较强烈的血压、腹压及嘶叫反应。给药前电刺激时，血压上下波动大，平均值为上升5.3毫米汞柱，下降28.3毫米汞柱，波动幅度达33.6毫米汞柱，腹内压上升平均为107.8毫米汞柱，嘶叫强度、频率及持续时间等反应都很强烈。

然后静脉推注 CAMP + ATP 各25毫克，另各25毫克溶于30毫升生理盐水静脉滴注，于开始给药后15、30、60、90及120分钟分别给予电刺激，结果血压、腹压的反应幅度明显下降，给药15分钟后，血压对电刺激的反应是平均上升6.8毫米汞柱，下降3.8毫米汞柱。幅度为10.6毫米汞柱，为给药前反应幅度的三分之一弱（见图二）；下降幅度的减弱较为明显，而对上升幅度影响不大；在给药后120分钟时，下降仅达27.6毫米汞柱，尚未恢复到给药前水平。腹压反应也有类似情况，给药后15分钟，电刺激试验反应降为47.5毫米水柱，30分钟为8.2毫米水柱，60分钟为11.6毫米水柱、此后一直维持在较低水平，120分钟时反应仅为42.2毫米水柱，不到给药前的一半（见图三）。



图二 静注CAMP + ATP前后电刺激致痛时安静狗血压的变化



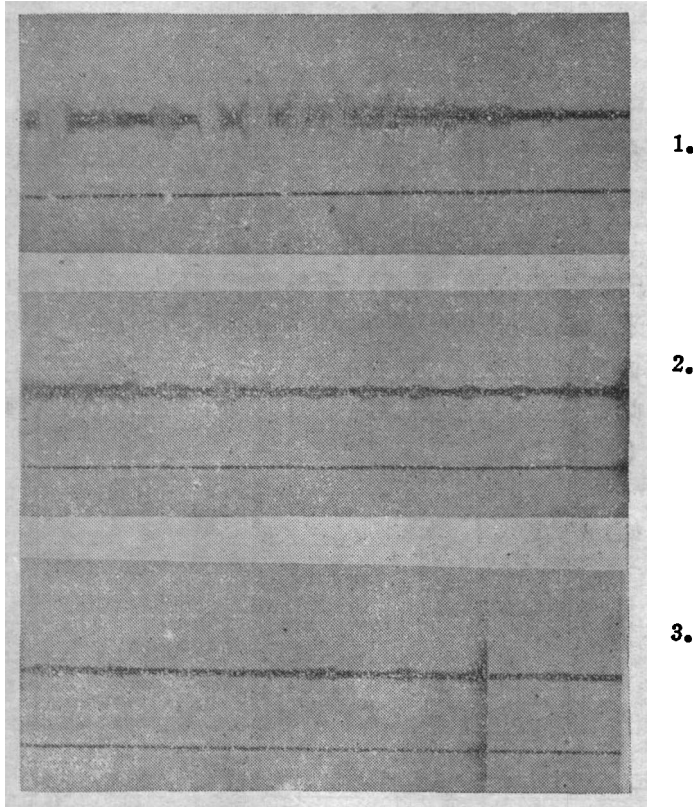
图三 注射CAMP + ATP前后加电致痛刺激时的腹压变化

嘶叫的强度、频率及持续时间都有相应的减弱（图四）。

三、外源性CAMP + ATP对胃探查引起的血压、腹压及嘶叫反应的影响

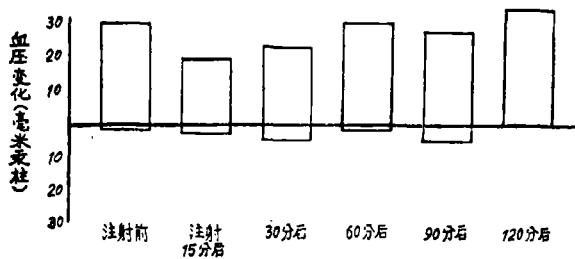
给药前胃探查时，安静狗血压上下波动的平均值为32.1毫米汞柱，上升平均为

30.1毫米汞柱,下降平均为2.0毫米汞柱。给药后15分钟,同样重复胃探查,血压波动幅度减弱为21.8毫米汞柱,上升值为19.0毫米汞柱,下降值为2.8毫米汞柱,整个幅度减弱约三分之一。这种反应减弱的情况维持30分钟,以后逐渐恢复(见图五)。



图四 外源性CAMP + ATP对电刺激引起狗嘶叫反应(声波图)的影响

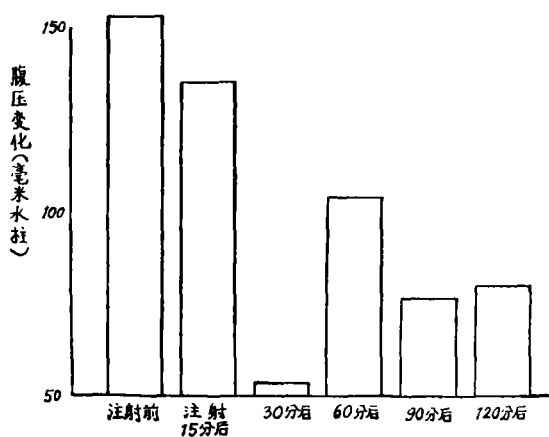
1. 给药前电刺激(频率1000次/秒,强度20伏)上肢肌肉引起的嘶叫反应
2. 给药后15分同样刺激引起的嘶叫反应
3. 给药后44分同样刺激引起的嘶叫反应



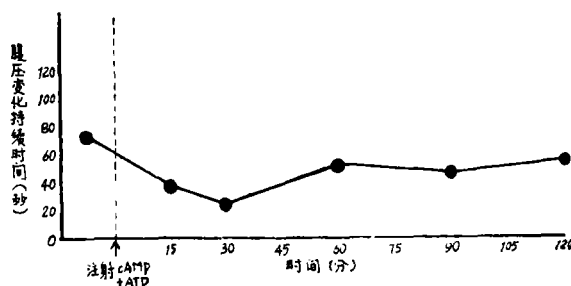
图五 注射CAMP + ATP前后探胃时安静狗血压的变化

外源性CAMP + ATP注射,对胃探查引起的腹压变化也有明显的抑制作用。给药前胃探查腹压上升达153.4毫米水柱,给药后15分钟下降至134.75毫米水柱,给药后30分钟作用最明显,只有53.6毫米水柱,约为给药前的三分之一。此后一直维持在低水平,至120分钟时,反应仅为79.6毫米水柱(见图六)。

从胃探查时腹压反应的持续时间也可看出差别,给药前,胃探查时腹压反应持续时间平均为72.4秒,注射后第15分钟重复胃探查,腹压反应持续时间缩短到平均为36.75秒,约为给药前的一半。给药后30分钟作用最明显,持续时间缩短至平均为23.8秒。此后一直维持在40—50秒之间的低水平,到120分钟,仍未恢复到原来水平(见图七)。



图六 注射CAMP + ATF前后探胃时的腹压变化



图七 注射CAMP + ATP前后探胃时腹压变化的持续时间

讨 论

用十三只狗进行实验的结果,对照动物在同样实验条件下给予生理盐水注射,对痛阈、针刺镇痛效应及胃探查反应均无影响。外源性CAMP + ATP注射,可见痛

阈明显升高及胃探查反应(血压、腹压及嘶叫反应)减弱,提示对狗有一定的镇痛作用和抗内脏探查反应的效应,这和大白鼠⁽⁸⁾所观察到的结果是一致的。在针刺作用下,外源性CAMP + ATP对针刺镇痛和抑制胃探查反应方面有协同作用,这种效应的明显与否和给药方式有关,单纯静脉滴注或单纯静脉推注效果都不明显。可能是维持血液中CAMP + ATP在一定浓度水平,才能发挥药效;又因为这两种药物较易从血液中排除,所以不同的给药方式所得的结果不同。将来如使用长效的双丁酰环一酸磷腺苷(DCAMP)进行对比实验,这一现象就可以得到进一步的阐明。

关于CAMP和ATP的镇痛效应,可能是这两种物质参与了镇痛的神经体液机制。CAMP + ATP可以激活下丘脑—垂体—肾上腺皮质系统,促进垂体促肾上腺皮质激素(ACTH)和肾上腺皮质激素的分泌⁽⁹⁾,故外源性CAMP + ATP注射后,痛阈和针刺镇痛效应的提高,可能与内分泌因素中的ACTH和皮质激素有关。

据报导,CAMP在中枢神经系统的功能调节方面起着一定的作用⁽¹⁰⁾。电刺激离体脑组织培养物,可以使其中CAMP含量增加10倍之多。其他能引起神经组织去极化的物质,也有类似的作用。进一步的研究表明,电刺激或去极化物质,引起离体脑组织CAMP的升高,是通过某些中间物质而引起的,这些物质可能是腺苷一类,因为5'-AMP、ADP、ATP均能使豚鼠大脑组织切片中CAMP含量迅速在5—10分钟内提高30倍。这类物质可能刺激腺苷酸环化酶并扩大ATP池从而影响CAMP的合成。ATP是CAMP合成的前提,外源性ATP注射,往往要50—100倍的剂量,才能使组织内ATP含量增加5倍,故外源性给药剂量相对要大些。

根据大白鼠小脑组织对去甲肾上腺素抑制效应可能有CAMP参与的报导⁽¹¹⁾,所以,CAMP含量的增加,可能会改变某些神经结构的生理功能。本实验中所看到的痛阈及胃探查反应的变化,也可能是由于外源性CAMP + ATP作用于神经系统中参与镇痛与胃探查反应的神经结构,通过改变其递质释放等生理活动而起作用。

另外,CAMP能够抑制组织胺的释放⁽¹²⁾,也参与前列腺素的合成与释放⁽¹³⁾,故CAMP的镇痛效应也可能与这些体液因素有关。

CAMP和调节CAMP的酶系统,与平滑肌的生理功能有关⁽¹⁴⁾。根据动物子宫和动脉血管平滑肌的实验表明,腺苷酸环化酶及磷酸二酯酶都存在于子宫及动脉血管平滑肌中。儿茶酚胺增加环化酶活性,相应地平滑肌收缩反应下降,这种酶活性及收缩功能方面的变化,都可被 β -受体阻断剂所拮抗。抑制磷酸二酯酶的物质,可引起CAMP的积累,同时出现平滑肌的松弛。相反,应用有松弛作用的药物后,可增加内源性CAMP含量,应用外源性DCAMP可以模拟出这种松弛平滑肌的效应。所以,CAMP不仅是作用于子宫和血管平滑肌外源性刺激的细胞内传递信使,而且,也是收缩过程的调节者。我们在狗进行的实验,看到CAMP可以使痛刺激和胃探查时血压反应及腹压反应减弱,可能与CAMP + ATP对平滑肌的松弛作用有关。因此,我们认为CAMP在针麻原理以及克服针麻存在问题方面的作用,是值得进一步研究的一个问题。

参 考 文 献

- [1] 西安医学院针麻基础理论研究协作组: 针刺对机体的调整作用。针麻资料综述, 全国针麻学习班选编之一, 第68页, 1973。
- [2] 中国医学科学院: 针刺对狗血中游离氨基酸影响的初步研究。医学研究通讯, 第六期第44页, 1975。
- [3] 中国医学科学院、武汉医学院: 针麻前后病人血浆激肽形成酶、激肽形成酶元及抑制剂抑制能力变化的初步观察。医学研究通讯, 第六期, 第38页, 1975。
- [4] 中国医学科学院、武汉医学院: 针麻前后病人血浆中17-羟皮质类固醇含量的变化, 医学研究通讯, 第六期, 第41页, 1975。
- [5] 中山大学生物学系针麻原理研究组: 下丘-脑垂体-肾上腺皮质系统在针刺镇痛中的作用。1. 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。(见本期)学报
- [6] 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 Dibutyryl Cyclic AMP in piglets. *J. Endocrinol.* 60:65, 1974.
- [7] 广州医学院针麻原理研究组, 中山大学生物学系针麻原理研究组: 针麻原理实验的一种动物模型—探索能使狗安静, 又保留其对痛和牵拉内脏反应的方法。广医通讯, 第一期, 第34页, 1976。
- [8] 中山大学生物学系针麻原理研究组: 环一磷酸腺苷(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。(见本期学报)
- [9] Sutherland, E. W., J. G. Hardman, R. W. Butcher and A. E. Broadus: The Biological Role of Cyclic AMP. *Progr. in Endocrinol. Proc. 3rd Intern. Congr. Endocrinol.* 226. 1968.
- [10] 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.
- [11] Hoffer, B. J., G. R. Wiggins, A. P. Oliver and F. E. Bloom: Cyclic AMP Mediation of Norepinephrine inhibition in Rat cerebellar cortex: A unique Class of Synaptic Responses. *Ann. New York Acad. Sciences.* 185: 531, 1971.
- [12] Lichtenstein, L. M.: The Role of Cyclic AMP in Inhibition the IgE-mediated Release of Histamin. *Ann. New York Acad. Sciences.* 185:403, 1971.
- [13] Shio, H., J. shaw and P. Ramwell: Relation of Cyclic AMP to the Release and Actions of prostaglandin. *Ann. New York Acad. Sciences.* 185: 327, 1971.
- [14] Triner, L., G. G. Nahas, Y. Volliemoz, N. I. A. Overweg, M. Verosky, D. V. Habif and S. H. Ngai.: Cyclic AMP and Smooth Muscle Function, *Ann. New York Acad. Sciences.* 185:458, 1971.