镨增强电针镇痛

张祖暄　葛　鸣　童静波　王新光
（南京大学生物系）

陈　荣　三
（南京大学配位化学研究所）

我们的工作曾证明，镧离子（La^{3+}）有较强的镇痛作用，其性质与电针和吗啡的镇痛作用相似[1]．离体实验证实，镧系元素镨（Pr^{3+}）的作用与 La^{3+} 很相似，但前者对神经肌肉突触的递质释放有双重作用[2]．本文观察了 Pr^{3+} 与 Ca^{2+} 的相互作用及它们对电针镇痛的影响，同时对 10 种镧系元素的镇痛效果进行了比较．

一、方　法

试验动物为小鼠，体重 25—30 克，性别不拘，随机分组．按过去采用的电针镇痛动物模型处理[3]．同位素 ^{45}Ca 以生理盐水配制，剂量 20μCi/kg（放射性比度 0.5mCi/ml），于电针前 10 分钟脑室内注射、或电针前 30 分钟腹腔注射（剂量 80μCi/kg）．动物于最后一次测痛后立即杀死，取纹状体、海马和下丘脑，称重后放入液闪测量瓶中，每瓶加 H_2O_2 0.3ml、甲酸 0.4ml，置 80℃ 烘箱内消化 1 小时．冷却后加闪烁液（PPO, POPOP）5ml 和乙二醇乙醚 4ml，制成透明均相溶液．用 FJ-2101 型双道液闪仪测定放射性强度．

本实验所用试剂均系分析纯氯化物，临用前以生理盐水配制．镧系元素脑室内注射；盐酸纳洛酮腹腔注射．脑室内注射体积 5μl，腹腔注射体积 0.5ml．对照组注射等体积生理盐水．痛指标按下列公式计算：

$$DA = 100(TL - BL)/(10 - BL),$$

这里 DA 为镇痛程度(%)；TL 为处理后潜伏期，BL 为处理前潜伏期．

二、结　果

1. 镧系元素镇痛作用比较　本组实验对 10 种镧系元素的镇痛作用进行了比较．结果列于表 1．

从表 1 可见，10 种镧系元素都有镇痛作用，镇痛效果随剂量增加而提高，其中以 Sm^{3+}、Dy^{3+}、Ho^{3+} 和 La^{3+} 的镇痛作用最强；Ce^{3+} 的镇痛作用最弱．

2. Ca^{2+} 对镧系元素镇痛作用的对抗　实验分成镧系元素加生理盐水组和镧系元素加 Ca^{2+} 组．实验结果列于表 2．

本文 1982 年 8 月 14 日收到．

表 1　镧系元素镇痛作用比较

离　子	镇　痛　程　度　(%)			
	1μmol/kg	2μmol/kg	4μmol/kg	8μmol/kg
生理盐水	1.8±1.0 (10)	1.2±1.6 (10)	1.7±3.1 (10)	4.9±1.8 (10)
La^{3+}	18.3±5.5 (10)	28.8±4.4 (8)	84.2±10.5 (8)	90.8±8.9 (9)
Ce^{3+}	21.6±7.7 (8)	27.5±5.7 (7)	21.8±11.5 (8)	52.6±12.7 (9)
Pr^{3+}	16.5±4.5 (10)	20.7±8.6* (10)	36.4±5.8 (10)	66.1±6.4 (10)
Nd^{3+}	17.0±4.5 (8)	25.9±8.6 (10)	30.7±13.4 (9)	67.0±12.2 (10)
Sm^{3+}	7.9±2.7* (8)	28.5±12.0 (8)	42.0±13.3 (8)	98.6±1.4 (8)
Eu^{3+}	10.3±3.0 (10)	19.0±5.9 (8)	25.7±3.4 (10)	64.5±14.7 (10)
Gd^{3+}	15.8±3.4 (9)	31.2±11.8 (10)	70.7±14.7 (9)	70.5±12.2 (9)
Tb^{3+}	20.8±7.8 (7)	44.1±13.0 (6)	66.2±16.3 (6)	72.7±12.9 (7)
Dy^{3+}	2.6±2.8* (10)	22.4±10.6* (9)	41.8±17.2 (8)	95.3±4.7 (10)
Ho^{3+}	20.1±9.0* (10)	16.0±3.0 (10)	15.6±5.4 (9)	91.9±8.1 (9)

注：( )内为动物数，均值±标准误．表内除 *$P>0.05$ 外，余均 $P<0.05$．各种离子和生理盐水均脑室内注射，体积 5μl．

表 2　Ca^{2+} 对镧系元素镇痛作用的对抗

离　子	8μmol/kg			加 Ca^{2+}(8μmol/kg)		
	潜伏期 (秒)		镇痛程度 (%)	潜伏期 (秒)		镇痛程度 (%)
	处理前	处理后		处理前	处理后	
生理盐水	3.4±0.1	3.5±0.1	0.5±2.0 (10)	3.1±0.1	2.9±0.3	−3.8±3.2 (10)
La^{3+}	3.3±0.1	9.3±0.7	90.8±8.9 (9)	3.4±0.2	3.4±0.1	0.2±2.4 (8)
Ce^{3+}	3.5±0.1	6.9±0.8	52.6±12.7 (9)	3.0±0.1	3.0±0.1	−0.6±1.5 (8)
Pr^{3+}	3.4±0.2	7.7±0.5	66.1±6.4 (10)	3.2±0.1	3.2±0.1	0.4±2.2 (10)
Nd^{3+}	3.3±0.1	7.9±0.8	67.0±12.2 (10)	3.3±0.2	3.1±0.2	−1.8±2.1 (8)
Sm^{3+}	3.3±0.1	9.9±0.1	98.6±1.4 (8)	3.4±0.2	3.3±0.1	−1.7±2.4 (8)
Eu^{3+}	3.2±0.1	8.1±0.9	64.5±14.7 (10)	3.4±0.1	3.3±0.2	−1.2±4.3 (10)
Gd^{3+}	3.3±0.1	8.1±0.8	70.5±12.2 (9)	3.1±0.1	3.7±0.3	8.1±2.3 (10)
Tb^{3+}	3.5±0.1	9.2±0.4	72.7±12.9 (7)	3.2±0.1	3.7±0.1	6.7±3.4 (8)
Dy^{3+}	3.2±0.1	9.4±0.6	95.3±4.7 (10)	3.4±0.2	3.8±0.5	6.5±10.5 (10)
Ho^{3+}	3.4±0.1	9.5±0.5	91.9±8.1 (9)	3.1±0.1	4.0±0.7	13.6±10.0*(10)

注：( )内为动物数，均值±标准误．
* $P<0.05$，与不加 Ca^{2+} 比较 $P<0.01$．

可以看出，脑室内注射生理盐水不影响痛阈．给 8μmol/kg 镧系元素后，镇痛效果显著提高，尤其是 Sm^{3+}、Dy^{3+}、Ho^{3+} 和 La^{3+}．加 Ca^{2+} 后，镇痛作用均被对抗，动物表现出明显的痛觉过敏．最后一组（Ho^{3+}）的痛阈仍高于对照组（$P<0.05$），但与未加 Ca^{2+} 比较，镇痛作用明显减弱（$P<0.01$）．本结果说明，Ca^{2+} 对抗镧系元素的镇痛作用是十分明显的．

3. Pr^{3+} 对电针镇痛和各脑区 ^{45}Ca 水平的影响　实验分成 6 组，每组 9—10 只动物．Pr^{3+} 于电针前 10 分钟脑室内注射；Ca^{2+}(3.75mmol/kg，含 ^{45}Ca80 μCi/kg) 或纳洛酮 (0.2 mg/kg，含 ^{45}Ca80μCi/kg) 于电针前 30 分钟腹腔注射．对照组脑室内或腹腔注射含同剂量 ^{45}Ca 的生理盐水．实验结果见表 3．

表 3 Pr^{3+} 增强电针镇痛及用 Ca^{2+} 和纳洛酮对抗后痛反应和各脑区的 ^{45}Ca 水平的变化

组别	处理方式		镇痛程度 (%)	^{45}Ca (cpm/脑×10^{-3})		
	i.vt.	i.p.		纹状体	海马	下丘脑
	5μl	0.5ml				
对照 (10)	生理盐水	生理盐水	1.0±0.5	3.5±0.5	4.2±0.4	8.2±0.4
电针 (10)	生理盐水	生理盐水	46.0±8.7**	2.6±0.4	3.6±0.7	5.7±1.0*
Pr^{3+} (10)	$PrCl_3$	生理盐水	32.4±7.0**	2.4±0.2	2.6±0.3*	3.5±0.5**
Pr^{3+}+电针 (9)	$PrCl_3$	生理盐水	85.3±3.4**	2.1±0.4*	2.6±0.4*	4.9±0.6**
Pr^{3+}+电针+Ca^{2+} (10)	$PrCl_3$	$CaCl_2$	4.6±5.4	4.3±0.3	4.6±0.6	11.3±1.0*
Pr^{3+}+电针+纳洛酮 (9)	$PrCl_3$	纳洛酮	6.5±4.4	5.8±0.8*	5.7±0.6*	8.5±0.9

注：Pr^{3+}(4μmol/kg) 于电针前 10 分脑室内注射 (i. vt.)，Ca^{2+}(3.75mmol/kg，含 ^{45}Ca80μCi/kg) 和纳洛酮 (0.2 mg/kg，含 ^{45}Ca 80μCi/kg) 于电针前 30 分腹腔 (i.p.) 注射．均值±标准误，( )内为动物数．*P<0.05．**P<0.01．

从表 3 可见，生理盐水中含 ^{45}Ca 80μCi/kg 不影响基础痛阈．脑室内预注 Pr^{3+} 再电针，镇痛效果明显提高；与此同时，各脑区的 ^{45}Ca 水平明显降低．Ca^{2+} 和纳洛酮都能翻转 Pr^{3+} + 电针组的镇痛作用，各脑区的 ^{45}Ca 水平增加，但 Ca^{2+} 处理组的纹状体和海马，以及纳洛酮处理组的下丘脑变化幅度不大．总的看来，下丘脑的 ^{45}Ca 水平的变化与 Pr^{2+} 和电针镇痛有更明显的平行关系．

4. Ca^{2+} 对抗电针镇痛和各脑区 ^{45}Ca 降低的时程　本组实验进一步观察 Ca^{2+} 对抗电针镇痛和各脑区 ^{45}Ca 水平下降的时程．实验分成 6 个时相，每一时相 8—10 只动物．Ca（含 ^{45}Ca 20μCi/kg）于电针前 1/2、2、4、6 和 24 小时脑室内注射．每隔 10 分钟测痛一次，共 3 次，取均值作为基础痛阈．然后电针 30 分钟，再测痛 3 次，按上述公式计算镇痛程度．动物于最后一次测痛后立即杀死，取各脑区测定 ^{45}Ca 放射性强度．6 个时相各设相应的电针对照，它们的镇痛效果无显著差异，镇痛程度(%)在 72.7±7.8—81.4±10.3 范围内．

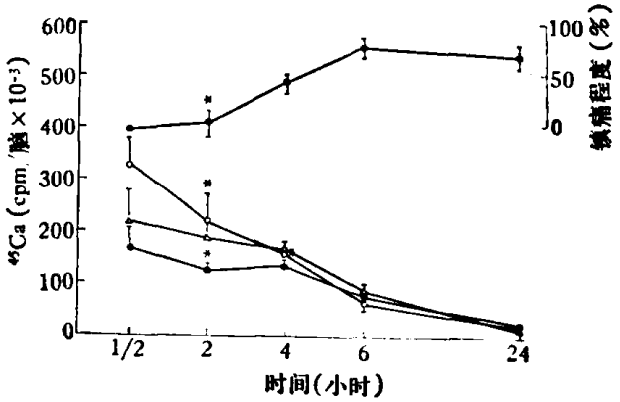


图 1 Ca^{2+} 对抗电针镇痛和 ^{45}Ca 从各脑区除去的时程

Ca^{2+}(8μmol/kg，含 ^{45}Ca20μCi/kg) 分别于电针前 1/2—24 小时脑室内注射，每点代表 8—10 只动物．*P>0.05，余均 P<0.05 或 P<0.01．○—○下丘脑；△—△海马；●—●纹状体

从图 1 可以看出，脑室内预注 Ca^{2+} 后 1/2 小时电针，镇痛效果最差，说明电针镇痛作用已被 Ca^{2+} 对抗．相应地，各脑区的 ^{45}Ca 水平亦增高．随着时间的推移，电针镇痛效果逐步提高；与此同时，各脑区的 ^{45}Ca 水平逐渐降低．6 小时后，电针镇痛效应开始恢复到电针对照组

水平．24 小时后，^{45}Ca 已很难检出．结果提示，电针镇痛可能与神经细胞内钙库的排空状态，或抑制 Ca^{2+} 流过细胞膜有关．

三、讨　论

镧系元素多达 15 种，它们的生物学作用多数尚未被研究．目前了解较多的是 La^{3+} 和 Pr^{3+}．本文列举的 10 种元素都有明显的镇痛作用，且被 Ca^{2+} 对抗，其中以 Sm^{3+} 的作用最强，Ce^{3+} 的作用最弱．我们过去曾给动物脑池内注射 Ce^{3+} 0.005μmol/kg 未产生镇痛作用，而剂量与此相近的 La^{3+} 则出现明显的镇痛效果[4]．La^{3+} 与 Ce^{3+} 的离子半径相似[5]，但镇痛效果何以如此悬殊，这是一个很有趣的问题．

近年来发表的资料表明，La^{3+} 与吗啡的作用有不少相似之处，如它们的镇痛作用均可被纳洛酮和 Ca^{2+} 翻转；对吗啡耐受的动物也对 La^{3+} 耐受；La^{3+} 能抑制吗啡-依赖小鼠的戒断症状，而且 La^{3+} 和吗啡还有共同的镇痛解剖学部位[1,6,7]．本文结果提示，Pr^{3+} 能增强电针镇痛，且能被纳洛酮和 Ca^{2+} 对抗，其作用与 La^{3+} 和吗啡十分相似．根据我们最近获得的实验结果，吗啡与电针镇痛可能有共同的作用部位，由此推想，La^{3+}、Pr^{3+}，甚至其它镧系元素与吗啡和电针镇痛可能具有同样的解剖学部位和机理．

四、小　结

La^{3+}、Ce^{3+}、Pr^{3+}、Nd^{3+} Sm^{3+}、Eu^{3+}、Gd^{3+}、Tb^{3+}、Dy^{3+} 和 Ho^{3+} 等 10 种镧系元素都有明显的镇痛作用，其中以 Sm^{3+}、Dy^{3+}、Ho^{3+} 和 La^{3+} 的作用最强，Ce^{3+} 的作用最弱．这些元素的镇痛作用可被 Ca^{2+} 对抗．同位素实验证明，脑内 ^{45}Ca 水平下降的时程与电针镇痛效果的提高有平行关系．小剂量 Pr^{3+} 能增强电针镇痛，且被纳洛酮和 Ca^{2+} 对抗，其作用与 La^{3+} 和吗啡相似．结果提示，镧系元素与吗啡和电针很可能有类似的镇痛机理．

致谢：本文承南京大学戴安邦教授指导，朱忠和同志提供宝贵意见，特此致谢．

参　考　文　献

[1] 张祖暄、张媛贞、余启祥、李春宝、陈荣三，科学通报，25(1980),8：375．
[2] Alneas, E. & Rahamimoff, R., *Nature*, 247(1974). 478.
[3] 南京大学生物系针麻研究组，动物学报，24(1978),136．
[4] 张祖暄、陈荣三，科学通报，24(1979),10：471．
[5] Moeller, T., *The Chemistry of the Lanthanides*, New York, Reinhold. 1963. 117.
[6] Iwamoto, E. T. et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 206(1978), 46.
[7] Rahamimoff R. & Alneas, E., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 70(1973). 3613.