

· 论 著 ·

尾端延髓腹外侧区咪唑啉受体在可乐定中枢降压效应中的作用

陈文生², 史 胜³, 王伟忠^{1*}, 袁文俊¹

(1. 第二军医大学基础医学部生理学教研室, 上海 200433; 2. 杭州市邮电医院脑外科, 杭州 310005; 3. 解放军第 85 医院眼科, 上海 200052)

[摘要] **目的:**探讨大鼠尾端延髓腹外侧区(CVLM)在介导可乐定降压机制中的作用。**方法:**氨基甲酸乙酯麻醉SD大鼠20只, 体质量250~350 g, 应用微量注射和动脉插管记录血压等方法观察CVLM给予咪唑啉1和 α_2 -肾上腺素受体阻断剂idazoxan(5 nmol)不仅降低平均动脉血压 $[(-17.3 \pm 6.9) \text{ mmHg}, 1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}, P < 0.01]$ 和心率 $[(-23.9 \pm 3.6) \text{ 次/min}, P < 0.01]$, 而且能完全阻断静脉注射可乐定(10 $\mu\text{g/kg}$)导致的降压 $[(-29.5 \pm 6.1) \text{ vs } (-1.4 \pm 2.3) \text{ mmHg}, P < 0.01]$ 和降心率效应 $[(-30.8 \pm 6.7) \text{ vs } (-3.0 \pm 4.6) \text{ 次/min}, P < 0.01]$, 而预先CVLM微量注射 α_2 -肾上腺素受体阻断剂育亨宾(500 pmol)则不能影响可乐定导致的心血管效应。**结论:**CVLM咪唑啉受体1参与可乐定的中枢降压效应。

[关键词] 咪唑啉1受体; 可乐定; 血压; 尾端延髓腹外侧区

[中图分类号] R 972.4

[文献标识码] A

[文章编号] 0258-879X(2004)08-0835-03

Contribution of imidazoline receptors in caudal ventrolateral medulla to central depressor effect of clonidine

CHEN Wen-Sheng², SHI Sheng³, WANG Wei-Zhong^{1*}, YUAN Wen-Jun¹ (1. Department of Physiology, College of Basic Medical Sciences, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Department of Neurosurgery, Zhejiang Telecom Hospital, Hangzhou 310005; 3. Department of Ophthalmology, No. 85 Hospital of PLA, Shanghai 200052)

[ABSTRACT] **Objective:** To explore the roles of the caudal ventrolateral medulla (CVLM) in the central anti-hypertensive mechanism. **Methods:** In 20 urethane-anesthetized SD rats, the effects of I₁-imidazoline receptor and α_2 -adrenoreceptor antagonists (microinjection into the CVLM) on the cardiovascular responses induced by intravenous clonidine were observed. **Results:** Prior bilateral microinjection of mixed antagonist idazoxan (I₁-imidazoline receptor and α_2 -adrenoreceptor) into the CVLM not only decreased the mean arterial pressure $[(-17.3 \pm 6.9) \text{ mmHg}, 1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}, P < 0.01]$ and heart rate $[(-23.9 \pm 3.6) \text{ beats/min}, P < 0.01]$, but also completely blocked the depressor effect $[(-29.5 \pm 6.1) \text{ vs } (-1.4 \pm 2.3) \text{ mmHg}, P < 0.01]$ and bradycardiac effect $[(-30.8 \pm 6.7) \text{ vs } (-3.0 \pm 4.6) \text{ beats/min}, P < 0.01]$ of intravenous clonidine. Whereas, bilaterally injected α_2 -adrenoreceptor antagonist yohimbine did not alter the basal cardiovascular activities and clonidine-induced cardiovascular responses. **Conclusion:** The I₁-imidazoline receptors in the CVLM contribute to central anti-hypertension of clonidine.

[KEY WORDS] clonidine; central depressor action; blood pressure; I₁-imidazoline receptor; caudal ventrolateral medulla

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2004, 25(8): 835-837]

一般认为可乐定等中枢抗高血压药物的降压效应可能是激活了头端延髓腹外侧区(rostral ventrolateral medulla, RVLM)的 α_2 -肾上腺素受体(α_2 -adrenoreceptor, α_2 -AR)或(和)咪唑啉1受体(I₁-imidazoline receptor, I₁R)有关, 因为阻断RVLM α_2 -AR和I₁R能取消静脉注射可乐定导致的降压效应^[1~5]。尾端延髓腹外侧区(caudal ventrolateral medulla, CVLM)是RVLM抑制性传入的主要来源, 它主要接受孤束核(nucleus solitary tract, NTS)的兴奋性谷氨酸能纤维传入, 在维持紧张性的心血管活动和介导压力反射传导中具有十分重要的作用^[6]。免疫组化显示CVLM内有I₁R和 α_2 -AR

的分布^[7], 因此CVLM可能也是中枢降压机制的一个重要区域。但是文献^[8~11]显示, CVLM局部给予可乐定能导致明显的升压效应, 提示在CVLM内可乐定作为一种抑制性物质抑制CVLM内神经元, 从而减弱了对RVLM神经元抑制作用产生升压效应, 推测CVLM内I₁R和 α_2 -AR的激活可能会缓冲可乐定的降压效应。

[基金项目] 国家重点基础研究规划(“973”计划)课题(G2000056905)。

[作者简介] 陈文生(1968-), 男(汉族), 主治医师。

* Corresponding author. E-mail: wangwz68@hotmail.com

1 材料和方法

1.1 动物、仪器和试剂 健康雄性SD大鼠3个月龄20只(上海计划生育研究所BK公司),体质量250~350g,立体定向仪、微操纵仪、微量注射仪(日本Narishige公司),生物信号分析系统(MPA2000,中国),可乐定、idazoxan、育亨宾、谷氨酸和三碘季铵酚(99%纯度)(Sigma公司)。

1.2 一般手术处理 大鼠腹腔注射戊巴比妥钠(60mg/kg)作诱导麻醉,行气管插管和右股动脉、股静脉插管,动脉导管连接压力传感器,记录平均动脉血压(MAP)及心率(HR)。大鼠取俯卧位,头部固定于脑立体定位仪上,静脉注射1%三碘季铵酚(10mg/kg,每隔30min注射3mg/kg)制动,人工通气(10~12ml/kg,60~70次/min),静脉补充20%氨基甲酸乙酯(1.1~1.3g/kg)维持麻醉。切开颅顶至背部正中皮肤,去除部分枕骨和小脑,充分暴露延髓背面。用红外线烤灯加热使肛温维持在37℃左右。

1.3 药物注射和CVLM的定位 将3根外径1.0mm的细玻璃管制成尖端外径为20~30μm的三管注射微电极,分别灌入L-谷氨酸(L-Glu)、人工脑脊液(artificial cerebrospinal fluid, aCSF, pH 7.4)和idazoxan或育亨宾。L-Glu和idazoxan溶于aCSF,育亨宾和可乐定溶于双蒸水。多管微电极安装在注射用的微操纵仪上,通过微量注射仪注射药物,注射体积为100nl,注射剂量分别为L-Glu 2nmol, idazoxan 5nmol和育亨宾500pmol,注射时间为5~10s。20只大鼠分3组进行实验,第1组(n=8)先观察静脉注射可乐定的降压效应,1.5h后CVLM注射L-Glu进行功能定位,30min后, CVLM内注射idazoxan后10min再次观察静脉注射可乐定导致的心血管效应;第2组(n=7)同样的方法观察CVLM给予育亨宾对可乐定降压效应效应;第3组(n=5)同样的方法观察CVLM给予aCSF对可乐定降压效应的影响。静脉注射可乐定剂量为20μg/kg,注射体积为0.2ml,以上剂量均参考文献^[8~11]。CVLM定位:以延髓四部为参考点,头端0.3~0.6mm,中线旁开1.6~2.0mm,延髓背侧表面向下2.8~3.2mm。

1.4 微量注射位点在延髓中的分布考察 实验结束后,将20nl 2% PSB微量注射至药物注射的相同部位,动物放血后,用生理盐水100ml和10%甲醛溶液300ml经左心室灌流。取脑并将其浸泡于10%甲醛溶液中,用冰冻切片将延髓作50μm厚的冠状切片,中性红染色,在显微镜下寻找染点,根

据图谱观察其在延髓中的分布。这些注射位点均位于疑核的腹侧,外侧网状核的背外侧,与文献^[9~11]中的位点分布相似。

1.5 统计学处理 数据均用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析(ANOVA)。

2 结果

2.1 Idazoxan对可乐定心血管效应的影响 20只大鼠中8只大鼠,静脉注射可乐定先出现短暂的MAP和HR升高(可乐定激活外周肾上腺受体导致),3~5min后MAP和HR逐渐下降,20~30min达到最低点,MAP和HR分别下降了(30.0±7.4)mmHg(1mmHg=0.133kPa)和(33.4±9.5)次/min,可乐定的降压效应持续1~1.5h后恢复到对照水平。

CVLM内注射L-Glu后与aCSF组比ΔMAP明显下降(P<0.01),双侧CVLM微量注射idazoxan后与aCSF组比ΔMAP和ΔHR明显降低(P<0.01)。Idazoxan的降ΔMAP和降ΔHR效应持续5~10min。注射idazoxan 10min后再次静脉注射可乐定,ΔMAP和ΔHR与只注射可乐定组比较显著减少(P<0.01)。双侧CVLM微量注射100nl aCSF后MAP和HR无明显变化,也不能影响可乐定效应(表1)。

表1 可乐定、L-Glu、idazoxan、育亨宾对MAP和HR的影响

Tab 1 Effects of clonidine, L-Glu, idazoxan and yohimbine on MAP and HR

Group	ΔMAP (p/mmHg)	ΔHR (f/min ⁻¹)
aCSF(n=5)	-1.5±2.8	-2.8±3.4
L-Glu(n=20)	-22.4±7.1**	-37.8±5.4**
Idazoxan(n=20)	-17.3±6.9**	-23.9±3.6**
Yohimbine(n=7)	-1.8±2.6	-2.7±3.9
Clonidine(n=20)	-29.5±6.1	-30.8±6.7
Idazoxan+clonidine(n=8)	-1.4±2.3▲▲	-3.0±4.6▲▲
Yohimbine+clonidine(n=7)	-27.5±6.7	-29.8±5.8
aCSF+clonidine(n=5)	-31.0±7.2	-27.6±5.2

aCSF: Artificial cerebrospinal fluid; MAP: Mean arterial pressure; HR: Heart rate; 1 mmHg=0.133 kPa; ** P<0.01 vs aCSF group; ▲▲P<0.01 vs clonidine group

2.2 育亨宾对可乐定致心血管效应的影响 7只大鼠中,静脉注射可乐定导致的降压和降HR效应分别为(-27.7±4.3)mmHg和(-31.4±4.4)次/min。2h后双侧CVLM微量注射500pmol育亨

宾 Δ MAP 和 Δ HR 无明显的改变,10 min 后也不能阻断静脉注射可乐定导致的 MAP 下降 $[(-27.5 \pm 6.7) \text{ mmHg}]$ 和 HR 减慢 $[(-29.8 \pm 5.8) \text{ 次/min}]$ (表 1)。

3 讨论

CVLM 又称减压区(depressor area),这个区域包含有压力敏感性神经元,通过 γ -氨基丁酸能纤维抑制 RVLM 内神经元活动,在心血管活动调控中具有重要的作用^[6]。CVLM 可能是中枢抗高血压机制中的一个重要区域,如应用化学损毁猫双侧 CVLM 能完全阻断可乐定的降压效应^[12],CVLM 局部注射可乐定能导致明显的升压作用^[8~11]。与可乐定的整体降压效应正好相反,推测可乐定在 CVLM 内的升压效应可能会缓解或削弱可乐定整体的降压效应^[8,9]。本研究的结果显示应用 idazoxan 预先阻断 CVLM 内 I_1 R 和 α_2 -AR 并没有加强静脉注射可乐定导致的降压效应,而是完全阻断可乐定的降压效应,此外应用育亨宾特异性地阻断 CVLM 内 α_2 -AR 并不影响可乐定的降压效应,由于 idazoxan 是 I_1 R 和 α_2 -AR 的混合阻断剂,既可阻断 I_1 R 又可阻断 α_2 -AR,而育亨宾只能阻断 α_2 -AR,因此本研究结果提示 CVLM 的 I_1 R 参与了这种效应,而 α_2 -AR 可能并不参与可乐定的降压效应。有文献^[9,13]显示 CVLM 的 I_1 R 在心血管调控中具有作用,如参与压力反射的传递、维持紧张性的心血管活动等。本研究结果同时也显示 CVLM 阻断 I_1 R 能降低 MAP 和 HR,提示 I_1 R 在维持紧张性的心血管活动中也具有重要的作用,这与文献^[13]一致。但 CVLM I_1 R 在参与可乐定的降压效应中的意义目前仍不清楚。由于 CVLM 不仅与 RVLM 存在抑制性的纤维联系,同时也接受其他区域核团的兴奋性纤维传入,如 NTS、蓝斑等核团,有证据表明这些核团也参与了可乐定的中枢降压机制^[3,14],因此微量注射 idazoxan 阻断 CVLM 的 I_1 R 从而阻断了其他核团传入 CVLM 的神经冲动,即而达到阻断可乐定的降压效应,因此我们推测 CVLM 可能不是产生中枢降压机制的主要或关键的区域。

[参考文献]

- [1] Bruban V,Estado V,Schann S,et al. Evidence for synergy between α_2 -adrenergic and nonadrenergic mechanisms in central blood pressure regulation [J]. *Circulation*, 2002, 105 (9): 1116-1121.
- [2] Guyenet PG. Is the hypotensive effect of clonidine and related drugs due to imidazoline binding sites [J]? *Am J Physiol*, 1997, 273(5 Pt 2):R1580-R1584.
- [3] Ernsberger P,Haxhiu MA. The I_1 -imidazoline binding site is a functional receptor mediating vasodepression via the ventral medulla [J]. *Am J Physiol*, 1997, 273(5 Pt 2):R1572-R1579.
- [4] Bruban V,Feldman J,Grenney H,et al. Respective contributions of α_2 -adrenergic and non-adrenergic mechanisms in the hypotensive effect of imidazoline-like drugs [J]. *Br J Pharmacol*, 2001, 133(2):261-267.
- [5] Dampney RAL. Functional organization of central pathways regulating the cardiovascular system [J]. *Physiol Rev*, 1994, 74(2):323-364.
- [6] Jeske I,Reis DJ,Milner TA. Neurons in the barosensory area of the caudal ventrolateral medulla project monosynaptically on to sympathoexcitatory bulbospinal neurons in the rostral ventrolateral medulla [J]. *Neuroscience*, 1995, 65 (2): 343-353.
- [7] Ruggiero DA,Wang H,Regunathan S,et al. Distribution of imidazoline receptor binding protein in the central nerve system [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1995, 763(7):208-221.
- [8] Sesoko S,Muratani H,Yamazato M,et al. Contribution of α_2 -adrenoceptors in caudal ventrolateral medulla to cardiovascular regulation in rat [J]. *Am J Physiol*, 1998, 274(4 Pt 2): R1119-R1124.
- [9] Wang WZ,Yuan WJ,Yang J,et al. Role of I_1 -imidazoline receptors within the caudal ventrolateral medulla in cardiovascular responses to clonidine in rats [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2003, 42(1):1-9.
- [10] Wang WZ,Yuan WJ,Su DF,et al. Interaction between clonidine and N-methyl-D-aspartate receptors in the caudal ventrolateral medulla of rats [J]. *Exp Brain Res*, 2004, In press.
- [11] 白洁,王伟忠,袁文俊,等. 大鼠延髓腹外侧区在可乐定心血管效应中的作用 [J]. 第二军医大学学报, 2003, 24(1):51-54. Bai J, Wang WJ, Yuan WJ, et al. Roles of the ventrolateral medulla in clonidine-induced cardiovascular effects of rats [J]. *Di-er Junyi Daxue Xuebao (Acad J Sec Mil Med Univ)*, 2003, 24(1): 51-54.
- [12] Sellar H,Czachurski J,Zanzinger J. Sympathoinhibitory effects of clonidine are transmitted by the caudal ventrolateral medulla in cats [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1999, 33(4): 521-526.
- [13] Wang WZ,Yuan WJ,Yang J,et al. Involvement of I_1 -imidazoline receptors in baroreceptor reflex in the caudal ventrolateral medulla of rats [J]. *Brain Res*, 2003, 960(1-2):16-24.
- [14] Ruiz-Ortega JA,Ugedo L. The stimulatory effect of clonidine on locus ceruleus neurons of rats with inactivated α_2 adrenoceptors: involvement of imidazoline receptors located in the nucleus paragigantocellularis [J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 1997, 335(2):288-294.

[收稿日期] 2004-04-14

[修回日期] 2004-07-02

[本文编辑] 尹 茶