

阿片样 μ 受体与低氧及高二氧化碳通气反应*

杨生妹 胡旭初¹ 龚美纯¹ 杜继曾

(中国科学院西北高原生物研究所, 西宁 810001; ¹中国科学院上海生理研究所, 上海 200032)

摘要 本文利用强效高选择性阿片样 μ 受体激动剂-羟甲芬太尼研究阿片样 μ 受体对家兔低氧和高二氧化碳通气反应的调节及参与部位。实验在麻醉兔上进行。股静脉注射羟甲芬太尼对低氧通气反应无影响, 对高二氧化碳通气反应有明显的抑制作用。股静脉注射纳洛酮使高二氧化碳通气反应增强。巨细胞旁核及孤束核处微量注射纳洛酮均可部分反转羟甲芬太尼对高二氧化碳通气反应的抑制作用。结果表明: 阿片样 μ 受体并不影响低氧通气反应, 但抑制高二氧化碳通气反应。这种抑制作用与巨细胞旁核及孤束核处的 μ 受体有关。

关键词 低氧 高二氧化碳 羟甲芬太尼

动物体内氧分压的降低和二氧化碳含量的升高分别通过颈动脉化学感受器和延髓腹侧面 CO_2 敏感中枢刺激呼吸。内源性阿片样物质对低氧和高二氧化碳通气反应有明显的抑制作用。参与抑制的受体为 μ 和 δ 受体^[1,2]。由于内源性阿片样物质对 μ 和 δ 受体均有亲和性, 两种受体的特定作用暂时无法分别。高选择性阿片样受体激动剂-羟甲芬太尼的出现为这一问题提供了解决途径。本文将观察羟甲芬太尼及纳洛酮对低氧及高二氧化碳通气反应的影响以确定阿片样 μ 受体的调节作用及参与部位。

1 材料与方法

1.1 实验动物

新西兰大白兔(上海实验动物中心提供), 雌雄各半, 体重2.5~3.3 kg。

1.2 主要试剂

羟甲芬太尼由上海药物所提供。纳洛酮购自美国 Peninsula 公司。

1.3 气体吸入

以10% 一氯醛糖($25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ iv}$)和28% 氨基甲酸乙酯($700 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ iv}$)麻醉动物。股静脉插管。气管插管呼气端与荷兰 Godart 公司生产的 Pneumotachograph 相连记录通气量, 吸气端与低氧或高二氧化碳气体袋相接。低氧气体内空气与氮气之比为48:50, 含氧10.5%, 相当于5.5 km 海拔高度。高二氧化碳气体吸入用 Read 重复呼吸法^[3]。

1.4 微量注射

动物俯卧, 暴露第四脑室。巨细胞旁核定位: 以门为标定点, 旁开2.5 mm, 向前2 mm, 向下5.5 mm。孤束核定位: 以门为标定点, 旁开1.2 mm, 向下1 mm。

2 结果

2.1 低氧通气反应

动物吸入含氧量为10.5%的气体, 通气量迅速增加, 约3 min 时, 通气量达最大值, 7 min 时恒定, 10 min 时改吸常氧气体。待动物通气恢复正常后, 股静脉注射羟甲芬太尼($0.3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$), 10 min 后, 再次吸入低氧气体。比较注射羟甲芬太尼前后两次低氧通气反应, 结果无明显差异(图1)。

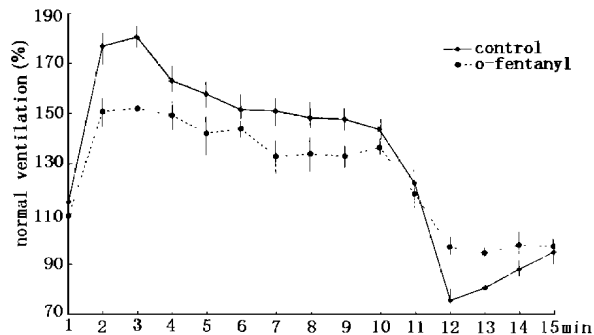


Fig 1 The effect of ohmfentanyl on hypoxic ventilation response (n= 8)

2.2 高二氧化碳通气反应

动物重复呼吸起始浓度为7%的二氧化碳气体, 其通气量随 CO_2 浓度上升而增加, 重复呼吸5 min 后, 改吸常氧气体。待通气完全恢复正常后, 股静脉注射羟甲芬太尼, 10 min 后, 动物再次重复呼吸7%的 CO_2 气体。在重复呼吸过程中, 每分钟收集呼出气一次, 测 CO_2 及 O_2 分压值, 以 CO_2 分压为自变量, 相应的通气量为应变变量, 用最小二乘法作直线回归分析。正常的回归斜率为 $0.106 \pm 0.0151 \text{ min}^{-1}$

* 1997-08-11收稿 1998-05-18修回

mmHg⁻¹, 注射羟甲芬太尼后, 斜率降为 0.052 ± 0.0081 min⁻¹mmHg⁻¹, 差别极显著 ($P < 0.01$)。股静脉注射纳洛酮 (0.3 mg·kg⁻¹) 10 min 后, 重复呼吸二氧化碳, 回归斜率由 0.093 ± 0.0161 min⁻¹mmHg⁻¹ 上升到 0.112 ± 0.0131 min⁻¹mmHg⁻¹, 这种变化亦有明显的统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.3 巨细胞旁核注射纳洛酮

巨细胞旁核微量注射纳洛酮 (1 μg/1 μl) 5 min 后, 股静脉注射羟甲芬太尼, 10 min 后, 动物重复呼吸二氧化碳气体, 回归斜率由仅注射羟甲芬太尼时的 0.022 ± 0.011 min⁻¹mmHg⁻¹ 反转到 0.051 ± 0.

0241 min⁻¹mmHg⁻¹, 正常组的回归斜率为 0.076 ± 0.0321 min⁻¹mmHg⁻¹。t 检验表明, 这种反转有极明显的统计学意义 ($P < 0.01$)。

2.4 孤束核注射纳洛酮

孤束核注射纳洛酮 5 min 后, 股静脉注射羟甲芬太尼, 10 min 后, 动物重复呼吸二氧化碳气体, 回归斜率由仅注射羟甲芬太尼时的 0.033 ± 0.011 min⁻¹mmHg⁻¹ 反转到 0.064 ± 0.0151 min⁻¹mmHg⁻¹ 正常组的斜率为 0.086 ± 0.0221 min⁻¹mmHg⁻¹。t 检验表明: 变化有明显的统计学意义 ($P < 0.05$) (表1)。

Tab 1 The change of V_E-P_{CO₂} curve

			NLX in NPGC	NLX in NTS
Control	Y = 0.106X - 2.70	Y = 0.092X - 2.28	Y = 0.076X - 1.57	Y = 0.086X - 2.39
OM iv	Y = 0.052X - 1.22**		Y = 0.022X - 0.45	Y = 0.033X - 0.90
NLX iv		Y = 0.112X - 1.70*		
OM iv			Y = 0.051X - 0.90 ^b	Y = 0.064X - 1.34 ^a

Y = V_E (l·min⁻¹) X = P_{CO₂}·m in·mmHg value = mean * $P < 0.05$ vs control

** $P < 0.01$ vs control ^a $P < 0.05$ vs OM injection group ^b $P < 0.01$ vs OM injection group

3 讨论

家兔的低氧通气反应体现颈动脉化学感受器对低氧的敏感性。摘除颈动脉化学感受器, 这一反应便会消失^[4]。股静脉注射羟甲芬太尼, 不影响低氧通气反应, 也即不影响颈动脉化学感受器对低氧的敏感性。尽管很多报导认为内源性阿片样物质对低氧通气反应有抑制作用, 但它们对 μ 和 δ 都有亲和性, 可认为, 它们主要是通过 δ 受体起作用。Lahiri 等曾观察到^[5], 全身注射纳洛酮, 并不增加窦神经的静息放电也不增大窦神经对高 CO₂ 的放电增加效应。Mcqueen 等发现颈动脉注射 met-enkephalin 对由 NaCN, CO₂ 等引起的窦神经放电增加效应只有轻微的抑制^[6]。对 μ 受体有较强选择性的吗啡也不抑制由低氧和高二氧化碳引起的窦神经放电增加效应^[7]。可否认为, μ 受体并不参与对颈动脉化学感受器的调节作用。

羟甲芬太尼明显抑制二氧化碳通气反应。二氧化碳通气反应有颈动脉化学感受器的参与, 但主要是通过延髓腹侧面的中枢化学感受器。由于 μ 受体并不参与外周化学感受器对低氧的感受作用, 它通过外周化学感受器调节二氧化碳反应的可能性进一步减小。巨细胞旁核为延髓化学敏感反应的感受中枢。微量注射纳洛酮于巨细胞旁核, 可明显反转羟甲

芬太尼对二氧化碳敏感性的抑制作用, 表明羟甲芬太尼的抑制作用与巨细胞旁核处的 μ 受体有关。除延髓腹侧面外, 参与 CO₂ 气反应的核团还有孤束核等^[8]。孤束核处微量注射纳洛酮可部分反转羟甲芬太尼对二氧化碳反应的抑制作用, 进一步证明该处 μ 受体参与 CO₂ 通气反应。

巨细胞旁核和孤束核处微量注射纳洛酮均部分反转羟甲芬太尼对 CO₂ 通气反应的抑制作用, 且反转作用非常相似。Huangfu Donghai 曾用 HPR 法证明巨细胞旁核与孤束核之间存在双向纤维投射^[9]。用逆行荧光染料注射孤束核, 可发现巨细胞旁核内具脑啡肽免疫样反应的神经元投射到孤束核^[10]。这些实验从形态学方面证明巨细胞旁核与孤束核之间有一定的功能联系, 且这种联系通过阿片样神经元。

4 参考文献

1. Isom G E, Selthow ing R M. Naloxone induced enhancement of carbon dioxide stimulated respiration. *Life Sci*, 1982; 31: 113-118
2. Teodoro V S. Effect of naloxone on the respiratory response to hypoxia in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Respir Dis*, 1984; 130: 183-186
3. Read D J C. A clinical method for assessing the ventila-

- tory response to CO₂. *Aust Ann Med*, 1967; 16: 20-32
- 4 龚美纯, 胡旭初, 黄肇荣, 等. 对低氧通气增强反应的抑制性成份和内啡肽参与其机制的证据. *生理学报*, 1985; 37: 107-115
 - 5 Porowski M, Lahiri S. Effect of naloxone on carotid body chemoreception and ventilation in the cat. *J Appl Physiol*, 1981; 51: 1533-1538
 - 6 McQueen D S, Ribero J A. Inhibition action of methionine-enkephalin and morphine on the cat carotid chemoreceptor. *British J Pharmacol*, 1980; 71: 297-305
 - 7 Lahiri S, Fishman A P. Morphine induced modification of the relationship between carotid chemoreceptor activity and ventilation in anesthetized cats. *Federation Proc*, 1977; 36: 425
 - 8 Ciriello J, Rohlicek C V. 2-Deoxyglucose in the central nervous system during systemic hypercapnia in the peripherally chemodenervated rat. *Ex Neurolog*, 1985; 88: 673-687
 - 9 Donghai H, et al. Afferent connection of the ventrolateral medulla in the rabbit—studies with HRP technique. *Chin J Physiol Sci*, 1987; 3: 87-95
 - 10 Millhorn D E, Serougg M K, Hokfelt T. Neurons of the ventral medulla oblongata that contain both somatostatin and enkephalin immunoreactivities project to nucleus tractus solitarius and spinal cord. *Brain Res*, 1987; 424: 99-108

MU OPIATE INDUCED RECEPTOR AND THE HYPOXIA OR HYPERCAPNIA-INDUCED VENTILATORY RESPONSE

Yang Shengmei, ¹Hu Xuchu, ¹Gong Meichun, Du Jizeng

(Northwest Plateau Institute of Biology, Chinese Academy of Sciences, Xining 810001;

¹Shanghai Institute of Physiology, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032)

ABSTRACT

A highly specific and potent agonist of μ opiate receptor was used in present study to investigate the effect of μ opiate receptor on ventilatory response to hypoxia and hypercapnia in rabbits and to investigate which parts of central nervous system are involved in the mechanism. The experiments were carried out on anaesthetized rabbits

Injection of ohmefentanyl into femoral vein had no effect on hypoxia-induced ventilatory response, but inhibited the ventilatory response to hypercapnia significantly. Ventilation response to hypercapnia was enhanced by injection of naloxone into femoral vein. Bilateral microinjection of naloxone into nucleus paragigantocellularis or nucleus tractus solitarius can partly antagonized inhibitory effect of ohmefentanyl on ventilatory response to hypercapnia. It can be concluded that activating the μ opiate receptor does not influence hypoxia-induced ventilatory response in rabbits, but it dose significantly inhibit the ventilatory response to hypercapnia. The μ opiate receptor in the nucleus paragigantocellularis and the nucleus tractus solitarius are involved in this inhibitory mechanism.

KEY WORDS hypoxia; hypercapnia; ohmefentanyl

致 读 者

本刊自1994年至今历时5年未调价,自1997年开始又改版为大16开国际版,再加上纸张材料等涨价,致使本杂志成本骤增。经上级批准,我刊从1999年起,每本杂志上调至10.00元,欢迎广大读者订阅,并对本刊学术质量、编辑和印刷出版质量等提出宝贵意见。

本刊编辑部