

钙拮抗剂和钾通道开放剂对4-氨基吡啶 诱发家兔惊厥的拮抗作用

徐建华 王 凯 (浙江医科大学药理学教研室, 杭州 310031)

摘要 家兔 icv 4-氨基吡啶(4-AP) 8 μg 能诱发反复发作的惊厥, 皮层电图(ECoG)呈现高幅棘波。钙拮抗剂尼莫地平(0.2 mg/kg iv)、氟桂嗪(5 mg/kg iv)及钾通道开放剂二氮嗪(0.1 mg icv)均能有效控制 4-AP 诱发的惊厥, 使 ECoG 棘波消失。本文结果进一步证明钙拮抗剂与钾通道开放剂具有抗惊厥作用, 并提示 icv 4-AP 诱发家兔的惊厥可能与该药阻滞神经细胞的钾通道有关。以 4-AP 惊厥建立的筛选抗癫痫药的动物模型可能具有实用价值。

关键词 钙拮抗剂 钾通道 4-氨基吡啶 惊厥 皮层电图

钙拮抗剂尼莫地平(nimodipine, NIM)和氟桂嗪(Flunarizine, FLU)具有抗惊厥作用⁽¹⁻³⁾, FLU 已在临床用于治疗癫痫⁽⁴⁾。钾通道开放剂克罗吗林(cromakalim, CRO)也有明显的抗惊厥作用, 有可能用于癫痫的预防性治疗⁽⁴⁾。4-氨基吡啶(4-aminopyridine, 4-AP)为钾通道阻滞剂, 前文报道⁽⁵⁾, 给家兔脑室内注射(icv)微量 4-AP 可引起反复发作的惊厥, 可作为筛选抗癫痫药的一种动物模型。本文报道钙拮抗剂和钾通道开放剂对 icv 4-AP 诱发家兔惊厥的拮抗作用, 并对 4-AP 诱发惊厥的机制及以家兔 icv 4-AP 诱发惊厥作为筛选抗癫痫药的动物模型作进一步探讨。

1 材料

1.1 动物 家兔, 体重 2.0—2.8 kg, ♀♂ 兼用, 由浙江医科大学实验动物中心供应。

1.2 药物 4-AP 为 Alfa 公司产品, 用生理盐水溶解。尼莫地平(nimodipine, NIM)为山东新华药厂产品, 盐酸氟桂嗪(flunarizine HCl, FLU)为西安杨森制药有限公司产品, 两药均用 20% cremophor EI 生理盐水配制成乳剂。二氮嗪(diazoxide, DIA)为 Sigma 公司产品, 用 1N NaOH 溶解后以生理盐水稀释, 再用 0.1N HCl 调节 pH 至 8.0。配成 1%。

2 方法

手术操作与记录皮层电图(ECoG)方法同前

文⁽⁶⁾, 家兔 icv 4-AP 8 μg , 容量为 0.1 ml, 在 30—40 s 内注完。观察家兔的外观变化, 以多导生理记录仪描记双侧额叶与双侧顶叶的 ECoG。取家兔 17 只, 分成 4 组, 每组 4—5 只, 均 icv 4-AP 8 μg 。除对照组外, 其它组在惊厥发作 2 次后, 分别恒速 iv NIM 0.2 mg/kg, FLU 5 mg/kg, 给药时间为 5—6 min, 或在给 4-AP 的对侧 icv DIA 0.1 mg, 观察家兔行为和 ECoG 变化。

3 结果

家兔 icv 4-AP 8 μg 后, 对照组及给药组各兔均在 3 min 内出现阵挛性惊厥, ECoG 呈高幅棘波。对照组各兔观察 60 min, 惊厥反复发作, ECoG 棘波反复出现, 如前文⁽⁵⁾。惊厥以阵挛性惊厥为主, 有时可出现短暂强直惊厥, 伴有咬牙, 瞳孔散大, 眼球震颤, 流涎等现象。

3.1 钙拮抗剂对家兔 icv 4-AP 诱发惊厥的影响

家兔 iv NIM 0.2 mg/kg 或 iv FLU 5 mg/kg 均能在 10 min 内有效控制 4-AP 引起的惊厥, ECoG 棘波消失。连续观察 40 min, 均未见惊厥再次发生。经 t 检验, 给药组与对照组有显著差异 ($P < 0.05$)。两药比较, FLU 控制惊厥较 NIM 为快。见表 1 及图 1(a), (b)。

3.2 DIA 对家兔 icv 4-AP 诱发惊厥的影响

家兔 icv 配制 DIA 的溶媒 0.1 ml, 对 ECoG 无明显影响, 而 icv DIA 0.1 mg, 能在 10 min

内有效控制 4-AP 引起的惊厥, ECoG 棘波消失。连续观察 40 min, 均未见惊厥再次发生。经 t 检

验, 给药组与对照组有显著差异($P < 0.05$)。见表 1 及图 1(c)。



图 1 尼莫地平(NIM), 氟桂嗪(FLU), 二氮嗪(DIA)对icv 4-氨基吡啶(4-AP)诱发家兔惊厥时 ECoG的影响。电极安放在双侧额叶(BF)和双侧顶叶(BP)
(a) NIM. A. 对照, B. icv 4-AP 8 μ g 后 2 min, ECoG 呈高幅棘波, C. NIM 0.2 mg $\cdot$ kg⁻¹ iv 后 10 min, 棘波消失, D. 给 NIM 后 40 min
(b) FLU. A. 对照, B. icv 4-AP 8 μ g 后 5 min, ECoG 呈高幅棘波, C. FLU 5 mg $\cdot$ kg⁻¹ iv 后 3 min, 棘波消失, D. 给 FLU 后 40 min
(c) DIA. A. 对照, B. icv 4-AP 8 μ g 后 4 min, ECoG 呈高幅棘波, C. DIA 0.1 mg icv 后 6 min, 棘波消失, D. 给 DIA 后 40 min

表1 尼莫地平、氟桂嗪及二氮嗪对家兔
icv 4-AP 8 μ g 诱发惊厥的影响

组 别	剂 量 给 药		惊 厥 动物数	控制惊厥 时 间 (min, $\bar{x} \pm s$)
	mg/kg	途 径	控制数	
对 照 组			4	0
尼莫地平	0.2	iv	5	5*
氟桂嗪	5	iv	4	9.6 $\pm$ 6.4
二氮嗪	0.1mg	icv	4	4*
				3.5 $\pm$ 2.0
				7.3 $\pm$ 2.1

*P<0.05, 与对照组比较

4 讨 论

前已报道⁽⁵⁾, 家兔 icv 4-AP 诱发的惊厥具有急性实验性癫痫模型的基本特征, 并具有惊厥发生率高, 惊厥反复发作, 动物不死亡, 可同时进行行为和 ECoG 的观察, 多种抗癫痫药一次给药能完全控制发作等优点。本文结果表明, 钙拮抗剂 NIM、FLU 和钾通道开放剂 DIA 对 icv 4-AP 诱发的惊厥均有明显拮抗效果, 一次给药即可控制惊厥发作。NIM 与 FLU 脂溶性高, 易透过血脑屏障, 因而对脑血管平滑肌及神经细胞的钙通道有阻滞作用。FLU 已用于癫痫治疗⁽³⁾, 其它具有中枢钙通道阻滞作用的药物也可能对癫痫有治疗价值。关于钾通道开放剂的抗惊厥作用报道甚少, 主要是对克罗吗林的研究, 从离体豚鼠海马片的惊厥模型与大鼠 icv 肥大细胞脱颗粒肽 (mast cell degranulating peptide, MCD) 引起惊厥的抑制, 证明了该药的抗惊厥作用⁽⁴⁾。本文证明另一个钾通道开放剂 DIA 也有抗惊厥作用, 提示钾通道开放剂可能

具有治疗癫痫的前景。结合前文⁽⁵⁾实验结果, 进一步表明用家兔 icv 4-AP 诱发的惊厥作为筛选抗癫痫药物的动物模型, 有可能筛选出多种类型的抗癫痫药物。4-AP 为钾通道阻滞剂, 它诱发的惊厥与脑内多种递质的释放增加有关⁽⁵⁾。钙拮抗剂可以阻滞神经细胞的钙通道, 抑制 Ca^{2+} 内流而拮抗 4-AP 诱发的惊厥, 钾通道开放剂则可促进 K^{+} 外流, 而拮抗 4-AP 的钾通道阻滞作用。以上结果提示, icv 4-AP 诱发的惊厥与它阻滞钾通道的作用有关。

参 考 文 献

- 1 Raeburn D, Gonzales RA. CNS disorders and calcium antagonists. Trends Pharmacol Sci 1988, 9(4):117
- 2 LU You-Min, ZHANG Jun-Tian, ZHAO Fu-Qing, et al. Effects of nimodipine on l-glutamate-induced seizures and Ca^{2+} influx in hippocampus in freely moving rats. 中国药理学报, 1991, 12(4): 297
- 3 高亦珑, 库宝善. 氟桂嗪的药理与临床. 中国药理学通报, 1992, 8 (2): 55
- 4 Duty S, Weston AH. Potassium channel openers Pharmacological effects and future uses. Drugs 1990, 40(6): 785
- 5 徐建华, 曹辉, 郑加豪. 脑室内注射 4-氨基吡啶诱发家兔惊厥. 药理学报, 1993, 28(11): 801
- 6 徐建华, 周慧君, 杨宝珠. 4-氨基吡啶对东莨菪碱抑制兔中枢的拮抗作用. 中国药理学报, 1984, 5(1): 8

Antagonism of Calcium Antagonists and a Potassium Channel Opener
on the Convulsion Induced by 4-aminopyridine

Xu Jian-hua, Wang Kai

(Department of Pharmacology, Pharmacy School, Zhejiang Medical
University, Hangzhou 310031)

Abstract Calcium antagonists nimodipine (NIM) 0.2 mg/kg iv, flunarizine HCl (FLU) 5 mg/kg iv and a potassium channel opener diazoxide (DIA) 0.1 mg icv were found to be effective to control the seizures provoked by icv 4-aminopyridine (4-AP) 8 ug. Results showed that calcium antagonists and potassium channel openers may have clinical prospects in the treatment of epilepsy and that the convulsion induced by 4-AP may be related to the blockade of K⁺ channels in neurones.

Key words Calcium antagonist, Potassium channel opener, 4-Aminopyridine, Convulsion, Electrocorticogram

(on page 11)