

N-甲基-*N*-顺式-苯乙烯基-桂皮酰胺对青霉素致痫大鼠痫样放电的影响

邬继栋¹, 何斯纯², 黄雪松³, 沈伟哉^{1*}

(暨南大学 1. 医学院人体解剖学教研室; 2. 医学院生理学教研室; 3. 食品科学与工程系, 广东 广州 510632)

摘要:【目的】探讨黄皮核提取物 *N*-甲基-*N*-顺式-苯乙烯基-桂皮酰胺对青霉素(PNC)诱发大鼠癫痫的影响。【方法】32只SD大鼠随机分成正常对照组(20 mL/L吐温80 + 生理盐水)、模型对照组(20 mL/L吐温80 + PNC)、低剂量桂皮酰胺组(桂皮酰胺75 mg/kg + PNC)、高剂量桂皮酰胺组(桂皮酰胺150 mg/kg + PNC), 每组8只。建立大鼠皮层定位注射青霉素诱发惊厥模型, 观察并分析两剂量的桂皮酰胺腹腔注射前处理给药对造模后大鼠惊厥发作程度和皮层脑电图的影响。【结果】两种剂量的 *N*-甲基-*N*-顺式-苯乙烯基-桂皮酰胺均可减轻大鼠癫痫发作程度, 延长痫样放电的潜伏期, 减少痫波持续时间, 在发作后期减少痫波发放频率, 与模型对照组比较, 差异明显($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。然而, 对于棘波最高和最低波幅的影响, 桂皮酰胺组与模型对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。【结论】天然产物黄皮核提取物 *N*-甲基-*N*-顺式-苯乙烯基-桂皮酰胺对大鼠皮层定位注射青霉素诱发的惊厥发作和痫样放电具有明显的抑制作用, 该天然产物具有一定的抗惊活性。

关键词: 黄皮核; *N*-甲基-*N*-顺式-苯乙烯基-桂皮酰胺; 癫痫; 青霉素诱发; 痫样放电

中图分类号: R742.1, R284.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-3554(2010)02-0213-08

Effects of *N*-methyl-*N*-cis-styryl-cinnamamide on Penicillin-induced Epileptiform Discharges in Rats

WU Ji-dong¹, HE Si-chun², HUANG Xue-song³, SHEN Wei-zai^{1*}

(1. Department of Human Anatomy, Medical College of Jinan University; 2. Department of Physiology, Medical College of Jinan University; 3. Department of Food Science and Engineering, Jinan University, Guangzhou 510632, China)

Abstract: 【Objective】To investigate the effects of the seed extract of *Clausena lansium*, *N*-methyl-*N*-cis-styryl-cinnamamide, on the penicillin-induced epilepsy in rats. 【Methods】Thirty-two Sprague-Dawley rats were randomly divided into four groups with 8 rats in each group: normal control (20 mL/L Tween 80 + Normal Saline), model control (20 mL/L Tween 80 + Penicillin), low dose treatment (Cinnamamide 75 mg/kg + Penicillin), high dose treatment (Cinnamamide 150 mg/kg + Penicillin). The epilepsy rat model was established by localized intracortical injections of penicillin. The effects of pretreatments of the rats with *N*-methyl-*N*-cis-styryl-cinnamamide (intraperitoneal injection, ip) on the penicillin-induced seizure activities and the epileptiform discharges recorded by electrocorticogram (ECoG) were observed. 【Results】The penicillin-induced seizure was significantly lightened in both the pretreatment groups (75 and 150 mg/kg *N*-methyl-*N*-cis-styryl-cinnamamide), compared with the model group. *N*-methyl-*N*-cis-styryl-cinnamamide (75 and 150 mg/kg) could significantly prolonged the latency of epileptiform activities, shorten the duration of epileptiform discharges and decreased the mean spike frequency in the late stage ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). However, there was no significant difference in the highest value or the lowest value of the epileptiform waves between the model and cinnamamide treatment groups. 【Conclusion】The seed extract of *Clausena lansium*, *N*-methyl-*N*-cis-styryl-cinnamamide, can significantly inhibit the seizure and epileptiform discharges caused by penicillin-localized injections in the cortex of rats, suggesting that the natural substance has an anticonvulsive function.

Key words: *Clausena lansium*; *N*-methyl-*N*-cis-styryl-cinnamamide; penicillin-induced; epilepsy; epileptiform discharges

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2010, 31(2): 213-220]

收稿日期: 2009-07-25

基金项目: 国家自然科学基金(30471216); 广东省自然科学基金团队项目(039213)

作者简介: 邬继栋, 在读硕士研究生, E-mail: wujidong93@hotmail.com; * 通信作者: 沈伟哉, 教授, 博士生导师, E-mail: tshenwz@jnu.edu.cn

癫痫是一种古老的疾病,由各种病因引起,以某些神经元自发性高同步异常放电为特征。具有反复发作性、短暂性、通常为刻板性的特点。其临床表现因异常放电所涉及神经元的位置不同,放电扩布的范围不等而表现为感觉、运动、意识、精神、行为、自主神经功能障碍或兼而有之。目前经典的一线抗癫痫药可以治疗 80%左右的癫痫患者,但由于在药动学和药理学等方面的缺陷,仍有约 20%的癫痫得不到控制,成为难治者。因此,理想的抗癫痫药物一直在找寻中^[1-2]。黄皮核作为一味中药,味辛、苦,性微温,无毒。其功用:理气,散郁,止痛,拔毒。用于治疗胃痛、睾丸肿痛,疝气等,外用可治疗疮疖,蜈蚣咬伤,黄蜂蛰叮等。其主要成分的研究多围绕黄皮酰胺、桂皮酰胺等生物碱^[3]。除此,还包括香豆精和挥发油成分的研究。研究表明桂皮酰胺类化合物有多种生理作用,如中枢抑制、安定、镇静、松弛肌肉、局部麻醉、抗惊厥、抗抑郁等^[4],还有报道抗肿瘤的作用^[5]。其中有关其抗惊厥活性所做的研究多一些,据报道该类化合物可以对抗小鼠最大电休克发作(maximal electroshock seizure, MES)、戊四唑发作实验、印防己毒素发作实验(picROTOXIN seizure test, PST)、士的宁发作实验(strychnine seizure test, SST)、脑室注射微量的筒箭毒碱或谷氨酸钠发作实验等^[6-8]。但能否对抗皮层给青霉素诱发的急性单纯性部分性发作模型未见报道。国外对于其作为驱虫驱鼠的化学趋避剂的研究多一些^[9-12]。为了验证该天然产物是否具有抗惊厥的作用并初步探讨其抗惊活性,本文采用皮层定位注射青霉素诱发大鼠急性单纯性部分发作癫痫模型来观察和分析 *N*-甲基-*N*-顺式-苯乙炔基-桂皮酰胺对惊厥大鼠行为学和皮层脑电图的影响。为该天然药物在抗惊活性方面的进一步研发提供依据。

1 材料和方法

1.1 动物

实验用清洁级 SD 大鼠 32 只,体质量(250 ± 20) g,雌雄各半。由中山医科大学医学实验动物中心提供,合格证号为:scxk(粤) 2004-0011 粤监证字 2009A063。适应性喂养 5 d 以上,实验前禁食 12 h,每日相同时间段进行实验并保持实验环境安静。

1.2 主要药品与试剂

N-甲基-*N*-顺式-苯乙炔基-桂皮酰胺,用 20 mL/L 的吐温 80(Tween 80)配成不同浓度的混悬液备用;Tween 80,购自 Sigma 公司;青霉素(penicillin G, PNC),华北制药股份有限公司生产,国药准字 H13020657,批号 S0809206;氨基甲酸乙酯(乌拉坦),上海润捷化学试剂有限公司生产。

1.3 仪器

大鼠脑立体定位仪;BL-420S 生物机能实验系统(成都泰盟科技有限公司)。

1.4 动物分组和给药

实验用 SD 大鼠 32 只,随机平均分为 4 组:①正常对照组(20 mL/L Tween 80 + 生理盐水),腹腔注射(ip)等体积 20 mL/L Tween 80,皮层下注射(ic) 4 μL 生理盐水;②模型对照组(2% Tween 80 + PNC),ip 等体积 20 mL/L Tween 80,ic PNC 400 U(100 000 U/mL, 4 μL);③低剂量桂皮酰胺组(75 mg/kg + PNC),ip *N*-甲基-*N*-顺式-苯乙炔基-桂皮酰胺 75 mg/kg,ic PNC 400 U(100 000 U/mL, 4 μL);④高剂量桂皮酰胺组(150 mg/kg + PNC),ip *N*-甲基-*N*-顺式-苯乙炔基-桂皮酰胺 150 mg/kg,ic PNC 400 U(100 000 U/mL, 4 μL)。以上 ip 容量均为 0.2 mL/100 g。

1.5 皮层定位注射青霉素诱发惊厥模型的建立

取 SD 大鼠称质量后用 250 g/L 乌拉坦(urethane, 1.2 g/kg, ip)麻醉,1.5 h 后待麻醉状态稳定,开始手术。将麻醉好的大鼠固定于脑立体定位仪上,剪掉大鼠头顶的毛,750 mL/L 酒精消毒皮肤,从后眼角连线中点处沿颅骨正中中线切开头皮约 2.5 cm,分离皮下组织及骨膜,双氧水擦洗清洁创面,以充分暴露颅骨。根据大鼠脑定位图谱^[13],以前囟为原点,分别定位右侧初级躯体感觉皮层(前囟后 2.0 mm,正中缝右侧旁开 2.0 mm)及左侧初级运动皮层(前囟后 1.5 mm,正中缝左侧旁开 1.0 mm)颅骨处标记并钻孔(除尽孔内骨屑,用细针小心划破硬脑膜),第 1 个孔直径约 2 mm,第 2 个孔直径约 1 mm。将固定于脑立体定位仪上的直径 0.3 mm 的自制针灸电极插入右侧初级躯体感觉皮层处硬膜下 1.5 mm,该电极与 BL-420S 生物机能实验系统的引导电极相连。参考电极夹于右颞侧皮肤,地极用针灸电针引导连于尾部。根据文献^[14]及预实验观察结果,ip 受试药物 45 min 后用微量进样器在左侧初级运动皮层硬膜下 2.0 mm

处注射青霉素 400 U (100 000 U/mL, 4 μ L)^[15-16], 当脑电监测到棘波或尖波时提示造模成功。

1.6 脑电图描记参数及方法

脑电图记录参数: 采样率 500 Hz, 增益 2 mV, 滤波 50 Hz, 时间常数 0.3 s, 扫描速度 250 ms/div。插入电极后扫描并记录正常脑电图 10 min, (以排除电极插入损伤脑组织对脑电的影响)。接着 ip 待测药物 (20 mL/L Tween 80 或 *N*-甲基-*N*-顺式-苯乙烯基-桂皮酰胺), 先扫描并记录脑电图 10 min, 后每隔 5 min 记录 1 次, 每次记录 1 min, 共记录 6 次 (共 46 min)。然后 ic PNC 400 U (100 000 U/mL, 4 μ L) 或 4 μ L NS, 先记录脑电图 10 min, 以后每隔 5 min 记录 1 次, 每次记录 1 min, 持续描记直至发作停止及痫样放电不再出现 (> 1.5 h)^[16], 以免脑电图数据过于冗杂不利分析。

1.7 观察指标

从手术结束即开始观察并录像大鼠行为学的变化, 记录惊厥发作程度、出现时间、持续时间。惊厥发作程度参考 Racine 6 级标准分为 0 级: 未发作; I 级: 节律性头面部抽搐; II 级: 肌阵挛、跳起但无直立; III 级: 单肢抽动; IV 级: 多肢抽动或强直; V 级: 全面性强直-阵挛发作。(本实验中以出现大鼠胡须抖动算 I 级, 躯干部抽动算 II 级) 发作潜伏期: ic PNC 到首次出现 III 级发作所需的时间。本实验中 I - II 级发作为轻度发作, III 级及以上作为重度发作。

采用 BL-420S 生物机能实验系统自带软件来分析脑电图, 痫样放电以出现典型的癫痫波 (主要为尖波和棘波) 为标准。所用指标有: 痫样放电潜伏期 (ic PNC 到开始出现癫痫波的时间, s)、痫

样放电持续时间 (以观察癫痫波完全消失为准, min)、平均痫波发放频率 (从棘波出现开始取 12 个时间点, 每个点取 1 min, 分别计数皮层脑电图 (ECoG) 中的尖波或棘波数目, 取各组平均值作为每分钟平均痫波发放频率, t/min)、放电最高及最低波幅 (取发作最严重时 6 个时间段中出现的最大和最小值, 每个时段 1 min, 取 6 个时段的平均值, μV)。

1.8 统计分析方法

所得数据均采用 SPSS13.0 统计软件分析处理。计量资料以表示, 组间均数比较采用 *t* 检验, 率的比较采用 χ^2 检验。

2 结 果

2.1 行为学变化

正常对照组 8 只大鼠均未观察到癫痫发作 (0 级), 脑电图亦未见痫样放电。模型对照组 8 只大鼠在 ic PNC 后均出现不同程度的发作, 开始表现为明显的节律性胡须抖动、面部肌肉抽搐 (I 级), 进而发展为单肢 (III 级) 或多肢同时抽动 (IV 级), 断续发作持续约 40 min 左右。低剂量和高剂量 *N*-甲基-*N*-顺式-苯乙烯基-桂皮酰胺组均可减轻 ic PNC 后大鼠癫痫发作的程度: 低剂量组有 2 只未见发作, 4 只为轻度发作 (3 只 II 级, 1 只 I 级), 只有 2 只发展为重度 (III 级) 发作, 发作平均持续 10 min 左右后恢复正常; 高剂量组 8 只大鼠均未见重度 (III 级或 III 级以上) 发作, 其中 5 只未见任何发作, 1 只出现 I 级发作, 2 只出现 II 级发作, 发作持续约 10 min 左右转为正常 (表 1)。

表 1 *N*-甲基-*N*-顺式-苯乙烯基-桂皮酰胺对青霉素诱发大鼠惊厥的对抗作用

Table 1 Inhibitory effects of *N*-methyl-*N*-cis-styryl-cinnamamide on penicillin-induced epileptiform activities in rats

($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Groups	Dose (mg/kg)	Normal (0) (%)	Mild (I - II) (%)	Severe (\geq III) (%)	Anticonvulsive rate (%)
20 mL/L Tween 80 + PNC	-	0	0	100	0
Cinnamamide + PNC	75	25	50	25 ²⁾	25
	150	62.5	37.5	0 ²⁾	62.5 ¹⁾

1) compared with 20 mL/L Tween 80 + PNC, $P < 0.05$; 2) compared with 20 mL/L Tween 80 + PNC, $P < 0.01$

2.2 脑电图变化

正常对照组大鼠 ECOG 未见癫痫波, 多表现为 0.5 ~ 3 Hz 的 δ 波、8 ~ 13 Hz 的 α 波及 14 ~ 50 Hz 的 β 波, 未观察到明显的节律性, ip *N*-甲

基-*N*-顺式-苯乙烯基-桂皮酰胺前后 ECoGs 并无明显的改变, 偶尔也会出现异常的干扰杂波, 但与典型的癫痫波容易区别 (图 1A)。模型对照组 ic PNC (38.00 \pm 9.86) s 后就开始出现痫样放

电,多为散在的尖波和棘波,波幅逐渐增高,开始时不恒定,发作高峰时呈一定的节律性,1 h 左右后频率逐渐减小、波幅降低,最终消失(图 1 B)。两剂量桂皮酰胺组 ic PNC 后亦可出现典型的癫痫波,与模型对照组比较,痫样放电的潜伏期延长,痫波持续时间减少,平均痫波发放频率减少($P < 0.05$ or $P < 0.01$, 表 2, 图 1C、D)随着时间

的推移两剂量桂皮酰胺均可使痫波频率明显减少($P < 0.05$ or $P < 0.01$, 图 2)。然而,放电最大及最小波幅的变化与模型对照组比较均无统计学意义($P > 0.05$, 表 2, 图 1)。高低两剂量的药物组相比其潜伏期、痫波发放频率、放电波幅及持续时间的差异均不具有统计学意义($P > 0.05$, 表 2, 图 1C、D)。

表 2 *N*-甲基-*N*-顺式-苯乙烯基-桂皮酰胺对青霉素诱发大鼠惊厥痫性放电潜伏期、痫波持续时间、平均痫波频率、痫波最高和最低波幅的影响

Table 2 Effects of *N*-methyl-*N*-cis-styryl-cinnamamide on the latency (L), duration (D), mean spike frequency (MSF), highest value (HV) and lowest value (LV) of penicillin-induced epileptiform discharges in rats ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

Group	Dons (mg/kg)	L (s)	D (min)	MSF (t/min)	HV (μ V)	LV (μ V)
20 mL/L Tween 80 + PNC	-	38 \pm 10	131 \pm 14	52 \pm 15	924 \pm 209	-1547 \pm 388
Cinnamamide + PNC	75	111 \pm 35 ²⁾	78 \pm 23 ²⁾	36 \pm 8 ¹⁾	1008 \pm 142 ³⁾	-1482 \pm 358 ³⁾
	150	121 \pm 53 ¹⁾	48 \pm 2 ²⁾	29 \pm 7 ²⁾	853 \pm 184 ³⁾	-1114 \pm 342 ³⁾

1) compared with 20 mL/L Tween 80 + PNC, $P < 0.05$; 2) compared with 20 mL/L Tween 80 + PNC, $P < 0.01$; 3) compared with 20 mL/L Tween 80 + PNC, $P > 0.05$.

部分高剂量药物组的大鼠在 ic PNC 后并未观察到典型的深而尖的棘波,而是见到在宽大的背景波上出现有小的棘波其波幅明显低于模型对照组(图 3A),或者表现为棘慢波综合(图 3B)及宽大的以正向为主的尖波(图 3C)。

3 讨 论

癫痫发作的重要标志是脑电的异常变化,其痫样放电的主要波形有:棘波、尖波、棘慢综合波、尖慢综合波。在我们实验中观察到的主要是以负向为主、陡峭的单向棘波,在部分药物组也观察到大量的棘慢综合波、尖慢综合波、以及连续出现的深大的尖波。痫样放电产生的机制主要为神经元的高频放电和放电节律性的高度一致(高同步化),其中棘波产生的基础为发作性去极化波(paroxymal depolarization shift, PDS)的总和,PDS的产生与 Na^+ 、 Ca^{2+} 相关^[17]。

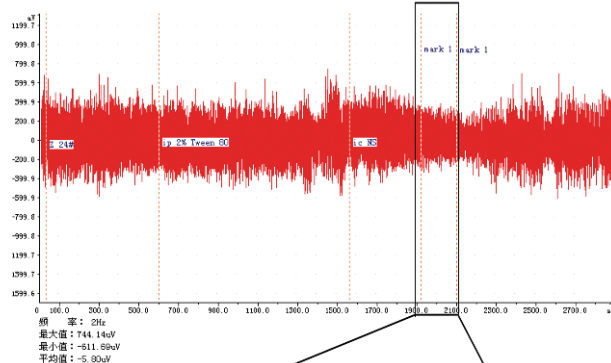
青霉素是一种经典的化学致惊剂,其致惊机制可能为青霉素与 GABA 受体结合,引起与受体偶联的控制皮质的突触后 Cl^- 通道失活,从而阻断了 GABA 引起的突触后抑制,导致神经兴奋性增高,当兴奋性达到一定程度就可以产生 PDS。我们所用的皮层定位注射青霉素诱导大鼠惊厥模型

发作快速、操作比较简单、成功率较高。致痫大鼠的行为学表现以阵挛和肢体抽动为主,同时其皮层脑电图出现典型的痫样放电。

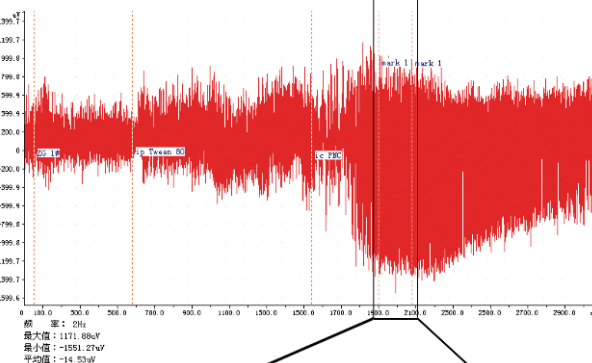
桂皮酰胺类化合物相同结构骨架中苯环、酰胺氮及双键上不同的取代基团所造成其键长、键角、扭角的不同均可对其抗惊活性产生影响。国内八十年代末北京大学药学院以民间验方(白胡椒加萝卜治疗癫痫的秘方)的胡椒碱为基础曾在这方面有较多的研究,其多以抗小鼠最大电休克发作试验按 Weil 氏法计算 ED_{50} , 来研究分子构型与抗惊活性的关系。做过大量的改构工作来寻求抗惊活性高的桂皮酰胺类化合物,并在胡椒碱的基础上人工合成开发出广谱抗癫痫药物“抗痫灵”(Antiepilepsirine, AES)^[7-8]。后期也有人对该类化合物的活性部分及分子扭角对抗惊活性的影响做过相关的研究^[18]。

Balsamo^[19]曾报道 α 、 β 二甲基取代的顺、反构型有相反的生理作用。反式(E 型)桂皮酰胺呈现中枢抑制作用(明显抗惊),顺式(Z 型)呈现中枢兴奋作用。本实验中用到的黄皮核中提取的天然产物:*N*-甲基-*N*-顺式-苯乙烯基-桂皮酰胺(*N*-methyl-*N*-cis-styryl-cinnamamide), 为 α 、 β 取代的反式结构,系黄皮核中主要的桂皮酰胺类化合物,由我们从中药黄皮核中提取和纯化。其化学结构

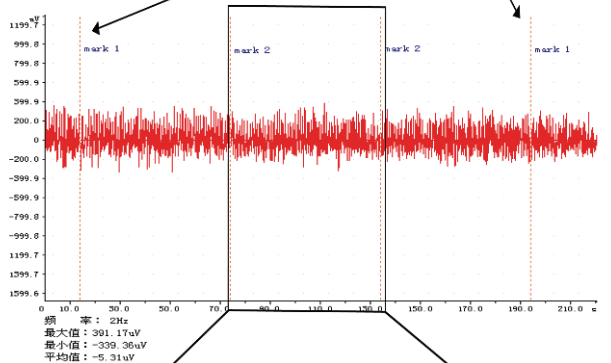
A1: 100 s/div



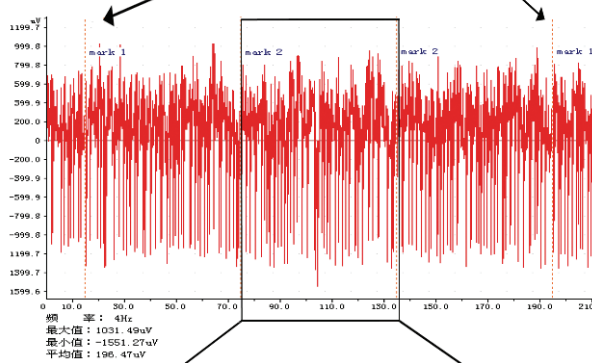
B1: 100 s/div



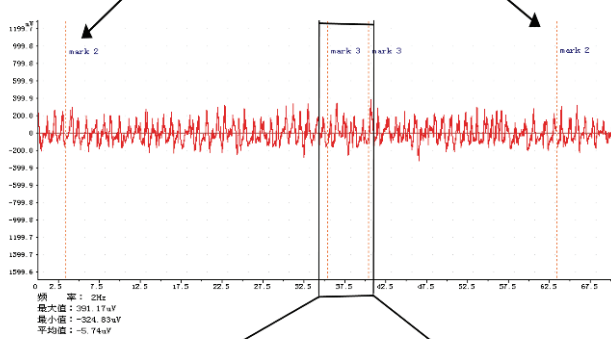
A2: 10 s/div



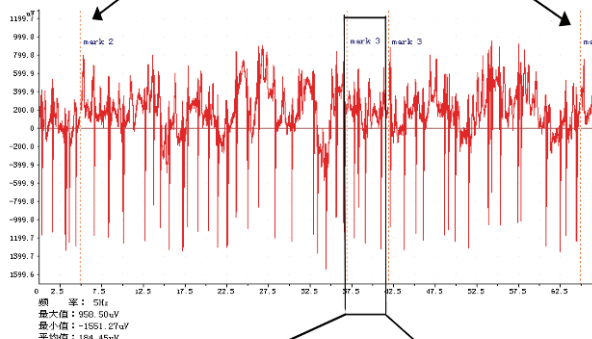
B2: 10 s/div



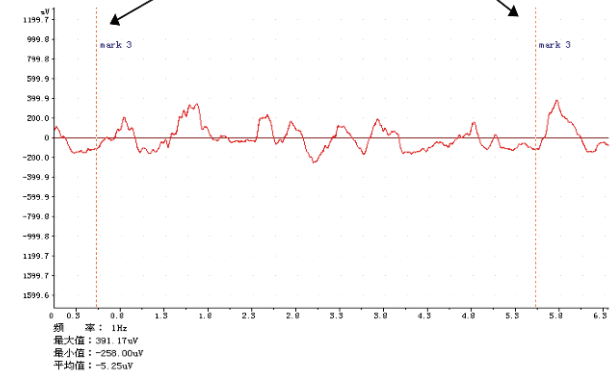
A3: 2.5 s/div



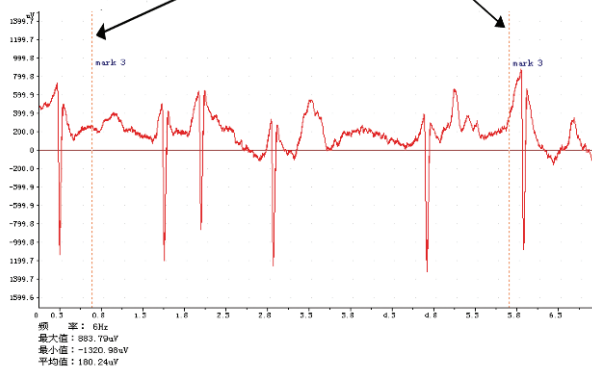
B3: 2.5 s/div



A4: 250 ms/div



B4: 250 ms/div



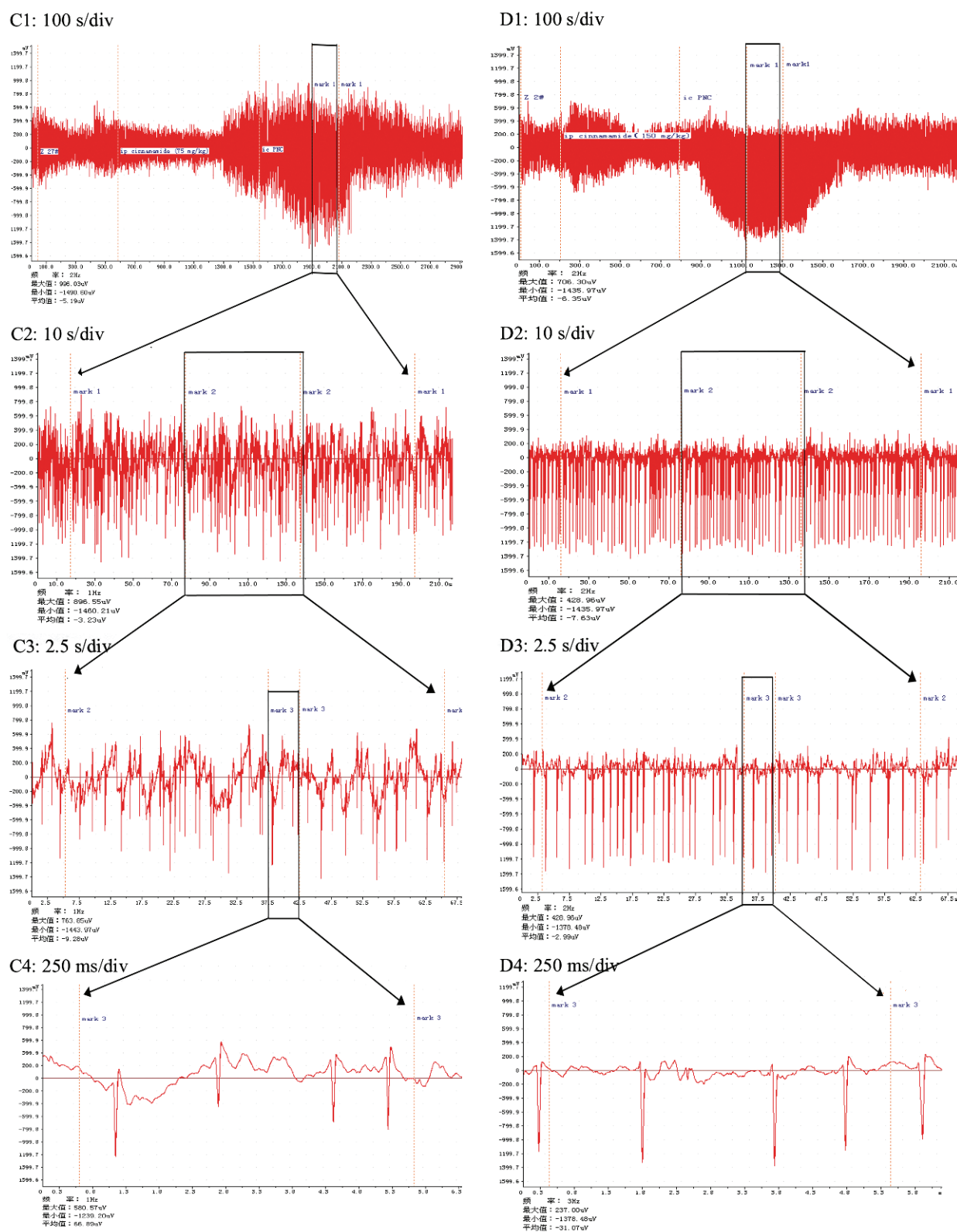


图 1 各组大鼠皮层脑电图的变化

Fig.1 Representative electrocorticograms (ECoGs)

A1-4; normal control, B1-4; model control, C1-4; low dose treatment (Cinnamamide 75 mg/kg D1-4; high dose treatment (Cinnamamide 150 mg/kg, D) groups; Spike waves, the typical waveforms of convulsion in ECoG were observed after intracortical injection of penicillin (B-D). The duration of epileptiform discharges was significantly decreased in both cinnamamide pretreatment groups, compared with the model control group.

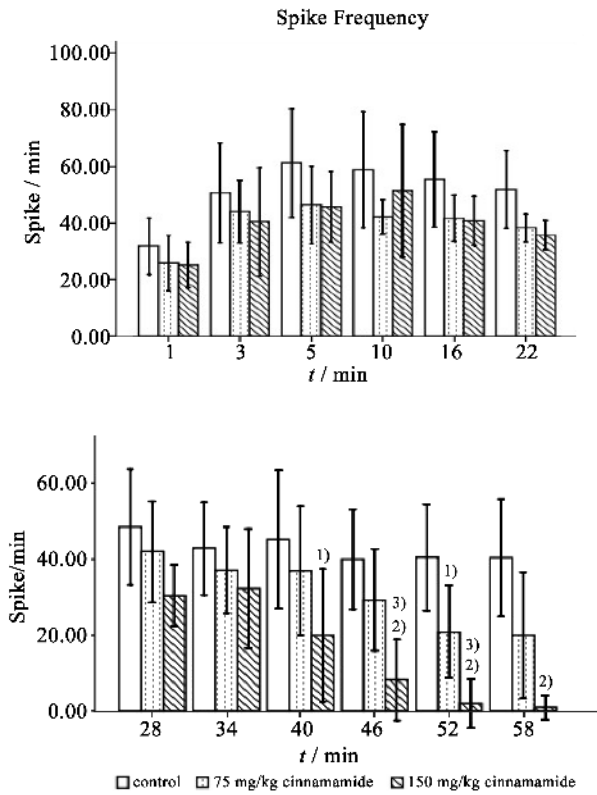
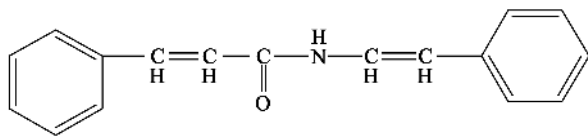


图 2 *N*-甲基-*N*-顺式-苯乙烯基-桂皮酰胺对青霉素诱发癫痫不同时段棘波平均频率的影响

Fig.2 The effect of *N*-methyl-*N*-cis-styryl-cinnamamide on the mean spike frequency of penicillin-induced epileptiform activities at different time points

N-methyl-*N*-cis-styryl-cinnamamide (75, 150 mg/kg, ip) decreased significantly the mean frequency of epileptiform activities when compared with the model control group ($P < 0.01$ or $P < 0.01$). The significant effects appeared in 52 min after 400 U penicillin injection. The inhibitory effect of high dose of *N*-methyl-*N*-cis-styryl-cinnamamide (150 mg/kg) on the spike frequency was stronger than that of low dose of cinnamamide (75 mg/kg), beginning at 40 min. 1) compared with 20 mL/L Tween 80 + PNC, $P < 0.05$; 2) compared with 20 mL/L Tween 80 + PNC, $P < 0.01$; 3) compared with 75 mg/kg cinnamamide + PNC, $P < 0.05$.

式为:



将上述结构与文献中报道过的胡椒碱结构以及在胡椒碱结构基础上改构开发的抗痫灵比较如下:

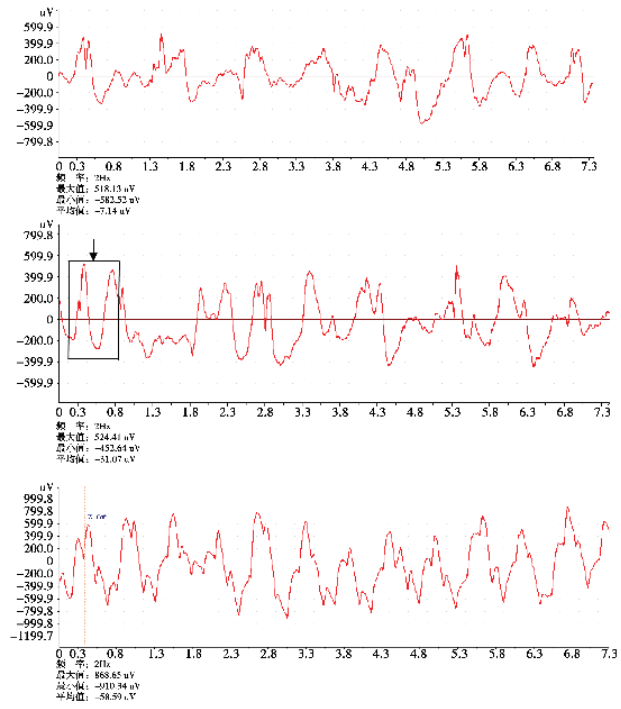
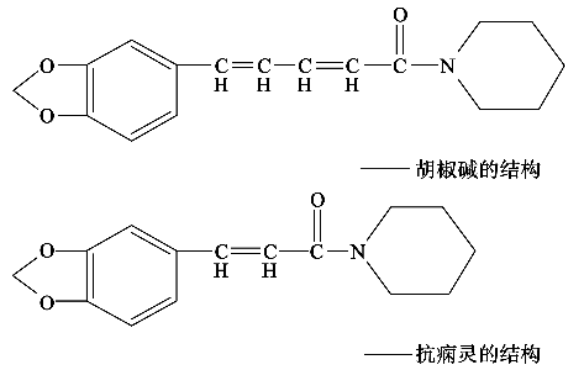


图 3 部分高剂量药物组大鼠 ic PNC 后, 观察到的一些主要波形

Fig.3 Some special waves in ECoGs of 150 mg/kg cinnamamide group



本研究发现, *N*-甲基-*N*-顺式-苯乙烯基-桂皮酰胺可明显抑制青霉素诱发的大鼠惊厥发作和皮层痫样放电。与模型对照组比较, 药物组大鼠行为学改变主要表现为惊厥发作程度的降低和发作持续时间的减少。皮层脑电图改变主要表现为减少棘波持续的时间, 从而在相同的时间段上减少棘波频率以及减小波幅。药物组大鼠痫样放电在 1 h 左右就结束, 而模型组会持续 2 h 左右, 其中高剂量组 (75 mg/kg) 抗惊作用尤为明显, 其主要起效时间约为给药后 1.5 h。关于发作中最高及最

低波幅的改变, 药物组与模型组差别无统计学意义。由于在皮层脑电图中波幅的干扰因素太多, 所以一般用频率的变化来反映脑电活动的兴奋及抑制。我们也观察到有部分高剂量药物组的大鼠并不出现典型的痫样放电: 其棘波不明显或波幅较小, 所以并不能排除 *N*-甲基-*N*-顺式-苯乙炔基-桂皮酰胺对于痫样放电波幅的影响。有关该天然产物的抗惊机理我们正在进行下一步实验检测。

有报道桂皮酰胺类化合物具有对抗苯丙胺所致的中枢兴奋作用和协同戊巴比妥钠致小鼠睡眠作用, 其抗苯丙胺的作用可能与中枢神经递质 5-HT 有关^[20]。民间验方的有效成分胡椒碱可以明显增加小鼠脑内单胺类神经递质 5-HT 的含量和减少 Glu 和 Asp 含量^[21]。在我们的预实验中观察到: 单纯腹腔注射 *N*-甲基-*N*-顺式-苯乙炔基-桂皮酰胺会使大鼠自发活动减少, 对声刺激敏感性降低, 产生镇静作用。据此我们初步推测其抗惊作用可能与单胺类神经递质有关。关于癫痫相关的神经递质含量以及细胞内钙离子浓度在本实验中的变化, 我们正在做进一步的研究和检测中。

参考文献:

- [1] 陈阳美, 孙红斌, 王学峰. 癫痫治疗学[M]. 成都: 四川出版集团·四川科技出版社, 2004: 248-249.
- [2] 沈鼎烈, 王学峰. 临床癫痫学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2007: 1-2.
- [3] 闫少羽, 崔承斌, 姚新生. 黄皮属植物生物碱的研究进展[J]. 中国药物化学杂志, 2002, 12(3): 179-189.
- [4] Hou T, Xu X. Three-dimensional quantitative structure-activity relationship analyses of a series of cinnamamides[J]. *Chempmetrics and Intelligent Laboratory System*, 2001, 56(2): 123-132.
- [5] 焦杰, 方浩, 朱华伟, 等. 一组新的 *N*-羟基肉桂酰胺类组蛋白去乙酰化酶抑制剂的合成和初步活性研究[J]. 中国药物化学杂志, 2008, 18(4): 250-253.
- [6] Guan L, Wei C, Deng X, et al. Synthesis and anticonvulsant activity of *N*-(2-hydroxyethyl) cinnamamide derivaives [J]. *European J of Med Chemistry*, 2009, 44(3): 3654-3657.
- [7] 凌仰之, 徐艳娜, 李安良, 等. α -卤代-间-三氟甲基桂皮酸胺类化合物的合成及其抗惊活性的探讨[J]. 高等学校化学学报, 1987, 8(1): 35-40.
- [8] 王书玉, 李仁利, 刘维勤. 桂皮酰胺类化合物的结构与性质与其抗惊活性关系的研究 [J]. 北京大学学报: 医学版, 1989, (1): 38-39.
- [9] Elaine L. Gill, Anne Whiterow. David P. Cowan. A comparative assessment of potential conditioned taste aversion agents for vertebrate managemen[J]. *Applied Animal Behaviour Science*, 2000, 67(5): 229-240.
- [10] Gurney JE, Watkins RW, Gill EL, et al. Non-lethal mouse repellents: evaluation of cinnamamide as a repellent against commensal and field rodents [J]. *Applied Animal Behaviour Science*, 1996, 49(1): 353-363.
- [11] Watkins RW, Mosson HJ, Gurney JE, et al. Cinnamic acid derivatives: novel repellent seed dressings for the protection of wheat seed against damage by the field slug, *Deroceras reticulatum* [J]. *Crop Protection*, 1996, 15(1): 77-83.
- [12] Watkins RW, Gurney JE, Cowan DP. Taste-aversion conditioning of house mice (*Mus domesticus*) using the non-lethal repellent, cinnamamide [J]. *Applied Animal Behaviour Science*, 1998, 57: 171-177.
- [13] 包新民, 舒斯云. 大鼠脑定位图谱 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1991: 34-38.
- [14] 庞相云, 陶成楼, 吕宁, 等. 三甲氧桂皮酰胺类化合物的抗惊和镇静作用[J]. 生理科学, 1989, 9(3): 40-44.
- [15] Kozan R, Sefil F, Bağırıcı F. Anti-convulsant effect of carnosine on penicillin-induced epileptiform activity in rats [J]. *Brain Research*, 2008, 1239(6): 249-255.
- [16] 杨蓉, 王明正, 成银霞, 等. 托吡酯对青霉素诱发大鼠痫性放电和海马区相关递质含量的影响[J]. 中国药理学通报, 2005, 21(1): 99-102.
- [17] 孙凤艳. 医学神经生物学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2007: 239-252.
- [18] 黄鸿新, 罗一帆, 许旋. 桂皮酰胺类化合物分子扭角与抗惊活性的关系[J]. 数理医药学杂志, 1997, 10(3): 256-258.
- [19] Balsamo A, Barili PL, Crotti P, et al. Structure-activity relationships in cinnamamides [J]. *Med Chem*, 1975, 18(8): 842-846.
- [20] 汪晓立, 林兰, 李淑玉, 等. *N*-(桂皮酰基)- α -甲基哌啶的药理 I. 毒性和中枢抑制作用[J]. 兰州医学院学报, 1989, 15(4): 183-185.
- [21] 崔广智, 裴印权. 胡椒碱抗实验性癫痫作用及其作用机制分析[J]. 中国药理学通报, 2002, 18(5): 675-680.

(编辑 徐杰)