

咖啡因對大白鼠腦組織耗氧量的影響

The Effect of Caffeine on Oxygen Consumption of Rat Brain Tissue

何 珮 玲* 林 金 盾

摘 要

雄大白鼠經咖啡因處理二小時後，其腦組織耗氧量以腦前部（大腦皮質為主要部份）影響最大，四次劑量者增加為對照組的2倍，六次劑量則為2.5倍。但同劑量下注射六小時後，反而產生抑制效果。腦後部（主要為小腦）受咖啡因影響的程度較小，且效應遲緩，相同處理四小時後，耗氧量僅有少量的增加。

緒 言

人類自古以來，不論東、西方，都以茶或咖啡做為日常飲料，藉以提神解渴。這些飲料中含有能興奮中樞神經的化學物質——咖啡因（caffeine, 1,3,7-trimethyl xanthine）。在醫學上，已有許多關於咖啡因對動物生理作用的研究報告。這些報告中指出：咖啡因可以促進全身循環血流量⁽²⁷⁾，增加骨骼肌的收縮力^(15,25)，減少肌肉疲勞⁽¹⁹⁾，刺激胃液分泌⁽²⁸⁾，加速新陳代謝⁽¹⁴⁾等，尤其對中樞神經系統的興奮作用更為顯著^(13,27)。因此咖啡因常被用為中樞神經系統的一種興奮劑，治療“中樞失意症”（central depressant disease）惟其作用機制，迄今尚不十分清楚。^(13,27,30)。

作者等以大白鼠為材料，欲探討咖啡因對腦組織耗氧量的影響，以為將來繼續探索咖啡因作用於腦核（brain nuclei）方面的研究基礎。

實驗材料與方法

選取200～300公克的雄性大白鼠（Sprague-Dawley Strain）21隻做為實驗動物。

實驗組分為三小組，皆由腹腔注射咖啡因

（Sigma）溶液，每日定時兩次，每次投與量為150 mg/kg。其中一組連續注射三日，另一組注射二日，最後一組只注射三次。每組於最後一次注射後，分別隔二、四、六小時，立即切頭，並在4°C下開腦，由大腦半球和小腦的交界處，切開分為兩部份。腦前部主要為大腦皮質、視丘等組織，腦後部包括小腦，延腦等。各取2mm厚腦組織，分別稱重，用研磨器磨碎30秒鐘，迅即注入已飽和氧氣的定量生理鹽水中。用氧氣消耗儀（YSI Model 53）與記錄儀（Model 063 GC recorder QD₁₅），記錄其耗氧百分率。

對照組注射同體積的生理鹽水，作相同處理，並測氧氣消耗百分比。

為了便於比較，實驗數據皆以相對耗氧量（即實驗組和對照組之比例值）來表示。

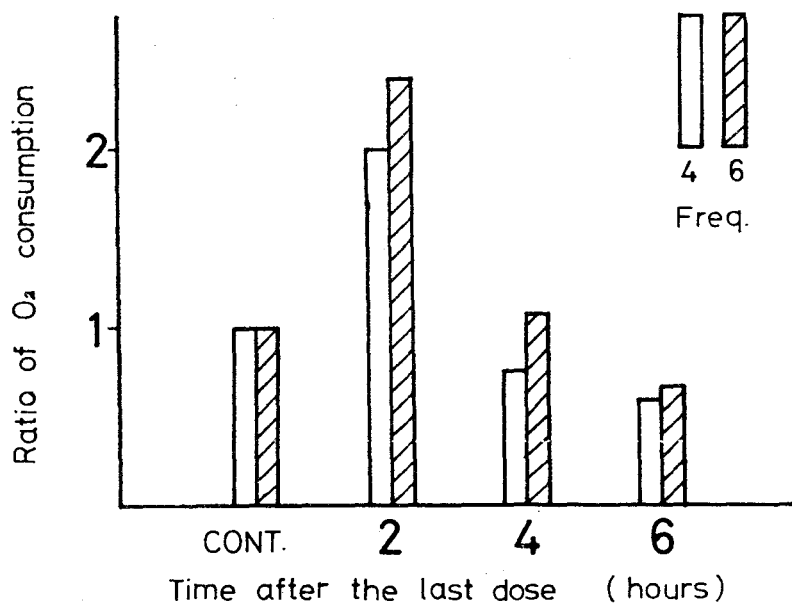
實驗結果

1. 咖啡因對大白鼠腦前部組織耗氧量的影響

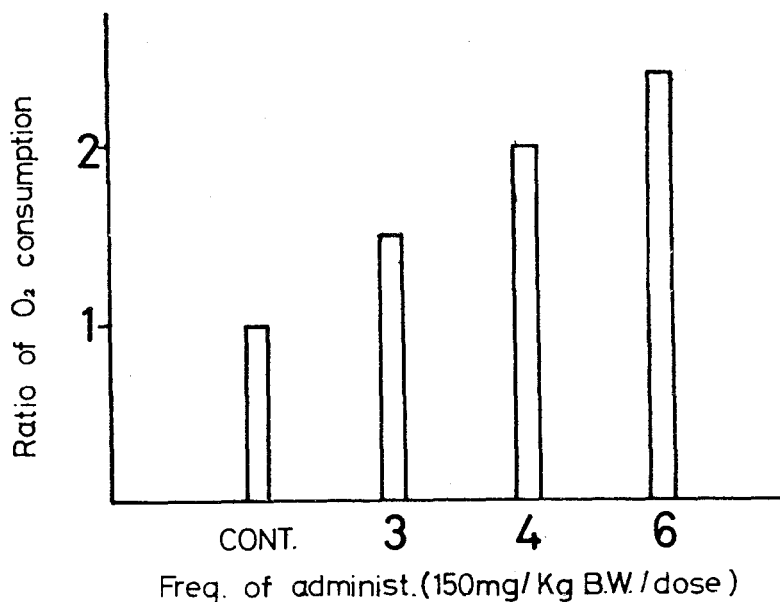
腦前部組織耗氧量受咖啡因影響的程度和投藥的時間，劑量皆有密切的關係。

如圖一，各組注射後二小時的耗氧量增加最顯著，四次劑量者為對照組的2倍，六次劑量則為2.5倍。但在相同劑量下，注射六小時後，其腦組

*國立清華大學輻射生物研究所



圖一 咖啡因對大白鼠腦前部組織耗氧量的時間效應。



圖二 咖啡因對大白鼠腦前部組織耗氧量的劑量效應。

織耗氧量反而有減少的現象。

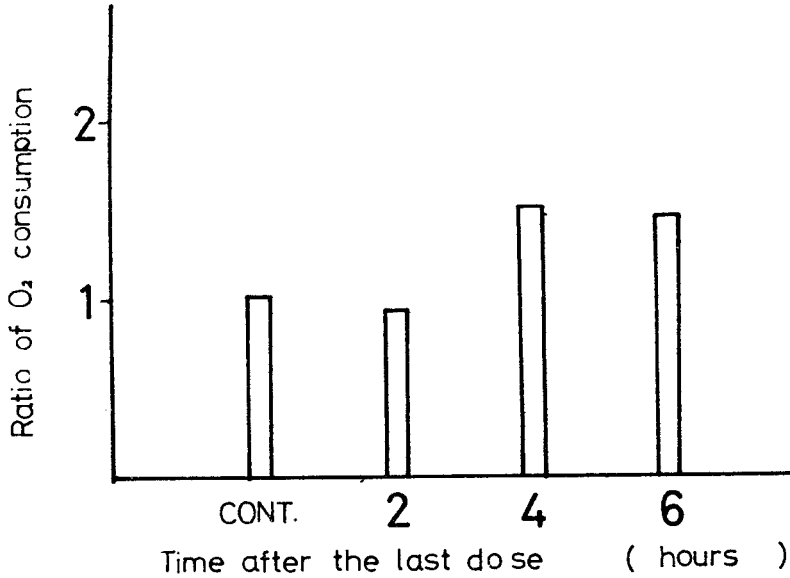
若測定時間同為注射後的二小時，如圖二，腦前部組織耗氧量隨咖啡因的劑量增加而遞增。

2. 咖啡因對大白鼠腦後部組織耗氧量的影響

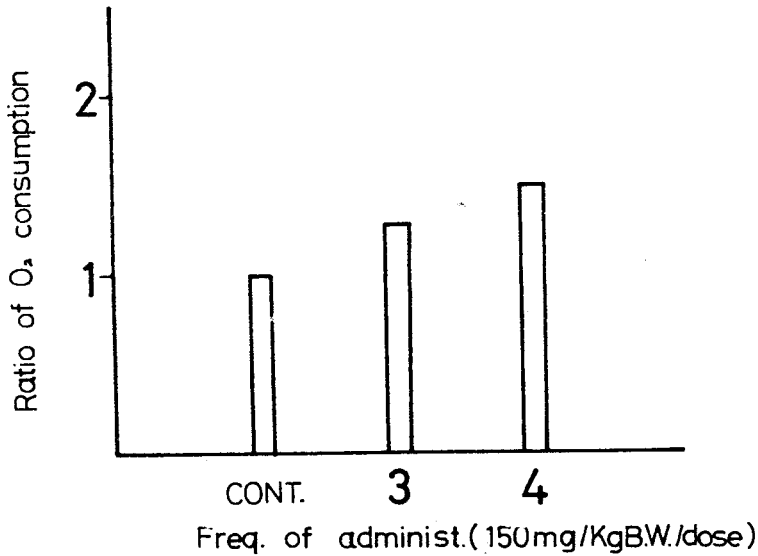
雄大白鼠腦後部組織耗氧量受咖啡因作用之反

應較遲，在注射最後劑量二小時後沒有效應。如圖三，四小時或六小時後僅增加為對照組的 1.5 倍。

如測定時間皆為注射後四小時，見圖四，腦後部組織耗氧量也隨着注射咖啡因的次數加多而增加。



圖三 咖啡因對大白鼠腦後部組織耗氧量的時間效應。



圖四 咖啡因對大白鼠腦後部組織耗氧量的劑量效應。

討 論

一般常以氧消耗量的多寡表示組織活性 (Activity) 的高低⁽¹²⁾。活性高的器官，氧氣消耗量大，反之，其氧消耗量小。如人體的中樞神經，即使是休息狀態，其需氧量仍占全身的百分之二十

(21)。大白鼠腦組織耗氧量比人高 3~4 倍^(10, 18, 23, 24)。因此，本實驗選擇大白鼠當探討咖啡因對腦組織活性作用的實驗材料。

本實驗結果顯示，咖啡因可促進大白鼠腦部組織的代謝耗氧量，而耗量的增加隨著連續處理次數之加多而遞增。由圖一，圖三可知，腦前部組織由

於咖啡因的作用導致氧氣消耗量的增加幅度較腦後部明顯。前者為對照組的 200% 及 250%，後者僅為 150%。根據 Himwich 等人⁽¹⁸⁾ 研究酒精和五巴比妥 (pentobarbital) 對大白鼠腦組織的影響報告中，發現此兩種麻醉劑皆可抑制大白鼠腦組織的活性，減低其代謝耗氧量，而且，其抑制效果也是在腦前部較腦後部為明顯。換言之，腦前部組織對氧氣代謝反應較為敏感，較易受與耗氧量有關的藥物所影響。Hess 等⁽¹⁶⁾ 認為；腦組織中氧氣消耗的多少，依組織所含神經元 (neuron) 數量而定，神經元越密集的部分，其平均耗氧量越多。一般哺乳動物腦皮質細胞的氧氣消耗量皆高於其延腦或脊髓部^(17, 18, 20)。Narayan-aswam⁽²²⁾ 等人實驗證明，生理性的刺激 (physiological stimulation) 產生時，神經元的呼吸率就極顯著地增加。所以咖啡因促進腦組織耗氧的效應，可能和它具備興奮神經元的性質有關。

依據 Polis 實驗⁽²⁶⁾ 知道：咖啡因在細胞內，確實有致活需氧磷化作用 (aerobic phosphorylation)^(3, 26)。而且咖啡因極易通過血液腦壁障 (blood-brain barrier)，進入腦細胞內⁽¹³⁾，成為環狀核苷酸磷酸二脂酶 (Cyclic 3', 5' nucleotide phospho-diesterase) 的競爭抑制劑 (competetive inhibitor)⁽³¹⁾，降低環狀腺嘌呤核苷單磷酸 (Cyclic 3'5' - AMP) 的異化作用⁽⁷⁾，同時；咖啡因也促進腦中兒茶酚胺 (catecholamine) 的釋放⁽²⁵⁾，增加腦內新腎上腺素 (norepinephrine) 的濃度⁽²⁾，而兒茶酚胺又有增加環狀腺嘌呤核苷單磷酸之濃度的能力^(9, 31)，因此，使第二傳訊者 — Cyclic 3'5' - AMP — 在細胞中的濃度升高。也許，咖啡因可使 cAMP 在腦細胞的濃度上升，激發了神經元之興奮，促進氧氣的消耗。因而，能使人思潮敏銳清晰，減少思眠倦意，持久維持需要思考的工作效率⁽¹³⁾。Stromberg 等人證明咖啡因更可充增實驗動物活動性 (motor activity)，但是這些效應在藥性作用過後即會發生抑制現象 (depression)。^(1, 4, 5, 29, 30, 32) 此種先促進後抑制的情況和本實驗結果中，投與六小時後的耗氧量低於對照組之結果相符 (如圖一)。

咖啡因的生理效應與給藥時間關係極為密切。Haldi 等證明，咖啡因能提高人體代謝率，而其最大效應發生於投藥後 1~3 小時內⁽¹⁴⁾，此結論和本實驗中，咖啡因投與二小時後，腦前部組織耗氧量迅速增加至最高的時間效應十分吻合。(如圖一)。

近年來研究咖啡因生理效應的學者陸續發現；咖啡因進入腦組織內，可以和中樞神經系統的神經傳導物質 (neurotransmitter) 產生複雜的交互作用 (interaction)^(2, 8, 25, 33, 34)。Waldeck 等^(33, 34) 證實：在白鼠腦中，咖啡因能使多巴 (L-dopa) 轉變成多巴胺 (dopamine) 和新腎上腺素 (norepinephrine)，其反應機制並非由於咖啡因抑制了中樞神經傳導物質異化酶 (catabolic enzymes) 單胺氧化酶 (monoamine oxidase) 及兒茶芬甲基轉化酶 (catecho-O-methyl-transferase) 的結果。Stromberg⁽³⁰⁾ 更證明出：咖啡因不但能加速多巴轉變成多巴胺，而且在行為上，由於動物腦組織中多巴胺的濃度上升，導致動物活動性亢進現象 (hypermobility)。一般認為腦中基底核 (basal ganglia) 為哺乳動物活動的重要調節器，而多巴胺為其外錐體系統 (extra-pyramidal system) 之主要傳導物質^(12, 13)。哺乳動物活動性失調，大多數由於腦中基底核異常興奮所致，發生在人類的這種病症叫帕金森症 (Parkinsonism)，病患的腦組織中 (特別是基底核)，已被證實，多巴胺的含量非常低^(12, 13)。所以，咖啡因對腦組織活性的影響，也許和基底核有關。至於想了解咖啡因對中樞神經的那些腦核最具影響，則有待進一步的實驗。

誌 謝

本實驗蒙師大生物研究所所長吳京一博士悉心指導，生物系系主任史金燾博士熱忱協助，以及鄭湧涇老師、王月雲老師在儀器使用上的幫助良多，由衷感激，特此誌謝。

參考文獻

1. Barry, H. III. and N. E. Miller, 1965 Comparison of drug effects on approach, avoidance, and escape motivation.

- J. Comp. Physiol. Psychol. 59:18
2. Berkowitz, B. A., J. H. Tarver, and S. Spector, 1970 Release of norepinephrine in the central nervous system by theophylline and caffeine. *Europ. J. Pharmac.* 10:64 — 71.
 3. Berthet, J., E. W. Sutherland and T. W. Rall, 1957 The assay of glucagon and epinephrine with use of liver homogenates. *J. Biol. Chem.* 229:351—361.
 4. Boissier, J. R. and P. Simon, 1965 Action De La Cafeine Sur La Motilite Spontance De La Souris. *Archs Int. Pharmacodyn. Ther.* 158:212 — 221.
 5. Boissier, J. R., and P. Simon, 1967 Influence De La Cafeine Sur Le Comportement En Situation Libre De La Souris. *Arch.Int. Pharmacodyn, Ther.* 166:362.
 6. Bures, J., Buresova, Olga. and Huston, J. 1976 Techniques and basic experiments for the study of brain and behavior. Elsevier Scientific Publishing Company.
 7. Butcher, R. W. and Sutherland, E.W. 1962 Adenosine 3'5' phosphate in biological materials. *J. Biol. Chem.* 237:1244 — 1250.
 8. Corrodi, H., K. Fuxe, and G. Jonsson, 1972 Effects of caffeine on central monoamine neurons. *J. Pharm. Pharmac.* 24:155 — 158.
 9. Creange, J. E. and S. Roberts, 1965 Studies on the mechanism of action of cyclic 3'5' AMP on steroid hydroxylations in adrenal homogenates. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 19:73.
 10. Eklof, B., N. A. Lassen, L. Nilson, K. Norberg, and B. K. Siesjo, 1974 Blood flow and metabolic rate for oxygen in the cerebral cortex of rat. *Acta. Physiol. scand.* 88:587 — 589.
 11. Farris, E. J. and J. Q. Griffith, 1949 The rat in laboratory investigation. 2nd edi. J. B. Lippincott Company.
 12. Ganong, W. F. 1975 Review of medical physiology. 7th edi Lange Medical Publication Los Altos, California.
 13. Goodman, L. S. and A. Gilman, 1970 The Pharmacological basis of therapeutics. 4th edi. The Macmillan Company, New York.
 14. Haldi, J., G. Bachmann, C. Ensor, and W. Wynn, 1941 The effect of various amounts of caffeine on the gaseous exchange and the respiratory quotient in man. *J. Nutr.* 21:307 — 320.
 15. Hartree, W. and A. V. Hill, 1924 The heat production of muscle treated with caffeine or subjected to prolonged discontinuous stimulation. *J. Physiol. Lond on.* 58:441 — 454.
 16. Hess, H. H. 1961 The rates of respiration of neurons and neuroglia in human cerebrum, Regional neurochemistry. Pergamon press. Part IV. 200 — 211.
 17. Himwich, H. E. and J. F. Fazekas, 1941 Comparative studies of the metabolism of the brain of infant and adult dogs. *Am. J. Physiol.* 132:454.
 18. Himwich, H. E., P. Sykowski, and J. F. Fazekas, 1941 A comparative study of excised cerebral tissues of adult and infant rats. *Am. J. Physiol.* 132:293 — 296.
 19. Huidobro, F. and Amenabar. 1945 Effectiveness of Caffeine against fatigue. *J. Pharmac. Exp. Ther.* 84:82 — 92.

20. Ingvar, D. H. 1961 Measurements of regional gaseous metabolism and blood flow in the cerebral cortex. *Regional neurochemistry*, Pergamon Press. Part IV. 118 — 125.
21. Mangold, R. 1955 The effect of sleep on the cerebral circulation and metabolism of normal young men. *J. Clin. Invest.* 34:1092 — 1100.
22. Narayaswami, A. and H. McIlwain, 1954 Electrical pulses and the metabolism of cell free cerebral preparation. *Biochem. Jour.* 57:663 — 666.
23. Norberg, K. and B. K. Siesjo, 1974 Quantitative measurement of blood flow and oxygen consumption in the rat brain. *Acta. Physiol. scand.* 91: 154 — 164.
24. Norberg, K. and B. K. Siesjo, 1974 Metabolism of oxygen, glucose, lactate and pyruvate in the rat brain in situ. *J. Neurochem.* 22(6):1127 — 1129.
25. Poisner, A. M. 1973 Caffeine-induced catecholamine secretion: similarity to caffeine-induced muscle contraction. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 142(1): 103 — 105.
26. Polis, B. D. 1961 The activation of aerobic phosphorylation in inhibited system by caffeine and related compounds. *Regional neurochemistry*, Pergamon Press. Part I. 37 — 48.
27. Remington 1970 *Pharmaceutical Sciences*, 14th ed. Mack publishing company. Easton Pennsylvania.
28. Roth, J. A. and A. C. Ivy, 1944. The effect of caffeine upon gastric secretion in the dog, cat, and man. *Am. J. Physiol.* 141:454 — 461.
29. Schnitzer, R. J. 1971 *Advances in pharmacology and chemotherapy* Vol. 9, Academic Press.
30. Stromberg, U. and B. Waldeck, 1973 Behavioral and biochemical interaction between caffeine and L-dopa. *J. Pharm. Pharmac.* 25:302 — 308.
31. Sutherland, E. W. and T. W. Rall, 1960 The relation of adenosine 3'5' phosphate and phosphorylase to the action of catecholamines and other hormones. *Pharmac. Rev.* 12:265 — 300.
32. Thithapandha, A., H. M. Maling, and J. R. Gillette, 1972 Effects of caffeine and theophylline on activity of rats in relation to brain xanthine concentrations. *Proc. Exp. Biol. Med.* 139:582 — 586.
33. Waldeck, B. 1971. Some effects of caffeine and aminophylline on the turnover of catecholamines in the brain. *J. Pharm. Pharmac.* 23:824 — 830.
34. Waldeck, B. 1973 Sensitization by caffeine of central catecholamine receptors. *J. Neurol. Transmission* 34:61 — 72.

Abstract

In this study, the oxygen consumption of rat brain tissue was accelerated by treatment with caffeine, and the effect on fore part (cerebrum) was higher than on hind part (cerebellum).

After injection of caffeine, the maximal effect on fore part of brain occurred within 2 hours, increasing 200% and 250% of the normal value to 4 doses and 6 doses, but on hind part only slightly increasing after 4 hours.