

3-乙酰乌头碱氢溴酸盐的镇痛和局部麻醉作用

唐希灿 冯洁 (中国科学院上海药物研究所, 上海 200031)

摘要 3-乙酰乌头碱是从伏毛铁棒锤和铁棒锤内首次分离到的新生物碱。用热板法及扭体反应法测得镇痛 ED_{50} 剂量分别为 0.21 及 0.13 mg/kg (sc)。3-乙酰乌头碱有较弱的表面麻醉作用, 对小鼠神经干阻滞作用相当于可卡因 92 倍; 豚鼠皮内注射浸润麻醉作用相当于可卡因 53 倍。3-乙酰乌头碱的镇痛和局麻作用均比乌头碱强, 其急性毒性比乌头碱低。故其治疗指数比乌头碱大。

关键词 3-乙酰乌头碱氢溴酸盐; 乌头碱氢溴酸盐; 镇痛作用; 局部麻醉作用

乌头属植物伏毛铁棒锤 (*Aconitum flavum* Hand.-Mazz) 是宁夏泾源县六盘山地区民间常用草药, 有止痛, 消肿, 祛风除湿功效。兰州军区第六医院提取其总生物碱制成针剂, 经万余例应用止痛有效率达 93%。化学分离得到乌头碱与 3-乙酰乌头碱, 后者系从植物内首次分离到的新生物碱⁽¹⁾。从铁棒锤 (*Aconitum pendulum*) 内也分离到此生物碱⁽²⁾。本文报道它的镇痛和局部麻醉作用。

材 料

3-乙酰乌头碱和乌头碱均为无色结晶, 熔点分别为 196—7°C 和 202—4°C, 均系我所植化室提取精制的游离碱。试验时用 0.9% 生理盐水加 HBr 使溶解, pH 6。可卡因盐酸盐结晶系东北制药总厂产品。

表 1 Analgesic actions of 3-acetylaconitine in mice

	ED_{50} & 95% fiducial limits (mg/kg)		LD_{50} & 95% fiducial limits (mg/kg)	Therapeutic index
	hot plate	stretching		
3-acetylaconitine	0.21(0.17—0.27)	0.13(0.12—0.15)	1.4(1.2—1.7)	6.7, 10
aconitine	0.13(0.12—0.14)	0.062(0.058—0.067)	0.32(0.24—0.41)	2.5, 5.2

方法和结果

一、镇痛作用 ♀小鼠, 体重 18—22 g。

用热板法和 ip 0.7% HAc 的化学刺激法测痛。热板法测痛装置系用紫铜片铸成的圆筒 (直径 12.2 cm, 高 13.7 cm), 放在 56°C 水浴内。小鼠放入圆筒内后, 以舔后肢作为痛反应指标。挑选反应敏感稳定小鼠用于药物试验, 每组 10 只, 每药用 3—4 个剂量组。给药后痛反应的时间延长 1 倍以上作为有镇痛作用, 用 Finney 氏法计算半数小鼠镇痛有效剂量 (ED_{50})。小鼠 sc 3-乙酰乌头碱 0.2 mg/kg, 1 h 后 3 只小鼠的痛反应时间有明显提高, 1.2—2 h 作用达高峰, 4 h 后趋于恢复。给 0.3 mg/kg 作用更明显, 8 只小鼠痛反应明显提高, 其 ED_{50} 剂量为 0.21 mg/kg。

小鼠 ip 0.7% HAc 0.1 ml/10 g 后 5—15 min, 扭体反应 (腹部贴地收缩伸展, 臀部歪扭) 最明显, 平均扭体次数为 30 次/只。小鼠先 sc 3-乙酰乌头碱 0.05 mg/kg, 90 min 后再 ip 0.7% HAc, 扭体反应抑制 18%, 随着剂量增加, 抑制作用也更明显。3-乙酰乌头碱使扭体反应抑制 50% 的有效剂量 (ED_{50}) 是 0.13 mg/kg。以乌头碱进行比较, 也均有延长痛反应时间和抑制 HAc 引起的扭体反应, 但治疗指数比 3-乙酰乌头碱小 (表 1)。

二、局部麻醉作用 用家兔角膜, 小鼠坐

1980 年 12 月 13 日收稿 1981 年 1 月 12 日修回
部分内容分别在全国中药和天然药物学术会议
(1980.8) 及全国神经系统药理讨论会 (1980.9) 宣读

表 2 Local anesthetic activity of 3-acetylaconitine

	Sciatic nerve block in mice		Intracutaneous wheal test in guinea pig	
	ED ₅₀ %	Cocaine ratio	TAC ₅ %	Cocaine ratio
3-acetylaconitine	0.0025	92	0.0006	53
aconitine	0.0074	31	0.00008	400
cocaine	0.23	1	0.032	1

骨神经和豚鼠皮内丘样试验 3 种方法⁽³⁾, 分别测试局部麻醉作用。家兔 3 只, 分别在眼眶内滴入 0.025% 3-乙酰乌头碱 0.25 ml, 测得 1h 的平均麻醉指数为 328±49, 作用较弱。此浓度对兔眼已有刺激作用, 3 只家兔并有流涎等全身吸收后的付作用出现。给小鼠一侧的坐骨神经周围注入 0.005% 3-乙酰乌头碱 0.03 ml, 5-10 min 后 9 只小鼠注射的一侧腿出现运动麻痹症状, 其作用比可卡因强 91 倍。给每只豚鼠皮内注射不同浓度的 3-乙酰乌头碱 0.25 ml 后, 按图解法测得阈麻醉浓度 5 (产生接近 5 次无反应的浓度, TAC₅)⁽⁴⁾ 为 0.0006%, 作用比可卡因强 52 倍(表 2)。

三、急性毒性 小鼠经不同途径给予 3-乙酰乌头碱毒性剂量后, 均出现流涎, 持续呕吐反应, 呼吸抑制。死亡前有惊厥。单次给 3-乙酰乌头碱后观察 72 h 的 LD₅₀ (95% 可信限) 剂量为 po 2.5 (2.1-2.9), sc 1.4 (1.2-1.7) 和 ip 0.7 (0.5-1.0) mg/kg。

讨 论

3-乙酰乌头碱不仅有较明显的镇痛作用, 且有较强的局麻作用, 它的镇痛作用起效慢, 作用持续时间长。给镇痛剂量后小鼠外观安静, 无竖尾等兴奋反应。临床应用伏毛铁棒锤总

碱连续长达 80 d 以上, 未见有成瘾性发生。应用鉴别药物成瘾性的小鼠跳跃反应试验⁽⁵⁾, 3-乙酰乌头碱也是阴性结果⁽⁶⁾。提示 3-乙酰乌头碱可能是一种不成瘾的镇痛剂。由于它的作用持续时间长, 因此可能适用于慢性疼痛的治疗。

乌头碱属于二萜类生物碱, 其结构中有 2 个酯基团, 它有镇痛和局麻作用, 但局部刺激和毒性较大。3-乙酰乌头碱的结构与乌头碱类似, 差别仅在乌头碱 3 位上 OH 基为 OAc 基所取代, 结果是镇痛和局麻作用增强, 毒性降低, 表明乌头碱结构中酯基团的多寡与其药理作用有很大关联。有关研究正在进行中。

致谢 3-乙酰乌头碱和乌头碱均系王洪诚同志精制提供, 工作得到朱任宏教授大力支持。

参 考 文 献

- 1 畅行若、王洪诚、刘力敏、朱元龙、朱任宏. 药学学报, 待发表.
- 2 Zhu JH, Wang HC, Jian SH, Hong SH, Tang XC, Zhu YL. Studies on alkaloids of Chinese traditional medicine, Wu Tao, Aconitum spp. Sino-American symposium on chemistry of natural products, Shanghai, 1980 Oct.
- 3 唐希灿、金国章、胥彬. 药学学报 1963 年 1 月; 10(1):30
- 4 Luduena FP. Anesthesiology 1955 Sep; 16(5):751
- 5 Kamei C, Shimomura K, Ueki S. Jpn J Pharmacol 1973 Jun; 23(3):421
- 6 唐希灿、朱梅英、王月娥. 待发表.

ANALGESIC ACTIONS AND LOCAL ANESTHETIC ACTIVITY OF 3-ACETYLACONITINE HYDROBROMIDE

TANG Xi-can, FENG Jie

(Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031)

ABSTRACT 3-Acetylaconitine was first isolated from the root of *Aconitum flavum* and *A. pendulum*. The analgesic and local anesthetic activity of 3-acetylaconitine hydrobromide were studied in this paper.

The sc median analgesic dose (ED_{50}) in mice were 0.21 and 0.13 mg/kg, respectively, with the hot plate and stretching method induced by ip 0.7% acetic acid. Its analgesic action was stronger than that of aconitine. 3-Acetylaconitine possessed a weak corneal anesthetic activity. Its local anesthetic

activities on sciatic nerve block in mice and intracutaneous wheal test in guinea pig were found to be 92 and 53 times, respectively, as active as cocaine. The sc LD_{50} of 3-acetylaconitine was 1.4 mg/kg in mice; its acute toxicity was lower than that of aconitine. So 3-acetylaconitine exhibited a higher therapeutic index than aconitine.

KEY WORDS 3-acetylaconitine hydrobromide; aconitine hydrobromide; analgesic action; local anesthetic activity