

左旋四氢巴马汀僵住症与氟哌啶醇、吗啡僵住症的鉴别*

许建 金国章 俞蕾平 刘雪君** (中国科学院上海药物研究所, 上海 200031)

摘要 用 Sephadex G-10 渗透层析法分离脑内 DA 和 HVA, 并进行荧光测定。l-THP 明显增加家兔和大鼠尾核内 HVA 水平。l-THP、氟哌啶醇和吗啡均能诱发大鼠僵住症。东莨菪碱能选择性地拮抗氟哌啶醇的作用。纳络酮拮抗吗啡的僵住症而不影响 l-THP 或氟哌啶醇的作用。AOAA 明显地增强 l-THP 的僵住症, 但不影响其它两药的作用。结果表明, 3 药所诱发的僵住症可用不同药物进行鉴别。

关键词 左旋四氢巴马汀; 吗啡; 氟哌啶醇; 僵住症; 东莨菪碱; 氨基乙酸; 纳络酮; 高香草酸

中药延胡索(*Corydalis ambigua*)的主要有效成份是 l-THP, 具有良好的镇痛和安静催眠作用⁽¹⁾。大剂量的 l-THP 能产生僵住症, 并与脑内 5HT 能系统的功能有关⁽²⁾。僵住症不但与 5HT 有关, 还与脑内 DA, ACh, GABA 等系统以及脑内阿片样物质均有密切联系⁽³⁾。药理学者常用僵住症为指标来研究药物与神经递质的作用关系, 以期阐明药物的作用原理。本文报道 l-THP 对纹状体 DA 系统的影响以及它与氟哌啶醇、吗啡所诱发的僵住症的鉴别。

材 料

l-THP 为游离碱, 系湛江制药厂 1974 年产品, 淡黄色结晶, 用 2% 吐温-80 配成 5% 的混悬液, 用于大鼠腹腔注射, 或配成水溶液用于家兔静脉给药。d-THP 由本所植物化学研究室供给。氟哌啶醇制剂系上海第十三制药厂出品。溴氢酸东莨菪碱, 系上海中药一厂出

品, 配成 0.2% 的水溶液。盐酸纳络酮系上海第一医学院合成, 配成 0.1% 的水溶液。盐酸吗啡系沈阳制药厂出品的针剂。

方法和结果

一、l-THP 对家兔和大鼠脑内 DA 和 HVA 含量的影响 选用体重 1.8-2.5 kg 家兔, 或体重 150-250 g 大鼠, ♀ ♂ 兼用。断头后立即取脑, 放入冰冷的生理盐水中, 分去脑膜与血管, 分出尾核, 按 Westerink⁽⁴⁾ 方法分离 DA 和 HVA。DA 和 HVA 分别利用碘氧化法和高铁氰化钾氧化法⁽⁵⁾ 形成荧光产物, 利用荧光分光光度计测定其含量。

兔 7 只, iv l-THP 40 mg/kg。对照组 7 只, 注射生理盐水。1 h 后, 断头取脑, 分出双侧尾核, 每对尾核作为一个样本, 测定其中 DA 和 HVA 含量。结果表明, 注射 l-THP 者, 尾核内 DA 和 HVA 含量分别为 5.0 ± 0.6 和 $6.5 \pm 0.3 \mu\text{g/g}$ 。对照组分别为 7.5 ± 0.4 和 $4.5 \pm 0.2 \mu\text{g/g}$ 。l-THP 明显降低兔尾核中 DA 的含量而明显升高 HVA 的含量。

1980 年 4 月 25 日收稿 1980 年 7 月 14 日修回
* 本文曾于 1979 年 9 月第一届中国药理学会上宣读。

** 山东昌潍医学院进修教师。
本文缩写有, ACh; 乙酰胆碱, AOAA; 氨基乙酸, DA; 多巴胺, DOPAC; 3,4-双羟基苯乙酸, HVA; 高香草酸, 5-HT; 5-羟色胺, 3-MT; 3-甲氧基酪胺, l,d-THP; 左旋和右旋四氢巴马汀。

大鼠 32 只 ip *l*-THP 100 mg/kg, 对照组 32 只注射生理盐水。1 h 后, 断头取脑, 分出双侧尾核, 8 对尾核合并成一个测试样本。结果表明, 给药组的 DA 和 HVA 含量分别为 7.3 ± 0.5 和 0.80 ± 0.07 $\mu\text{g/g}$, 而对照组分别为 8.5 ± 0.7 和 0.21 ± 0.01 $\mu\text{g/g}$ 。*l*-THP 对大鼠尾核内 DA 含量影响不明显, 而明显升高 HVA 的含量。

以上结果说明, *l*-THP 均能升高兔和大鼠尾核内 HVA 的含量, 说明 *l*-THP 加强尾核内 DA 神经元的活动, 故使 DA 的代谢产物 HVA 增加。

二、*l*-THP、吗啡及氟哌啶醇引起的僵住症的区分 用 250 g 大鼠, ♀ ♂ 兼用, 试验僵住症的方法见前文⁽²⁾。

1. 东莨菪碱对僵住症的影响 大鼠 10 只 ip *l*-THP 100 mg/kg, 均出现僵住症; 另取大鼠 10 只, ip 东莨菪碱 5 mg/kg, 20 min 后再注射 *l*-THP, 僵住症明显增强 (图 1), 与单给 *l*-THP 组相比, 有非常显著的差异。

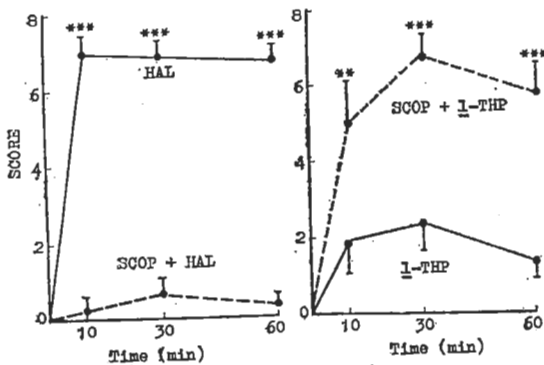


图 1. Effect of scopolamine (SCOP) on the catalepsy induced by haloperidol (HAL) or *l*-THP

* $P > 0.05$; ** $P < 0.05$; *** $P < 0.01$

大鼠 10 只 ip *d*-THP 200 mg/kg, 不出现明显的僵住症; 大鼠 6 只, 先注射东莨菪碱再给同剂量的 *d*-THP, 也不出现僵住症, 而给予 *l*-THP 200 mg/kg 的 10 只大鼠均出现明显的僵住症。

大鼠 7 只 ip 吗啡 20 mg/kg, 均产生僵住

症, 30 min 时作用最明显; 另有大鼠 9 只, 先注射东莨菪碱, 20 min 后再给同剂量的吗啡, 僵住症明显地增强, 与单给吗啡组相比有显著差异。

大鼠 7 只 ip 氟哌啶醇 1 mg/kg, 出现明显的僵住症; 另有大鼠 7 只, 先注射东莨菪碱, 20 min 后再给同剂量的氟哌啶醇, 大鼠不出现僵住症, 与单给氟哌啶醇相比, 有非常显著的差异 (图 1)。以上结果表明, 氟哌啶醇的僵住症可被东莨菪碱选择性地拮抗, 而 *l*-THP 和吗啡可被东莨菪碱加强。由此可见, *l*-THP 和吗啡的作用环节不同于氟哌啶醇。

2. 纳络酮对僵住症的影响 大鼠 5 只 ip *l*-THP 100 mg/kg 后, 产生僵住症。另有两组先注射 *l*-THP 后, 分别注射纳络酮 1 或 10 mg/kg, 仍出现僵住症, 与单独注射 *l*-THP 组相比较, 无显著差异。

大鼠 5 只 ip 吗啡 30 mg/kg 后, 出现僵住症。另取两组大鼠, 一组注射吗啡后立即注射纳络酮 1 mg/kg; 另一组注射吗啡 20 min 后再注射纳络酮 1 mg/kg, 两组均不出现僵住症, 与单独注射吗啡组相比, 有非常显著的差异 (图 2)。

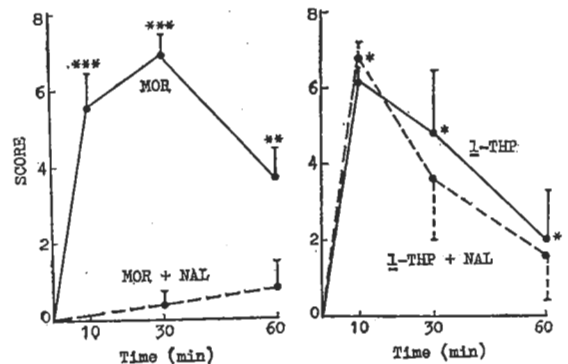


图 2. Effect of naloxone (NAL) on the catalepsy induced by morphine (MOR) or *l*-THP
 ——— 吗啡或 *l*-THP - - - - - 吗啡 + 纳络酮 (1mg/kg) 或 *l*-THP + 纳络酮

大鼠 5 只 ip 氟哌啶醇 1 mg/kg, 出现明显的僵住症。另有大鼠 5 只, 注射等量氟哌啶醇后立即注射纳络酮 1 mg/kg, 与单独注射氟

哌啶醇组相比, 无明显差异。

上述结果表明, 纳络酮可以选择性地拮抗吗啡的僵住症, 而不影响 *l*-THP 和氟哌啶醇的僵住症。

3. AOAA 对僵住症的影响 大鼠 10 只 ip AOAA 10 mg/kg, 5 h 后再注射 *l*-THP 70 mg/kg; 另有大鼠 11 只, 注射生理盐水 5 h 后, 注射等量的 *l*-THP。预先给予 AOAA 组的僵住症明显增强, 作用时程与对照组相比, 明显地延长。

大鼠 9 只预先注射 AOAA 10 mg/kg, 5 h 后注射吗啡, 对照组大鼠 9 只仅注射吗啡。AOAA 对吗啡的僵住症无明显影响。

大鼠 17 只预先注射 AOAA 10 mg/kg, 5 h 后其中 12 鼠各注射氟哌啶醇 0.5 mg/kg, 另 5 鼠各注射氟哌啶醇 0.13 mg/kg; 另有大鼠 17 只用生理盐水作对照, 然后分别注射氟哌啶醇 0.5 mg/kg (12 鼠) 和 0.13 mg/kg (5 鼠)。注射 AOAA 组与对照组相比, 僵住症无明显变化(图 3)。

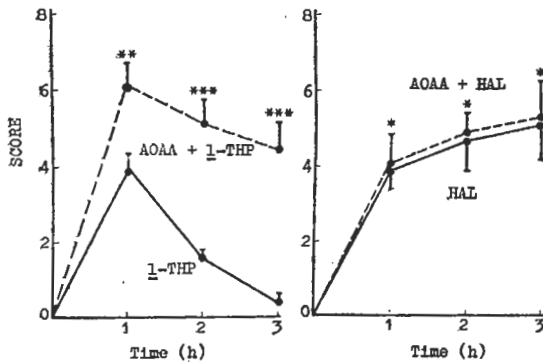


图 3. Effect of AOAA on the catalepsy induced by *l*-THP or haloperidol(HAL)

·—·—· 氟哌啶醇 0.13 mg/kg 或 *l*-THP
 ·- - - - AOAA(10mg/kg) + 氟哌啶醇或 AOAA + *l*-THP

讨 论

HVA 是 DA 神经元的代谢产物, 是反映 DA 神经元活动的可靠指标。本文为了确证 *l*-THP 对尾核 DA 能系统的影响, 故微量测

定 HVA。试验证明 *l*-THP 使 HVA 含量升高, 因此可以认为 *l*-THP 增强黑质-纹状体的 DA 神经元活动。

纹状体内 HVA 的含量增高是安定剂和麻醉性镇痛剂共同的生化指标⁽⁶⁾, 并与动物的僵住症有内在的联系。本文结果证明, 较大剂量的 *l*-THP 使大鼠产生僵住症的同时, 亦增加尾核内 HVA 含量, 与上述两类药物有共同之处。但这三类药物引起的僵住症作用环节有所不同, 例如, 氟哌啶醇等安定剂阻滞 DA 受体正常功能, 失去了对乙酰胆碱神经元的抑制性控制, 导致动物出现僵住症; 另一方面又阻滞突触前 DA 受体的反馈性抑制作用, 增加 DA 神经元的生物合成, 使 HVA 含量增高⁽⁶⁾。吗啡引起的僵住症与 HVA 升高原因说法不一, 有人认为, 是激动了纹状体中的吗啡受体, 抑制 GABA 神经原的活动, 间接地影响黑质 DA 神经原的功能⁽³⁾; 最近有资料指出, 吗啡诱发的僵住症作用部位不在纹状体, 而在伏膈核⁽⁷⁾。*l*-THP 诱发的僵住症与前两者的区别, 是本文研究的中心课题。

为了探索这个问题, 本文选用东莨菪碱、纳络酮和 AOAA 进行比较试验。因为僵住症与黑质-纹状体的 DA-ACh-GABA-DA 的神经环路⁽⁸⁾有密切关系, 阿片神经元从环路旁侧参与控制 DA 神经元⁽⁹⁾或 GABA 神经元⁽³⁾, DA 是抑制性控制 ACh 神经元的活动, 当氟哌啶醇选择性阻滞 DA 受体功能后, 东莨菪碱又阻断了 M-胆碱能受体, 使得胆碱能神经元功能减弱, 这就是东莨菪碱拮抗氟哌啶醇僵住症的原理, 与文献的结果^(10,11)相一致。东莨菪碱却增加 *l*-THP 和吗啡的僵住症, 显然, *l*-THP 与氟哌啶醇的作用环节是不同的。纳络酮可以选择性地拮抗吗啡的僵住症^(7,12), 而不影响 *l*-THP 和氟哌啶醇的僵住症, 这表明 *l*-THP 所诱发的僵住症与阿片受体无关, 氟哌啶醇的作用也与它无关。预先注射 AOAA, 抑制脑内 GABA 转氨酶, 增加 GABA 水平, 结果使 *l*-THP 的僵住症明显

增强, 却不影响吗啡和氟哌啶醇的作用。通过上述神经药理学试验, 证明 *l*-THP 与吗啡和氟哌啶醇所诱发的僵住症是不同的, *l*-THP 的作用环节可能与 GABA 系统有联系。初步证实与 GABA 能系统不是直接关系, 而可能是一种交互影响的间接关系⁽¹³⁾。

参 考 文 献

- 1 金国章、郑秀凤、胥 彬. 生理学报 1964 年 3 月; 27(1):47
- 2 金国章、刘雪君、俞蕾平、许 建. 中国药理学报 1980 年 9 月; 1(1):12
- 3 Costa E. Introduction; Morphine, amphetamine and noncataleptogenic neuroleptics. In: Costa E, Greengard P, eds. *Advances in biochemical psychopharmacology*, vol 16. New York: Raven Press, 1977:557-63
- 4 Westerink BHC, Korf J. *J Neurochem* 1977 Oct; 29(4):697
- 5 Korf J, Ottema S. *Anal Biochem* 1971 Mar; 40(1):187
- 6 金国章. 脑内多巴胺能神经系统和安定剂的作用. 中国生理科学会药理专业组编委主编. 药理学进展. 第 1 版. 上海科学技术出版社, 1978:43-56
- 7 Dill RE, Costa E. *Neuropharmacology* 1977 May; 16(5):323
- 8 Di Chiara G, Gessa GL. Ipsiversive-cataleptogenic neuron of nigra pars reticular: Output pathways of striatal dopaminergic responses. In: Dumont C, ed. *Advances in pharmacology and therapeutics*, vol. 5. Oxford: Pergamon Press, 1978:219-29
- 9 Pollard H, Llorens-Cortes C, Schwartz JC. *Nature* 1977 Aug 25; 268(5622):745
- 10 Zetler G. *Neuropharmacology* 1971 May; 10(3):289
- 11 Kääkkola S, Ahtee L. *Psychopharmacology* 1977 Mar 23; 52(1):7
- 12 Ahtee L. *Eur J Pharmacol* 1973 May; 22(2):206
- 13 金国章、汪晓立、洪庚辛. 待发表

Acta Pharmacologica Sinica 1981 Sep; 2 (3) : 152-155

DIFFERENTIATION BETWEEN CATALEPSIES INDUCED BY *l*-TETRAHYDROPALMATINE AND BY HALOPERIDOL AND MORPHINE

XU Jian, JIN Guo-zhang (K C Kin), YU Lei-ping, LIU Xue-jun
(Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031)

ABSTRACT By means of gel-permeable chromatography with Sephadex G-10 the brain DA and homovanillic acid (HVA) were isolated and then determined fluorospectrometrically. After ip *l*-tetrahydropalmatine (*l*-THP) 100 mg/kg in rats or iv 40 mg/kg in rabbits the HVA level in nucleus caudatus was elevated significantly. Thus, *l*-THP stimulated the activities of nucleus caudatus DA neurons.

Rats were used in catalepsy experiment. *l*-THP (70 or 100 mg/kg, ip), morphine (20 or 30 mg/kg, ip) or haloperidol (0.13-1.0 mg/kg, ip) could, but *d*-THP (200 mg/kg, ip) could not,

induce catalepsies. Haloperidol-induced catalepsy could be antagonized selectively by ip scopolamine 5 mg/kg, and morphine-induced catalepsy by ip naloxone 1 mg/kg. On the other hand, *l*-THP-induced catalepsy was potentiated by ip aminoxyacetic acid (AOAA 10 mg/kg) which is well-known as an inhibitor of GABA-transaminase. Therefore, we deduce that the *l*-THP-induced catalepsy may be related with GABA-ergic system.

KEY WORDS *l*-tetrahydropalmatine; haloperidol; morphine; catalepsy; homovanillic acid; scopolamine; naloxone; aminoxyacetic acid