

## 四氢小檗碱的僵住症与脑内 DA 能系统的关系

汪晓立 洪庚辛\* 金国章 (中国科学院上海药物研究所, 上海 200031)

**提要** THB(80-100mg/kg, ip) 能诱导大鼠和小鼠产生明显的僵住症, 峰值在给药后 15-30min, 作用持续 2 h 以上。当 DA 能系统功能增强或 ACh 能系统功能阻滞时, THB 僵住症均被对抗, 其中以东莨菪碱的拮抗作用最为突出, 具有选择性。反之, 当

---

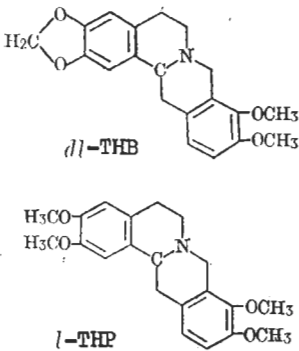
1981年4月10日收稿 1981年7月3日修回  
1980年10月全国第一届神经药理学专业学术会议上  
宣读

\* 广西医药研究所进修员

ACh 系统功能增强时, THB 僵住症被加强。GABA 能和阿片能两系统的功能对 THB 僵住症影响不明显。上述结果提示 THB 僵住症可能是 DA 能系统功能减弱的结果。

**关键词** 四氢小檗碱; 僵住症; 氟哌啶醇; 东莨菪碱; 多巴胺系统

四氢小檗碱(tetrahydroberberine, THB) 是左旋四氢巴马汀 (*l*-tetrahydropalmatine, *l*-THP) 的类似物。两者结构虽相似, 但药理作用有所不同。*l*-THP 以镇痛、镇静催眠作用较明显, 而 THB 安定作用较强<sup>(1,2)</sup>。THB 能引起病人产生类似僵住的症状<sup>(3)</sup>。本实验室已证明 *l*-THP 的大鼠僵住症与 5-HT 和 GABA 的作用关系较密切<sup>(4,5)</sup>。本文将研究 THB 的中枢作用与脑内 DA 能系统的关系。



## 材料与方 法

**一、试剂** THB 为本所利用小檗碱氢化而成的消旋体, 氟哌啶醇 (HAL) 针剂系上海十三制药厂出品, 纳洛酮系上海第一医学院药理学系出品, *l*-dopa, 氨基乙酸 (AOAA), 苄丝肼 (benserazide) 和 deprenyl 均系本所合成, 氢溴酸东莨菪碱系 Merck 出品, 水杨酸毒扁豆碱系 Burroughs Wellcome 公司出品。

**二、THB 诱导的僵住试验** 用体重 189 ± (SD) 29 g 大鼠和 21 ± 2 g 小鼠, ♀ ♂ 兼用, 随机分组。实验室温度为 22-26°C。以悬吊法评

定僵住症。将动物放于垂直的铁丝网上, 头朝上, 四肢抓网, 记录动物保持这种固定姿势的时间。绝大多数正常动物在数 s 内就要移动位置, 而给药者可持续较久时间。大鼠能维持上述姿势 20, 40, 60, 90 和 120 s 者分别评为 1-5 分。小鼠能维持 30, 60, 90, 120, 150 s, 3, 4, 5, 6, 7 min 者分别评为 1-10 分。

## 结 果

**一、DA 能系统功能与 THB 僵住症的关系** 大鼠 ip THB 40 mg/kg 僵住症不明显。60 mg/kg 时约 2/3 大鼠出现僵住症。80 mg/kg 时, 作用增强, 出现很快, 以 15-30 min 的作用最强, 按上述评分标准, 得分为 2.3 ± (SD) 1.5, 约 1 h 后作用明显下降, 2-3 h 恢复。100 mg/kg 使所有大鼠很快出现僵住症, 仍以 15-30 min 为峰值, 得分为 3.6 ± 1.7, 2 h 后作用明显下降, 直至 6-7 h 逐渐恢复正常。

去水吗啡 (APO) 是 DA 受体激动剂, *l*-dopa 是 DA 前体, 两者均能增强 DA 系统功能, 可用它们来研究 THB 僵住症的机理。1 组大鼠 ip THB 80 mg/kg 后出现僵住症。第 2 组大鼠 ip 等量 THB 5 min 后, sc APO 5 mg/kg, 则不出现僵住症。第 3, 4 组大鼠预先 ip 脱羧酶抑制剂苄丝肼 300 mg/kg, 0.5 h 后分别 ip *l*-dopa 300 或 150 mg/kg, 又 30 min 后 ip THB 80 mg/kg 也不出现僵住症。以上结果表明 DA 能系统功能增强后, 能对抗 THB 僵住症 (表 1)。

氟哌啶醇 (HAL) 是 DA 受体阻断剂, 使大鼠产生典型的僵住症。ip HAL 0.2 mg/kg 引起的僵住症不明显, 当剂量增至 1 或 2 mg/kg 时, 大鼠出现明显的僵住症, 3 h 后作用接近峰值, 分别可得 1.4 ± 0.5 和 3.7 ± 2.0, 并能继续维持 2-3 h。下述实验均选用给药后 3 h 的作用进行观察。3 组大鼠分别 ip HAL 1 mg/kg, HAL + sc APO 5 mg/kg, 和 HAL + ip 苄丝肼 300 mg/kg + ip *l*-dopa 300 mg/

表 1. Effects of apomorphine, *l*-dopa, physostigmine, or scopolamine on catalepsies induced by THB or haloperidol in rats

Drug (mg/kg, ip)	Cataleptic rats Tested rats	Drug (mg/kg, ip)	Cataleptic rats Tested rats
THB(80)	8/10	HAL(1.0)	7/10
THB(80) + APO(5)	1/10*	HAL(1.0) + APO(5)	0/10*
benserazide + <i>l</i> -dopa(300) + THB(80)	0/9*	HAL(1.0) + benserazide + <i>l</i> -dopa(300)	5/10
benserazide + <i>l</i> -dopa(150) + THB(80)	0/10*	HAL(1.5)	8/10
THB(30)	0/10	HAL(1.5) + benserazide + <i>l</i> -dopa(150)	0/9*
phys.(0.75) + THB(30)	10/10*	+ deprenyl(15)	
THB(60)	7/10	HAL(0.5)	5/10
scop.(5) + THB(60)	0/10*	HAL(0.5) + phys.(0.75)	10/10*
THB(80)	6/7	HAL(1.0)	8/10
scop.(5) + THB(80)	2/8*	HAL(1.0) + scop.(5)	0/10*

\*  $P < 0.05$ 

kg。结果 HAL + APO 组的僵住症被取消了, HAL + 苄丝肼 + *l*-dopa 组与 HAL 对照组无显著差别。另有试验, 1 组大鼠 ip HAL 1.5 mg/kg, 1 h 后再 ip 苄丝肼, 10 min 后 ip *l*-dopa 150 mg/kg, 又 10 min 后 ip deprenyl 15 mg/kg, 另 1 组大鼠在注射 HAL 后只注射生理盐水对照液。后者的僵住症明显, 而前者僵住症被对抗(表 1)。上述结果表明 THB 僵住症和 HAL 僵住症均与 DA 系统有关。

## 二、胆碱能系统功能与 THB 僵住症的关系

给大鼠 ip THB 30 mg/kg 不引起僵住症。另有大鼠预先 ip 毒扁豆碱 0.75 mg/kg, 15 min 后再 ip THB 出现明显的僵住症, 说明增强胆碱能系统的功能可以增强 THB 僵住症。又有大鼠预先 ip 东莨菪碱 5 mg/kg, 15 min 后 ip THB 80 mg/kg, 大鼠不再出现僵住症, 与 ip THB 80 mg/kg 对照组有显著差别。说明 M-胆碱功能被阻滞时, THB 僵住症可以完全被拮抗。另有大鼠 ip HAL 0.5 或 1 mg/kg 作为对照, 分别与 ip HAL 0.5 mg/kg + ip 毒扁豆碱 0.75 mg/kg 和 ip HAL 1 mg/kg + ip 东莨菪碱 5 mg/kg 组进行比较, 结果毒扁豆碱增强 HAL 僵住症, 东莨菪碱对抗 HAL 僵住

症。以上事实表明胆碱能系统功能增强时, THB 和 HAL 僵住症亦被增强, M-胆碱功能减弱时, THB 和 HAL 僵住症均被拮抗。所以 ACh 系统功能与 THB 僵住症的关系和与 HAL 僵住症的关系非常相似(表 1)。

## 三、阿片能和 GABA 能系统与 THB 僵住症的关系

小鼠 ip THB 60 或 80 mg/kg, 均能引起明显的僵住症, 给药后 15-30 min 分别得分  $5.4 \pm 3.3$  和  $6.4 \pm 3.4$ , 作用特征与大鼠相似, 但比大鼠更明显而且稳定。另有小鼠 ip THB 80 mg/kg, 5 min 后立即 ip 纳洛酮 5 mg/kg, 于 10, 25, 55 min 后所观察到的僵住症与上述对照组无显著差别(表 2), 表明纳洛酮不影响 THB 僵住症。

AOAA 是 GABA 转氨酶抑制剂, 能提高内源性 GABA 水平。小鼠预先 ip AOAA 10 或 20 mg/kg, 5 h 后 ip THB 60 或 80 mg/kg。结果表明 AOAA + THB 组与 THB 对照组的僵住症无明显差异(表 2)。提示 THB 僵住症与 GABA 系统的关系不大。

## 讨 论

在黑质-纹状系统中含有多神经递质,

表 2. Influence of AOAA and naloxone on catalepsy induced by THB in mice (10 mice/group)

Drug (mg/kg, ip)	Score ( $\bar{x} \pm SD$ )		
	15 min	30 min	60 min
NS+THB(80)	7.0±2.2	8.3±1.9	7.8±2.6
AOAA(10)+THB (80)	8.0±2.7	8.9±1.7	6.0±3.4
NS+THB(60)	6.8±3.5	7.0±3.0	5.6±2.5
AOAA(20)+THB (60)	6.3±4.0	6.3±3.5	5.6±3.4
THB(80)+NS	4.7±3.4	3.7±3.3	3.7±3.0
THB(80)+naloxone (5)	5.4±2.7	5.4±3.4	3.4±2.9

如 DA, ACh, GABA, P 物质, 5-HT, 谷氨酸、脑啡呔等。目前对这些系统的神经元间的连系研究得比较清楚。已知 DA 神经元受损, ACh 功能相对亢进时, 可导致运动功能改变, 临床上表现为巴金森氏症, 实验动物引起僵住症。因此, 应用动物僵住症可以研究有关药物的作用环节。HAL 可治疗精神病, 亦可使动物产生僵住症。目前普遍认为 HAL 僵住症是阻滞了黑质—纹状体系统突触后 DA 受体的直接结果。本文用大鼠和小鼠的僵住症模型, 证明 THB 的许多特征与 HAL 相仿, 作用在 DA 能系统(表 3)。其根据有三: 1)影响 M-胆碱能功能的药物可以用作检验 DA 能环节药物僵住的指标。尤其是东莨菪碱具有选择性拮抗 DA 受体被阻滞所引起的僵住症(如 HAL)而不影响镇痛剂(如吗啡)类型的僵住症<sup>(6)</sup>。本实验证明东莨菪碱有效地拮抗了 THB 僵住症。2)THB 僵住症与 GABA 和阿片能两系统的关系不大, 也与 HAL 相似<sup>(7)</sup>。3)当直接增强 DA 系统功能以拮抗 DA 功能阻滞而引起的僵住症时, 选用了高效的 DA 受体激动剂 APO, 结果同样有效的拮抗了 THB 僵住症, 提示 THB 僵住症的产生与 DA 系统功能有关。在本实验条件下 300 mg/kg *l*-dopa 未能有效拮抗 HAL 僵住症, 可能因为 HAL 的

表 3. Comparison of catalepsies induced by THB, HAL or *l*-THP

Drug	THB	HAL	<i>l</i> -THP
physostigmine	↑	↑	↓
scopolamine	↓	↓	↑
<i>l</i> -dopa	↓	—	—
<i>l</i> -dopa + deprenyl	—	↓	—
apomorphine	↓	↓	—
naloxone	—	—	—
AOAA	—	—	↑

↑ enhanced; —no effect; ↓ antagonized

作用强而持久, 它与 DA 受体的亲和力比 THB 大得多, 补充外源性 *l*-dopa 提高脑内 DA 水平, 在黑质—纹状体内的 DA 有效浓度还不足以对抗 HAL 的阻滞作用。当再用 B 型单胺氧化酶抑制剂 deprenyl, 不影响 NA, 5-HT 代谢而专一地抑制 DA 代谢<sup>(8,9)</sup>, DA 含量进一步提高后, 确能对抗 HAL 僵住症。由此进一步提示 THB 作用性质与 HAL 相似。至于 THB 是否 DA 受体阻滞剂, 尚要其它证据。我们已初步证实 THB 使大鼠尾核内高香草酸(HVA)含量增加, THB 对 DA 生物合成的影响的工作正在进行。

THB 与 *l*-THP 结构虽相似, 但两者所引起的僵住症特征并不完全相同(表 3), 最突出的是东莨菪碱对它们的影响相反<sup>(6)</sup>, *l*-THP 僵住症与 DA 系统似无直接关系。

有关僵住症评定方法的采用各家不一。有的用 4 项指标评定<sup>(10)</sup>, 有的用单项指标评定<sup>(7,11)</sup>本文选用大鼠或小鼠抓握铁丝网停留时间的单项指标, 观察方便, 重复性好, 能反映药物剂量与效应的关系。小鼠僵住症试验更适用于药物筛选, 我们应用 HAL 诱导小鼠僵住症法比较了 20 个东莨菪碱衍生物<sup>(12)</sup>, 效果好, 证明此法是可靠的。

## 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、竺心影、唐希灿、胥 彬. 同上 1962 年 9 月; 25(3):182
- 3 上海市精神病防治医院. 1964 年未发表资料
- 4 金国章、刘雪君、俞蕾平、许 建. 中国药理学报 1980 年 9 月; 1(1):12
- 5 许 建、金国章、俞蕾平、刘雪君. 同上 1981 年 9 月; 2(3):152
- 6 Kaakkola S, Ahtee L. *Psychopharmacology* 1977 Mar; 52(1):7
- 7 Costall B, Fortune DH, Naylor RJ, Marsden CD, Pycocock C. *Neuropharmacology* 1975 Nov; 14(11):859
- 8 Green AR, Youdim MBH. Use of a behavioural model to study the action of mono-

- amine oxidase inhibition *in vivo*. In: Ciba Foundation Symposium 39 (new series). *Monoamine oxidase and its inhibition*. 1st ed. Amsterdam: Elsevier, 1976:231—40
- 9 Riederer P, Youdim MBH, Birkmayer W, Jellinger K. Monoamine oxidase activity during (-)-deprenil therapy: Human brain post-mortem studies. In: Costa E, Greengard P, eds. *Advances in biochemical psychopharmacology*, vol 19. 1st ed. NY: Raven Press, 1978: 377—82
- 10 Simon P, Malatray J, Boissier JR. *J Pharm Pharmacol* 1970 Jul; 22(7):546
- 11 Arnt J, Christensen AV. *Eur J Pharmacol* 1981 Jan; 69(1):107
- 12 许 建、金国章、洪庚辛、李建华、俞蕾平、汪晓立. 全国第一届神经药理学专业会议资料 1980 年 10 月

*Acta Pharmacologica Sinica* 1981 Dec; 2 (4) : 230—234

## RELEVANCE OF DOPAMINERGIC SYSTEM TO THE CATALEPSY INDUCED BY TETRAHYDROBERBERINE

WANG Xiao-li, HONG Geng-xin\*, JIN Guo-zhang (K C Kin)  
(Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031)

**ABSTRACT** Tetrahydroberberine (THB) 80—100 mg/kg (ip) produced a marked catalepsy in rats and mice. The catalepsy lasted longer than 2 h, while the peak effect occurred at 15—30 min. It was diminished by apomorphine or DA-precursor, *l*-dopa, but was enhanced by physostigmine. THB-induced catalepsy was selectively antagonized by scopolamine. In addition, GABA-ergic or opiat-ergic system appeared to have no effect on the catalepsy. The relevance of dopaminergic and M-cholinergic effects to THB-induced

catalepsy was very similar to their relevance to the catalepsy induced by haloperidol, a dopamine receptor blocker. Thus, it is suggested that THB-evoked catalepsy may result from the decreasing activity of dopaminergic function.

**KEY WORDS** tetrahydroberberine; catalepsy; haloperidol; scopolamine; dopaminergic system

\* Present address: Guangxi Institute of Materia Medica, Nanning