

双氢埃托啡的镇痛和其它中枢抑制作用

黄 矛 秦伯益 (军事医学科学院药理毒理研究所, 北京 100800)

提要 DHE 0.1-0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 对猴, 兔, 小鼠(sc)和犬(im)均可产生镇痛作用. 小鼠热板法和兔 K^+ 透入法的镇痛效价, 分别为吗啡的 6277 和 11488 倍, 为E的 5.5 和 2.7 倍. DHE 的毒性安全系数较大, DHE 对兔的呼吸抑制作用相对地轻于吗啡. DHE 的制动作用略小于E. DHE 不引起犬呕吐. DHE 的作用易为丙烯吗啡对抗.

关键词 双氢埃托啡; 埃托啡; 吗啡; 丙烯吗啡; 镇痛; 制动作用

埃托啡(etorphine, 代号 M_{99} , 本文简称 E) 除有强效镇痛作用外, 还有较强的制动作用(immobilization)^(1,2). E 的类似物双氢埃托啡(dihydroetorphine, 代号 DHM_{99} , 本文简称 DHE)(图 1)的镇痛效价为吗啡的 12000 倍⁽³⁾. DHE 的其它药理作用迄今未见报道.

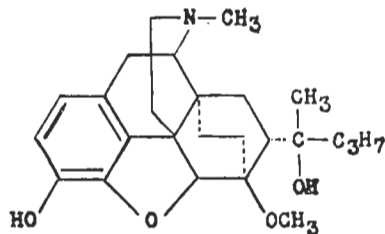


Fig 1. Dihydroetorphine (DHE), 7 α -[1-(R)-hydroxy-1-methylbutyl]6-, 14-endo-ethanotetrahydro-orphavine

本文从镇痛作用, 以及对呼吸、运动功能和急性毒性等方面的影响, 与吗啡比较, 对 DHE 进行评价.

1981年1月13日收稿 1981年8月5日修回

材 料 和 方 法

镇痛试验 小鼠用热板法。兔用 K^+ 透入法和辐射热照射鼻前部的方法。犬的痛阈测定用 Green⁽⁴⁾ 的简易测痛器。猴 K^+ 透入法，参考兔的方法，电极置于去了毛的猴尾梢部，以猴突然甩尾时的 mA 值为痛阈值。

兔呼吸抑制试验 用日本产 RM-46 型四导生理记录仪记录，以给药后 1 h 内通气量减少 50% 以上为呼吸抑制。

制动试验 小鼠转笼法：给药后 30 min，将小鼠置于以 2 c/min 转动的铁丝笼 (70×20 cm, 45° 放置) 中，10 min 内掉下者为阳性。小鼠翻正反射消失试验：给药后 15 min，将小鼠置于桌面，以 60 s 未自行恢复翻正反射者为有效。猴和犬以给药后翻正反射完全消失为瘫痪。

药物 E 的 m. p. 为 217-9°C，DHE 的 m. p. 为 206-8°C，剂量均以游离碱表示；吗啡的剂量以盐酸盐表示；丙烯吗啡的剂量以氢溴酸盐表示。药物均用生理盐水配制。

动物 小白鼠体重 17-23 g，♀♂ 均用，同一试验中用相同性别的鼠。白兔体重 1.7-2.5 kg，♀♂ 均用。犬均为♂性，体重 10-17 kg。恒河猴 (*Macaca mulatta*)，♀♂ 兼有，体重 3.5-6.6 kg。

统计学处理 兔的试验和小鼠翻正反射消失试验采用序贯法计算 ED_{50} 或 $LD_{50} \pm 95\% CL$ ；其它小鼠试验均按孙瑞元法⁽⁵⁾ 计算 ED_{50} 或 $LD_{50} \pm 95\% CL$ 。

结 果 和 讨 论

1. 镇痛作用 吗啡、E 和 DHE 对小鼠和兔的镇痛 ED_{50} 见表 1。小鼠 sc DHE 1.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 或兔 sc 0.35-0.50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 后 15 min，镇痛作用达高峰，持续 60-90 min。而相同镇痛水平剂量的吗啡 (小鼠 4.9 mg/kg，兔 3.5-5.0 mg/kg)，sc 后 30-45 min 达高峰镇痛作用，持续 120-150 min。

Table 1. Analgesics potencies of 3 analgesics by sc ($ED_{50} \pm 95\% CL$)

Analgesics	Mouse		Rabbit	
	55°C hot-plate	K^+ iontophoresis	Thermal radiation	
DHE ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	0.47±0.11	0.43±0.08	0.58±0.10	
E ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	2.57±0.50	1.14±0.16	—	
Morphine (mg/kg)	2.95±0.54	4.94±0.39	6.18±1.17	

7 猴 sc DHE 前平均痛阈为 0.84±(SD) 0.45 mA。sc DHE 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 后 15 min 显示镇痛作用，平均痛阈为 1.9±0.9 mA ($P < 0.02$)。6 犬 im DHE 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 后，4 犬有镇痛作用，持续 30-90 min。

在小鼠热板法和兔 K^+ 透入法上，DHE 的镇痛效价分别为吗啡的 6277 和 11488 倍，为 E 的 5.5 和 2.7 倍。用不同的方法，在猴，兔，小鼠和犬上，DHE 的剂量低达 0.1-0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 就显示镇痛作用，但其镇痛有效时间短于吗啡 (小鼠和兔)。

在小鼠热板法上，DHE 象吗啡一样，其镇痛作用表现为纯激动剂样作用型式，即当镇痛有效率达 100% 时，再增加剂量其镇痛有效率并未减小 (表 2) 这不同于 M 系的部分激动剂

Table 2. Dose-response relationships of sc DHE and morphine in mouse hot-plate test at 55°C. 10 mice/group

Analgesics	Dose	No. of mice showing analgesia
DHE ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	0.05	1
	0.1	3
	0.2	5
	0.4	7
	0.8	9
	1.6	10
	3.2	10
Morphine (mg/kg)	1	1
	2	3
	4	7
	8	10
	16	10

buprenorphine (M_{6020}), 其镇痛有效率达最大(80%)时,再增加剂量镇痛作用反而减弱⁽⁶⁾. 因此, DHE 可能是一个纯激动剂型的麻醉性镇痛药.

2. 呼吸抑制作用 兔的 sc 呼吸抑制 $ED_{50} \pm 95\%CL$: 吗啡为 5.15 ± 0.08 mg/kg, E 为 1.36 ± 0.18 μ g/kg, DHE 为 0.86 ± 0.18 μ g/kg. 与镇痛 ED_{50} 相比的安全系数分别为: 吗啡 1.0, E 1.2, DHE 2.0. 兔 sc DHE 30 min、吗啡 45 min 时, 通气量减少最明显. 于 3-4 h 恢复至接近给药前水平. 3 犬 im 10.0 μ g/kg 或 7 猴 sc 2.86 μ g/kg 的 DHE, 可使犬或猴的呼吸频率减慢 30-50%, 但呼吸节律规则.

吗啡在临床上用于镇痛时, 受到其呼吸抑制作用的限制. DHE 与吗啡相似, 可引起兔, 犬和猴的呼吸抑制. 但在兔上比较, 抑制呼吸的相对程度轻于吗啡和 E. 在犬和猴上, 引起呼吸抑制的剂量与镇痛剂量之间, 分别有 20 和 28 倍的距离.

3. 制动作用 DHE 等对小鼠的制动作用见表 3. 6 兔 sc DHE 2.6-3.0 μ g/kg, 引起兔不能行走并难以维持正常体位. 前述 im DHE 10.0 μ g/kg 的 3 犬或 sc 2.86 μ g/kg 的 7 猴, 出现侧倒瘫痪或翻正反射消失.

小鼠 icv DHE 的翻正反射消失 ED_{50} 为 $0.35 \pm (95\%CL)0.05$ μ g/kg, 仅为 sc 的 1/143. 5 鼠 icv DHE 2.0 μ g/kg 后 1-2 min, 翻正反射消失, ip 丙烯吗啡 10 mg/kg, 经 2-

Table 3. Immobilizing potencies of sc 3 analgesics in mice

Analgesics	$ED_{50} \pm 95\% CL$	
	Rotating cage	Loss of righting reflex
DHE(μ g/kg)	13 \pm 3	50 \pm 7
E(μ g/kg)	15 \pm 4	49 \pm 6
Morphine (mg/kg)	66 \pm 16	>400

5 min, 小鼠的翻正反射恢复, 活动自如. 5 鼠 icv 丙烯吗啡 1 mg/kg 后 3-5 min, 可使 sc DHE 100 μ g/kg 的鼠的翻正反射恢复. 单独 icv 或 sc DHE 的对照鼠, 2 h 后恢复正常. 预先 icv 丙烯吗啡 1 mg/kg 可防止 sc DHE 100 μ g/kg 翻正反射消失作用出现. 由此, 可认为 DHE 的制动作用是属中枢性的.

4. 急性毒性 DHE 等对小鼠和兔的 LD_{50} 见表 4. 4 猴 sc DHE 5.0 μ g/kg 时, 2 猴分别于 sc 后 15 和 110 min 死亡; 另 2 猴则分别于 sc 1 和 4 h 后自行恢复正常. 3 犬 im DHE 2 mg/kg 均活存.

从以上结果中, 可得到小鼠, 兔, 犬和猴的镇痛作用与急性毒性和呼吸抑制相比的安全系数(表 5).

5. 对行为活动的影响 小鼠 sc DHE 1.2 μ g/kg 引起吗啡样竖尾反应和活动增加 3.5-4.7 μ g/kg, 除明显竖尾和活动增加外, 还引起共济失调、后肢不能充分伸展; 10-100 μ g/kg 引起侧倒或翻正反射消失, 1-3 h 后恢复正常.

3 猴 sc DHE 0.14-0.28 μ g/kg, 活动减少, 或低头静坐在木板上; 1.00-1.43 μ g/kg 则表现为嗜睡、流涎、共济失调和驯服.

im DHE 0.1 和 0.25 μ g/kg 各 3 犬, im 后安静少动, 时卧时立, 眼半闭, 淡漠. 0.5 μ g/kg 6 犬, 4 犬镇痛, 2 犬缩瞳, 3 犬心率加快, 3 犬心率减慢. 2.0 μ g/kg 3 犬, 有镇

Table 4. Acute sc $LD_{50} \pm 95\% CL$ (mg/kg)

Analgesics	Mouse	Rabbit
DHE	82 \pm 17	0.047 \pm 0.016
E	147 \pm 38	—
Morphine	436 \pm 70	533*

* Taken from the mean value of various authors' results⁽⁷⁾.

Table 5. Therapeutic indices of DHE and morphine in animals

Therapeutic indices	DHE				Morphine		
	Mouse	Rabbit	Dog	Monkey	Mouse	Rabbit	Dog
Death/Analgesia	174468	109	4000	50	148	108	287 ⁽⁶⁾
Respiratory depression/Analgesia	—	2.0	20	28	—	1.0	—

痛、缩瞳、心率减慢 40% 和流涎，呼吸无明显改变。10 和 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 各 3 犬，除有镇痛、缩瞳、呼吸抑制和心率减慢外，各犬均侧倒瘫痪；100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 使犬肌颤和抽搐。2 mg/kg 3 犬，1 min 内侧倒瘫痪，处于深度麻醉状，每 min 深呼吸 2 次；24 h 后可抬头进食；4 d 后完全恢复正常。DHE 0.1-2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 均未使犬呕吐。而较小剂量的吗啡即可使犬呕吐⁽¹⁾。

6. 丙烯吗啡对 DHE 的拮抗作用

6.1 抗小鼠的镇痛作用 sc 镇痛 ED_{50} 的 DHE (1.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$)、E (5.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 和吗啡 (4.9 mg/kg) 各 5 鼠，其镇痛作用可被 ip 丙烯吗啡 1 mg/kg 所取消。

6.2 抗兔的呼吸抑制作用 6 兔 sc DHE 22 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (镇痛 ED_{50} 的 50 倍)，4-5 min 后兔的通气量和呼吸率分别为给药前水平的 $18 \pm (\text{SD}) 4\%$ 和 $27 \pm 7\%$ 。随即 iv 丙烯吗啡 1 mg/kg，经 3-5 min，兔的通气量和呼吸率分别恢复到 sc DHE 前水平的 $85 \pm 19\%$ 和 $86 \pm 13\%$ 。

6.3 抗犬和猴的呼吸抑制和制动等作用 前述 im DHE 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的 3 犬和 sc 2.86 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的 5 猴，以及另外 sc 5.0 和 5.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 各 1 猴，在给予 DHE 后 7-24 min，犬和猴已呈呼吸减慢、侧身躺倒或瘫痪等反应时，iv 丙烯吗啡 1 mg/kg，1 min 内，犬的呼吸基本恢复，可抬头并企图站立，镇痛，缩瞳作用消

失，抽搐停止；猴则呼吸恢复正常并翻身爬起，活动自如并可进食。

这些结果表明，DHE 的作用易被特异性拮抗剂丙烯吗啡所取消。

根据本文的结果，可以认为 DHE 是一个强效麻醉性镇痛药。作为一个镇痛药，除应有较强的镇痛作用外，重要的是镇痛剂量与毒性作用剂量之间应有较大的距离。鉴于 DHE 的毒性安全系数较大，呼吸抑制的副作用相对地较吗啡轻，作为止痛剂可能具有一定的优点，值得进一步深入研究。

致谢 E 和 DHE 由本所龚雄麒副研究员提供，犬和猴的试验曾得到柳用绍和王美英同志的技术帮助。

参 考 文 献

- 1 Blane GF, Boura ALA, Fitzgerald AE, Lister RE. *Br J Pharmacol* 1967 May; 30(1):11
- 2 Blane GF, Robbie DS. *ibid* 1970 Apr; 39(1):252 P
- 3 Bentley KW, Hardy DG. *J Am Chem Soc* 1967 Jun 21; 89(13):3281
- 4 Green AF. *Br J Pharmacol* 1953 Mar; 8(1):2
- 5 孙瑞元. 药学报 1963 年 2 月; 10(2):65
- 6 Cowan A. *Br J Pharmacol* 1977 Aug; 60(4):537
- 7 Spector WS, ed. *Handbook of toxicology*, vol 1. 1st ed. Philadelphia: Saunders, 1956:204
- 8 Guzman F, Braun C, Lim RKS, Potter GD, Rodgers DW. *Arch Int Pharmacodyn* 1964 Jun; 149(3-4):571

ANALGESIC AND OTHER CNS DEPRESSIVE EFFECTS OF DIHYDROETORPHINE

HUANG Mao, QIN Bo-yi

(*Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100800*)

ABSTRACT The analgesic, respiratory depressive, immobilizing effects and a cute toxicity of dihydroetorphine (DHE) have been evaluated and compared with those of morphine and etorphine (E). The minimal analgesic doses of DHE were 0.1—0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ in dogs (im), mice, rabbits and monkeys (sc). DHE injected sc was 6277 and 11488 times more potent than morphine, 5.5 and 2.7 times than E in mice (hot-plate method) and rabbits (K^+ iontophoresis method), respectively. DHE caused a respiratory depression in the animals, but was less potent than morphine and E in rabbits. DHE, resembling

morphine, caused Straub's tail and a marked increase in locomotor activity in mice, sedation in dogs and monkeys, and miosis in dogs. In contrast to morphine, DHE did not induce emesis in dogs. At high doses DHE resembled E in producing the immobilization of animals. The therapeutic index of DHE was high in animals. The effects of DHE were easily antagonized by nalorphine.

KEY WORDS dihydroetorphine; etorphine; morphine; nalorphine; analgesia; immobilization