

双氢埃托啡对小鼠和猴的身体依赖性

黄 矛 秦伯益 (军事医学科学院药理毒理研究所, 北京 100800)

提要 小鼠跳跃试验表明, DHE 产生的身体依赖性比吗啡轻。给猴注射吗啡或 DHE 108 d, DHE 组猴用烯丙吗啡不能促使其产生戒断综合症; 停药后仅出现轻度的戒断症状。DHE 可替代吗啡以抑制吗啡依赖猴的戒断综合症, 其替代时间较短。DHE 具有吗啡样身体依赖性, 但较吗啡为轻。

关键词 双氢埃托啡; 埃托啡; 吗啡; 烯丙吗啡; 身体依赖; 戒断综合症

双氢埃托啡(dihydroetorphine, DHE)是一个强效麻醉性镇痛药, 其毒性的安全系数较大, 呼吸抑制等副作用相对小于吗啡和埃托啡(etorphine, E)⁽¹⁾。E 可抑制吗啡依赖猴的戒断综合症, 对人有吗啡样欣快作用, 可抑制吗啡成瘾者的戒断综合症⁽²⁾, 表明它有身体依赖性。DHE 成瘾性方面的研究未见报道。本文对 DHE 的身体依赖性与吗啡进行了比较。

方法和结果

本实验所用小鼠和猴, 以及药物均同前文⁽¹⁾。

小鼠跳跃试验^(3,4) 以小鼠热板法镇痛 ED₅₀⁽¹⁾ 为基础, 即吗啡 2.95 mg/kg, E 2.57 μg/kg, DHE 0.47 μg/kg, 在等镇痛水平上比较。小鼠分 4 组, 每组 10 只。药物 sc t. i. d. × 3 d。第 1 d 每次 sc 10 倍镇痛 ED₅₀ 作为起始剂量, 第 2 和第 3 d 分别每次增加 1 个和 2 个镇痛 ED₅₀、生理盐水作对照。于第 9 次给药后 3 h,

ip 烯丙吗啡 50 mg/kg, 立即将小鼠单只置于 3000 ml 玻璃烧杯内, 观察 ip 烯丙吗啡后 10 min 内小鼠的跳跃反应。

多次给予吗啡、E 和 DHE 的小鼠, 在 ip 烯丙吗啡后 1-3 min, 呼吸加快, 反复做“洗脸”动作, 活动增多, 排稀便; 3-5 min 开始跳跃, 持续约 5 min。平均跳跃次数及发生跳跃的鼠数, 以吗啡组为最多, DHE 组最少(表 1)。跳跃反应后, 小鼠安静少动, 呼吸快。生理盐水组小鼠, ip 烯丙吗啡后有短暂的活动增多和探究行为, 接着呼吸加快, 蜷身少动并多闭目似睡。

猴身体依赖性试验⁽⁵⁾ 恒河猴 6 只, ♂ ♀ 各 3 只, 体重 2.8-5.8 kg。单只关笼。随机分为 2 组, 每组 3 猴, 分别给予吗啡和 DHE。试验在夏秋季进行, 共 108 d。

参考兔 K⁺ 透入法的镇痛 ED₅₀⁽¹⁾ 作为基础, 在相对等镇痛作用水平上比较身体依赖性。起始剂量为每 d 吗啡 5 mg/kg, DHE 0.43 μg/kg, 分 3 次 sc。此剂量注射 7 d。第 8 d 增加 1 个起始剂量, 连续给 7 d。此后, 每 2 d 增加 1 个起始剂量。到试验的第 31 d, 剂量达每 d 吗啡 50 mg/kg, DHE 4.30 μg/kg, 并维持到试验结束。进行身体依赖性试验期间, 每隔 1 或 2

周, 检查猴的 SGPT、NPN 及 ECG.

1. 烯丙吗啡催瘾试验 在试验的第 15 d, 停药 16 h, sc 烯丙吗啡 5.0 mg/kg, 观察烯丙吗啡催瘾的戒断综合症. 其严重程度按文献⁽⁵⁾评定, 戒断症状的严重程度或持续时间按戒断症状记分表(point-score assessment of abstinence)⁽⁶⁾记分. 吗啡组猴, 在 sc 烯丙吗啡前表现烦躁和厌食. sc 烯丙吗啡后 1-3 min, 猴先连续咬链条, 接着出现嚎叫、打滚、翻筋斗、侧身躺倒或胸部贴地爬伏、窘迫状急促呼吸及激惹等中度至重度的戒断综合症. 以 sc 烯丙吗啡后 20 min 内最显著. 1 周后重复上述试验, 见相似程度的戒断综合症. 试验的第 33 d, 将烯丙吗啡的剂量提高到 8 mg/kg, 猴除有上述一系列症状外, 还出现震颤、剧烈呕吐以及抽搐等重度至极重度的戒断综合症. 其中 1 猴呈虚脱状, 在烯丙吗啡催瘾后 40 min, sc 吗啡 17 mg/kg, 数 min 后渐获改善. DHE 组猴, sc 烯丙吗啡前活动正常, 食量不变. sc 烯丙吗啡后, 猴有短暂的烦躁表现, 接着转为安静、眼睑下垂, 静坐于木板上打瞌睡. 重复试验获相似的结果. 烯丙吗啡的剂量提高到 8 mg/kg 时, 猴仍仅显短暂的烦躁和安静嗜睡. 在试验的第 108 d, 再次 sc 烯丙吗啡 5 mg/kg 进行催瘾, 仍未见明显的戒断症状. 另有未给过麻醉性镇痛药的 3 猴作为对照, sc 烯丙吗啡后有流涎、面色苍白、嗜睡等反应. 烯丙吗啡催瘾猴的戒断综合症记分比较于表 2.

2. 停药戒断试验 6 猴在催瘾试验后, 继

Table 1. Jumping responses challenged by ip nalorphine 50 mg/kg in mice receiving chronically 3 analgesics, 10 mice/group

Analgesics	Av. jumps /mouse	No. of mice jumped
Saline	0.1	1
DHE	2.1	4
E	3.3	5
Morphine	16.0	6

Table 2. Abstinence scores precipitated by sc nalorphine in 3 monkeys receiving chronically morphine and DHE

Treatment	Scores of abstinence signs ($\bar{x} \pm SD$)			
	Day 15	Day 22	Day 33	Day 108
Control	1.7±0.6	1.3±0.6	1.3±1.2	—
Morphine	15.7±4.7*	13.0±2.7*	21.3±5.5*	—
DHE	1.3±0.6	1.3±1.2	3.0±1.0	2.3±0.6

* P<0.01

续每 d 分别以吗啡 50 mg/kg、DHE 4.30 μg/kg 维持. 于开始试验的第 48 d, 中止给药 48 h, 观察突然停药引起的戒断综合症. 给吗啡的猴, 停药后 10-20 h, 出现烦躁不安、来回走动、频频咬链条、厌食、连续打呵欠、震颤、呼吸急促、吵叫或嚎叫及爬伏笼底等中度至重度的戒断综合症. 以停药后 13-36 h 最明显. 分别于试验的第 64 或 76 d, 重复上述试验 2 次均获相似的结果. 给予 DHE 的猴, 停药 6 h 时有活动增多、吵叫等不安表现, 其中 2 猴出现打呵欠. 以停药后 6-16 h 较明显. 停药期间, 猴的呼吸保持平静, 食量不减. 上述试验经重复 2 次, 除 2 猴打呵欠次数增加到十多次外, 其它反应均与前述观察相似. 两组猴停药戒断综合症的比较, 以吗啡组为重(表 3).

3. 吗啡依赖猴的替代试验 上述已对吗啡形成身体依赖性的猴 2 只, 继续每 d sc 吗啡. 在试验的第 78 d, 停吗啡 16-32 h. 待猴的戒断综合症达到中度或重度时, sc DHE 0.43 μg/kg (相当于吗啡 5 mg/kg 的镇痛剂量). 可基本上替代吗啡而抑制猴的戒断综合症 27-50 min. 替代作用过后, 猴又出现连续咬链条、呼吸加快、打呵欠和嚎叫等戒断反应. 此时再 sc DHE 0.86-1.43 μg/kg, 替代作用为 73-90 min. 以后分别隔 7 或 5 d, 重复替代试验 2 次. DHE 1.43 μg/kg (相当于吗啡 16.7 mg/kg 的镇痛剂量) 可抑制吗啡依赖猴的戒断综合症 138-150 min. 吗啡 5-10 mg/kg 可抑制吗啡依赖猴的戒断综合症 5 h 以上.

Table 3. Abstinence scores induced by abrupt withdrawal in 3 monkeys treated chronically with morphine and DHE

Treatment	Scores of abstinence signs ($\bar{x} \pm SD$)		
	Day 48	Day 64	Day 76
Morphine	12.3 \pm 0.6*	13.0 \pm 2.7*	12.3 \pm 2.5*
DHE	2.7 \pm 0.6	2.3 \pm 0.9	2.3 \pm 0.6

* $P < 0.01$

试验期间,两组猴的 SGPT、NPN 和 ECG 均无明显改变。吗啡组 3 猴,食量欠佳,消瘦,毛蓬乱。DHE 组 3 猴,食量始终较好,肌肉丰满,毛整齐有光泽。

讨 论

小鼠跳跃试验是检验具有身体依赖性的麻醉性镇痛药的一种有效、简单、快速而经济的初筛方法^(3,4)。多次给予 DHE 的小鼠,烯丙吗啡可促使其发生跳跃反应,表明 DHE 对小鼠有一定的身体依赖性。但从小鼠平均跳跃次数较少和发生跳跃鼠的比率较小来看,DHE 产生的身体依赖性较吗啡为轻。

过去一般认为,能够抑制吗啡依赖猴戒断综合症的化合物,慢性给药时可产生身体依赖性⁽⁵⁾。E 可抑制吗啡依赖猴和人的戒断综合症,因而被认为身体依赖性较大,如果不严加控制,有高度滥用的可能⁽²⁾。这个结论一直在文献中互相引证着。但是至今未见用直接连续多次给药后进行催瘾试验和停药戒断试验,对 E 的身体依赖性加以研究。至于 E 造成身体依赖性的临床报道至今未见。因此, E 是否成瘾性大,并未得到更确切的证实。事实上,有些化合物的替代试验,与直接连续多次给药的身体依赖性试验有较大的差别,而直接连续多次给药的身体依赖性试验所提供的证据则更为可靠些⁽⁷⁾。本文用较大剂量的烯丙吗啡,未能促使慢性给予 EHE 的猴出现戒断综合症,中止给药时也只出现轻度的戒断反应,它可替代吗啡以抑制吗啡依赖猴的戒断综合症,证明 DHE 有一定

的身体依赖性,但较吗啡明显为轻。

以往寻找低成瘾性镇痛药的经验认为,镇痛作用强的化合物,往往成瘾性也大⁽⁵⁾。1964 年, Bentley⁽⁹⁾曾笼统地说分子结构中 N 上 Me 取代的 M 系化合物都是高度成瘾的。同时作者希望从合成具有拮抗性质的 M 系化合物中,寻找成瘾性小的化合物。1974 年, Cowan⁽⁸⁾研究了 10 个具有麻醉性拮抗性质的 M 系化合物,发现对猴有的化合物没有,有的化合物也只有低度到中度的身体依赖性。其中一个部分激动剂 buprenorphine (M_{0020}),未能证明对猴有身体依赖性。 M_{0020} 对人的镇痛强度为吗啡的 25-50 倍,纳络酮不能激发慢性给予 M_{0020} 的志愿者出现戒断综合症,停药戒断后也仅出现轻度的戒断反应⁽¹⁰⁾。由此可见,镇痛作用强的化合物并不一定身体依赖性就大。所以近年来,一般认为具有拮抗性质的镇痛药,身体依赖性较小。

值得注意的是,我们在前文⁽¹⁾和本文的实验中,仅看到 DHE 有激动作用,而尚未发现它有拮抗作用,看到了它的镇痛作用强而身体依赖性小。那么,我们认为应该考虑不仅部分激动剂,而且纯激动剂也不一定镇痛作用强的身体依赖性就大。我们将在这方面继续开展工作。

结合我们对 DHE 镇痛作用的研究⁽¹⁾,可以认为它初步具备了作为临床止痛剂的试用条件。

致谢 猴试验得到王厚生同志的技术帮助,王美英和孙长荣同志分别担任 SGPT, NPN 和 ECG 的测定。

参 考 文 献

- 1 黄矛,秦伯益. 中国药理学报 1982 年 3 月; 3 (1): 9
- 2 Jasinski DR, Griffith JD, Corr CB. *Clin Pharmacol Ther* 1975 Mar; 17 (3): 267
- 3 Sealens JK, Granat FR, Sawyer WK. *Arch Int Pharmacodyn* 1971 Apr; 190 (2): 213
- 4 Marshall I, Weinstock M. *Nature* 1971 Nov 26; 234 (5326): 223
- 5 Deneau GA, Seevers MH. Drug dependence. In: Laurence DR, Bacharach AL, eds. *Evaluation of drug activities: Pharmacometrics*, vol 1.

- 1st ed. London: Academic Press, 1964: 167—79
- 6 Villarreal JE, Karbowski MG. The action of narcotic antagonists in morphine-dependent rhesus monkeys. In: Braud MC, Harris LS, May EL, Smith JP, Villarreal JE, eds. *Narcotic antagonists—Advances in biochemical psychopharmacology*, vol 8. 1st ed. NY: Raven Press, 1974 : 273—89
- 7 Fraser HF. Certain theoretical and practical considerations involved in evaluation the overall abuse potential of opiate agonists and antagonists. *ibid*:439—53
- 8 Cowan A. Evaluation in nonhuman primates: Evaluation of the physical dependence capacities of oripavine-thebain partial agonists in patas monkeys. *ibid*:427—38
- 9 Bentley KW. *Endeavour* 1964 May; 23 (89):97
- 10 Jasinski DR, Pevnick JS, Griffith JD. *Arch Gen Psychiat* 1978 Apr; 35 (4):501

Acta Pharmacologica Sinica 1982 Jun; 3 (2) : 81—84

PHYSICAL DEPENDENCE OF DIHYDROETORPHINE IN MICE AND MONKEYS

HUANG Mao, QIN Bo-yi

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

ABSTRACT The ability of producing physical dependence of dihydroetorphine (DHE) was compared with that of morphine in mice and monkeys.

In nalorphine-challenged mice the average numbers of jumping of the mice after DHE were less than those after morphine and etorphine (E).

In 3 monkeys treated chronically with DHE abstinence syndrome failed to occur in nalorphine (5—8 mg/kg, sc) precipitated withdrawal tests during 108 days.

A low degree of abstinence responses was seen in these monkeys in abrupt withdrawal tests. In contrast to this, severe abstinence syndrome was seen in other 3

morphine-dependent monkeys in both nalorphine precipitated and abrupt withdrawal tests.

In 2 morphine-dependent monkeys (sc 50 mg/kg daily), their abstinence syndrome was suppressed for $\frac{1}{2}$ — $2\frac{1}{2}$ h by sc DHE 0.43—1.43 μ g/kg, while sc morphine 5—10 mg/kg could suppress their abstinence syndrome for more than 5 h.

These data suggest that DHE produces a relatively low physical dependence in animals.

KEY WORDS dihydroetorphine; etorphine; morphine; nalorphine; physical dependence; abstinence syndrome