

左旋四氢巴马汀的中枢抑制作用与脑内前列腺素的关系

许建 郑林忠* 金国章 (中国科学院上海药物研究所, 上海 200031)

提要 大鼠 icv PGE 或 PGF_{2α} 各 1.5 μg 后, 对自发活动无明显抑制, 亦不引起僵住症; 但 PGs 能增强小剂量 *l*-THP 的镇静作用, 易化僵住症。消炎痛减少脑内 PGs 水平, 并不影响 *l*-THP 的镇静作用, 却易化僵住症。大剂量的 *l*-THP (100 mg/kg, ip) 有明显的中枢抑制作用, 用放射免疫法证明它亦升高脑皮层 PGF_{2α} 水平, 但不影响 PGs 的生物合成和释放。由此推论 *l*-THP 的中枢抑制作用与脑内 PGs 作用可能无直接关系。

关键词 左旋四氢巴马汀; 前列腺素 E₁; 前列腺素 F_{2α}; 消炎痛; 放射免疫分析; 自发活动; 僵住症

左旋四氢巴马汀(*l*-tetrahydropalmatine, *l*-THP) 即左旋延胡索乙素, 或称颅痛定。

本实验室已证明它具有明显的镇静催眠和镇痛作用⁽¹⁾, 近年来证明 *l*-THP 能抑制脊髓反射活动⁽²⁾; 较大剂量的 *l*-THP 能引起大鼠的僵住症⁽³⁾。从以往研究资料指出, *l*-THP 的中枢抑制作用机理⁽⁴⁾和僵住症特征⁽⁵⁾均不同于安定剂如利血平、氟哌啶醇, 也不同于吗啡。

前列腺素(PGs)是具有生物活性的神经调制物, 在脑内普遍存在, 有几类 PGs 具有明显的镇静作用, 并在猴、猫和大鼠等动物上引起僵住症。从这些症状表现而言, PGs 与 *l*-THP 有某些相似之处。本文目的是探索 *l*-THP 中枢抑制作用与脑内 PGs 的关系。

材 料

l-THP 为游离碱, 湛江制药厂 1964 年出品。用 10% H₃PO₄ 0.1 ml 溶解 30 mg 后, 再稀释成 1% 的水溶液(pH 4); PGE₁ 和 PGF_{2α} 由中国科学院上海有机化学研究所赠送。1 mg PGs 以 95% 乙醇溶解后, 再以 0.002% NaHCO₃ 溶液稀释, PGE₁ 为 0.2 μg/μl, PGF_{2α} 为 1 μg/μl, pH 7.0。消炎痛为上海十七制药厂出品, 先以 1 N NaOH 数滴溶解后, 加水配成 1% 溶液(pH 8-8.5)。前列腺素放射免疫药

箱由中国科学院北京动物研究所提供。硅酸为 CP 级, 上海试剂厂出品, 经磨碎、过筛、HCl 处理后活化。乙酸乙酯为 AR 级, 上海试剂一厂出品, 加醋酐和浓 H₂SO₄ 回流后再蒸馏, 取沸程 78-80°C 蒸馏液。甲醇为 AR 级, 上海试剂一厂出品, 经镁条、碘回流后, 进行蒸馏, 取沸程 64-66°C 的蒸馏液。苯为 AR 级, 上海试剂一厂出品, 浓 H₂SO₄ 处理数次后, 蒸馏, 收集沸程 78-80°C 的蒸馏液。

方法和结果

PGE₁ 和 PGF_{2α} 对 *l*-THP 动物行为的影响
体重 200 ± (SD) 26 g 大鼠 (♂), 分组试验 *l*-THP、PGE₁ 或 PGF_{2α}、*l*-THP + PGE₁ 或 *l*-THP + PGF_{2α} 和溶剂对照组, 每组 8 只, 将每只大鼠放入 40 × 24 × 30 cm 的玻璃笼内, 观察在 5 min 内大鼠的自发活动, 包括走动、停步以及清理身体的活动时间和竖前肢(直立)的次数⁽⁶⁾, 又以木柱、平行棒和抓铁丝网的记分法作为僵住症的观察指标⁽³⁾; 以 751 型半导体温度计测量直肠内温度的变化。icv PGE₁ 1 μg/5 μl 或 PGF_{2α} 5 μg/5 μl 15 min 后, 观察行为变化; 两药合并应用时, 先 ip *l*-THP 10 mg/kg 10 min 后再 icv PGs, 15 min 后再观察大鼠的自发活动、僵住症和体温变化, 以 2 × 2 方差分析法(F 测验)评定合并用药后的加强作用。

1. PGE₁ 和 PGF_{2α} 对 *l*-THP 行为的影响 icv PGE₁ 1 μg、PGF_{2α} 5 μg 不影响大鼠的自发活动, 亦无明显僵住症。*l*-THP 10 mg/kg 对大鼠自发活动有抑制(P < 0.01), 但无明

显的僵住症;当合并用药时, PGE₁ 和 PGF_{2α} 加强 *l*-THP 的抑制作用;并易化 *l*-THP 的僵住症(见图 1A, B).

2. *l*-THP 对 PGE₁ 和 PGF_{2α} 体温的影响
icv PGE₁ 1 μg 和 PGF_{2α} 5 μg 明显升高大鼠体温, 给药后 15 min 上升 1.5-1.8°C, 75 min 恢复, *l*-THP 10 mg/kg 使大鼠体温下降 0.5-0.8°C, 两药合并应用后, *l*-THP 对 PGE₁ 和 PGF_{2α} 的升温作用无明显影响.

消炎痛对 *l*-THP 行为的影响 ip 消炎痛 20 mg/kg × 2, 抑制脑内 PGs 的生物合成, 5 h 后再 ip *l*-THP 10 mg/kg, 观察到消炎痛不抑制大鼠自发活动, 也不引起僵住症, 两药合用不影响 *l*-THP 对大鼠的自发活动, 但明显易化大鼠的僵住症(见图 1, C).

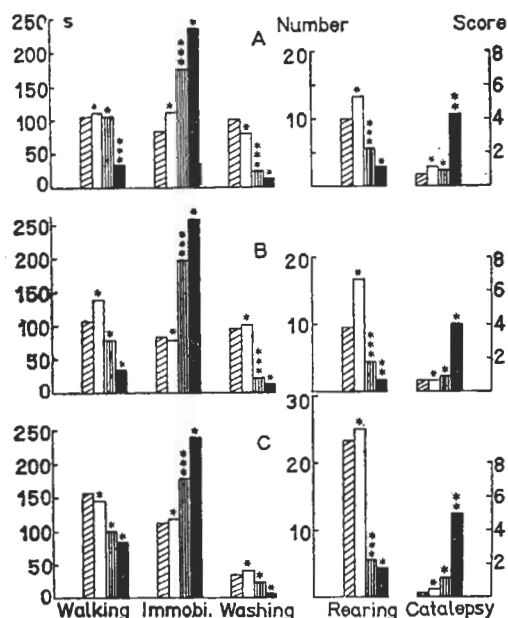


Fig 1. Effects of PGE₁ (A), PGF_{2α} (B) and indomethacin(C) on behaviors produced by *l*-THP. ▨ Vehicle; ▩ *l*-THP 10 mg/kg; □ PGE₁ 1 μg or PGF_{2α} 5 μg or indomethacin (IND) 20 mg/kg; ■ *l*-THP + PGE₁ (A) or *l*-THP + PGF_{2α} (B) or *l*-THP + IND (C) *P>0.05 **P<0.05 ***P<0.01

***l*-THP 对脑皮层内源性 PGs 水平的影响** 大鼠 ♂ ♀ 兼用, 体重 225±19 g; 小鼠为 ♀ 性, 22±2 g, ip *l*-THP 100 mg/kg 或生理盐水, 1 h 后断头, 立即取脑, 分出皮层, 放入干冰中,

冷冻后, 再取出称重, 加生理盐水进行匀浆, 调 pH 至 3.5, 用乙酸乙酯抽提 2 次, 用硅胶柱进行分离(柱直径 0.5 cm, 0.5 g), 先用溶剂 I (苯:乙酸乙酯:甲醇=6:4:0.2)洗脱 PGE₁, 再用溶剂 II (苯:乙酸乙酯:甲醇=6:4:2)洗脱 PGF_{2α}, 将 PGE₁ 和 PGF_{2α} 分别用放射免疫法测定含量^(7,8). 放射免疫反应在 pH 7.4 的磷酸盐缓冲系统中进行, 反应管中包括样本(标准品或待测样本), 抗体和 [³H]PGs 配基, 在冰浴中孵育 2.5 h 后, 加入活性炭和牛血清白蛋白, 吸附游离的 [³H]PGs, 用离心法分开, 将抗原-抗体复合物的溶液定量放入 PPO、POPOP、二氧六环的闪烁液中, 测定放射性强度(cpm), 工作曲线范围 25-800 pg. 结果证明 *l*-THP 能明显升高皮层的 PGF_{2α} 含量, 小鼠皮层中 PGF_{2α} 由 90±7 上升为 112.9±2.9 ng/g 组织 (P<0.01); 大鼠皮层中则由 65±9 上升为 94±8 ng/g 组织 (P<0.05), 而不影响脑皮层 PGE₁ 的水平.

l-THP 对鼠皮层内源性 PGs 生物合成的影响

1. 整体试验 ♀ 小鼠, 体重为 22±2 g, 分别 ip *l*-THP 100 mg/kg, 消炎痛 20 mg/kg × 2, 或生理盐水. 各组分别在 1 h 和 5 h 断头取脑, 用 0.05 M pH 7.4 磷酸盐缓冲液作匀浆, 放入 37°C 水浴孵育 30 min, 使脑匀浆中内源性 PG 前体转化形成 PGs, 离心, 取上悬液调 pH 至 3.5 左右⁽⁹⁾, 按上述放射免疫法测定 PGF_{2α} 和 PGE₁. 结果证明, 在整体试验条件下, *l*-THP 100 mg/kg 不影响 PGF_{2α} 和 PGE₁ 的生物合成, 而消炎痛能明显抑制内源性前体生物合成 PGs, PGF_{2α} 由 309±11 下降为 92±5 ng/g 组织, PGE₁ 由 153±7 下降为 27.6±2.9 ng/g 组织 (P<0.01, 图 2).

2. 体外试验 将大鼠(230±20 g, ♂ ♀)断头, 取皮层, 用 pH 7.4 磷酸盐缓冲液作匀浆, 分别加入 *l*-THP 1 mM, 消炎痛 1 mM 到匀浆中, 不加药物者为对照组, 于 37°C 水浴中孵育 30 min, 离心, 取上层液调 pH 至 3.5,

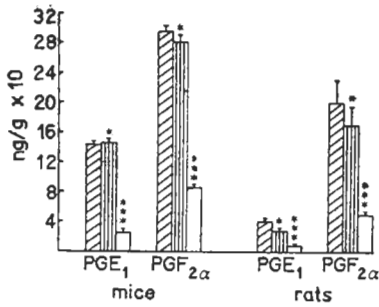


Fig 2. Effect of *l*-THP on PGs biosynthesis in cortex homogenate of mice or rats. zzzzz Vehicle; □□□□ *l*-THP; □□□ Indomethacin * $P > 0.05$ *** $P < 0.01$

用放射免疫法测定 PGF_{2α} 和 PGE₁ 的含量。结果证明，体外加入 *l*-THP 也不影响脑匀浆中内源性前体合成 PGs；而消炎痛明显抑制其生物合成，PGF_{2α} 由 210 ± 40 下降到 49 ± 5 ng/g，PGE₁ 由 43 ± 6 下降到 8.7 ± 0.9 ng/g 组织 ($P < 0.01$ ，图 2)。

***l*-THP 对家兔 PGs 释放的影响** 家兔 2.6 ± 0.2 kg，im *l*-THP 40 mg/kg (8 只)，另一组给生理盐水作对照组 (7 只)，1 h 后，从枕骨大孔处抽取脑脊液 1 ml，立即放入干冰中，取出解冻后，调 pH 至 3.5，按放射免疫法测定 PGF_{2α}。结果证明，脑脊液中 PGs 含量很低，PGE₁ 未测及，而 PGF_{2α} 含量为 0.4 ng/ml，*l*-THP 不影响家兔脑脊液中 PGF_{2α} 含量，说明 *l*-THP 不影响 PGs 的释放。

讨 论

自从 Samuelson 1964 年首次证实脑内存在 PGs 以来，PGs 在中枢神经系统的作用和功能的关系很受人注意，药物与脑内 PGs 的关系近年来也开始探索。PGE 类在大鼠、小鼠、猫和猴上有安定作用^(10,11)，icv 后猫和猴出现僵住症，脑电也出现高幅慢波⁽¹¹⁾，PGF_{2α} 使大鼠出现行为抑制⁽⁶⁾，PGD₂ 明显减少大鼠、猴的自发活动，延长睡眠时间⁽¹¹⁾。过去我们已证明 *l*-THP 使动物表现明显的镇静、催眠作用和僵住症⁽¹⁻⁵⁾，还协同巴比妥的作用⁽¹⁾，

由此看来，*l*-THP 的作用与 PGs 的药理作用有所相似，但它们的中枢抑制作用是否有内在联系呢，是本文研究的目的。

icv PGE₁ 或 PGF_{2α}，基本上不影响大鼠行为活动情况下，将它们分别与 *l*-THP 合用时，都有增强中枢抑制作用和加强僵住症的趋势。PGs 既然协同 *l*-THP 的中枢抑制作用，故从 *l*-THP 对 PGs 生物合成的影响进行探索。结果证明较大剂量的 *l*-THP 具有明显中枢抑制作用时，能升高小鼠和大鼠皮层 PGF_{2α} 水平，但不影响体内或体外脑匀浆中内源性 PGs 的生物合成和释放，而消炎痛能明显抑制 PGs 的生物合成。因此推论，*l*-THP 使皮层 PGF_{2α} 水平升高不是由于 *l*-THP 直接刺激 PGs 的生物合成而引起的；消炎痛虽明显抑制 PGs 的生物合成，但不影响 *l*-THP 的中枢抑制作用。至于消炎痛易化 *l*-THP 的僵住症，目前尚不能得到满意的解释。

近年来报道，PGE₁ 对大鼠上的安定作用可被 PCPA 或优降宁所阻断⁽¹²⁾；5,6-DHT 毁坏 5-HT 神经元后，PGF_{2α} 和 PGE₂ 对大鼠的行为抑制作用明显减弱⁽⁶⁾，PGF_{2α} 增加脑 5-HT、5-HIAA 水平。PGE₁ 和 PGE₂ 增强氯丙嗪的僵住症，抑制苯丙胺的定向活动，对抗 α-MPT 的抑制活动和降温；增加 NA、DA 的更新速度⁽¹⁴⁾。这些资料均说明 PGs 的中枢作用与单胺类神经递质有联系。我们已观察到 *l*-THP 能增加脑 5-HT 和 5-HIAA 含量，亦增加 HVA 含量。因此，*l*-THP 升高皮层中 PGF_{2α} 水平是否由单胺系统来联系，是值得探索的。

参 考 文 献

- 1 金国章、郑秀凤、胥彬. 生理学报 1964 年 5 月; 27(1):47
- 2 金国章、王月娥、胥彬. 同上 1980 年 4 月; 32(2):110
- 3 金国章、刘雪君、俞蕾平、许建. 中国药理学报 1980 年 9 月; 1(2):12
- 4 金国章、王月娥、胥彬. 药理学报 1964 年 11 月; 11(11):754

- 5 许建、金国章、俞蕾平、刘雪君. 中国药理学报 1981年9月; 2(3):152
- 6 Brus R, Herman ZS, Szkilnik R, Zabawska J. *Psychopharmacology* 1979 Apr; 64(1):113
- 7 北京前列腺素放射免疫协作组. 动物学报 1979年6月; 25(2):114
- 8 Auletta FJ, Zusman RM, Caldwell BV, Behrman HR, Kirton K, Levitt MJ, Russell PT. *Clin Chem* 1974 Dec; 20(12):1580
- 9 Abdel-Halim MS, Lundén I, Cseh G, Änggård

- E. *Prostaglandins* 1980 Feb; 19(2):249
- 10 Desiraju T. *ibid* 1973 Jun; 3(6):859
- 11 Laychock SG, Johnson DN, Harris LS. *Pharmacol Biochem Behav* 1980 May; 12(5):747
- 12 Haubrich DR, Perez-Cruet J, Reid WD. *Br J Pharmacol* 1973 May; 48(1):80
- 13 Poddubiuk ZM, Kleinrok Z. *Psychopharmacology* 1976 Sep; 50(1):95
- 14 Holmes SW. *Br J Pharmacol* 1970 Apr; 36(4):653

Acta Pharmacologica Sinica 1982 Dec; 3 (4) : 217—220

RELEVANCE OF BRAIN PROSTAGLANDINS TO CENTRAL EFFECTS OF *l*-TETRAHYDROPALMATINE

XU Jian, ZHENG Lin-zhong, JIN Guo-zhang (K C Kin)

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

ABSTRACT *l*-THP is a central depressant. It caused a marked sedation in various animals at 20—40 mg/kg (ip) and a profound sedation with catalepsy in rats at 70—100 mg/kg (ip) ⁽¹⁻⁵⁾. In this paper the interaction between brain prostaglandins (PGs) and *l*-THP was studied.

After ip *l*-THP 10 mg/kg, the spontaneous locomotor activities(walking, washing and rearing) of rats were decreased, but no catalepsy was found. Previous intraventricular injection (icv) of PGE₁ or PGF_{2α} potentiated significantly the depression on the spontaneous locomotor activities of *l*-THP and induced catalepsy. However, when the brain PGs level had been lowered by ip indomethacin 20 mg/kg×2, the depression of the locomotor activities caused by *l*-THP 10 mg/kg was not diminished, and catalepsy was facil-

itated.

The radioimmunoassay (sensitivity 0.01 ng) was used for measuring PGE₁ or PGF_{2α} in brain tissues. In rats or mice given ip *l*-THP 100 mg/kg, a considerable increment of brain PGF_{2α} accompanying a profound central effects was observed. The endogenous biosynthesis of PGs in cortex homogenate was not influenced by *l*-THP *in vivo* (mice, ip 100 mg/kg) and *in vitro* (rats, mM), but was inhibited by indomethacin. The PGs levels in rabbits' CSF were not affected by im *l*-THP 40 mg/kg.

It is deduced that the central inhibitory effects of *l*-THP is not directly related to brain PGs.

KEY WORDS *l*-tetrahydropalmatine; PGE₁; PGF_{2α}; indomethacin; radioimmunoassay; spontaneous activity; catalepsy