

中国药理学报 1982年12月; 3(4): 223—226

茵芋碱对小鼠、大鼠和猴无身体依赖性

常志青 王树玲 刘 峰 (河南省中医研究所, 郑州 450000)

朱梅英 唐希灿 (中国科学院上海药物研究所, 上海 200031)

提要 用小鼠、大鼠和猴研究了茵芋碱的身体依赖性, 并与吗啡相比较。小鼠在2d内7次ip茵芋碱后, 再ip烯丙吗啡, 均不出现跳跃反应。茵芋碱对依赖吗啡

1981年12月12日收稿 1982年2月10月修回
1981年10月在第二届全国药理学学术会议上宣读

大鼠在突然停止 sc 吗啡后的体重下降, 无替代作用. 给吗啡成瘾猴 im 或 ip 茵芋碱 20, 30, 60 mg/kg 后均无替代吗啡的作用. 茵芋碱 qd × 7d 给药, 镇痛作用未见减弱. 结果表明茵芋碱不同于吗啡类麻醉性镇痛药.
关键词 茵芋碱; 烯丙吗啡; 吗啡; 纳络酮; 身体依赖性; 耐受性

野花椒根可治胃痛, 风湿性关节炎等⁽¹⁾, 作者等在研究野花椒总碱有镇痛作用的基础上, 进行了化学成分的研究⁽²⁾, 从中分离到的茵芋碱为镇痛有效成分⁽³⁾. 本文研究它有无成瘾性与耐受性.

材 料

茵芋碱为淡黄色结晶, mp 177-8°C, 用 1% 羧甲基纤维素 配制成混悬液. 盐酸吗啡针剂, 1 mg/ml, 上海信谊药厂生产. 纳络酮, 上海第一医学院红旗制药厂生产. 烯丙吗啡针剂系法国 Laboratoires Clin-Comar-Byla 产品, 5 mg/ml. 用前均以生理盐水配制.

方法和结果

纳络酮拮抗作用 ♀小鼠 40 只, 体重 19 ± (SD) 1 g, 每组 10 只, 分别给予 sc 茵芋碱, 吗啡, ip 纳络酮加吗啡或纳络酮加茵芋碱. 纳络酮 (2 mg/kg) 拮抗试验系 ip 后 20 min 再 sc 吗啡 10 mg/kg 或茵芋碱 150 mg/kg, 以夹尾法⁽⁴⁾测痛, 每间隔 20 min 用动脉夹钳夹小鼠尾根部, 以回顾鼠尾咬动脉夹为痛反应指标, 6 s 以上无此反应作为有效, 结果表明吗啡和茵芋碱均有镇痛作用, 以前者为强, 且持续时间较长, 两者均被纳络酮所拮抗(图 1).

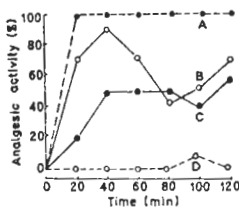


Fig 1. Influence of naloxone on analgesic activity of skimmianine and morphine in mice (tail pinch method). A = morphine 10 mg/kg sc. B = skimmianine 150 mg/kg sc. C = A + naloxone 2 mg/kg ip. D = B + naloxone 2 mg/kg ip.

耐受性试验⁽⁵⁾ ♀小鼠 20 只, 体重 18 ± 1 g, 分为 2 组, 分别 ip 吗啡 10 mg/kg 或茵芋碱 105 mg/kg, qd × 7 d, 用热板法测定, 选择相当于第 1 d 给药后镇痛作用最强的时间进行测痛, 以后每 d 在这一时间测验 1 次. 吗啡组小鼠的镇痛作用明显地逐日下降, 但茵芋碱组的镇痛作用未见减弱(图 2)

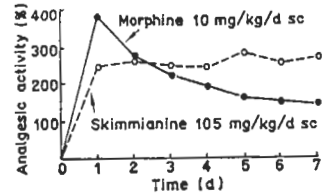


Fig 2. Analgesic activity of skimmianine and morphine in mice (hot plate method)

成瘾性试验

1. 小鼠竖尾试验⁽⁶⁾ ♀小鼠 40 只, 体重 19 ± 1 g, 每组 10 只, 分为 4 组, 分别 ip 吗啡 15, 20 mg/kg 及 ip 茵芋碱 150 和 215 mg/kg, 观察 2 h. 吗啡组小鼠均出现 s 形竖尾反应, 兴奋跑动, 茵芋碱组小鼠无竖尾反应, 外观安静少动.

2. 小鼠跳跃反应试验⁽⁷⁾ ♂小鼠, 体重 19 ± 1 g, 每组 10 只, sc 吗啡或 ip 茵芋碱, 对照组 sc 生理盐水, 第 1 d 注射 5 次 (9:00, 10:00, 11:00 am; 1:00, 3:00 pm), 第 2 d 注射 2 次 (9:00, 11:00 am), 剂量递增, 在末次给药后 2 h, ip 烯丙吗啡 50 mg/kg, 观察 10 min 内小鼠跳跃反应. 吗啡组小鼠在 ip 烯丙吗啡后出现跳跃反应, 茵芋碱组不出现跳跃反应(表 1).

Table 1. Nalorphine-induced jumping in mice received 7 ip skimmianine and morphine

Drug and route	Total dose (mg/kg)	Mice survived / Mice dosed	Nalorphine challenge incidence	
			Mice jumped	Jumps/mouse
Saline sc		10/10	0	0
Morphine sc	157.5	10/10	7	9
Skimmianine ip	210	10/10	0	0
	230	8/10	0	0
	245	5/5	0	0
	300	4/10	0	0

3. 依赖吗啡大鼠的体重减重替代试验⁽⁸⁾

♂大鼠每组6只, sc 吗啡 25 mg/kg, bid, 90 d后大鼠如停止 sc 吗啡, 外观抑制少动、不食, 体重在 24 h 后平均下降 31 ± 3 g. 此时如给大鼠 sc 吗啡 25 mg/kg, 外观行为很快由抑制转入兴奋, 出现频繁吃食饮水, 体重在 4 h 左右回升到停止 sc 吗啡前水平, 给大鼠 ip 茵芋碱 80 mg/kg 后, 外观处于闭目、俯伏的抑制状态, 给药后 8 h 内体重未见回升, 表明茵芋碱无替代吗啡作用(图 3).

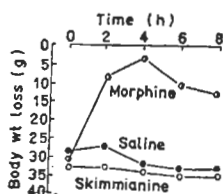


Fig 3. Effects of morphine and skimmianine on the body wt loss induced by withdrawal in morphine-treated rats.

4. 吗啡成瘾恒河猴替代试验 ♀猴 2 只,

各 sc 吗啡 bid, 21 d 内, 吗啡剂量由 2.5 mg/kg 递增至 25 mg/kg, 此后按此剂量维持, 30 d 后, 对吗啡已产生依赖. 停止 sc 吗啡或 sc 烯丙吗啡 0.5 mg/kg 后, 外观均出现戒断综合症, 猴在笼内烦躁不安、无目的乱抓、打滚、咬链条、侧卧或俯卧笼底、阵发性震颤、拒食、呕吐. 上述症状随着吗啡给药时间的延长而愈趋明显.

2 猴分别在 sc 吗啡第 90 d 时停给吗啡, 17-19 h 后外观出现明显的戒断综合症, 分别 ip 茵芋碱 20 和 60 mg/kg, 观察 24-30 min, 戒断综合症未见减弱. 此时给猴分别 sc 吗啡 25 mg/kg, 2-3 min 后戒断症状明显减弱乃至消失. 10 d 后上述 2 猴在停止 sc 吗啡 19 h 后, 分别 sc 烯丙吗啡 2 mg/kg 催瘾, 均出现明显戒断综合症, 随即各 ip 茵芋碱 20, 60

mg/kg, 观察 32 min 后戒断综合症未见减弱, 此时给猴 sc 吗啡 36 mg/kg, 猴外观很快趋于安静, 戒断症状完全消失.

讨 论

新止痛剂有否成瘾性是过渡到临床前必须阐明的重要问题. 用于测定成瘾性的动物试验方法已有不少报道. 小鼠竖尾反应指数⁽⁶⁾及跳跃反应⁽⁷⁾与药物的成瘾性有一定的平行关系. 依赖吗啡大鼠体重减重替代试验与吗啡成瘾猴替代试验的结果有较好的相关性⁽⁸⁾, 因而学者们建议用于药物是否有身体依赖性的初筛. 本文采用这些方法研究了茵芋碱, 均为阴性结果. 上述结果表明茵芋碱是一种不同于吗啡类型的止痛剂. 一般认为能抑制吗啡成瘾猴戒断综合症的药物, 长期给药时可产生身体依赖性⁽⁹⁾, 茵芋碱对吗啡成瘾猴的戒断综合症无替代作用. 因此推论茵芋碱在临床长期应用时将不会产生成瘾性.

参 考 文 献

- 1 南京药学院中草药学编写组. 中草药学. 第1版. 南京: 江苏科技出版社, 1980:540-3
- 2 常志青、刘峰、王树玲、赵天增、汪茂田. 药学报 1981年5月; 16(5):394
- 3 常志青、王树玲、郝长源、刘峰、卞春甫、陈锦明. 中国药理学报 1982年9月; 3(3):163
- 4 丸山裕、阿南惟毅、今吉朋宪、今村博. 薬学雑誌 1977年4月; 97(4):343
- 5 中国医学科学院药物研究所. 中草药有效成分的研究, 药物筛选法. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 1972:182
- 6 Shemano I, Wendel H. *Toxicol Appl Pharmacol* 1964 May; 6(3):334
- 7 Saelens JK, Granat FR, Sawyer WK. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1971 Apr; 190(2):213
- 8 Nurimoto S. *Jpn J Pharmacol* 1973 Jun; 23(3):401
- 9 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

NO PHYSICAL DEPENDENCE OF SKIMMIANINE IN MICE, RATS AND MONKEYS

CHANG Zhi-qing, WANG Shu-ling, LIU Feng

(*He-nen Institute of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000*)

ZHU Mei-ying, TANG Xi-can

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

ABSTRACT In mice, ip skimmianine 150 or 215 mg/kg exhibited a sedative effect, while ip morphine 15 mg/kg caused a significant Straub's tail reaction and motor activity. No tolerance to skimmianine was found in mice. In 2-day test⁽⁷⁾ the mice received 7 ip injections of skimmianine or morphine, followed by ip phine 50 mg/kg. Marked jumping was precipitated with nalorphine after morphine, but not with nalorphine after skimmianine (210—300 mg/kg).

Rats were given sc morphine 25 mg/kg bid × 120 d. Withdrawal of morphine was followed by a decrease in body wt, which was used as a parameter of abstinence

syndrome. Skimmianine ip 80 mg/kg did not alter the loss of body wt of morphine-treated rats.

Two monkeys developed physical dependence after sc morphine of which the daily dose was increased progressively from 2.5 to 25 mg/kg in 21 d and then maintained for 100 d. Skimmianine 20, 30 or 60 mg/kg did not suppress the withdrawal signs evoked by ip nalorphine 2 mg/kg or withdrawal of morphine. These data suggest that skimmianine is a non-narcotic analgesic.

KEY WORDS skimmianine; physical dependence; tolerance; naloxone; nalorphine; morphine