

盐酸木防己碱的镇痛、解热作用和无成瘾性

郑林忠 谭建权 (第二军医大学训练部药理教研室, 上海 201903)

唐希灿 (中国科学院上海药物研究所, 上海 200031)

提要 用小鼠热板法、扭体法和大鼠光热甩尾法测试, 均证实木防己碱有提高痛阈作用。小鼠连续 ip 木防己碱 5 d, 镇痛作用不产生耐受性。小鼠连续 7 次 ip 木防己碱后, sc 烯丙吗啡拮抗不出现跳跃反应。木防己碱对吗啡成瘾鼠或瘾猴在停吗啡后的戒断综合症状, 均无替代取消作用。ip 木防己碱 80 mg/kg 对酵母发热大鼠有退热作用。

关键词 木防己碱; 烯丙吗啡; 吗啡; 镇痛; 解热; 身体依赖

我国科学工作者从三十年代开始对木防己 [*Cocculus trilobus* (Thunb.) DC.] 生物碱进行过研究, 由于所用药材来源不一, 又未经生药学鉴定, 故报道各异。1979 年我校药系植化教研室从产于浙江临安的木防己中提纯二种脂溶性生物碱, 经理化与光谱等分析鉴定为木防己碱和异木防己碱。本文报道木防己碱的镇痛, 成瘾性和解热作用研究结果。

材 料

盐酸木防己碱由第二军医大学药系植化教研室提供。盐酸吗啡系青海制药厂生产。干酵母系淡黄色粉剂(含 40% 蛋白质, 9% 水, 8% 灰分), 系上海酵母厂生产。烯丙吗啡系法国 Laboratoires Clin-Comar-Byla 产品。

方法与结果

镇痛作用

1. 小鼠热板法⁽¹⁾ ♀小鼠 50 只, 体重 18 ± (SD) 2 g。每组 10 鼠。分别 ip 木防己碱 5, 10, 20 和 40 mg/kg, 对照组 ip 生理盐水 10 ml/kg。给药组小鼠于 30 min 后出现明显的镇痛作用, 作用随剂量提高而增强, 镇痛作用持续 180 min 以上(表 1)。按 Finney 氏法统计, ip 木防己碱 30 min 后半数小鼠镇痛有效量 (ED₅₀) 为 13(8-20) mg/kg。以吗啡平行对照试验测得其 ED₅₀ 为 6.9(5.4-8.9) mg/kg, 木防己碱的镇痛作用比吗啡弱。

2. 抑制扭体反应 ♀小鼠 45 只, 体重 17 ± 2 g, 随机分为 5 组, 各 sc 生理盐水、木防己碱 5, 10, 20 和 40 mg/kg。对照组小鼠

Tab 1. Pain threshold (s) in hot-plate test after ip trilobine-HCl. 10 mice/group, $\bar{x} \pm SD$

mg/kg	0 min	30 min	90 min	180 min
0	10.0 ± 1.9	12 ± 4*	13 ± 7*	13 ± 5*
5	9.4 ± 3.0	15 ± 8**	13 ± 6**	18 ± 7***
10	9.9 ± 2.3	18 ± 10**	23 ± 18**	25 ± 16**
20	8.5 ± 2.1	18 ± 5***	21 ± 10***	25 ± 12***

Compared with 0 min: * p > 0.05, ** p < 0.05, *** p < 0.01

ip 0.7% HAc 10 ml/kg, 2-3 min 后出现扭体反应(腹部贴地, 扭曲躯体, 伸展后肢), 生理盐水对照组每鼠 10 min 内平均扭体为 50 ± 9 次。木防己碱各剂量组平均扭体次数均比对照组明显减少, 分别抑制 24%, 60%, 67% 和 80%。木防己碱抑制小鼠扭体反应次数的 ED_{50} 为 10(8-12) mg/kg。以氨基比林平行比较试验, 测得其 ED_{50} 为 27(20-37) mg/kg (sc)。木防己碱的抑制作用稍强于氨基比林。

3. 大鼠光辐射热尾法测痛 将大鼠装入有机玻璃固定器内, 尾部暴露于外, 试验前先用 75% 乙醇擦净鼠尾, 在距尾尖端约 3.5 cm 处作一标记, 作为光热刺激点, 用 8.75 mm 放映灯泡 (12 V, 50 W) 作为光热刺激, 以鼠尾尾离光刺激点作为痛反应。取基础痛反应 3-5 s 内的大鼠用于给药试验, 给药后每次光热刺激时间不超过 10 s。选用♂大鼠 18 只, 体重 210 ± 28 g, 随机分为三组, 分别 ip 木防己碱 50, 75 和 100 mg/kg。给药前大鼠均先测痛反应 3 次作为基础痛阈, 每次间隔 10 min。ip 木防己碱 100 mg/kg 后 30 min 痛阈提高 60% 以上的大鼠达 100%; 75 mg/kg 达 33%; 50 mg/kg 达 17%。大鼠 ip 木防己碱镇痛 ED_{50} 为 64(54-77) mg/kg。

身体依赖性试验

1. 镇痛作用耐受性 ♀小鼠 20 只, 体重 21 ± 2 g。分为两组。分别每日 ip 吗啡 7.5 mg/kg 或木防己碱 30 mg/kg, 每次给药后 15 和 30

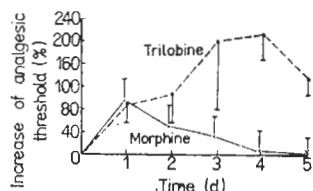


Fig 1. Tolerance to analgesic effect of morphine (7.5 mg/kg, ip) and trilobine (30 mg/kg, ip) in mice by hot plate method.

Tab 2. Nalorphine-induced jumping in mice which received 7 ip trilobine and 7 sc morphine

	Total dose (mg/kg)	Mice Dosed	Mice Jumped	Jumps/Mouse
Saline	—	10	0	0
Morphine	157.6	10	7	12
	315	10*	8	12
	399	10	7	16
Trilobine	70	10	0	0
	112	10	0	0
	140	10	0	0

* One mouse died in the course of experiment

min 各用热板法测痛一次, 连续给药 5 d。吗啡组小鼠在用药 d 2 后镇痛作用即逐渐减弱, 而木防己碱组小鼠的镇痛作用未见明显减弱(图 1)。

2. 小鼠跳跃试验⁽²⁾ ♂小鼠 70 只, 体重 19 ± 1 g, 随机分为 7 组, 各鼠在 2 d 内共给药 7 次⁽²⁾, 剂量逐步递增。吗啡剂量如下: 1) 2.5, 5, 10, 20, 30, 40, 50 mg/kg。2) 5, 10, 20, 40, 60, 100 mg/kg。3) 8, 16, 25, 50, 100, 100, 100 mg/kg。木防己碱剂量如下: 1) 2.5, 5, 7.5, 10, 12.5, 15, 17.5 mg/kg; 2) 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28 mg/kg; 3) 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35 mg/kg。d 1 注射 5 次, d 2 注射 2 次, 在末次给药后 2 h 各鼠 ip 烯丙吗啡 50 mg/kg, 随即记录 10 min 内小鼠跳跃反应发生率和跳跃次数。吗啡组小鼠 ip 烯丙吗啡后均出现跳跃反应, 并有竖尾和不停走动的兴奋现象; ip 木防己碱各剂量组小鼠均未出现跳跃反应(表 2)。

3. 吗啡成瘾大鼠戒断症状抑制试验⁽³⁾

♂大鼠 9 只, 体重 326 ± 56 g, 单个分笼饲养, 各 sc 吗啡 25 mg/kg bid, 连续 12 周后, 大鼠对吗啡产生依赖。若大鼠突然中断 sc 吗啡, 则出现戒断症状, 表现为外观抑制少动、不食不饮。以其体重变化为指标, 24 h 后平均下降 8%。此时若恢复 sc 吗啡 25 mg/kg, 大鼠的戒断症状很快消失, 外观由抑制转为兴奋, 频繁地吃食与饮水, 4 h 后体重接近回升到停

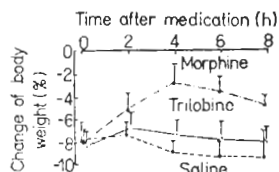


Fig 2. Effect of trilobine (25 mg/kg, ip) on body weight loss induced by withdrawal in morphine addicted (25 mg/kg, sc) rats

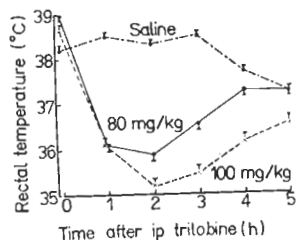


Fig 3. Antipyretic effect of trilobine in pyretic rats induced by sc 7% yeast 3 ml/kg

止 sc 吗啡前的水平。若瘾鼠在突然中断注射吗啡 24 h 后 ip 木防己碱,对戒断症状无明显影响,故体重未见回升。表明木防己碱无替代吗啡消除戒断症状的作用(图 2)。

4. 吗啡成瘾猴替代试验⁽⁴⁾ ♀猴 2 只,体重 2.75 和 3 kg。起始时 sc 吗啡 2.5 mg/kg bid。自给药后 d 2 递增至 5 mg/kg; d 9 递增至 7.5 mg/kg; d 12 递增至 10 mg/kg; d 15 递增至 15 mg/kg; d 18 递增至 20 mg/kg; d 21 递增至 25 mg/kg,以后按此剂量维持。30 d 后猴对吗啡产生依赖,给猴停止 sc 吗啡后 18 h 出现戒断综合症状:躁动、乱抓、在笼内打滚,时而俯卧、咬链条、嚎叫、阵发性震颤等。sc 烯丙吗啡催瘾,上述症状更为明显。2 猴在 sc 吗啡 90 d 后,停止注射吗啡,18 h 再分别 sc 木防己碱 40 mg/kg 观察 60 min 未见 2 猴戒断症状减轻,随即给 2 猴各 sc 吗啡 25 mg/kg,2 min 后戒断症状显著减轻以至消失。间隔 11 d 后 2 猴分别停止 sc 吗啡 17 h 后,sc 烯丙吗啡 0.5 mg/kg 催瘾,2 猴于 1 min 后均出现严重戒断综合症状,5 min 后给 2 猴各 sc 木防己碱 60 mg/kg,观察 40 min 未见戒断症状减轻,随即给 2 猴各 sc 吗啡 50 mg/kg,2 min 后戒断综合症状迅速消失,结果表明木防己碱无替代吗

啡的作用。

解热作用 ♂大鼠 24 只,体重 217±26 g,随机分 3 组,各鼠先 sc 7% 酵母液 3 ml/kg 发热⁽⁵⁾,每隔 1 h 测直肠内温度 1 次。5 h 后,对照组 ip 蒸馏水,另 2 组分别 ip 木防己碱 80 和 100 mg/kg,对照组大鼠 sc 酵母液后第 6 h 体温升高达 38.5°C。ip 木防己碱 2 组大鼠在给药后 1-3 h(即 sc 酵母液后第 6-8 h)体温明显降低(图 3)。

急性毒性试验 ♀小鼠 50 只,体重 21±2 g,随机均分 5 组,各 ip 木防己碱 30, 40, 50, 60 和 70 mg/kg。给药后各组小鼠均出现短时间的不同程度的腹部刺激症状,随后均表现为安静,活动减少,闭眼垂头,饮食明显减少或不食。各剂量组小鼠死亡均较缓慢,观察 96 h 的 ip 木防己碱 LD₅₀ 为 52(44-61) mg/kg。

♂大鼠 20 只,体重 230±23 g。随机分 4 组,分别 ip 木防己碱 150, 170, 200 和 250 mg/kg,其表现症状与小鼠观察到的相类似。观察 96 h 的 ip 木防己碱 LD₅₀ 为 162(138-191) mg/kg。

讨 论

据本草纲目记载:“木防己主治肢节中风,毒不语,散结气拥肿,温症风水肿”。民间沿用木防己煎剂解热,消炎以及治疗神经痛等。本文以二种动物三种测痛试验方法,均表明从木防己中所得的木防己碱,有提高小鼠和大鼠的痛阈的作用,验证了民间传统用药经验。

木防己碱镇痛作用不产生耐受性;小鼠连续 ip 木防己碱后用烯丙吗啡催瘾,不出现跳跃反应;对吗啡瘾猴、瘾鼠突然停给吗啡后出现的戒断症状,无替代取消作用,这些结果表明木防己碱是一种不同于吗啡的镇痛剂。由于木防己碱具有明显的解热作用,因此似类似于解热镇痛剂,但从试验中观察到木防己碱在出现镇痛作用同时伴有安静作用,小鼠或大鼠给予大剂量木防己碱后出现持久的中枢抑制作用,提示木防己碱的镇痛作用可能还有中枢参与。

因此, 有关其镇痛作用机理, 值得深入探讨。

木防己碱的治疗指数虽较小, 但因其镇痛作用持续较长, 且不产生身体依赖性, 它的前身木防己在民间有长期临床实践基础, 因此值得进一步探讨研究木防己碱用于治疗慢性疼痛的可能性。

Acta Pharmacologica Sinica 1984 Mar; 5 (1) : 11-14

ANALGESIC AND ANTIPYRETIC EFFECTS AND NO PHYSICAL DEPENDENCE OF TRILOBINE HYDROCHLORIDE

ZHENG Lin-zhong, TAN Jian-quan (*Dept of Pharmacology, Second Military Medical College, Shanghai 201903*) TANG Xi-can (*Institute of Meteria Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031*)

ABSTRACT Trilobine-HCl raised the pain thresholds during hot-plate test in mice, tail flick test in rats and writhing test in mice. Daily ip of 30 mg/kg \times 5 d in mice did not induce tolerance as seen with morphine. After ip for 7 times within 2 d at 2.5 to 35 mg/kg in mice and then challenged with nalorphine 50 mg/kg, no jumping response was seen. In morphine-addicted rats the body weight was restored after sc morphine but not after trilo-

- 参 考 文 献**
- 1 赵 一、竺心影. 药学学报 1956; 4 : 97
 - 2 Saelens JK, Granat FR, Sawyer WK. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1971; 190 : 213
 - 3 Sciichi N. *Jpn J Pharmacol* 1973; 23 : 401
 - 4 Isbell H, Fraser HF. *Pharmacol Rev* 1950 ; 18 : 12
 - 5 郁晓梅、唐希灿. 药学通报 1983; 18:12

bine. In morphine-addicted monkeys sc trilobine could not substitute morphine for relieving the withdrawal syndromes.

The results demonstrate that trilobine acts as an analgesic drug, shows no morphine-like tolerance nor physical dependence. Hence it belongs to the non-narcotic group.

KEY WORDS trilobine; nalorphine; morphine; analgesia; antipyretics; drug dependence