

## 强效镇痛剂羟甲芬太尼和 3-甲芬太尼的镇痛作用与毒性

黄忠明 周杰 陈新建 郑维君 张鸿萍 池志强 (中国科学院上海药物研究所, 上海 200031)

李正观 陈文乐 (上海市劳动卫生职业病研究所, 上海 200003)

**提要** 经小鼠热板、扭体,大鼠甩尾和兔  $K^+$  透入法测定,镇痛强度为羟甲芬太尼 > 3-甲芬太尼 > 芬太尼 > 吗啡。前二者的  $ED_{50}$  是 1.51 和 21.4  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 分别为芬太尼的 1/25.8 和 1/1.8, 吗啡的 1/7880 和 1/556。其作用持续时间为芬太尼的 5.7-6.6 倍, 接近吗啡(热板)。等效剂量对兔呼吸的抑制比芬太尼稍弱。镇痛剂量对兔 EEG, ECG 和 BP 无明显影响。烯丙吗啡对其解毒有效。

**关键词** 芬太尼; 羟甲芬太尼; 3-甲芬太尼; 镇痛剂; 半数致死量

芬太尼 (fentanyl) 在临床应用镇痛作用起效快、强度高和持续时间短<sup>(1,2)</sup>。我们发现芬太尼哌啶环 3-位甲基化以后, 所得衍生物的镇痛强度比母体增加, 作用时间延长<sup>(3)</sup>。羟甲芬太尼 {N-[1-(2-羟苯乙基)-3-甲基-4-哌啶基]-N-苯丙酰胺, OMF} 和 3-甲芬太尼 {N-1-(2-羟苯乙基)-3-甲基-4-哌啶基-N-苯丙酰胺, MF} 是两个代表性化合物。前者不仅在一系列衍生物中, 而且在其四个非对映体中作用最强。因此阐明其药理作用, 不仅对药物的临床应用, 而且对构效关系的研究都有一定意义。本文报

道羟甲芬太尼和 3-甲芬太尼的镇痛作用与毒性研究, 并与芬太尼、吗啡比较。

### 材料与 方法

**药物** OMF 游离碱、MF 盐酸盐和芬太尼盐酸盐均系本所合成, 吗啡盐酸盐系国内产品, 经本所重结晶纯化, 均为白色结晶。

**动物** 成年小鼠、大鼠和家兔, 由中国科学院上海动物饲养中心供应, 体重( $\bar{x} \pm SD$ )分别为  $19.7 \pm 1.2$  g,  $228 \pm 37$  g 和  $2.4 \pm 0.4$  kg。除热板法(镇痛)用雌性小鼠外, 其余试验♀♂动物随机分组。

**镇痛试验** 用小鼠热板法<sup>(4)</sup>, 1.0% HAc 小鼠扭体法<sup>(5)</sup>, 光热辐射大鼠甩尾法<sup>(6)</sup>和兔耳  $K^+$  透入法<sup>(7)</sup>。ED<sub>50</sub> 按 Bliss 法计算<sup>(8)</sup>。痛阈提高达到 100% 为镇痛有效。作用时间系给予 ED<sub>50</sub> 剂量时动物痛阈提高达到或超过 100% 的持续时间。

**脑室给药** 按定位图谱<sup>(9)</sup>, 分别于兔侧脑室和中脑导水管插管<sup>(10)</sup>。药物由侧脑室、导水管和导水管阻塞后再由侧脑室给予, 以观察药物对全脑、导水管以下和导水管以上脑区的作用情况。

**脑电测量** 按定位图谱<sup>(9)</sup>, 将不锈钢电极插入兔相应脑区, 采用日本三荣株式会社产 EG-130 EEG 记录仪和 EA-201 分析仪进行记录和分析。实验测定 iv  $2 \times ED_{50}$  OMF 和 MF 前后脑电分析总量和各波成分的变化, 实验结束, 电极尖端所在脑组织经直流损毁验证电极

位置。

**呼吸测量** 兔仰卧, 局麻下进行气管和股动脉插管, 气管插管接气体流量计测定通气量, 由股动脉插管采血, 经 CY-2 型测氧仪测定血氧分压。实验测定 iv  $2 \times ED_{50}$  OMF 和 MF 前后, 兔的呼吸频率、分钟通气量和血氧分压。

**急性和亚急性毒性试验** 观察兔 iv OMF 2.8 μg/kg 或 MF 10 μg/kg 的急性毒性反应和每天 iv OMF 1.2 μg/kg 或 MF 3.0 μg/kg 连续 50 d 以及每天 iv MF 4.5 μg/kg 连续 7 d 的亚急性毒性反应。定期测定血象、ECG 和肝肾功能, 实验结束时进行病理检查。

### 结 果

**镇痛 ED<sub>50</sub>** 小鼠热板法中, OMF 的镇痛 ED<sub>50</sub> 为 1.51 μg/kg, 相当于芬太尼的 1/25.8, 吗啡的 1/7880。MF 的镇痛 ED<sub>50</sub> 为 21.4 μg/kg, 相当于芬太尼的 1/1.8, 吗啡的 1/556。而且小鼠扭体, 大鼠甩尾和兔  $K^+$  透入法中的相对强度与此相仿(表 1)。若以 ED<sub>50</sub> 的大小来衡量药物的镇痛强度, 则 4 种方法均以 OMF, MF, 芬太尼和吗啡的顺序递减, 没有交错现象。因此羟甲芬太尼和 3-甲芬太尼的镇痛强度比芬太尼或吗啡都高。

**镇痛作用时间** 小鼠 ip OMF 和 MF 后 5 min 内即可达到有效镇痛, 分别持续  $73 \pm 38$  和  $63 \pm 55$  min, 为芬太尼的 6-7 倍, 稍短于吗啡。大鼠 sc OMF 和 MF 后 15-20 min 才达到有效镇痛, 分别持续  $123 \pm 38$  和  $114 \pm 39$  min,

Tab 1. Analgesic potency of fentanyl (F), ohmefentanyl (OMF), mefentanyl (MF) and morphine (M) (ED<sub>50</sub>)

	Hot plate (mice ip)	Writhing body (mice sc)	Tail flick (rats sc)	K <sup>+</sup> permeation (rabbits iv)
OMF(μg/kg)	1.51 (1.16-1.97)	0.52 (0.39-0.69)	0.85 (0.71-1.00)	0.12 (0.09-0.15)
MF(μg/kg)	21.4 (19.4-23.5)	3.72 (2.70-5.16)	3.60 (2.69-4.81)	0.60 (0.43-0.84)
F(μg/kg)	39.0 (26.0-58.6)	39.2 (31.5-48.9)	45.0 (41.3-49.2)	11.8 (9.1-15.4)
M(mg/kg)	11.9 (10.9-12.9)	0.93 (0.51-1.69)	9.4 (7.7-11.4)	0.158 (0.084-0.294)

Tab 2. Analgesic duration of F, OMF, MF and M ( $\bar{x} \pm SD$ , compared with fentanyl \*  $p > 0.05$ , \*\*  $p < 0.05$ , \*\*\*  $p < 0.01$ )

Animals	N	Drugs	Route	Dose ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	Onset (min)	Duration (min)
Mice	15	F	ip	110	$2.3 \pm 1.2$	$11 \pm 14$
	18	OMF		2.8	$5.4 \pm 2.9^*$	$73 \pm 38^{***}$
	19	MF		26.4	$3.2 \pm 2.3^*$	$63 \pm 55^{***}$
	20	M		14700	$4.1 \pm 2.2^*$	$110 \pm 51^{***}$
Rats	6	F	sc	52.7	$7 \pm 7$	$84 \pm 43$
	6	OMF		1.06	$18 \pm 6^{**}$	$123 \pm 38^*$
	5	MF		5.4	$24 \pm 20^*$	$114 \pm 39^*$
	6	M		14500	$15 \pm 0^{**}$	$150 \pm 49^{**}$
Rabbits	5	F	iv	20.0	$1.8 \pm 1.8$	$25 \pm 20$
	5	OMF		0.2	$1.8 \pm 1.8^*$	$54 \pm 9^{**}$
	5	MF		1.0	$1.0 \pm 0^*$	$65 \pm 23^{**}$

为芬太尼的 1.5、吗啡的 0.8 倍左右。兔 iv OMF 和 MF 后 2 min 内即迅速达到有效镇痛，分别持续  $54 \pm 9$  和  $65-23$  min，为芬太尼的 2.2 和 2.6 倍。由此可见 OMF 和 MF 对上述动物的镇痛作用持续时间比芬太尼长，但稍短于吗啡。(表 2)

**中枢镇痛部位的初探** 兔导水管注射 OMF  $0.02 \mu\text{g}/\text{kg}$  所产生的镇痛强度与侧脑室注射  $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}$  所产生的镇痛强度相当，均能使兔痛阈较给药前提高 250% 左右，其剂量比为 1:5。而当导水管阻塞后由侧脑室注射  $0.2 \mu\text{g}/\text{kg}$ ，虽然药物剂量较导水管畅通时提高 1 倍，但镇痛强度并未达到有效程度(表 3)。因此，估计 OMF 的中枢镇痛部位可能在导水管及其附近脑区，这与文献<sup>(10,11)</sup> 报道吗啡类镇痛剂的作用部位基本一致。

Tab 3. Analgesic action of ohmefentanyl by intraaqueductus cerebri (iac) and intraventriculus lateralis (ivl) injections in rabbits ( $n=5$ ,  $\bar{x} \pm SD$ )

Route	Dose ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	Pain threshold elevation (%)
iac	0.005	$69 \pm 22$
	0.02	$240 \pm 108$
ivl (before ac block)	0.05	$44 \pm 30$
	0.10	$276 \pm 111$
ivl (after ac block)	0.20	$90 \pm 29$

**对兔呼吸作用的影响** OMF, MF 与芬太

尼均可降低兔的呼吸频率，分钟通气量和动脉血氧分压，OMF 对通气量的抑制非常明显地小于芬太尼( $p < 0.01$ )，MF 对通气量和氧分压的抑制也小于芬太尼( $p < 0.05$ )。因此，在等效剂量下，它们对兔呼吸的抑制作用似比芬太尼轻(表 4)。

**对兔 ECG 和 BP 的影响** 分别 iv  $2 \times ED_{50}$  的 OMF, MF 和芬太尼，对兔心率的抑制作用较轻，最大不超过 26%，彼此差异不显著(表 4)，同时在 ECG 上也未出现异常波形。兔颈动脉压在给药前后始终处于 110-130 mmHg 的水平，未见明显变化。只有当 OMF 和 MF 的剂量分别增至 5 和  $25 \mu\text{g}/\text{kg}$  时，约半数兔出现 P 波缺失，T 波倒置以及 ST 段压低等变化。

**对兔 EEG 的影响** 经皮层下不同脑区

Tab 4. Inhibitory rate (%) of iv fentanyl (F), mefentanyl (MF), ohmefentanyl (OMF) on respiration and cardiac rate of rabbits ( $n=5$ ,  $\bar{x} \pm SD$ , Compared with fentanyl \*  $p > 0.05$ , \*\*  $p < 0.05$ , \*\*\*  $p < 0.01$ )

	Dose ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	Respi- ratory rate	Venti- lation /min	pO <sub>2</sub> in blood	Heart rate
F	20.0	$56 \pm 10$	$55 \pm 11$	$35 \pm 11$	$23 \pm 12$
MF	1.0	$67 \pm 7^*$	$35 \pm 6^{**}$	$16.2 \pm 2.8^{**}$	$26 \pm 12^*$
OMF	0.2	$40 \pm 26^*$	$30 \pm 6^{***}$	$23 \pm 8^*$	$15 \pm 16^*$

EEG 的记录,发现 OMF, MF 和 F 等药物对兔丘脑内侧核(NMT)和中脑网状结构(FR)的影响较大,故着重分析了这两个脑区的 EEG 变化。结果表明,OMF 和 MF 主要是降低这两个脑区的 EEG 分析总量,增加  $\delta$  节律分量,降低  $\beta_2$  节律分量。而对  $\theta$ ,  $\alpha$  和  $\beta_1$  节律分量没有明显影响。这与 icv 芬太尼<sup>(12)</sup>的情况相似,对兔脑电活动具有轻度抑制作用。

**急性和亚急性毒性试验** 随着药物剂量的增加,小鼠和兔依次出现活动增加、运动失调、呼吸抑制、惊厥和角弓反张等症状,直至死亡。OMF 和 MF 对小鼠的 LD<sub>50</sub> 分别为 8.4 和 24.8 mg/kg,治疗指数为 5562 和 1159。对兔的 LD<sub>50</sub> 分别为 7.3 和 17.6  $\mu$ g/kg,治疗指数为 61 和 29(表 5)。

急性毒性试验中,除出现外周白细胞总数减少,中性粒细胞相对增加、淋巴细胞减少,和乳酸脱氢酶(LDH<sub>5</sub>)活力增加外,SGPT,血红蛋白(Hb)和脲氮等指标未见明显变化(表 6)。

亚急性毒性试验中,与给药前相比,上述各项指标均未出现明显变化。

实验结束急性和亚急性毒性试验兔均经病理解剖和切片检查,除连续 50 d 给药组 19 只兔中有 1-3 只分别出现肝细胞轻度炎症或水样变性及 MF 组 7 只兔中 3 只出现肝脏轻度瘀血外,1 次或多次给予 OMF 和 MF 对脑、心、肺、脾、肠、胃、睾丸和肾上腺等脏器,均未

Tab 5. LD<sub>50</sub> and therapeutic indices(LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>) of meprobamate (MF) and ohmefentanyl (OMF) in mice and rabbits

Animals	Route	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	LD <sub>50</sub> /ED <sub>50</sub>
MF	60 mice	24.8 (12.4-48.3)	1159
	25 rabbits	0.0176 (0.0146-0.0212)	29.3
OMF	30 mice	8.4 (6.8-10.4)	5562
	15 rabbits	0.0073 (0.0059-0.0091)	61

Tab 6. Acute toxicity of ohmefentanyl (OMF) and meprobamate (MF) by iv in rabbits (n=6, compared with those before iv \* p>0.05, \*\* p<0.05, \*\*\*p<0.01)

Drugs	Before iv	2 h	24 h	
WBC ( $\times 10^{-3}/\text{mm}^3$ )	OMF	10.3 $\pm$ 1.9	5.8 $\pm$ 2.8***	8.9 $\pm$ 2.6*
	MF	10.3 $\pm$ 2.2	7.1 $\pm$ 2.5***	8.8 $\pm$ 1.7*
Neutrophils (%)	OMF	25 $\pm$ 3	69 $\pm$ 15***	43 $\pm$ 7***
	MF	29 $\pm$ 12	48 $\pm$ 15*	29 $\pm$ 6*
Lymphocytes (%)	OMF	75 $\pm$ 3	31 $\pm$ 15***	57 $\pm$ 6***
	MF	69 $\pm$ 14	50 $\pm$ 16*	69 $\pm$ 7*
Hb (g/l)	OMF	104 $\pm$ 4	100 $\pm$ 12*	94 $\pm$ 12*
	MF	82 $\pm$ 7	78 $\pm$ 7*	74 $\pm$ 6*
SGPT (U)	OMF	41 $\pm$ 8	64 $\pm$ 11*	53 $\pm$ 15*
	MF	35 $\pm$ 5	62 $\pm$ 38*	60 $\pm$ 31*
LDH <sub>5</sub> (%)	OMF	1.2 $\pm$ 1.7	14 $\pm$ 13**	4 $\pm$ 3*
	Urea nitrogen (mmol/l)	OMF	6.9 $\pm$ 1.4	7.1 $\pm$ 1.4*

Tab 7. Antidotal activity of nalorphine (N) in rabbits (iv)

Drugs	Dose ( $\mu$ g/kg)	Rabbits dosed	Rabbits died
OMF	10	4	4
OMF + N	10 + 800	3	0
MF	40	4	4
MF + N	40 + 500	10	1
	50 + 800	10	0

引起病理形态学变化。而且肝肾的变化程度轻,无明显临床意义,因此 OMF, MF 对兔的毒性较小,无蓄积中毒。

**烯丙吗啡对 OMF 和 MF 的毒性拮抗** 兔 iv OMF 10  $\mu$ g/kg 或 MF 40 或 50  $\mu$ g/kg 后 1-2 min 内均迅速出现呼吸抑制、共济失调和惊厥等严重毒性反应,并于 5-10 min 内死亡。若在兔出现严重毒性反应时,iv 烯丙吗啡 0.8 或 0.5 mg/kg,23 只兔除 1 只死亡外,其余均于 iv 后 3-5 min 内迅速恢复正常(表 7)。烯丙吗啡有明显的拮抗作用。

## 讨 论

在镇痛 ED<sub>50</sub> 测定中,各个药物经过 4 种

测痛方法试验表明, 它们在不同方法中表现出的镇痛强度顺序完全一致, 没有交错现象, 即  $OMF > MF > 芬太尼 > 吗啡$ 。这一方面说明药物的镇痛作用是稳定的, 同时也说明实验方法是可靠的。

中枢镇痛部位的探讨, 我们只是采用阻塞中脑导水管将脑室分为上下两部分, 以观察药物对全脑室、导水管以上和以下脑室系统的作用。虽然看来  $OMF$  对导水管及其以下脑室部位的作用较强, 但范围比较广泛。

临床发现芬太尼具有抑制呼吸的副作用, 所以我们将  $OMF$  和  $MF$  与芬太尼作了比较, 发现它们在等效剂量作用下, 对兔呼吸的抑制比芬太尼轻, 而镇痛作用比芬太尼强, 有效时间比芬太尼长。

给予镇痛剂量的  $OMF$  或  $MF$ , 对兔 EEG、ECG 和 BP 均无明显影响。而且 1 次 iv 20-25 倍  $ED_{50}$  或连续 50 d 每天 iv 6-10 倍  $ED_{50}$  的剂量, 除引起家兔外周白细胞和乳酸脱氢酶一过性变化外, 均未出现其他明显毒性症状。另外我们发现,  $OMF$  和  $MF$  对猴的最小致死量 (MLD) 分别为 2.5 和 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 约为兔  $LD_{50}$  的一半, 彼此比较接近。因此, 看来它们对灵长类也有一定的安全性。

初步实验看来  $OMF$  和  $MF$  对小鼠的耐受

性与成瘾性并不比吗啡强, 对灵长类成瘾性的研究即将进行。

**致谢** 上海市劳动卫生职业病研究所王春荣、顾建秀、叶秀玲和王爱芬参加毒性试验

## 参 考 文 献

- 1 Gardocki JF, Yelnosky J. *Toxicol Appl Pharmacol* 1964; 6: 48
- 2 Grell FI, Koons RA, Denson JS. *Anesth Analg* 1970; 49: 523
- 3 朱友成、方苏南、葛邦轮等. 药学学报 1981; 16: 97
- 4 赵一、竺心影. 药学学报 1956; 4: 97
- 5 Siegmund E, Cadmus R, Lu G. *Proc Soc Exp Biol Med* 1957; 95: 729
- 6 任民峰、韩济生. 生理学报 1980; 30: 204
- 7 何蓬芳、何晓平、施振忠. 同上 1979; 31: 47
- 8 Bliss CI. *Quart J Pharm Pharmacol* 1938; 11: 192
- 9 Monnier M, Gangloff H. Atlas for stereotaxic brain research on the conscious rabbit. In: Monnier M, Gangloff H, Huber M, Krupp P, eds. *Rabbit brain research*; vol 1. Amsterdam: Elsevier, 1961: 44-56
- 10 Herz A, Albus K, Metrs J, Schubert P, Teschemacher HJ. *Neuropharmacology* 1970; 9: 539
- 11 邹冈、张昌绍. 中国科学 1964; 13: 1099
- 12 Freye E, Arhdt JO. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1979; 307: 123

*Acta Pharmacologica Sinica* 1984 Sep; 5 (3): 153-158

## ANALGESIC ACTIVITY AND TOXICITY OF POTENT ANALGESICS OHMEFENTANYL AND MEFENTANYL

HUANG Zhong-ming, ZHOU Jie, CHEN Xin-jian, ZHENG Wei-jun, ZHANG Hong-ping, CHI Zhi-qiang

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

LI Zheng-guan, CHEN Wen-le

(Shanghai Institute of Industrial Hygiene and Occupational Diseases, Shanghai 200003)

**ABSTRACT** The analgesic potency and the duration of ohmefentanyl { $N$ -[1-(2-hydroxy-2-phenylethyl)-3-methyl-4-piperidyl]- $N$ -phe-

nylpropanamide,  $OMF$ }, mefentanyl { $N$ -[1-(2-phenylethyl)-3-methyl-4-piperidyl]- $N$ -phenylpropanamide,  $MF$ }, fentanyl ( $F$ ) and mor-

phine (M) were determined by 4 methods (mice, ip, hot plate; mice, sc, writhing body; rats, sc, tail flick; and rabbits, iv,  $K^+$  permeation). The analgesic potency:  $OMF > MF > F > M$ . In mice hot plate test, ip analgesic  $ED_{50}$  of OMF was  $1.51 \mu\text{g}/\text{kg}$ , its analgesic activity was 25.8 times as potent as that of F or 7880 times as potent as that of M, and its duration of analgesic action was 6.6 times longer than that of F or similar to that of M.

After iv analgesic  $2 \times ED_{50}$  in rabbits, the respiratory depression by OMF and MF was

less than that by F. No significant changes in EEG, ECG and BP were found. The therapeutic indices ( $LD_{50}/ED_{50}$ ) of OMF and MF were 5562 and 1159 in mice, and 61.0 and 29.3 in rabbits, respectively.

The toxic responses of OMF and MF on rabbits were effectively antagonized by nalorphine.

**KEY WORDS** fentanyl; ohmefentanyl; me<sup>-</sup>fentanyl; analgesics; lethal dose 50