

l-千金藤立定对大鼠旋转行为的作用

施卫星 陈 熾 金国章 (中国科学院上海药物研究所, 上海 200031)

提要 利用大白鼠旋转模型观察到: 1) SPD 使化学损毁和电损毁大鼠向健侧旋转; 2) 在化学损毁模型上, SPD 增强去水吗啡引起向健侧的旋转, 而翻转苯丙胺引起向损侧的旋转; 3) 在电损毁模型上, SPD 翻转去水吗啡和苯丙胺引起的向损侧旋转。这些结果表明 SPD 有 DA 受体阻滞作用, 较 THP 和 THB 强, 是有希望的新化学类型 DA 受体阻滞剂。

关键词 l-千金藤立定; 旋转行为; 多巴胺受体; 氟哌啶醇; 去水吗啡; 苯丙胺

l-千金藤立定 (l-stepholidine, SPD) 结构类似左旋四氢巴马汀 (l-THP) 和四氢小檗碱 (THB) (图 1)。后两者具有 DA 突触受体阻滞

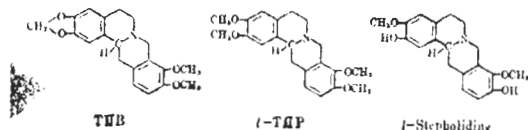


Fig 1. Chemical structures of l-tetrahydropalmatine (l-THP), tetrahydroberberine (THB) and l-stepholidine (SPD)

作用⁽¹⁻³⁾。本文作者在进行 6-羟基多巴胺 (6-OHDA) 旋转模型实验时, 发现 SPD 能引起大鼠旋转, 并增强去水吗啡引起的旋转行为⁽³⁾, 似乎具有 DA 受体激动剂的特征。本文运用化学损毁和电损毁两种旋转模型研究 SPD 的作用性质。

材 料

SPD 从河谷地不容 (*Stephania intermedia* Lo) 中分离获得, mp 163°C (甲醇), $[\alpha]_D^{25} - 440^\circ$ (C, 0.002, 吡啶)⁽⁴⁾; 6-OHDA 系美国 Aldrich 化学公司出品, 临用前配成 0.2% 溶液 (内含 0.02% 抗坏血酸); 氟哌啶醇 (haloperidol, HAL) 系上海十三制药厂出品; 盐酸去水吗啡 (apomorphine, APO) 系沈阳制药厂出品; 苯丙胺硫酸盐 (amphetamine, AMP) 系英国 Light

公司出品; 荧光测定用盐酸多巴胺 (DA) 系英国 BDH 出品; 葡聚糖凝胶 (Sephadex-G 10) 为瑞典 Pharmacia 公司出品。

方法与结果

模型制备⁽³⁾ 用♂大白鼠, 体重 $172 \pm SD$

20 g, 戊巴比妥钠 (50 mg/kg, ip) 麻醉, 于立体定位仪上调节前囟水平高于后囟 0.5 mm。以后囟为实验坐标的零点, 则黑质的定位为 L 2.0-2.1 mm, A 3.2-3.4 mm, H -7.6 至 -7.8 mm。

化学损毁时, 将新鲜配制的 6-OHDA 液 4 μ l (内含 6-OHDA 8 μ g, 抗坏血酸 0.8 μ g) 注射 (1 μ l/min) 至一侧黑质, 以选择性损毁该处 DA 能神经元。

电损毁时, 用直径 0.45 或 0.38 mm 和尖端裸露 0.5 mm 的不锈钢电极, 插至黑质, 以电极为阳极, 通直流电流 0.5-0.6 mA 共 10 min, 局部损毁该部组织。手术后一月, 进行药物试验。

试验结束后, 随机各取 4 只大鼠, 用荧光法⁽²⁾比较损侧和健侧尾核中的 DA 含量, 结果表明 6-OHDA 和电损毁黑质后, 损侧尾核中 DA 含量较健侧 ($14 \pm 3 \mu$ g/g) 分别下降 94% ($p < 0.01$) 和 86% ($p < 0.01$)。说明损侧黑质纹状体 DA 能神经通径被破坏。

另取大鼠 5 只, 进行脑组织切片检查, 见到损侧黑质有胶质细胞增生等损伤后修复现象, 亦证明本实验黑质定位准确。

药物试验 实验在隔音室内进行。先将大鼠放在凹底铝锅 (ϕ 35 cm) 内适应 10 min, ip 测试药后, 轻放原处, 观察其旋转行为⁽³⁾。观察指标主要是旋转次数和旋转方向。

每鼠可重复使用 4-6 次, 每次间隔 3-4 d,

Tab 1. Rotation induced by *l*-stepholidine (SPD), apomorphine (APO), amphetamine (AMP) or haloperidol (HAL). Turning towards non-lesioned (+) or lesioned (-) side.

Drug	mg/kg	6-OHDA lesioned rats			Electrolytic lesioned rats			
		Rats	Turns ($\bar{x} \pm SD$)	Direction	mg/kg	Rats	Turns ($\bar{x} \pm SD$)	Direction
SPD	5.0	4	240 \pm 107	+	5.0	7	145 \pm 161	+
APO	0.2	5	341 \pm 42	+	1.0	5	131 \pm 68	-
AMP	2.0	6	146 \pm 101	-	4.0	5	243 \pm 120	-
HAL	1.0	5	9 \pm 4	+	1.0	5	37 \pm 37	+

用自身比较的 *t* 测验来检验显著性。

SPD 诱发大鼠旋转行为的作用 经化学损毁和电损毁的大鼠, 分别 ip SPD, APO, AMP, HAL, 比较它们所诱发的旋转活动(表 1)。试验观察到 SPD 使化学损毁的大鼠向健侧旋转, 与 APO 的作用方向相同; 但在电损毁模型上 SPD 使其向健侧旋转, APO 向损侧旋转, 表明两药的作用截然相反。所以, SPD 的作用性质不可能属于 APO 类型的 DA 受体激动剂。在化学和电损毁两模型上, AMP 均使其向损侧旋转, 而 SPD 均向健侧旋转, 两药毫无共同之处, 由此排除 SPD 通过释放末梢的 DA, 引起间接兴奋 DA 受体的可能性。SPD 的作用性质与 HAL 较类似, 使两种模型的大鼠向健侧旋转, 这提示 SPD 是属于 DA 受体阻滞剂的作用性质。其旋转的强度比 HAL 为明显。

SPD 对 APO 和 AMP 引起的旋转行为的影响 大鼠分组见表 2。每组均接受两次试验,

即对照试验和给药试验, 为减少由于给药时间的不同所引起的实验差异, 每组的部分大鼠先进行对照试验, 而另一部分则先进行给药试验。由图 2 可见 SPD 与 HAL 类似, 可以逆转 AMP 在两种模型的大鼠上所引起的向损侧的旋转活动, 但 SPD 的作用时程较短, 约 ip 后 0.5 h 作用开始消失, AMP 的作用又重新出现, 故在图 2 的 C 和 G 出现 AMP + SPD 有两个组分, 前一组分表示翻转 AMP 的作用, 后一组分表示 SPD 的作用消失, AMP 又重现。SPD 和 HAL 对 APO 作用的影响, 因模型而异, 在电损毁模型上, *l*-SPD 与 HAL 一样, 均可逆转 APO 的作用, 但在化学损毁模型上 *l*-SPD 与 HAL 的作用相反, 前者增强 APO 引起的旋转活动, 而后者则减弱之, 说明 SPD 与 HAL 在作用性质方面有不同之处。

总之, SPD 作用性质与 HAL 相似者多, 相异者少, 故 SPD 极可能是 DA 受体阻滞剂。

Tab 2. Experimental design for effects of *l*-stepholidine (SPD) on apomorphine (APO)- and amphetamine (AMP)-induced rotations (mg/kg in parenthesis). Rotational behavior was counted 0.5 h after AMP or HAL.

	Group	Rats	Control	Treatment
6-OHDA	A	5	APO (0.2)	SPD (5.0) + APO (0.2)
	B	5	APO (0.2)	HAL (1.0) 0.5 h later + APO (0.2)
	C	6	AMP (2.0)	AMP (2.0) 0.5 h later + SPD (5.0)
	D	6	AMP (2.0)	HAL (1.0) + AMP (2.0)
Electrolytic	E	5	APO (1.0)	SPD (5.0) + APO (1.0)
	F	5	APO (1.0)	HAL (1.0) 0.5 h later + APO (1.0)
	G	5	AMP (4.0)	AMP (4.0) 0.5 h later + SPD (5.0)
	H	5	AMP (4.0)	HAL (1.0) + AMP (4.0)

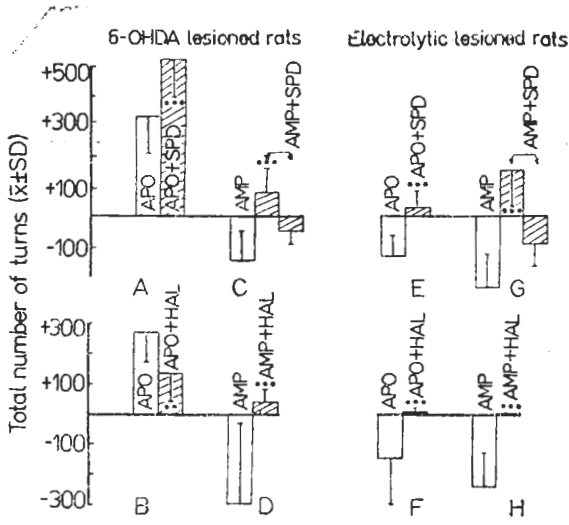


Fig 2. Effects of SPD or HAL on APO- or AMP-induced rotations Turning towards the non-lesioned (+) or lesioned (-) side. The alphabets in the parenthesis indicate the groups in Tab 2. *p>0.05, **p<0.05, ***p<0.01

讨 论

本文采用化学和电凝两种损毁的大鼠旋转模型为试验。由于6-OHDA的化学损毁能选择性退变单侧黑质-纹状体DA通路，导致突触后DA受体超敏表现⁽⁵⁾，APO使这种大鼠向健侧旋转；而AMP释放健侧末梢的DA，从而使其向损侧旋转，DA受体阻滞剂能阻滞上述两种旋转。电凝方法不专一，不仅损毁黑质的DA神经原，亦损毁GABA能和P物质神经末梢，以及其它神经组织，这种模型对APO或AMP的作用是均向损侧旋转⁽⁶⁾。凡是DA受体阻滞剂均能拮抗APO和AMP的作用，不仅如此，DA受体阻滞剂也能促使两种模型大鼠向健侧旋转⁽⁷⁾。本文应用这些作用特征，确定SPD具有DA受体阻滞剂的作用(表3)。

首先从药物对这两种模型试验直接作用而言，排除了SPD有类似AMP样的间接兴奋DA受体作用的可能性；从电凝模型上，排除了SPD有类似APO样直接作用于DA受体激

Tab 3. Rotational behavior produced by DA agonist (APO), releaser (AMP) and antagonist (HAL). Turning towards non-lesioned (+) or lesioned (-) side.

	6-OHDA	Electrolytic
APO	+	-
AMP	-	-
HAL	+	+

动剂的可能性；从SPD对两种模型所引起的旋转作用，与HAL的作用非常相似，都使大鼠向健侧旋转(表1)，这提示SPD可能以DA阻滞剂的作用方式使大鼠向健侧旋转。

在正常情况下，纹状体内除DA以外，尚有ACh、5-HT、GABA等，都与旋转行为有关⁽⁸⁾。在它们的交互影响下，共同维持着两侧纹体系统功能的平衡状态(图3A)，单侧损毁动物黑质后，虽损侧纹体内DA功能大大减弱，但在无药物影响下，并不表现出明显的不对称行为，这可能由于纹状体内某些其它递质系统发生了某些相应的调整。从而弥补了损侧DA功能的不足，或者相应地减弱健侧DA功能，或两者皆有之，使双侧仍处于平衡状态(图3B)。若给予DA阻滞剂如HAL、SPD、这种

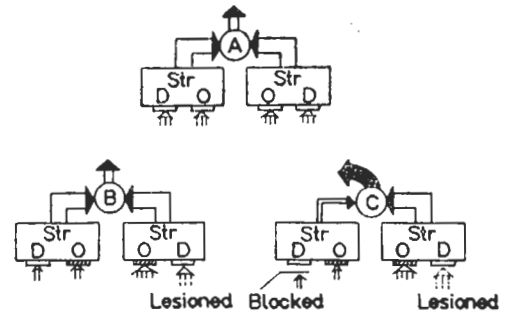


Fig 3. Possible mechanisms of rotation produced by HAL or SPD in rats. A) normal; B) unilateral lesion of substantia nigra without DA-ergic drug; C) rotation produced by HAL or SPD by blocking DA function in non-lesioned side striatum (Str). D = DA system; O = other transmitter systems,

相对平衡状态被打破, 由于损侧的 DA 功能极低, DA 阻滞剂的作用表现并不明显, 而健侧的 DA 功能则因之大大减弱。随之, 原来被掩盖着的其它递质系统的代偿性变化便显示出来, 动物产生向健侧旋转(图 3 C)。

在 APO 和 AMP 诱发的旋转作用情况下, 发现在两种模型上 SPD 的作用与 HAL 相似, 都可以逆转 AMP 引起的旋转行为; 在电损毁模型上, SPD 和 HAL 都逆转 APO 引起的向损侧的旋转行为, 进一步说明 SPD 对 DA 突触后受体有直接作用, 支持 SPD 具有 DA 阻滞作用的论点; 可是在化学损毁模型上, SPD 却明显地增强 APO 引起的向健侧的旋转行为, 与 HAL 作用完全相反(图 2)。这提示 SPD 的作用性质有不同于 HAL 之处, 可能具有激动剂和阻滞剂的混合作用。也可设想 SPD: 1) 对各 DA 亚型受体的亲和力上, 不同于 HAL, 损侧纹状体内的超敏受体对 SPD 并不敏感, 而对健侧的 DA 受体作用较强; 2) 或对参与旋转活动的其它递质系统有不同的作用。

总之, 本文证实了 SPD 确具有 DA 阻滞作用的特征。但与 HAL 尚有不同之处。由于 SPD 与其同类物是未见文献报道的新化学类型的 DA 阻滞剂, 并且 SPD 的作用比 THP, THB 强 5 倍以上⁽³⁾, 故应深入研究。

参 考 文 献

- 1 汪晓立、金国章、俞蕾平、李建华, 中国药理学报 1982; 3: 73
- 2 金国章、许建、张福田、俞蕾平、李建华、汪晓立, 同上 1983; 4: 4
- 3 金国章、汪晓立、施卫星, 中国科学 待发表
- 4 陈 熾、陈雅研、宋国强、王怀女, 中草药 待发表 1985
- 5 Ungerstedt U. *Acta Physiol Scand* 1971; (suppl 367): 69
- 6 Watanabe H, Watanabe K. *Jpn J Pharmacol* 1979; 29: 93
- 7 Iwamoto ET, Loh HH, Way EL. *Eur J Pharmacol* 1976; 37: 339
- 8 Kelly PH. Rotational behavior. In: Iversen LL, Iversen SD, Snyder SH, eds. *Handbook of psychopharmacology*; vol 8. NY: Plenum Press, 1977: 313

Acta Pharmacologica Sinica 1984 Dec; 5 (4): 222-225

EFFECT OF *l*-STEPHOLIDINE ON ROTATIONAL BEHAVIOR IN RATS

SHI Wei-xin, CHEN Yan, JIN Guo-zhang

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

ABSTRACT *l*-Stepholidine (SPD) is an analog of *l*-tetrahydropalmatine (THP) and tetrahydroberberine (THB). The effect of SPD on central dopaminergic system was studied in rats with unilateral nigral lesion induced by microinjection of 6-OHDA or electrocoagulation.

Results: 1) SPD produced contralateral circlings in both lesioned models of rats; 2) In chemical lesioned rats, SPD potentiated apomorphine-induced contralateral rotation, but reversed amphetamine-induced ipsilateral rotation;

3) In electrolytic lesioned rats, both apomorphine- and amphetamine-induced ipsilateral rotation were reversed by SPD.

The evidences indicate that SPD is an antagonist of DA receptor with some agonistic effects, and in particular, it is a new chemical type of dopaminergic active agent.

KEY WORDS *l*-stepholidine, rotational behavior; DA receptors; haloperidol; apomorphine; amphetamine