

# 五个 3-氮杂二环[3,3,1]壬烷类衍生物对离体豚鼠回肠肌间神经丛纵肌标本的作用

汪大渊\* 池志强 (中国科学院上海药物研究所, 上海 200031)

**提要** 五个 3-氮杂二环[3,3,1]壬烷类衍生物均能抑制电刺激引起豚鼠回肠肌间神经丛纵肌标本(GPIML)的收缩. 纳洛酮能完全逆转它们的抑制作用. 这些化合物抑制电刺激引起 GPIML 收缩的强度与其在三种镇痛实验法上的镇痛活性及与小鼠脑内阿片受体的结合亲和力相关. 结果进一步支持受试物的镇痛作用主要与  $\mu$  受体有关.

**关键词** 镇痛药; 内啡肽受体; 豚鼠回肠; 氮杂化合物; 吗啡

前文报道五个 3-氮杂二环[3,3,1]壬烷类衍生物(简称 P 类化合物)的镇痛活性主要取决于与小鼠脑内阿片受体的结合亲和力, 而与油/水分配系数无关<sup>(1)</sup>. 由于在受体结合试验中, 采用的是  $\mu$  受体的特异性氘标记配基, 因此结果可以表明这些化合物的镇痛作用主要与  $\mu$  受体有关. 为了进一步确定五个 P 类化合物的

镇痛活性与  $\mu$  受体的关系, 我们观察了它们在 GPIML 上的作用特性, 并测定了它们对 GPIML 收缩的抑制强度与镇痛活性以及与小鼠脑内阿片受体结合亲和力的相关性.

## 材 料 和 方 法

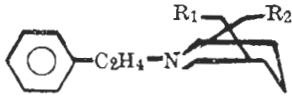
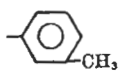
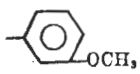
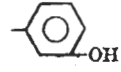

**试剂和仪器** 五个 P 类化合物由本所合成. 吗啡盐酸盐由本所精制. 纳洛酮盐酸盐系上海第一医学院药理学系提供. Krebs 液的配制参照文献<sup>(2)</sup>. 豚鼠回肠浴槽容量约 10 ml. 刺激器的电刺激参数为: 波宽 0.6 ms, 输出电压: 空载 140 V, 负载 40 V; 频率 6 次/min. 高灵敏换能器的制作参照文献方法<sup>(3)</sup>.

**GPIML 的制备** 体重  $285 \pm SD 49$  g 的  $\sigma$  豚鼠. 按文献<sup>(2)</sup>制备 GPIML. 置 GPIML 于玻璃电极上, 下铂金丝环之间.  $37^\circ\text{C}$  浴槽中平衡 1 h (换液 3 次, 10 ml/次) 并充以  $95\% \text{O}_2 + 5\% \text{CO}_2$ . 加药量为 0.1-0.3 ml. 待观察到药

1984年5月21日收稿 1984年9月25日修回

\* 现在上海医药工业研究院

Tab 1. Chemical structures and agonist activities on the guinea pig ileum myenteric plexus-longitudinal muscle for 5 derivatives of 3-azabicyclo[3,3,1]nonanes

		Concn suppressing 50% of muscle contraction (IC <sub>50</sub> )	Number of IC <sub>50</sub> assays	Relative agonist potency
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	$\bar{x} \pm SD$		
Morphine		0.35 ± 0.27 μM	15	1
P 7520	CH <sub>3</sub> O- -OCH <sub>3</sub>	3.7 ± 2.4 μM	4	0.09
P 7534	CH <sub>3</sub> O- 	95 ± 84 nM	4	3.66
P 7522	CH <sub>3</sub> O- 	28 ± 26 nM	3	12.2
P 7542	OH- 	18 ± 8 nM	5	19.8
P 7521	CH <sub>3</sub> O- 	85 ± 82 pM	8	4134

物的最大抑制反应时, 停止刺激, 立即用 Krebs 液冲洗标本。先冲洗 2 次, 隔 10-15 min 再冲洗 2 次。标本休息 30-45 min 后再实验。如标本休息后收缩幅度不能恢复至给药前的收缩幅度, 就不再用此标本实验。

每个药物试 3-4 个浓度。实验结果至少重复 3 次。药物抑制的%为: [(给药前收缩幅度-给药后收缩幅度)/给药前收缩幅度] × 100%。药物的 IC<sub>50</sub> 值按 Finney 法测算。

## 结 果

**对 GPIML 的作用** 五个 P 类化合物均能抑制电刺激引起 GPIML 的收缩。它们的化学结构和抑制 GPIML 收缩的 IC<sub>50</sub> 值见表 1。P 7521 的抑制强度最强, 是吗啡的 4134 倍, P 7520 最弱, 只是吗啡的 0.09 倍。吗啡和 P 7542 的最大抑制作用一般在给药后的 1.5-2 min 内达到; P 7520 和 P 7522 约在 3 min 内达到而 P 7521 和 P 7534 则分别在给药后的 4 和 5 min 内达到。

纳洛酮 0.1-0.3 μM 能完全对抗吗啡和五

个 P 类化合物的抑制作用。纳洛酮 0.1-0.5 μM 翻转吗啡, P 7542 和 P 7534 抑制作用的速度相当快, 给予纳洛酮后的 1-2 min 内就能完全翻转它们的抑制作用。然而, 纳洛酮 1-3 μM 翻转 P 7520, P 7522 和 P 7521 抑制作用的速度较慢, 尤其是翻转 P 7521 的抑制作用更慢, 平均在给纳洛酮 5 min 后才能完全翻转 P 7521 的抑制作用。

**抑制强度与镇痛活性及与小鼠脑内阿片受体结合亲和力的关系** 结合前文镇痛和与受体结合亲和力的结果表明<sup>(1)</sup>, 受试物在小鼠热板法、扭体法和大鼠甩尾法上的镇痛活性与其抑制 GPIML 收缩的强度间存在着良好的相关性, 相关系数分别为 0.96, 0.83 和 0.98。另一方面, 这些化合物抑制 GPIML 收缩的强度与其抑制 [<sup>3</sup>H]双氢吗啡、[<sup>3</sup>H]羟甲芬太尼和 [<sup>3</sup>H]纳洛酮与受体特异结合的能力间也存在着良好的相关性, 相关系数分别为 0.93, 0.94 和 0.90。

## 讨 论

五个 P 类化合物均能抑制电刺激引起

GPIML 的收缩, 而相对特异的  $\mu$  受体拮抗剂纳洛酮则能完全逆转它们的抑制作用。除 P 7520 外, 其它化合物的抑制强度均较吗啡强。它们的浓度-反应曲线与吗啡的相平行。这些结果进一步证实五个 P 类化合物的镇痛作用主要与  $\mu$  受体有关。P 7521 抑制电刺激引起 GPIML 收缩的强度是吗啡的 4134 倍, 这与它抑制  $\mu$  受体特异性配基 [ $^3\text{H}$ ] 双氢吗啡、 [ $^3\text{H}$ ] 纳洛酮和 [ $^3\text{H}$ ] 羟甲芬太尼<sup>(4)</sup> 与小鼠脑内阿片受体结合能力极强的结果相一致。

实验中我们还观察到一条 GPIML 只能一次性接触 P 7521 或 P 7522 或 P 7534 或 P 7520 某一浓度的现象, 这可能与标本极易对它们产生快速耐受有关。对此我们采取在一个豚鼠的

三条标本上或不同豚鼠的标本上测定它们的  $\text{IC}_{50}$  值, 且实验结果重复 3 次以上。

五个 P 类化合物在 GPIML 上的抑制强度与其镇痛活性以及与小鼠脑内阿片受体结合亲和力相关的结果也支持这些化合物的镇痛作用主要与  $\mu$  受体有关。

### 参 考 文 献

- 1 汪大渊、池志强. 中国药理学报 1984; 5: 158
- 2 吴时祥、邹 冈. 吗啡样物质的离体生物检定. 见: 徐叔云、卞如濂、陈 修, 主编. 药理实验方法学. 第 1 版. 北京: 人民卫生出版社, 1982: 299-301
- 3 李兆发、陈永明、戴连清、吴时祥、王世兴. 生理科学进展 1979; 10: 368
- 4 徐 珩、陈 洁、池志强. 中国科学 1984; (8): 733

*Acta Pharmacologica Sinica* 1985 Dec; 6 (4) : 236-238

## EFFECTS OF 5 DERIVATIVES OF 3-AZABICYCLO [3,3,1]NONANES ON ISOLATED GUINEA PIG ILEUM MYENTERIC PLEXUS-LONGITUDINAL MUSCLE

WANG Da-yuan, CHI Zhi-qiang

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

**ABSTRACT** Five derivatives of 3-azabicyclo [3,3,1] nonanes all inhibited the contraction of guinea pig ileum myenteric plexus-longitudinal muscle (GPIML) induced by electrical stimulation. Except P 7520, the inhibitions of all compounds were more potent than that of morphine. The relatively specific  $\mu$  receptor antagonist naloxone completely reversed their inhibitory effects. The concentration-response curves of these compounds were parallel to that of morphine. There were good correlations between inhibitory potencies on GPIML and analgesic potencies in mouse hot plate test,

mouse writhing test and rat tail-flick test, and binding affinities for the opiate receptors of mouse brain for these 5 compounds. These results supported the view that the analgesic actions of these compounds were mainly related to  $\mu$  receptors. The inhibitory potency of P 7521 ( $\text{IC}_{50}$  85  $\mu\text{M}$ ) on GPIML was 4134 times that of morphine ( $\text{IC}_{50}$  0.35  $\mu\text{M}$ ), indicating that P 7521 had a high affinity for  $\mu$  receptors in GPIML.

**KEY WORDS** analgesics; endorphin receptors; guinea pig ileum; aza compounds; morphine