

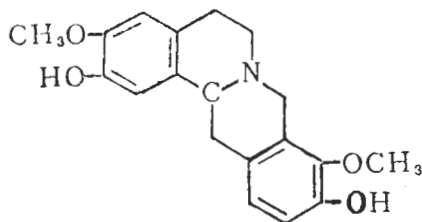
# l-千金藤立定的镇痛、解热作用和无成瘾性

陈林芳、高菊珍、王方材<sup>1</sup> (云南省药品检验所, 昆明 650021)

**提要** 小鼠 ig St 50 mg/kg 显镇痛作用, 连续 ig 5 d, 镇痛作用不产生耐受性。小鼠连续 7 次 ip St 后, sc 烯丙吗啡拮抗不出现跳跃。对吗啡成瘾大鼠在突然停吗啡后的戒断综合症, 无替代去消作用, 对三联菌苗致热兔, ig St 50 mg/kg 有解热作用, ip St 200 mg/kg 对小鼠戊四氮惊厥无对抗作用。

**关键词** l-千金藤立定; 吗啡; 烯丙吗啡; 戊四氮; 发热; 抗惊厥药; 吗啡依赖

1982 年王方材在长柄千金藤 (*Stephania longipes* H. S. Lo) 的块根(俗称山乌龟或地不容)提取颅痛定时发现 l-千金藤立定 (l-stepholidine, St), 其结构式为左旋 2,10-二羟基 3,9-二甲基四氢小檗碱。作者已报道 St 有明显镇静作用<sup>(1)</sup>。本文报告其镇痛, 解热及无成瘾性的实验研究。



材 料

St 由王方材提供。盐酸吗啡, 青海制药厂

1984 年 9 月 25 日收稿

1985 年 5 月 31 日修回

<sup>1</sup> 云南中医学院中药系

生产。三联菌苗(伤寒、副伤寒甲、乙菌苗), 卫生部武汉生物制品研究所生产。烯丙吗啡, 法国 Laboratoires Clin-Comar-Byla 产品。氨基比林, 上海第五制药厂生产。小鼠及兔由本所动物房供应。

## 方法与结果

**解热试验** ♂兔 9 只, 体重 2.19 ± SD 0.21 kg, 随机分成 3 组, 先每间隔 1 h 测各兔

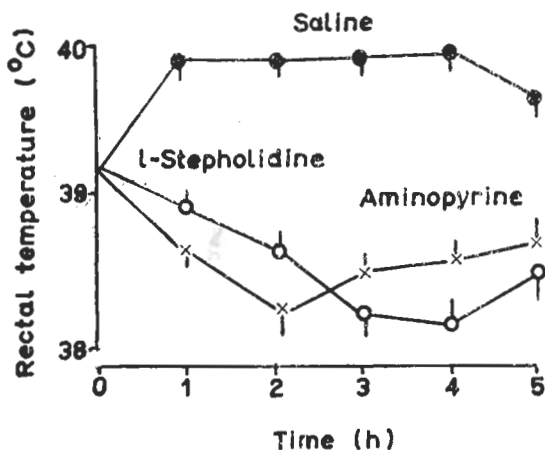


Fig 1. Antipyretic effect of l-stepholidine (50 mg/kg, ig) and aminopyrine (50 mg/kg, ig) in pyretic rabbits induced by typhoparatyphoid vaccine 2 ml/kg iv

肛温, 于第2次测温后 iv 三联菌苗 2 ml/kg, 对照组 ig 生理盐水 2 ml/kg, 阳性对照组 ig 氨基比林 50 mg/kg, 给药组 ig St 50 mg/kg, 然后每隔 1 h 测温 1 次, 连续测 5 次。给 St 后 1 h, 体温即显著降低。St 的解热作用与氨基比林相当(图 1)。

### 镇痛及依赖性试验

1. 镇痛作用及耐受性 ♀小鼠 30 只, 体重  $19 \pm 1$  g, 随机匀分 3 组, 对照组 ig 生理盐水 25 ml/kg, 阳性对照组 ig 盐酸吗啡 25 mg/kg, 给药组 ig St 50 mg/kg, 各组鼠均于给药 40-60 min 后, 用热板法测痛 1 次, 每天给药 1 次, 连续给药 5 d, 盐酸吗啡组小鼠在用药 d 2 后, 镇痛作用逐渐减弱, 而 St 组小鼠的镇痛作用未见减弱(图 2)。

2. 小鼠跳跃试验<sup>(2)</sup> ♂小鼠 70 只, 体重  $19 \pm 1$  g, 随机分为 7 组, 各鼠在 2 d 内共给药 7 次, 剂量逐渐递增。吗啡 sc 各组每次剂量如下; 1) 2.5, 5, 10, 20, 30, 40 和 50 mg/kg. 2) 5, 10, 20, 40, 60, 80, 和 100 mg/kg. 3) 8, 16, 25, 50, 100, 100, 和 100 mg/kg. St ip 各组剂量如下; 4) 2.5, 5, 7.5, 10, 12.5, 15, 和 17.5 mg/kg. 5) 4, 8, 12, 16, 20, 24, 和 28 mg/kg. 6) 5, 10, 15, 20, 25, 30, 和 35 mg/kg. d 1 注射 5 次, d 2 注射 2

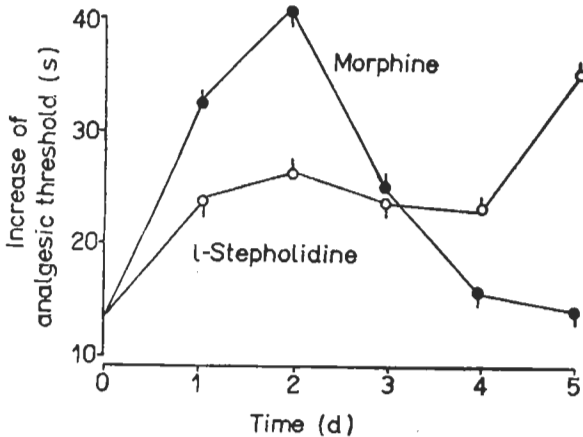


Fig 2. Tolerance to analgesic effect of morphine (25 mg/kg, ig) and l-stepholidine (50 mg/kg, ig) in mice by hot plate method

次, 第 7 组 ip 生理盐水等容量作对照, 各组均在未次给药后 2 h 各鼠 sc 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 sc 烯丙吗啡后均出现跳跃反应, 并有举尾和不停地兴奋走动现象; ip St 各剂量组小鼠均和对照组一样未出现跳跃反应(表 1)。

Tab 1. Nalorphine-induced jumping in mice which received l-stepholidine ip $\times$ 7 and morphine-HCl sc $\times$ 7

	Dose (mg/kg)	Mice Dosed	Mice Jumped	Jumps/Mouse
Saline	—	10	0	0
Morphine-HCl	157.6	10	4	13
	315	10	4	11
	399	10	5	19
l-Stepholidine	70	10	0	0
	112	10	0	0
	140	10	0	0

3. 大鼠吗啡戒断症状抑制试验<sup>(3)</sup> ♂大鼠 9 只, 体重  $307 \pm 76$  g, 单个分笼饲养, 各鼠 sc 吗啡 25 mg/kg bid 连续 12 wk 后, 大鼠对吗啡产生依赖。当突然中断 sc 吗啡, 则出现戒断症状, 表现为外观抑制少动, 不食不饮。以体重变化为指标, 24 h 后平均下降 8.6%。此时若恢复 sc 吗啡 25 mg/kg, 大鼠的戒断症状很快消失, 外观由抑制为兴奋, 频繁地吃食与饮水, 4 h 后体重接近回升到停止 sc 吗啡前的水平。若成瘾鼠在突然中断注射吗啡 24 h 后 ip St, 无取代吗啡的戒断症状, 体重未见回升(图 3)。

抗惊厥试验 ♂小鼠 27 只, 体重  $20 \pm 0$  g, 随机匀分 3 组, 对照组 ip 生理盐水 25 ml/kg, 阳性对照组 ip 苯巴比妥钠 72 mg/kg, 给药组 ip St 200 mg/kg, 各组鼠均于 40 min 后 ip 戊四氮 100 mg/kg, 结果 St 与生理盐水组一样, 试验小鼠均未出现抗惊厥。惊厥潜伏期对照组为  $127 \pm 45$  s, St 组  $88 \pm 46$  s, ( $p > 0.05$ )。苯巴比妥钠组 10 只小鼠全不发生惊厥, 有明显对抗作用。

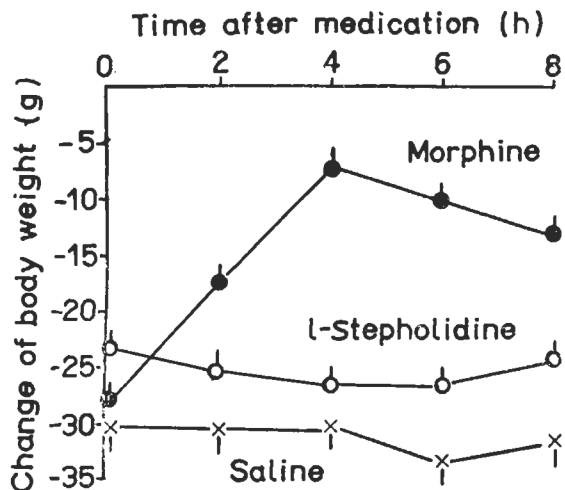


Fig 3. Effect of *l*-stepholidine (50 mg/kg, ip) on body weight loss induced by withdrawal in morphine addicted (25 mg/kg, sc) rats

**急性毒性试验** ♂小鼠50只体重19±1g, 随机均分5组, ip St后, 急性中毒症状呈僵住, 姿势固定, 对外界刺激仍有反应, 12-72h间, 呼吸抑制, 发绀, 死亡。观察72h的ip st的LD<sub>50</sub>为361(296-439)mg/kg(机率单位法计算)。

### 讨 论

本文结果表明, St对小鼠具有镇痛作用, 但不产生耐受性, 小鼠连续ip St后用烯丙吗啡催瘾, 不出现跳跃反应; 对吗啡瘾大鼠突然停给吗啡后出现的戒断症状, 无替代取消作用, St对三联菌苗致热的兔有显著的解热降温作用, St还有镇静作用<sup>(1)</sup>。临床应用证实其镇痛

作用比左旋四氢巴马汀(颅痛定)强。这些结果表明, St是一类不同于吗啡及解热镇痛药的镇痛剂。因此, St很可能是一类作用于中枢的非成瘾的镇痛剂。

St具有与四氢巴马汀及四氢小檗碱相同的基本结构母架, 后者也均有镇痛、镇静及降温作用<sup>(4)</sup>, 表明这些药理作用是由其母架的存在所决定。St的急性毒性比后者稍大, 对戊四氮惊厥无拮抗作用。不同于四氢巴马汀和四氢小檗碱, 表明与1,4环结构上侧链一些基团的差异有关。对此类化合物的构效关系已有报道<sup>(5)</sup>, 继续深入研究, 或许能从中找到选择性更强的化合物。

### 参 考 文 献

- 1 陈林芳、高菊珍、王方材、杨崇仁、千金藤立定的镇痛、镇静和解痉作用。中国药理学报 1985; 6: 156
- 2 Saelens JK, Granat FR, Sawyer WK. The mouse jumping test—A simple screening method to estimate the physical dependence capacity of analepsics. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1971; 190: 213
- 3 Nurimoto S. A simple method for evaluating physical dependence liability in rats. *Jpn J Pharmacol* 1973; 23: 401
- 4 金国章、竺心影、唐希灿、胥彬。四氢小檗碱(N-1)的神经药理学研究。生理学报 1962; 25: 182
- 5 金国章、唐希灿、胥彬。延胡索药理研究 VIII. 延胡索乙素同型物的化学结构和疗效关系。药学学报 1962; 9: 487

*Acta Pharmacologica Sinica* 1986 Jul, 7 (4): 311-314

## Analgesic and antipyretic effects of *l*-stepholidine without addiction

CHEN Lin-fang, GAO Ju-zhen, WANG Fang-cai

(Yunnan Inst for Drug Control, Kunming 650021).

**ABSTRACT** *l*-Stepholidine (St), an alkaloid isolated from *Stephania longipes*, showed no anticonvulsive action on mice

induced by pentylenetetrazol. St 50 mg/kg ig showed antipyretic actions on rabbits induced by typhoparatyphoid vaccine. St

50(mg/kg)/d × 5 ip in mice did not induce physical dependence as found with morphine. After St 2.5–35 mg/kg ip × 7 within 2 d and then challenged with nalorphine 50 mg/kg, the mice showed no jumping response. In morphine-addicted rats, their

body weights were restored after morphine sc but not after *l*-stepholidine.

**KEY WORDS** *l*-stepholidine; morphine; nalorphine; pentylenetetrazole; fever; anticonvulsants; morphine dependence

\* \* \* \* \*