

# l-千金藤立定与镇痛药的相互作用

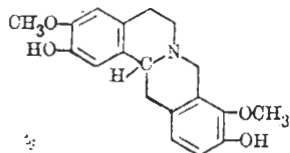
卞春甫、段世明、邢淑华、余逸明、秦伟 (徐州医学院药理教研室, 徐州 221000)

金国章、陈焯 (中国科学院上海药物研究所, 上海 200031)

**提要** 由小鼠翻正反射消失和免脑电变化表明SPD有中枢抑制作用。DHE能增强SPD的中枢抑制效应, 而哌替啶则否。小鼠热板法测痛, SPD能明显提高痛阈, 并能使镇痛药DHE和哌替啶增效。SPD与DHE, 樟柳碱合用, 给犬iv可产生全身麻醉。SPD可轻度增加呼吸频率, 但不显著。对心电、心率均无明显影响。

**关键词** l-千金藤立定; 双氢依托啡; 哌替啶; 樟柳碱; 脑电描记术; 止痛

左旋千金藤立定(l-stepholidine, SPD)为从河谷地不容(*Stephania intermedia* Lo)提取的有效成份, 其化学结构与l-四氢巴马丁近似。SPD为新化学类型多巴胺受体阻滞剂<sup>(1)</sup>, 具有中枢抑制和镇痛作用<sup>(2)</sup>。本文报告该药与镇痛药合用时中枢作用的协同及对呼吸、心率的影响, 为临床开展复合麻醉提供实验依据。



l-Stepholidine

## 材 料

l-千金藤立定系粉剂, 用1%磷酸溶解, 再以1 mol/L NaOH调pH 4-5, 然后用去离子水稀释至所需浓度。双氢依托啡(dihydroetorphine, DHE), 中国军事医学科学院提供的注射液。哌替啶为沈阳制药厂生产的注射液。樟柳碱(anisodine)为成都制药厂生产的粉剂, 用去离子水溶解。

## 方法与结果

**对小鼠翻正反射的影响** 每组小鼠10只, 体重 $20.2 \pm SD 1.8$  g, ♀♂不拘。各组小鼠分别ip SPD 50, 80, 110, 140, 170 mg/kg, 均可引起翻正反射消失, 持续时间随剂量加大而延长, 各组分别为 $8 \pm 4$ ,  $18 \pm 5$ ,  $28 \pm 9$ ,  $45 \pm 13$ ,  $56 \pm 17$  min。剂量效应呈线性关系( $r = 0.996$ ,  $p < 0.01$ )。若与DHE  $2 \mu\text{g/kg}$  ip合用, 翻正反射消失持续时间延长, 直线左移, 两线基本平行(图1)。50, 80, 110 mg/kg组与单用SPD比较, 差异非常显著, 表明两药中枢抑制作用的协同。SPD与哌替啶合用, 出现相反结果, 用上述最大剂量时, 小鼠翻正反射也不消失, 并出现右侧旋转运动。

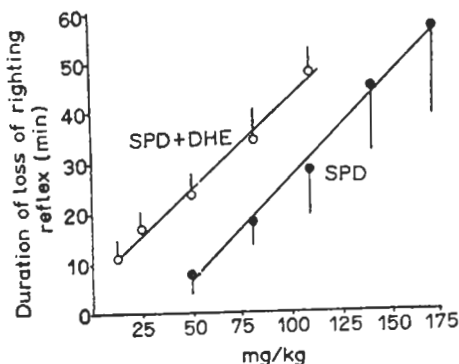


Fig 1. Effects of l-stepholidine (SPD) and dihydroetorphine (DHE) on righting reflex in mice.

**对兔大脑皮层自发电活动的影响** 按常规在额、顶和枕区埋藏电极。翌日用RM-86型多导生理记录仪记录皮层自发电活动。给兔iv SPD 5或10 mg/kg, 脑电图由低幅快波转为不规则高幅慢波与低幅快波相间, 持续50-

60 min 如在 SPD 引起脑电变化基础上(约于给药后 10-20 min)加用 DHE 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  iv, 则低幅快波消失, 全呈明显的不规则高幅慢波(图 2), 结果提示中枢抑制作用的协同。哌替啶与 SPD 合用, 脑电变化则与单用 SPD 相似。

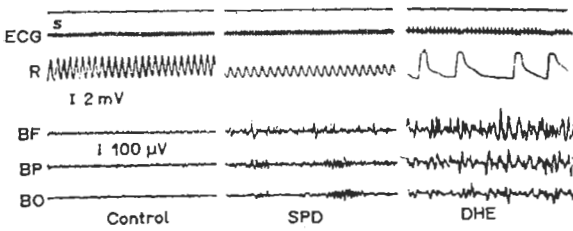


Fig 2. Effects of *l*-stepholidine (SPD) and dihydroetorphine(DHE) on EEG, ECG and respiration in rabbits. BF = bilateral frontal; BP = bilateral parietal; BO = bilateral occipital

**镇痛作用** 热板法测痛, 以小鼠放入至开始舔后脚爪的时间为痛阈, 痛阈提高率(%) = (给药后痛阈 - 给药前痛阈 / 给药前痛阈  $\times$  100。每组用♀性小鼠 20 只, 体重  $20 \pm 2$  g, 以生理盐水作对照, 全部药物均为 ip 20 ml/kg, SPD 20 mg/kg, 于 10 和 20 min 时痛阈分别提高  $175 \pm 28\%$  和  $80 \pm 17\%$ , 与用药前和生理盐水组比较(下同), 差异非常显著。DHE 2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  ip, 给药后 10 min, 痛阈提高  $90 \pm 11\%$  ( $p < 0.05$ )。哌替啶 15 mg/kg, 10 min 时痛阈提高  $163 \pm 20\%$  ( $p < 0.01$ )。SPD 与哌替啶或 DHE 合用(量同上), 10 min 时痛阈分别提高  $369 \pm 34\%$  和  $433 \pm 56\%$ , 与各自单用相比, 差异都非常显著。结果提示 SPD 有镇痛作用, 并能使镇痛药 DHE 和哌替啶增效, 而且镇痛作用持续时间也延长(图 3)。

**静脉复合全麻** 犬 10 只, 分为 2 组, 甲组 iv SPD 10 mg/kg, DHE 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 樟柳碱 4 mg/kg。乙组在 iv 上述药物前先用安定 2 mg/kg, iv。两组犬均产生全身麻醉, 翻正反射消失, 痛觉消失, 角膜反射迟钝或消失, 能顺利地进行气管插管。作用持续时间分别为  $81 \pm 10$ ,  $141 \pm 34$  min, 乙组比甲组长, 麻醉亦较深

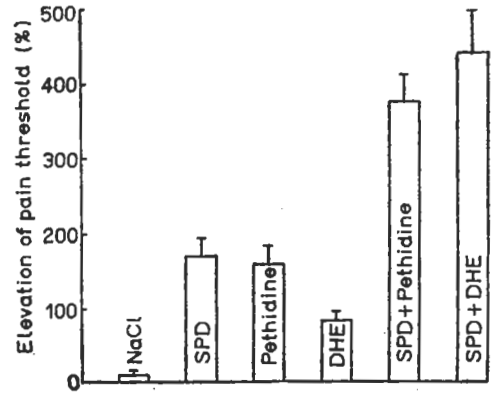


Fig 3. Analgesic effects of *l*-stepholidine (SPD 20 mg/kg), dihydroetorphine (DHE 2  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) and pethidine (15 mg/kg). 10 min after ip drugs.

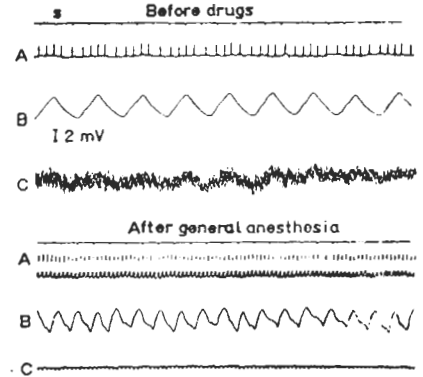


Fig 4. Effects of SPD iv composite anesthesia in dogs. SPD 10 mg/kg, dihydroetorphine 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , and anisidine 4 mg/kg, iv. A) ECG; B) respiration; C) EMG

(表 1)。肌电明显减弱, 以至消失(图 4)。

**对呼吸、心率的影响** 用 RM-86 型多导生理记录仪记录 II 导程心电图, 胸带式换能器与多导生理记录仪连接记录呼吸。给兔 iv SPD 5 或 10 mg/kg, 呼吸略快, 由  $88 \pm 15$  增加至  $101 \pm 20$  次/分 ( $p > 0.05$ ), 心电图和心率均无明显变化。如先 iv SPD, 后用 DHE 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , iv, 或将两药混合注射, 仍发生显著的呼吸抑制, 心率减慢。犬 iv SPD, DHE 和樟柳碱后, 心率加快, 呼吸频率增加, 少数犬给药后 1-5 min 有短暂呼吸减慢(表 1, 图 4)。

Tab 1. Effect of diazepam premedication on iv composite (stepholidine 10 mg/kg, dihydroetorphine 1  $\mu$ g/kg and anisidine 2 mg/kg) general anesthesia, 5 dogs/group,  $\bar{x} \pm SD$

Diazepam (mg/kg)	Duration of loss of righting reflex (min)	Respiration (times/min)		Heart rate (beats/min)	
		Before drugs	After drugs	Before drugs	After drugs
0	81 $\pm$ 10	26 $\pm$ 4	39 $\pm$ 3	149 $\pm$ 13	236 $\pm$ 7
2	141 $\pm$ 34	29 $\pm$ 3	44 $\pm$ 8	180 $\pm$ 16	212 $\pm$ 8

## 讨 论

从受体结合试验,证明SPD与DA受体有较强的亲和力<sup>(3)</sup>,从动物行为表现<sup>(1,2)</sup>和生化试验<sup>(4)</sup>等许多种指标,均证实SPD是DA受体阻滞剂。但是,由于SPD能拮抗苯丙胺引起的大鼠旋转活动,能增强去水吗啡所致的旋转活动,故认为该药是多巴胺受体部分阻滞剂<sup>(5)</sup>。SPD与左旋四氢巴马汀相似,也有中枢抑制和镇痛作用。其镇痛作用与阿片受体无关,中枢抑制作用则可能与阻断DA受体有关<sup>(2)</sup>。DHE为阿片受体激动剂,具有比吗啡强数千倍的镇痛作用<sup>(6)</sup>。我们在实验中也观察到SPD具有镇痛和中枢抑制作用。SPD与DHE或哌替啶合用,能增强后两药的镇痛作用。但在中枢抑制作用上,SPD与DHE有明显的协同作用,而与哌替啶则否。这可能由于DHE激动阿片受体 $\kappa$ 亚型,抑制DA释放,SPD能阻断DA受体,故两药合用呈现协同作用。至于SPD与哌替啶合用,不仅翻正反射不消失,反而发生右侧旋转活动,其机理有待研究。由于SPD与DHE合用,中枢抑制和镇痛作用均协同,故两药与M胆碱受体阻滞剂樟柳碱合用可产生静脉全麻,加用安定则麻醉加深。这表明中枢DA受体、阿片受体、M胆碱受体和GABA受体存在功能上的联系。

与左旋四氢巴马汀不同,SPD虽可使呼吸

频率增加,但兴奋呼吸的作用不显著。SPD可降低外周阻力,使血压下降,但对心电图、心率无明显影响<sup>(7)</sup>。本文结果与此一致。故SPD对DHE所致之呼吸抑制和心率减慢无拮抗作用。两药与樟柳碱合用于犬,产生全麻时,心率加快,这可能与樟柳碱阻断M受体有关。

SPD已试用于临床,对牙痛、关节痛、偏头痛、三叉神经痛等有良好的疗效,尚未见明显不良反应。在临床复合麻醉中初步观察到安静作用,能协同麻醉和镇痛作用。

## 参 考 文 献

- 1 金国章、汪晓立、施卫星。新化学类型的脑内多巴胺受体阻滞剂——四氢小檗碱同类物。中国科学(B) 1985; 10: 925
- 2 张振德、金国章、许守玺,等。l-千金藤立定的中枢药理作用和对心血管功能的影响。中国药理学报 1986; 7
- 3 许守玺、陈 熾、金国章。四氢原小檗碱同类物对脑内多巴胺受体的亲和力比较。科学通报 1985; 30: 468
- 4 金国章、俞蕾平、谢 昱、夏 怡。左旋千金藤碱对脑内突触前多巴胺受体的反馈调节作用。科学通报, 1986;
- 5 施卫星、陈 熾、金国章。l-千金藤立定对大鼠旋转行为的作用。中国药理学报 1984; 5:222
- 6 黄 矛、秦伯益。双氢埃托啡的镇痛和其它中枢抑制作用。中国药理学报 1982; 3: 9
- 7 张振德、金国章、孙 周、卞春甫。千金藤碱对犬心血管系统的作用。徐州医学院学报 1985; 5: 23

## Interaction of analgesics and *l*-stepholidine

BIAN Chun-fu, DUAN Shi-ming, XING Shu-hua, YU Yi-ming, QIN Wei

(Dept pharmacology, Xuzhou Medical College, Xuzhou 221000)

JIN Guo-zhang, CHEN Yan

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

**ABSTRACT** *l*-Stepholidine (SPD), a new dopaminergic antagonist, 50-170 mg/kg ip abolished the righting reflex in mice. The dose-effect relationship appeared to be linear ( $r=0.996$ ,  $p<0.01$ ). When dihydroetorphine (DHE, 2  $\mu$ g/kg, ip) was given in addition, the line shifted to the left. EEG in rabbits changed from low voltage rapid waves to high voltage slow waves. However, the combination of pethidine with SPD did not induce a loss of righting reflex, and the EEG changes were negligible. These results suggest that DHE is synergistic to SPD in inhibiting CNS, while pethidine is not.

In mice, DHE, pethidine and SPD

elevated pain threshold (hot plate method) by 90, 163, and 175%, respectively ( $p<0.01$ ). When used in combination, DHE + SPD or pethidine + SPD raised the pain threshold by 433 or 369% ( $p<0.01$ ), respectively. The combined actions were greater than the sums of action of those drugs when used alone. This indicates that their analgesic actions are synergistic.

Both DHE and pethidine caused a slow-down of heart rate and an inhibition of respiration, but SPD did not. These side-effects of DHE were not abated by SPD.

**KEY WORDS** *l*-stepholidine; dihydroetorphine; meperidine; anisodine; EEG; analgesia