

# l-千金藤立定对中枢神经和心血管系统的影响

张振德、金国章、许守玺、俞蕾平、陈 熾、蒋富银<sup>1</sup>、张晏如<sup>2</sup>

(中国科学院上海药物研究所, 上海 200031)

孙 周、丁闻莉 (江西医学院药理教研室, 南昌 330006)

卞春甫、秦 伟 (徐州医学院药理教研室, 徐州 221000)

**摘要** SPD能拮抗APO所引起的大鼠定型活动和狗的致吐反应; SPD能引起小鼠短时的强直性木僵, 能明显减少大鼠纹状体的ACh含量。这些作用均表明SPD是DA受体拮抗剂。SPD先暂时抑制、而后协同苯丙胺对小鼠的兴奋活动。SPD有镇痛作用, 但与脑内阿片受体无关。能降低麻醉狗血压和减弱总血管阻力, 却不影响心脏功能。

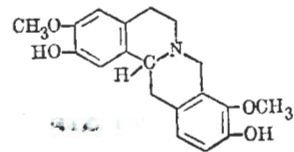
**关键词** l-千金藤立定; 多巴胺受体; 低血压; 血管阻力

l-千金藤立定(l-stepholidine, SPD)是从云南河谷地不容(*Stephania intermedia* Lo)中分离获得的生物碱<sup>(1)</sup>。从受体结合和大鼠旋转行为试验, 已证实它是DA受体拮抗剂, 要比其它的四氢原小檗碱(tetrahydroprotoberberines, THPB)同类物, 例如左旋四氢巴马汀(l-THP, 即颅通汀)和四氢小檗碱(THB)强4-10倍<sup>(2,3)</sup>。为了进一步了解SPD的药理作用特性, 本文根据DA系统的神经功能, 研究它的中枢药理作用和对心血管系统功能的影响。

## 材 料

SPD(mp 163°C, [α] = -440)为游离碱, 白色结晶。用10% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>或0.1N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>溶解, 再滴加1N NaOH调至pH 5.0。盐酸纳洛酮(naloxone HCl)系Endo Lab出品; 去水吗啡(apomorphine, APO)沈阳制药厂出品;

芬太尼(fentanyl)由本所化学合成研究室提供; ACh抗体由军事医学科学院供应。



l-Stepholidine (SPD)

## 方法和结果

### 对脑内DA功能的影响

1. 定型活动(stereotypy) ♂大鼠42只, 体重为152±SD 37g, 随机分组, 在室温20°C进行试验, 将大鼠先放入笼内(40×25×20cm)适应30min, 再ip APO后放回笼内。大鼠在3.5min内即出现嗅、舔、咬等异常行为, 10min后按4级法进行评分<sup>(4)</sup>。APO 2.5mg/kg能使大鼠出现明显的定型活动, 得分为3.5±0.55, 并能维持1h, 给予SPD(ip 15或30mg/kg)15min后, 使APO诱发的定型活动明显减少, 分别降为0.83±0.75和0.17±0.41(p<0.01)。结果表明SPD能有效地拮抗APO的定型活动。

2. 镇吐试验 用健康杂种♂狗4只, 体重为4.9±0.9kg, 分为两组, 对照组sc APO 0.4mg/kg, 给药组先sc SPD或THP, 20min后再sc APO, 观察呕吐反应, 间隔1周, 两组调换试验。实验证明APO在5-7min后能引起明显的呕吐反应, 并为SPD(5mg/kg, sc)

1985年6月29日收稿 1985年12月21日修回  
<sup>1</sup> 云南省蒙自县人民医院。 <sup>2</sup> 上海医科大学1983年毕业实习同学, 现在中国医学科学院北京协和医院。本文于1984年9月在第三届全国药理学术会议上宣读

所拮抗, THP(30 mg/kg)亦能拮抗 APO 的催吐作用。SPD 抗呕吐作用比 THP 约强 6 倍。

在试验过程中, 观察到 SPD 使狗出现明显的镇静作用, 给药后 6-7 min, 伏地躺睡, 持续时间约为 1-2 h。

3. 强直性木僵(catalepsy) ♀♂小鼠 32 只, 每组 8 只, 体重为  $22 \pm 1$  g, 随机分组, 在室温  $20^\circ\text{C}$  进行强直性木僵试验, 按它的持续时间分级评分<sup>(6)</sup>。小鼠 ip SPD 60 mg/kg, 在 15-30 min 内出现强直性木僵作用最明显, 得分  $8.94 \pm 2.81$ , 约 30 min 后作用明显下降, 趋向恢复状态。SPD 的强直性木僵作用时间短, 而相似剂量的 THP(50 mg/kg, ip) 出现持久的强直性木僵(6 h 之久), 表明 SPD 的强直性木僵较弱。

4. 测定尾核的 ACh 含量 ♀♂大鼠 36 只随机分成 6 组, 对照组和注射不同剂量的 SPD 组。给药后 1 h 继头迅速取脑, 分出双侧尾核, 用放射免疫法测定 ACh 含量<sup>(6,7)</sup>。实验证明, 13-21.6 mg/kg 的 SPD 对尾核中 ACh 含量影响不显著(表 1), 增大至 36 mg/kg 时能使尾核内的 ACh 含量显著减少。

Tab 1. Effects of SPD on the level of ACh in caudatum, ( $\bar{x} \pm \text{SD}$ ), \*\* $p < 0.05$ , \*\*\* $p < 0.01$

SPD (mg/kg, ip)	ACh (pmol/mg tissue)
saline	$48.3 \pm 16.6$
13	$55.1 \pm 24.2$
21.6	$41.4 \pm 11.2$
36	$29.2 \pm 7.2^{**}$
60	$30.3 \pm 8.6^{**}$
100	$28.0 \pm 6.6^{***}$

上述 4 项试验结果, 均表明 SPD 具有 DA 受体拮抗剂的作用特性。

5. 苯丙胺的兴奋活动 用 GJ-1 型光电计数器, 在室温  $23-25^\circ\text{C}$ , 观察 ♀♂小鼠(每组 5 只)的自发活动, 在相同条件下分批进行试验。设对照组、苯丙胺组(6 mg/kg ip),

SPD 组和苯丙胺 + SPD 组(先给苯丙胺, 5 min 后再给 SPD)。各组小鼠在给药 10 min 后, 放入光电记录仪中进行观察, 于 10, 30, 60, 90, 120 和 240 min 分别试验 1 次, 每次记录 5 min。实验证实, 苯丙胺使小鼠在 30 min 内出现明显的兴奋活动( $p < 0.01$ ), 与对照组相比, 能持续 2 h(图 1); SPD(20 mg/kg, ip), 在 10 min 内, 使小鼠活动显著地抑制, 在 60 min 后恢复; 苯丙胺 + SPD 组, 在 10-30 min 内能明显拮抗苯丙胺的兴奋活动( $p < 0.01$ ), 60 min 后出现极度兴奋, 并有增强苯丙胺的作用, 并维持 2 h 之久。所以 SPD 先拮抗, 后协同苯丙胺的兴奋作用。l-THP 亦能抑制小鼠的自发活动, 但它不协同苯丙胺的兴奋作用。按 Finney 法计算 SPD 和 l-THP 的  $\text{ED}_{50}$  分别为 2.02 和 10.55 mg/kg(95% 置信限分别为 1.59-2.59 和 9.6-11.3)所以 SPD 的抑制作用比 THP 强 4-5 倍。

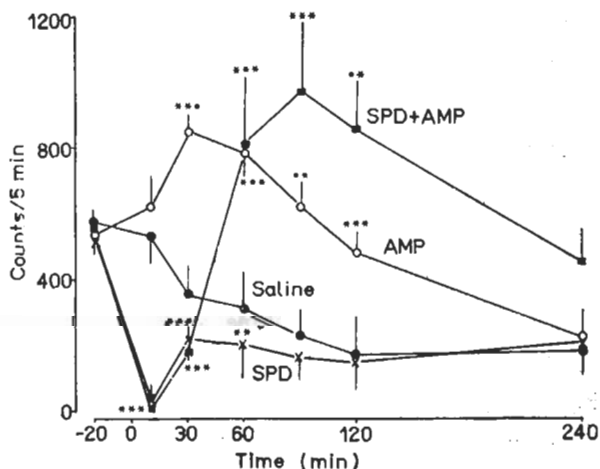


Fig 1. Effect of l-stepholidine (SPD) on spontaneous activity in mice. AMP: ip amphetamine 6 mg/kg. SPD: 20 mg/kg. SPD or AMP comparing with saline; SPD+AMP comparing with saline or AMP. \*\* $p < 0.05$ , \*\*\* $p < 0.01$

### 镇痛作用

1. 扭体法 ♀♂小鼠 72 只, 每组 8 只, 体重为  $21 \pm 1.8$  g 随机分组。对照组小鼠 ip 0.6% HAc 10 ml/kg 后, 2-3 min 出现扭体

反应,腹部贴地,扭曲躯体,伸展后肢等动作,观察 15 min 内反应频率。对照组扭体反应有  $76 \pm 4.2$  次/15 min, 另有两组 ip SPD 30 和 60 mg/kg, 经 15 min, 再 ip HAc 后, 小鼠扭体反应分别降为  $32 \pm 10$  次/15 min 和  $12 \pm 6.7$  次/15 min, 对小鼠扭体反应抑制率分别为 58% 和 85%。

2. 热板法 小鼠放入玻璃烧杯置于  $56^\circ\text{C}$  水浴内, 观察小鼠舔后肢反应, 选用痛反应稳定者为试验。♀♂小鼠 36 只, 每组 6 只, 体重为  $23.4 \pm 2.6$  g, 分生理盐水组, 给药组分别 ip SPD 21、30、46 和 65 mg/kg。给药 10 min 后, 出现明显镇痛作用, 作用强度随剂量提高而增强, 镇痛作用持续时间约为 30 min, 按 Finney 法计算 SPD  $\text{ED}_{50}$  为 33 (95% 置信限 26-42) mg/kg。

3. 纳洛酮拮抗试验 用热板法观察纳洛酮拮抗镇痛作用。♀♂小鼠 30 只, 体重为  $22 \pm 4$  g, 每组 6 只, 分别 ip SPD、芬太尼、纳洛酮+SPD、纳洛酮+芬太尼。纳洛酮 (2 mg/kg, ip) 15 min 后, 再 ip SPD 60 mg/kg 和芬太尼  $150 \mu\text{g}/\text{kg}$ , 于 5, 10, 20, 30, 45 和 60 min 各测痛 1 次。结果证明, 纳洛酮能拮抗芬太尼的镇痛作用, 而不能阻断 SPD 的镇痛作用 (图 2), 所以, SPD 与阿片受体无关。

4. 阿片受体结合试验 用大鼠皮层受体膜蛋白制备, 以  $[^3\text{H}]$ etorphine 为放射配基, 经 Scatchard 式计算它的  $K_D$  为 0.42 nmol/L,  $B_{\text{max}}$  91.4 fmol/mg 蛋白,  $n_H$  为 0.96, 选用  $0.56 \text{ nmol}/\text{L}$   $[^3\text{H}]$ etorphine 为竞争结合试验<sup>(8)</sup>, 纳洛酮的  $\text{IC}_{50}$  为 5.3 nmol/L 而 THB, *l*-THP, *d*-THP 以及 SPD 的试验浓度为  $10 \mu\text{mol}/\text{L}$  至  $1 \text{ nmol}/\text{L}$ , 均不能抑制放射配体与阿片受体相结合。由此证实 SPD, *l*-THP 和 THB 的镇痛作用与脑内阿片受体无关。

对心血管功能的影响 ♀♂杂种狗, 体重为  $11.5 \pm 2.3$  g, 戊巴比妥钠麻醉后, 股动脉插管接水银检压计, 测量其平均动脉血压 (BP), 并用生理多导仪 RM-86 型 (Nihon

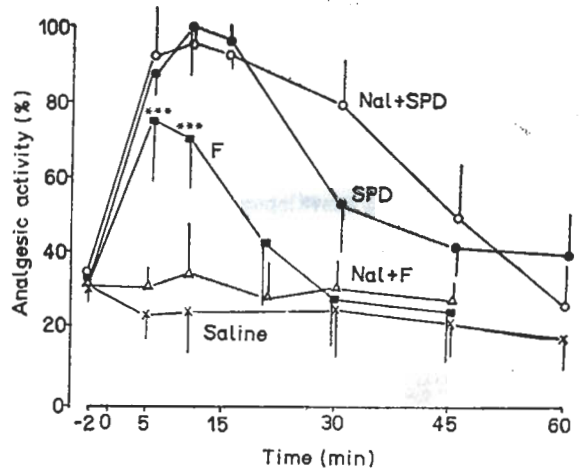


Fig 2. Antagonism of naloxone to analgesic effect of fentanyl in mice. F: fentanyl, Nal: naloxone, SPD: *l*-stepholidine. SPD: 60 mg/kg. Nal: 2 mg/kg. F:  $150 \mu\text{g}/\text{kg}$ . F comparing with Nal + F, \*\*\* $p < 0.01$

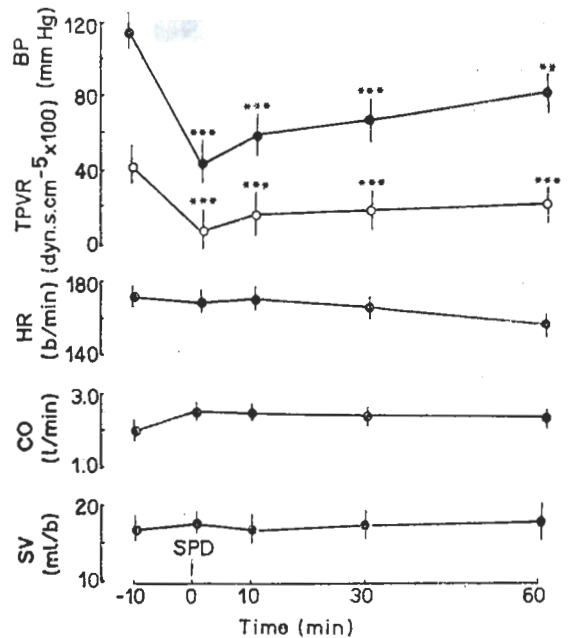


Fig 3. Effects of SPD (iv 40 mg/kg) on cardio-vascular system in anesthetized dogs. BP: mean blood pressure, TPVR: total periperal vascular resistance, HR: heart rate, CO: cardiac output, SV: stroke volume, ( $\bar{x} \pm \text{SD}$ ) \*\* $p < 0.05$ , \*\*\* $p < 0.01$

Kohden) 同步记录心电图 (PCG)、II 导程心电图 (ECG) 和心率 (HR) 的变化, 在颈部与胸

部各缚上两条带状电极,记录  $\Delta z$  波,  $\Delta z$  波通过微分器得到  $dz/dt$  波,按 Kubicek 公式<sup>(9,10)</sup>计算心搏量(SV)、心输出量(CO)、总外周阻力(TPVR)。给药前测量各项指标,给药后每间隔 1, 10, 30 和 60 min 各测量 1 次。狗 8 只均分两组,iv SPD 10 或 40 mg/kg。小剂量 SPD 使 BP 在 1 min 内有明显下降,从 109 kPa 降到 65 kPa( $p < 0.05$ ),经 10 min 后趋向恢复,HR 无明显变化,SV 与 CO 稍有增加,但差异不明显,10 min 后基本恢复,但对 TPVR 有显著降低,从 47.3 降到 22.3 dyn·s·cm<sup>-5</sup>( $p < 0.01$ ),60 min 后恢复。较大剂量的 SPD 使血压在 1 min 后有明显下降,从 115 降到 43 kPa( $p < 0.01$ )(图 3),3 h 后恢复,心率仍无明显变化,给药后 1, 10, 30 和 60 min 内 TPVR 均有明显下降(图 3),而 SV 和 CO 差异仍不显著( $p > 0.05$ )。

**惊厥试验** ♀♂小鼠 110 只,体重为  $20 \pm 2$  g,ip 土的宁测得惊厥阈量为 0.9-1.2 mg/kg,印防己毒素测得惊厥阈量为 5-8 mg/kg,前者为诱发强直性惊厥,后者为阵发性惊厥。先 ip SPD 40 和 80 mg/kg,30 min 后,分别 ip 土的宁 0.9 mg/kg 和印防己毒素 5 mg/kg,观察土的宁和印防己毒素的惊厥反应。试验证明,SPD 能协同土的宁的惊厥作用( $p < 0.01$ ),而与印防己毒素的作用无明显( $p > 0.05$ )关系。

**急性毒性试验** ♀♂小鼠 120 只,体重为  $22 \pm 2$  g,随机分组。各 ip SPD 240, 320, 427, 569 和 759 mg/kg,给药后各组小鼠出现兴奋跳动,然后转为抑制,呼吸减慢,3 d 内死亡半数致死量 LD<sub>50</sub> 为 358(95%置信限 316-407) mg/kg。

## 讨 论

受体结合试验已证实 SPD 与 DA 受体有亲和力,拮抗 [<sup>3</sup>H]spiperone 的作用,它是 THPB 同类物中最强者<sup>(2)</sup>;应用大鼠旋转试验证实 SPD 是 DA 受体拮抗剂,但伴有类似去水吗啡样的激动作用,使大鼠向健侧旋转<sup>(3)</sup>。所以,

SPD 对 DA 受体的作用性质尚需要更多的试验加以验证。本文从定型活动,镇吐作用,强直性木僵的出现,尾核 ACh 含量的减少,均证实 SPD 是 DA 受体的拮抗剂。然而,SPD 对外源性苯丙胺的自发活动有双相作用,先是暂时性抑制,而后主要的是协同作用,这现象与旋转试验的结果有相似之处<sup>(3)</sup>。

l-THP 已成为临床常用镇痛药<sup>(11)</sup>,THB 亦有镇痛作用<sup>(12)</sup>,本文证实 SPD 亦有较弱的镇痛作用,文献报道亦有此作用<sup>(13)</sup>。[<sup>3</sup>H]etorphine 是阿片受体( $\mu$ 、 $\delta$ 、 $\kappa$ )广谱配体,上述三种 THPB 均不能抑制它的结合作用,纳洛酮亦不能拮抗 THPB 的作用。由此充分表明 THPB 不强的镇痛作用,与脑内阿片受体( $\mu$ 、 $\delta$ 、 $\kappa$ )无关,这种镇痛作用极可能是由于 THPB 抑制脑内 DA 系统功能的结果,属于非专一的镇痛作用。

值得注意的,SPD 对麻醉狗有降压效应,而不抑制狗心功能,与外周血管总阻力减弱有联系,并证明 SPD 能拮抗外周  $\alpha$  受体的作用<sup>(14)</sup>。新近应用 SPD 作临床复合麻醉时,确实观察到降压作用,能否发展成有效的降压药物,值得继续研究。

## 参 考 文 献

- 1 陈 熾、陈雅研、宋国强、王怀女。千金藤属生物碱的研究。河谷地不容中的生物碱。中草药 1985; 16: 1
- 2 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
- 3 施卫星、陈 熾、金国章。千金藤立定对大鼠旋转行为的作用。中国药理学报 1984; 5: 222
- 4 汪晓立、金国章、俞蕾平、李建华。四氢小檗碱对中枢多巴胺突触前和突触后受体功能的阻滞作用。同上 1982; 3: 73
- 5 汪晓立、洪庚辛、金国章。四氢小檗碱的僵住症与脑内 DA 能系统的关系。同上 1981; 2: 230
- 6 Spector S, Felix A, Semenuk G, Finberg JPM. Development of a specific radioimmunoassay for acetylcholine. J Neurochem 1978; 30: 685
- 7 鲍忠沂、凌世淦、刘芳妹、王光远、李 玲。

- 乙酰胆碱的放射免疫测定. 中国药理学报 1982; 3 : 166
- 8 Pert CB, Snyder SH. Opiate receptor: Demonstration in nervous tissue. *Science* 1973; 179 : 1011
- 9 Kubicek WG, Patterson RP, Witsoe DA. Impedance cardiography as a noninvasive method of monitoring cardiac function and other parameters of the cardiovascular system, *Ann NY Acad Sci* 1970; 170 : 724
- 10 陈修、黄倩霞、周铁军、戴汉云. 枳实及其升压有效成份与多巴胺、多巴酚丁胺对心脏功能和血液动力学的对比研究. 药理学报 1980; 15 : 71
- 11 杨藻宸, 主编. 医用药理学. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 1981 : 196
- 12 金国章、竺心影、唐希灿、胥彬. 四氢小檗碱的神经药理学研究. 生理学报 1962; 25 : 182
- 13 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
- 14 孙周、熊志翎、金国章. 千金藤立定对血压的影响与 $\alpha$ 受体关系. 中国药理学报 1987; 8

*Acta Pharmacologica Sinica* 1986 Nov; 7 (6) : 522-526

## Effects of *l*-stepholidine on central nervous and cardiovascular systems

ZHANG Zhen-de, JIN Guo-zhang, XU Shou-xi, YU Lei-ping, CHEN Yan, JIANG Fu-yin, ZHANG Yan-ru

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

SUN Zhou, DING Yue-li (Dept Pharmacology, Jiangxi Medical College, Nanchang 330006)

BIAN Chun-fu, QIN Wei (Dept Pharmacology, Xuzhou Medical College, Xuzhou 221000)

**ABSTRACT:** *l*-Stepholidine (SPD) is one of the analogs of *l*-tetrahydroprotoberberines (THPB). It has been shown that SPD is a dopamine receptor antagonist. In this work, it was further demonstrated that SPD antagonized apomorphine-induced stereotypy in rats and apomorphine-induced vomiting in dogs. SPD produced a transient catalepsy in mice, and it caused a marked decrement of ACh level in the caudatum. All the results support the view point that SPD is an antagonist of dopamine receptors.

On spontaneous activity in mice, SPD

exhibited a diphasic action on amphetamine-effect. Following a brief antagonism, the potential effect of SPD on amphetamine was observed.

In the anesthetized dogs given SPD 40 mg/kg, a decrement of arterial blood pressure by 63% within 10 min and a marked reduction of total peripheral resistance were observed simultaneously, but without any adverse effect on heart.

**KEY WORDS** *l*-stepholidine; receptors; dopamine; hypotension; vascular resistance