

## 羟甲芬太尼对大鼠呼吸的影响

聂忠贞、张开镐、王崇铨 (防化研究院, 北京 102205, 中国)

### Effects of ohmefentanyl on rat respiration

NIE Zhong-Zhen, ZHANG Kai-Gao, WANG Chong-Quan

(Research Institute of Chemical Defence, Beijing 102205, China)

**Abstract** The respiratory depression in rats induced by sc ohmefentanyl showed a ceiling effect, but a linear relation with log dose when applied into the dorsal medulla. It elicited, however, a marked excitation on respiration when applied to dorsal pons. This excitatory effect of ohmefentanyl was antagonized by naloxone, and it antagonized to some extent the respiratory depressant

effect induced by ohmefentanyl itself applied on dorsal medulla. It was postulated that the respiratory excitatory effect of sc ohmefentanyl on dorsal pons may have a bearing on the ceiling effect of its respiratory depression.

**Key words** fentanyl; respiration; pons; medulla oblongata; drug dose-response relationship

**提要** 羟甲芬太尼(OMF)sc对大鼠呼吸抑制的量-效关系呈升限效应。延髓背表面给药的呼吸抑制程度与对数剂量呈直线相关,脑桥背表面给药引起明显的呼吸兴奋效应,此兴奋效应可被纳洛酮拮抗。OMF脑桥背表面给药对OMF延髓背表面给药引起的呼吸抑制有部分拮抗作用,推测OMF sc呼吸抑制的升限效应与脑桥的呼吸兴奋作用有关。

**关键词** 芬太尼;呼吸;脑桥;延髓;药物剂量-效应关系

某些强效镇痛药呼吸抑制作用的量-效关系呈升限效应(ceiling effect),这类药物的安全性比较大,不易引起致死性呼吸抑制。关于升限效应的研究多为阿片激动-拮抗剂,如buprenorphine<sup>(1)</sup>等。关于升限效应的产生机理尚未见报道。本文报告了高强度、高选择性 $\mu$ 受体激动剂羟甲芬太尼(ohmfentanyl, OMF)<sup>(2)</sup>对大鼠呼吸抑制作用的升限效应,并通过其对延髓及脑桥呼吸中枢不同呼吸效应的观察对该药呼吸抑制作用升限效应的产生机理进行了初步探讨。

## Materials and methods

成年Wistar大鼠,体重 $294 \pm SD 40$  g,♀♂不拘,由本院动物房提供。

羟甲芬太尼及DADLE[(D-Ala<sup>2</sup>, D-Leu<sup>5</sup>)脑啡肽]由中科院上海药物研究所合成,U50488[反式-3,4-N-二氯-N-甲基-N-(2-(1-吡咯啉)环己基)-苯乙酰胺盐酸盐]由本所合成,乌拉坦系北京化工厂产品,纳洛酮由军事医学科学院毒物药物研究所合成。

**呼吸参数记录** 大鼠置呼吸体积描记器内,用PS-80计算机呼吸参数监测系统<sup>(3)</sup>测定呼吸频率(RF)、潮气量(VT)及每分通气量(MV)。

**延髓及脑桥背表面给药** 大鼠以乌拉坦 $0.75-1.0$  g/kg ip麻醉,基本参照暴露猫脑区的方法<sup>(4)</sup>暴露大鼠呼吸中枢,但于麻醉后24 h再行切开环枕后膜以暴露延髓背面,或以负压吸除小脑以暴露脑桥背面。手术完毕后2 h,开始记录呼吸参数直至连续3次记录稳定,以

滤纸片吸附药液贴敷延髓或脑桥背表面上缘,纸片大小及吸附药量分别为:延髓 $2 \times 6$  mm<sup>2</sup>, 2  $\mu$ l,脑桥 $1 \times 6$  mm<sup>2</sup>, 1  $\mu$ l。

## Results

### OMF sc对清醒大鼠呼吸的抑制 OMF

0.25  $\mu$ g/kg即呈现一定程度的呼吸抑制作用,至25  $\mu$ g/kg抑制作用基本达到稳定水平,剂量再增加2-60倍,呼吸抑制程度无明显加深( $P > 0.05$ ),表明OMF sc对清醒大鼠呼吸抑制作用的量-效关系呈升限效应。OMF对VT的抑制程度相对较轻且不规则,部分大鼠当RF很慢时,VT反而升高,超过给药前水平。从Tab 1可见OMF对RF抑制作用的量-效关系与对MV抑制作用的量-效关系呈较好的一致性,表明OMF对大鼠MV的抑制作用可能主要是由于使RF减慢所造成。

**Tab 1. Effects of sc ohmfentanyl (OMF) on rat respiration.** n=6, n=4,  $\bar{x} \pm SD$ . \*\* $P < 0.05$ , \*\*\* $P < 0.01$  vs before administration (in parentheses).

OMF ( $\mu$ g/kg)	Minute volume (ml)	Respiratory frequency (Time/min)	Tidal volume (ml)
0.25	$140 \pm 21^{***}$ (217 $\pm$ 67)	$93 \pm 12^{**}$ (113 $\pm$ 15)	$1.6 \pm 0.6^{***}$ (1.9 $\pm$ 0.6)
1	$103 \pm 15^{***}$ (253 $\pm$ 54)	$89 \pm 17^{***}$ (126 $\pm$ 29)	$1.2 \pm 0.6^{***}$ (2.0 $\pm$ 0.4)
10	$51 \pm 14^{***}$ (208 $\pm$ 18)	$41 \pm 15^{***}$ (112 $\pm$ 9)	$1.0 \pm 0.2^{***}$ (1.8 $\pm$ 0.1)
25	$46 \pm 18^{***}$ (239 $\pm$ 69)	$31 \pm 11^{***}$ (120 $\pm$ 28)	$1.2 \pm 0.3^{***}$ (2.0 $\pm$ 0.3)
50	$38 \pm 15^{***}$ (225 $\pm$ 39)	$28 \pm 17^{***}$ (113 $\pm$ 12)	$1.0 \pm 0.2^{***}$ (2.0 $\pm$ 0.3)
500	$46 \pm 15^{***}$ (229 $\pm$ 78)	$18 \pm 4^{***}$ (146 $\pm$ 22)	$1.5 \pm 0.4^{**}$ (2.0 $\pm$ 0.4)
1500 <sup>†</sup>	$43 \pm 8^{***}$ (264 $\pm$ 27)	$17 \pm 3^{***}$ (134 $\pm$ 4)	$1.4 \pm 0.2^{**}$ (1.9 $\pm$ 0.2)

**OMF延髓给药对大鼠呼吸的抑制** 延髓背表面给予等容量生理盐水,在所观察的120 min内,大鼠MV,RF及VT在不同时间点略有增高

或降低,变化范围均在对照值的20%以内( $n=5$ )。OMF延髓给药后,立即呈现抑制作用,峰效应于5-25 min出现,抑制持续时间超过120 min,抑制程度与对数剂量呈直线相关(Fig 1)。25 mmol/L组全部大鼠于给药后4 min内呼吸停止。OMF延髓给药对MV的抑制作用也主要是由于RF减慢所造成。

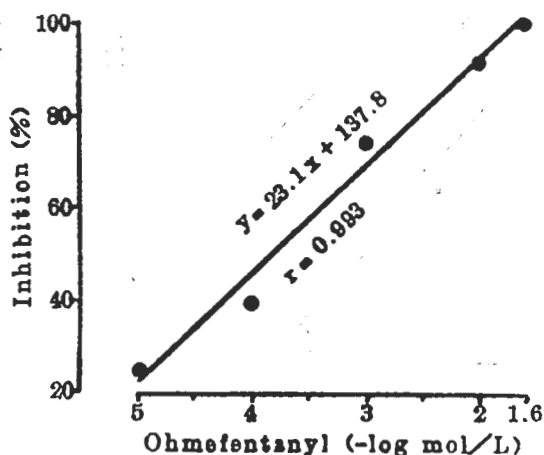


Fig 1. Inhibition of minute volume induced by ohmfentanyl applied to dorsal medulla of rats.  $n=4-6$ .

OMF, U 50488 及 DADLE 脑桥背表面给药的呼吸效应, 脑桥背表面给予等容量生理盐水后120 min内,大鼠3种呼吸参数在不同时间点略有增高或降低,变化范围均在对照值的20%以内( $n=5$ )。OMF 0.01 mmol/L( $n=4$ )给药后5-25 min出现呼吸兴奋,峰效应在给药后30-45 min出现, MV升高的范围为26-105%,兴奋持续时间超过90 min。此剂量下MV升高主要由于VT增大所致,而RF仅呈轻度加快。OMF 0.1 mmol/L( $n=6$ )给药后,1只大鼠呼吸基本稳定在给药前水平,1只出现轻度呼吸抑制,其余4只出现呼吸兴奋效应,其MV升高的范围为28-218%,其呼吸兴奋的时间过程类似于OMF 0.01 mmol/L组,但本组MV增大主要是由于RF加快所致。

DADLE 0.1 mmol/L( $n=4$ )给药后大鼠呈一定程度的呼吸抑制(MV的抑制率为28%),给药后30 min出现呼吸兴奋, MV增

加28-53%,兴奋效应持续90 min以上,本组MV增大是VT增高的结果,RF一直稳定在给药前水平。DADLE 1 mmol/L组( $n=5$ ),1只大鼠持续表现为呼吸抑制,另4只先呈轻度呼吸抑制后转为呼吸兴奋,兴奋效应持续约15 min,随后又转为轻度呼吸抑制。

U 50488 0.1 mmol/L( $n=5$ )给药后,除2只大鼠在前25 min内表现为轻度呼吸抑制外,余均出现呼吸兴奋效应, MV升高33-110%,兴奋持续时间超过90 min。本组中MV增大是VT增高及RF加快的综合结果。U 50488 0.01 mmol/L组( $n=5$ ),3只大鼠给药后30 min内表现为呼吸抑制,然后恢复至给药前水平,另2只给药后出现短暂的呼吸兴奋效应(约持续10 min),然后稳定在给药前水平。

**纳洛酮对OMF脑桥背表面给药后呼吸兴奋的拮抗作用** 脑桥背表面给予OMF 0.01 mmol/L( $n=5$ )后40 min,大鼠均表现明显的呼吸兴奋。给OMF后42 min sc纳洛酮1 mg/kg,可使已增高的MV及VT降低,表明纳洛酮可以拮抗OMF在脑桥引起的呼吸兴奋效应,其中3只大鼠为完全性拮抗,2只为部分拮抗。

**U 50488 延髓背表面给药对OMF呼吸抑制效应的拮抗作用** OMF 50  $\mu$ g/kg sc对完整大鼠及暴露延髓大鼠的呼吸抑制程度相近,表明暴露延髓手术对OMF整体给药的呼吸抑制作用无显著影响。OMF sc后15 min,大鼠呈呼吸抑制状态, MV及RF较给药前明显降低,此时于延髓背表面给予U 50488 0.1 mmol/L,可使OMF对MV及RF的抑制作用立即反转,两者的抑制程度分别减轻30及57%。U 50488单独于延髓背表面给药,在0.1, 1及10 mmol/L浓度下,对大鼠呼吸无明显影响( $P>0.05$ ;  $n=5, 5, 6$ ),表明U 50488是延髓部位介导呼吸抑制效应阿片受体的拮抗剂。纳洛酮14 mmol/L延髓给药对OMF呼吸抑制效应的拮抗作用稍弱于U 50488 0.1 mmol/L的拮抗作用(Tab 2)。

Tab 2. Effects of OMF (50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , sc) on respiratory frequency and minute volume of rats.  $\bar{x} \pm \text{SD}$ . \* $P > 0.05$ , \*\* $P < 0.05$ , \*\*\* $P < 0.01$  vs normal rats; † $P < 0.05$ , †† $P < 0.01$  vs medulla exposed rats.

Drug applied to medulla	n	Respiratory frequency (Time/min)	Minute volume (ml)
Normal rats	6	28 $\pm$ 17	38 $\pm$ 15
Medulla exposed rats	7	17 $\pm$ 7*	43 $\pm$ 17*
U 50488 (0.1 mmol/L)	5	81 $\pm$ 14***††	58 $\pm$ 7***††
Nalxone (14 mmol/L)	6	56 $\pm$ 14***††	56 $\pm$ 11***††

**OMF 脑桥给药对 OMF 延髓给药后致死性呼吸抑制作用的影响** 脑桥背表面给予不同浓度 OMF 后 25 min, 再于延髓背表面给予致死浓度 (25 mmol/L) OMF, 观察自延髓给药后死亡出现时间。结果可见, 由于脑桥背表面应用 OMF 可使延髓部位致死浓度 OMF 引起的呼吸停止的发生时间明显延长, 部分大鼠甚至存活 (Tab 3), 表明 OMF 在脑桥引起的呼吸兴奋效应可在一定程度上对抗其在延髓引起的呼吸抑制效应。

Tab 3. Effects of OMF applied to dorsal pons on the time to death after a lethal dose of OMF applied to dorsal medulla of rats.  $\bar{x} \pm \text{SD}$ . \*\*\* $P < 0.01$  vs control.

OMF (mmol/L)	n	Time to death (min)	
		Total range	$\bar{x} \pm \text{SD}$
Control	6	1—4	1.5 $\pm$ 1.2
1	5	5—>95	35 $\pm$ 35***
0.1	5	7—>95	41 $\pm$ 48***
0.01	3	29—65	39 $\pm$ 15***

## Discussion

本文结果表明, OMF 延髓背表面给药能产生强的呼吸抑制, U 50488 延髓背表面给药, 在所观察的剂量范围内无呼吸抑制作用, 但 U 50488 于延髓背面给药可以拮抗 OMF 全身给药的呼吸抑制效应。阿片拮抗剂纳洛酮在比 U 50488 高 140 倍的剂量下对 OMF 呼吸抑制效应的拮抗作用仍弱于 U 50488, 这些结果支

持  $\kappa$  受体激动剂是  $\mu_2$  受体拮抗剂<sup>(6)</sup> 的观点。

我们发现, 3 种阿片受体激动剂 OMF( $\mu$ ), DADLE( $\delta$ )及 U 50488( $\kappa$ )于脑桥部位给药, 在一定浓度下可以引起不同程度的呼吸兴奋效应, 初步结果表明这种兴奋效应也是由阿片受体介导的。OMF 在脑桥引起的呼吸兴奋效应可以在一定程度上对抗其本身延髓给药引起的呼吸抑制效应, 表明大鼠呼吸中枢不同部位的阿片受体存在着功能性拮抗作用。我们推测, 这种功能性拮抗可能是造成 OMF 全身给药呼吸抑制呈现升限效应的主要原因所在<sup>(6)</sup>。

3 种阿片激动剂脑桥背表面给药, 在引起呼吸兴奋的同时, 还可引起一定程度的呼吸抑制作用, 使得该部位用药后的呼吸效应错综复杂, 这很可能是本实验中所观察到的呼吸兴奋程度个体间差别较大的原因之一。

脑桥部位介导呼吸兴奋效应的阿片受体属于何种亚型, 本实验结果尚难以得出结论。

致谢 金文桥副研究员赠送 DADLE

## References

- 1 Cowan A, Doxey JC, Harry EJR. The animal pharmacology of buprenorphine, an oripavine analgesic. *Br J Pharmacol* 1977; 60 : 547
- 2 Xu H, Chen J, Chi ZQ. Ohmefentanyl—a new agonist for  $\mu$ -opiate receptor. *Sci Sin [B]* 1985; 28 : 504
- 3 防化研究院四所. 计算机实时监测动物呼吸参数. 见: 全国计算机应用展览会领导小组办公室编. 全国计算机应用成果展览. 北京: 电子工业出版社, 1986 : 655
- 4 Hurle MA, Mediavilla A, Florez J. Differential respiratory patterns induced by opioids applied to the ventral medullary and dorsal pontine surfaces of cats. *Neuropharmacology*. 1985; 24 : 597
- 5 Wood PL, Sanschagrin D, Richard JW, Thakur M. Multiple opiate receptor affinities of kappa and agonist/antagonist analgesics: *in vivo* assessment. *J Pharmacol Exp Ther* 1983; 226 : 545
- 6 王崇铨. 关于阿片药物致死的受体机制. 见: 中国药理学会编. 生化药理学进展. 中国医药科技出版社, 1985 : 31-53