

噻庚啉的镇痛和解热作用

谭建权、范存坤、崔洁¹、徐冰¹ (第二军医大学训练部药理教研室, 上海 200433, 中国)

Analgesic and antipyretic effects of cyproheptadine

TAN Jian-Quan, FAN Cun-Kun, CUI Jie¹, XU Bing¹ (*Department of Pharmacology, Second Military Medical College, Shanghai 200433, China*)

ABSTRACT Cyproheptadine-HCl raised the pain thresholds during hot plate test and writhing test in mice and tail flick test in rats, strengthened the hypnotic action by subthreshold dosage of sodium pentobarbital and chloral hydrate. The ED₅₀ were 4.4 (3.2-5.7) and 12.4 (8.4-18.2) mg/kg 30 min after ip cyproheptadine in mice and rats, respectively.

The ED₅₀ was 0.14 (0.12-0.18) mg/kg 90 min after icv cyproheptadine in mice. Cyproheptadine po 20, 40 mg/kg and ip 10, 20 mg/kg showed significant antipyretic effects on yeast-induced pyrexia in rats.

KEY WORDS cyproheptadine; pain; hypnotics and sedatives; fever

提要 用小鼠热板法、扭体法和大鼠甩尾法测试, 大、小鼠 ip 噻庚啉 30 min 镇痛 ED₅₀ 分别为 4.3 (3.2-5.7) 和 12.4 (8.4-18.2) mg/kg. icv 噻庚啉 90 min 镇痛 ED₅₀ 为 0.14 (0.12-0.18) mg/kg. 噻庚啉能增强阈下剂量戊巴比妥钠与水合氯醛的催眠作用. 大鼠 po 或 ip 噻庚啉对酵母致热均有显著的退热作用.

关键词 噻庚啉; 疼痛; 催眠剂和镇静剂; 发热

噻庚啉 (cyproheptadine) 有很强的抗 5-羟色胺作用, 兼有抗组胺作用⁽¹⁾, 并具有轻度中枢抑制作用与抗胆碱作用. 目前临床主要用于治疗瘙痒性皮肤病等多种变态反应性疾病. 国内外也有报道噻庚啉治疗库兴氏病^(2,3)、垂体催乳素瘤及高催乳素血症⁽⁴⁾. 噻庚啉的镇痛与解热作用尚未见报道. 本文报道噻庚啉的镇痛与解热作用的实验研究.

MATERIALS

噻庚啉(上海第十一制药厂); 酵母, 含蛋白质 44%, 水分 8.5%, 灰分 8% (上海酵母厂); GJ-8402 型热板测痛仪(浙江省宁海县电子医药仪器厂). 昆明种小鼠, Wistar 大鼠均由本校动物中心供给.

METHODS AND RESULTS

镇痛作用 1 小鼠 ip 热板法⁽⁵⁾ ♀小鼠, 体重 19.8 ± SD 1.9 g, 给药前先测试 2 次基础痛阈, 选基础痛阈 10-30 s, 反应稳定的小鼠 40 只, 随机匀分 4 组, 各组分别 ip 生理盐水 10 ml/kg; 噻庚啉 2.5, 5, 10 mg/kg. 然后按给药后 15, 30, 60, 90 min 测试痛阈. ip 噻庚啉组小鼠 30 min 后痛阈均提高, 其作用强度随剂量增加而提高, 痛阈提高持效 90 min 以上 (Tab 1). 以痛反应提高 30 s 以上者为有效⁽⁶⁾, 按机率单位法统计 ip 噻庚啉 30 min 小鼠半数镇痛有效剂量 (ED₅₀) 为 4.4 (3.2-5.7) mg/kg.

2 小鼠 icv 热板法 将小鼠头部固定, 由后囟向前约 2 cm 或从小鼠鼻尖向后 1.8 cm, 然后向左或向右旁开 1.5 cm 处, 用微量注射器垂直进针, 深度为自颅骨表面向下 2.0-2.5 mm.

选基础痛阈稳定的♀小鼠 50 只, 体重 21.3 ± 2.2 g, 随机匀分 5 组, 分别 icv 生理盐水 0.2 ml/mg, 噻庚啉 0.05, 0.07, 0.1, 0.2 mg/kg 给药后按 15, 30, 90, 150, 210 min 以热板法测试痛阈. icv 噻庚啉各组小鼠 15 min 后均有明显提高痛阈作用, 其作用强度与剂量有关, 持效 90 min 以上, 0.2 mg/kg 组持效达 210 min 以上 (Tab 1). 按机率单位法统计 icv 噻庚啉 90 min 小鼠半数镇痛有效量

Received 1989 Jul 17 Accepted 1989 Oct 23
¹Coal Medical School of Eastern China, Huai-Nan 232000, China

Tab 1. Pain threshold (s) in hot plate test after ip and lev cyproheptadine (CHD). $n=10$, $\bar{x} \pm SD$. * $P>0.05$, ** $P<0.05$, *** $P<0.01$ vs 0 min.

CHD (mg/kg)	Pain threshold (s)						
	0	15	30	60	90	150	210 min
Intraperitoneal injection							
0	15.8±7.5	16.7±9.0*	16.7±7.0*	16.9±8.9*	18.9±8.8*		
2.5	16.5±4.0	24.9±12.4*	26.0±18.0**	28.6±14.3***	26.0±20.0*		
5.0	13.8±5.0	36.6±17.7**	35.6±20.0**	32.4±15.6*	22.5±15.5*		
10.0	13.2±2.9	56.0±8.5*	59.9±0.3**	49.8±14.5*	39.8±16.9**		
Intraventricular injection							
0	17.6±4.3	18.0±5.1*	20.4±7.3*		19.4±8.2*	20.4±10.3*	19.0±5.0*
0.05	17.7±2.4	19.8±4.0*	22.3±6.0**		23.0±4.2**	20.5±5.4*	18.8±1.6*
0.07	18.3±3.0	27.3±6.3***	33.4±7.8***		36.1±10.5**	21.8±6.5**	19.0±2.5*
0.1	19.7±4.4	30.6±11.5***	39.4±12.1***		40.1±13.4**	22.2±3.0*	20.5±2.0*
0.2	14.3±4.3	40.2±17.0**	44.6±18.9**		47.5±16.6**	46.2±19.5*	34.8±26.0*

ED₅₀ 为 0.14 (0.12–0.18) mg/kg.

3 化学刺激法⁽⁵⁾ 小鼠 160 只, 雌雄各半, 体重 19.5 ± 2.0 g, 随机均分为 16 组, 其中 ip 6 组, po 5 组, sc 5 组. 对照组均用生理盐水 10 ml/kg, 各组给药后 15 min (po 组给药后 30 min) 均 ip 0.7% 醋酸 (HAc) 10 ml/kg. 对照组小鼠 ip HAc 后 2–3 min 大多出现扭体反应, 扭曲躯体, 腹部贴地, 伸展后肢. 记录 ip HAc 后 15 min 内各组每只小鼠平均扭体次数, 以抑制扭体次数 60% 以上为镇痛有效数, 按机率单位法计算 ED₅₀. ip, po, sc 噻庚啉各剂量组平均扭体次数均比对照组扭体次数显著减少. ip 噻庚啉 0.625, 1.25, 2.5, 5.0, 10 mg/kg 分别抑制小鼠扭体平均次数为 24%, 37%, 54%, 70%, 80%. ED₅₀ 为 2.1 (1.1–4.1) mg/kg. 噻庚啉 5, 10, 20, 40 mg/kg po 分别抑制小鼠扭体次数为 41%, 66%, 81% 和 93%. ED₅₀ 为 6.4 (3.2–13.0) mg/kg. sc 噻庚啉 2.5, 5.0, 10, 20 mg/kg 分别抑制小鼠扭体次数为 41%, 56%, 56%, 64% 和 74%. ED₅₀ 为 4.0 (1.2–13.1) mg/kg.

4 光热辐射尾法⁽⁵⁾ 将大鼠置于特制玻璃固定容器内, 尾部外露, 在距鼠尾尖端 3.5 cm 处用放映灯泡 (12 V, 50 W) 作光热刺激. 从光照开始至鼠尾受热辐射刺激甩离光刺点为痛反应时间. 给药前测试痛反应 3 次作为基础

痛阈, 每次测试间隔 10 min, 选基础痛阈 3–5 s 内的 ♂ 大鼠 30 只, 体重 256 ± 29 g, 随机均分 5 组, 分别 ip 生理盐水 5 ml/kg, 噻庚啉 5, 10, 20, 40 mg/kg, 给药后每次光热照射时间不超过 10 s, 给药后 15, 30, 60, 90 min 测试痛反应, ip 噻庚啉 5 mg/kg 30 min 痛阈提高 60% 以上的大鼠达 16%, 10 mg/kg 达 33%, 20 mg/kg 达 50%, 40 mg/kg 达 100%. 大鼠 ip 噻庚啉 30 min 镇痛 ED₅₀ 为 12.4 (8.4–18.2) mg/kg.

镇静作用⁽⁵⁾

1 对阈下剂量戊巴比妥钠作用的影响 小鼠 125 只, 体重 19.3 ± 2.1 g, 雌雄不拘, 随机分为 11 组, 分别 po ($n=10$) 生理盐水 10 ml/kg, 噻庚啉 5, 10 mg/kg; ip ($n=13$), 生理盐水 10 ml/kg, 噻庚啉 5, 10 mg/kg; 给药后 30 min, 各组小鼠均 ip 戊巴比妥钠 20 mg/kg. 记录 15 min 各组内小鼠睡眠数分别是 0/10, 4/10 ($P>0.05$), 5/10 ($P<0.05$) 及 0/13, 5/13 ($P<0.05$), 10/13 ($P<0.01$).

另四组小鼠分别 po ($n=10$), 噻庚啉 5, 10 mg/kg; ip ($n=13$) 噻庚啉 5, 10 mg/kg; 给药后 30 min, 各组小鼠均 ip 生理盐水 10 ml/kg. 记录 15 min 内各组小鼠睡眠数, 结果上述四组的睡眠数分别是 0/10, 0/10, 0/13, 0/13. 余下一组小鼠 ($n=10$) po

生理盐水 10 ml/kg, ip 戊巴比妥钠 20 mg/kg, 方法同上, 结果 15 min 内该组小鼠的睡眠数是 0/10。

2 对阈下剂量水合氯醛催眠作用的影响 小鼠 79 只, 体重 20.4 ± 2.3 g, ♀♂ 不拘, 随机分为 7 组, 分别 po ($n=10$), 生理盐水 10 ml/kg, 噻庚啉 5, 10 mg/kg; ip ($n=13$), 生理盐水 10 ml/kg, 噻庚啉 5, 10 mg/kg; 给药后 30 min, 各组小鼠均 ip 水合氯醛 20 mg/kg, 15 min 内各组睡眠数分别是 0/10, 4/10 ($P>0.05$), 7/10 ($P<0.05$) 及 0/13, 9/13 ($P<0.01$), 12/13 ($P<0.01$), 余下 1 组 po 生理盐水 10 ml/kg, ip 水合氯醛 200 mg/kg ($n=10$), 方法同上, 结果为 0/10。

解热作用⁽⁶⁾ 大鼠 36 只, ♂, 体重 229 ± 9 g, 随机匀分为 6 组, 各组大鼠均先 sc 7% 酵母液 5 ml/kg 致热, 5 h 后, 分别 ip 蒸馏水 5 ml/kg, 噻庚啉 10, 20 mg/kg; po 蒸馏水 5 ml/kg, 噻庚啉 20, 40 mg/kg. 药后每小时测肛温 1 次, 结果 ip 和 po 噻庚啉均使大鼠肛温明显下降(Fig 1)。

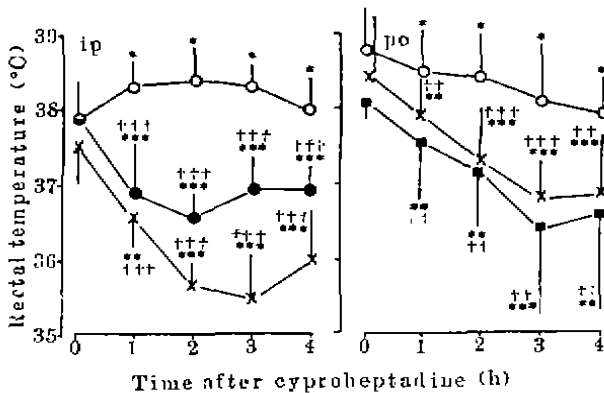


Fig 1. Antipyretic effect of ip and po cyproheptadine in pyretic rats induced by sc 7% yeast 5 mg/kg. Saline (O), Cyproheptadine 10 (●), 20(x), 40 (■) mg/kg. $n=6$, $\bar{x} \pm SD$. * $P>0.05$, ** $P<0.05$, *** $P<0.01$ vs 0 h; † $P>0.05$, †† $P<0.05$, ††† $P<0.01$ vs saline.

急性毒性试验 小鼠 50 只, ♀♂ 各半, 体重 19.7 ± 1.2 g, 随机匀分为 5 组, 各组 ip 噻庚啉 68, 77, 88, 100 和 130mg/kg. 给药

30 min 各组小鼠均表现安静, 活动减少, 大剂量组尤为明显, 垂头闭眼. d 2 低剂量组上述表现有所减轻, 各剂量组小鼠死亡均较慢, 观察 120 h, 按机率单位法计算 ip 噻庚啉 LD_{50} 为 96(87-106) mg/kg. ip 噻庚啉 30 min 小鼠镇痛的 ED_{50} 为 4.4 (3.2-5.7) mg/kg. 噻庚啉的镇痛治疗指数为 22.4。

DISCUSSION

本文应用多种物理性和化学性致痛实验模型, 证实噻庚啉有提高小鼠和大鼠的痛阈作用与增强阈下剂量镇静催眠药的作用, 并有剂量依赖关系. 噻庚啉无论 ip 或 icv 均显示明显的镇痛作用. 噻庚啉镇痛治疗指数较高, 为临床扩大应用范围提供了实验依据。

5-羟色胺, 组胺等被认为是致痛因子, 噻庚啉具有很强的抗 5-羟色胺与抗组胺作用⁽¹⁾, 可能与其镇痛作用有关. 但作者发现小鼠 ip 镇痛 ED_{50} 比 icv 镇痛 ED_{50} 大 32.9 倍, 提示中枢参与噻庚啉的镇痛作用。

噻庚啉的解热作用机理尚不清楚, 一般认为致热原进入中枢神经系统后, 促进视前下丘脑区等部位合成与释放前列腺素引起发热. 噻庚啉可使炎症组织渗出物中前列腺素含量明显降低, 而发挥抗炎作用⁽⁷⁾, 因此, 噻庚啉的解热作用可能与其降低组织中前列腺素有关。

REFERENCES

- 1 Krieger DT, Amorosa L, Linick F. Cyproheptadine-induced remission of Cushing's disease. *N Engl J Med* 1975; 293 : 893
- 2 Burrow AW, Burke CW. Cyproheptadine and Cushing's disease. *Br Med J* 1977; 1 : 1084
- 3 Wang JC, Gao YQ, Zhu DM, Ling XP, Ji GF. Cushing's disease treated by cyproheptadine. *Tianjin Med J* 1982; 10 : 590
- 4 Lu YR, Kuang AK, Ding T, Chen JH, Xu MT, Hang DQ. Treatment of prolactinoma and hyperprolactinemia with bromocriptine and cyproheptadine. *Acta Univ Med Second Shanghai*

1984; 4 : 81

5 Tan JQ, Qiu CZ, Zheng LZ. Analgesic effect and no physical dependence of gelsemium elegans benth. *Pharmacol Clin Chin Mater Med* 1984; 4 : 81

6 Zheng LZ, Tan JQ, Tang XC. Analgesic and

antipyretic effects and no physical dependence of trilobine hydrochloride. *Acta Pharmacol Sin* 1984; 5 : 11

7 Tan JQ, Xu KY, Shen FM, Feng CK. Anti-inflammatory effect of cyproheptadine. *Ibid* 1989; 10 : 357

中国药理学报 *Acta Pharmacologica Sinica* 1990 May; 11 (3) : 207-210

一水合二甲基一氢代-2-(1,3-二磺酸单钠硫代丙基)铵 的神经肌肉阻遏和呼吸抑制作用

曹伯进¹、陈志康 (温州医学院药理学教研室, 温州 325003, 中国)
池志强 (中国科学院上海药物研究所, 上海 200031, 中国)

Neuromuscular blocking and respiratory depressing actions of sodium ammonium dimethyl-2-(propano-1,3-dithiosulfate) monohydrate

CAO Bo-Jin¹, CHEN Zhi-Kang (Department of Pharmacology, Wenzhou Medical College, Wenzhou 325003, China) CHI Zhi-Qiang (Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China)

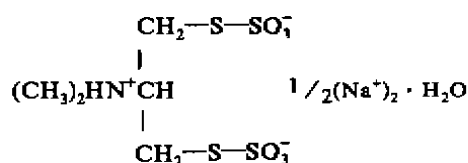
ABSTRACT The neuromuscular blocking and respiratory depressing actions of the new insecticide sodium ammonium dimethyl-2-(propano-1,3-dithiosulfate) monohydrate (SCD) were investigated. In peroneal-tibialis anterior nerve-muscle preparations of urethane anesthetized rabbit, SCD 6.5 mg/kg iv completely depressed the indirectly elicited twitch tension but not the directly elicited one. This compound also caused initial potentiation of the indirectly elicited twitch tension. In the partially paralyzed preparations, potentiation of contractions occurred following a brief period of indirectly tetanic stimulation. Nereistoxin but not SCD blocked the indirectly elicited twitch tension of isolated rat diaphragm. The neuromuscular blockade induced by SCD and nereistoxin was antagonized by neostigmine and 4-aminopyridine. SCD and nereistoxin had little or no effect on arterial blood pressure and phrenic nerve discharge of rabbits. The results indicated that SCD-poisoned rabbits died of respiratory paralysis following the neuromuscular blockade.

KEY WORDS insecticides; sodium ammonium dimethyl-2-(propano-1,3-dithiosulfate) monohydrate; neuromuscular blocking agents; peroneal nerve; phrenic nerve

摘要 麻醉兔 iv 一水合二甲基一氢代-2-(1,3-二磺酸单钠硫代丙基)铵 (SCD) 6.5 mg/kg 后, 间接刺激激发的胫前肌收缩反应短时轻度增加后逐渐变小, 最后消失; 呼吸幅度变小, 最后停止; 血压无明显变化。SCD 对兔膈神经放电无明显影响。外周呼吸抑制是 SCD 致兔死亡的主要原因。SCD 对离体大鼠膈肌收缩反应没有影响。

关键词 杀虫剂; 一水合二甲基一氢代-2-(1,3-二磺酸单钠硫代丙基)铵; 神经肌肉阻滞剂; 腓神经; 膈神经

杀虫单(SCD)化学名为一水合二甲基一氢代-2-(1,3-二磺酸单钠硫代丙基)铵[sodium ammonium dimethyl-2-(propano-1,3-dithiosulfate) monohydrate], 是沙蚕毒素 (nereistoxin, NTX; Fig 1) 类我国创制的新杀虫



Sodium ammonium dimethyl-2-(propano-1, 3-dithiosulfate) monohydrate (SCD)

Received 1989 Jul 10

Accepted 1989 Oct 26

¹Now in Hu-nan Institute of Pharmaceutical Industry, Changsha 410014, China