

比较麻黄碱和阿朴吗啡的中枢兴奋作用

李 琴、李宝华 (江西医学院药理教研室, 南昌 330006, 中国)

Comparison of central stimulating effects between ephedrine and apomorphine

LI Qin, LI Bao-Hua

(Department of Pharmacology, Jiangxi Medical College, Nanchang 330006, China)

ABSTRACT The potentiation of motor activity caused by ephedrine (Eph) in mice was inhibited by prazosin but not by sulpiride. This potentiation effect caused by apomorphine (Apo) was not inhibited by prazosin. Apo produced stereotyped behavior (including sniffing, licking, and biting) in rodents, but Eph was ineffective except at the toxic dose ($400 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ in mice, $200 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ in rats). Apo antagonized haloperidol-induced catalepsy in mice whereas Eph had no such effect. Severe vomiting was evoked by Apo in dogs, but not by Eph even when lethal dose ($20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) was used. Palpebral ptosis induced by prazosin was abolished by intracerebroventricular injection of Eph in mice, but not affected by Apo. The results suggest that the central stimulating action of Eph is mediated by α_1 -adrenoceptors and not by dopamine receptors.

KEY WORDS ephedrine; apomorphine; prazosin; sulpiride; motor activity; stereotyped behavior; catalepsy; vomiting; blepharoptosis

摘要 哌唑嗪拮抗麻黄碱(Eph)增加小鼠自发活动的作用。舒必利不抑制Eph的作用。Eph不引起啮齿类动物产生刻板行为, 不抵抗氟哌啶醇所致的小鼠僵住症, 不诱发犬的呕吐反应。icv Eph可解除哌唑嗪所致的小鼠眼睑下垂, icv阿朴吗啡则无此效应, 提示Eph的中枢兴奋作用是激动中枢 α_1 受体所致。

关键词 麻黄碱; 阿朴吗啡; 哌唑嗪; 舒必利; 自发活动; 刻板行为; 强直性木僵; 呕吐; 眼睑下垂

麻黄碱(Ephedrine, Eph)的中枢兴奋作用, 曾认为是激动多巴胺(DA)受体所致⁽¹⁾。

但Eph也激动中枢 α_1 受体引起兴奋作用⁽²⁾, Eph在外周兴奋 α_1 -肾上腺素受体⁽³⁾。故它的中枢兴奋作用与激动 α_1 受体是否有关, 值得研究。为探讨Eph对中枢 α_1 受体和DA受体的影响, 本文比较了Eph与阿朴吗啡(Apomorphine, Apo)的中枢作用。

MATERIALS

盐酸麻黄碱注射液(江苏省盐城制药厂), 盐酸去氧肾上腺素注射液(上海第十制药厂), 盐酸育亨宾(美国Sigma公司), 盐酸普萘洛尔注射液(北京制药厂), 利血平注射液(广州侨光制药厂), 氟哌啶醇注射液(上海海普药厂), 盐酸阿朴吗啡(东北第六制药厂)用0.1%焦亚硫酸钠配制, 舒必利(上海第六制药厂)用1%乳酸配制, 盐酸哌唑嗪(北京制药工业研究所)用30%甲醇配成0.1%的原液, 再用蒸馏水稀释至所需浓度, α -甲基-对位-酪氨酸(α -methyl-para-tyrosine, α -MPT)(美国Sigma公司)用0.1%乳酸配制。

Swiss小鼠, Sprague-Dawley大鼠, 本院动物室提供。

METHODS AND RESULTS

Eph和Apo对小鼠自发活动的影响
Swiss小鼠32只, δ , 体重 $19 \pm \text{SD } 2 \text{ g}$, 随机分组, 用自制的小鼠自发活动记录装置仪, 记录小鼠的自发活动(待发表资料), 小鼠先放入笼内适应1h, sc Eph 30 min后, 或sc Apo 10 min后, 记录各组小鼠1h的自发活动。结果表明, sc Eph $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和 $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的小鼠, 5-10 min眼睑裂增大, 眼球凸出, 流涎和竖毛, 30 min后活动增加。sc Apo $1.25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和 $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的小鼠,

Received 1990 Apr 16

Accepted 1991 Apr 16

1-5 min 后活动增加。

哌唑嗪和舒必利对 Eph 和 Apo 增加小鼠自发活动的影响 Swiss 小鼠 104 只, ♂, 体重 $19 \pm SD$ 2g, 分 13 组, 每组 8 只。按上法记录小鼠的自发活动。哌唑嗪拮抗 Eph 增加的小鼠自发活动, 对 Apo 的作用无影响。舒必利抑制 Apo 增加的小鼠自发活动, 不影响 Eph 的作用。育亨宾、普萘洛尔和利血平都不减弱 Eph 对小鼠自发活动的增强作用。 α -MPT 则抑制 Eph 和 Apo 的作用 (Tab 1)。

Tab 1. Effects of ip prazosin, sulpiride and other adrenoceptor blockers on motor activity induced by sc Eph and Apo in mice. $n=8$, $\bar{x} \pm SD$. * $P > 0.05$, ** $P < 0.01$ vs Eph 100 $mg \cdot kg^{-1}$. + $P > 0.05$, ** $P < 0.05$ vs Apo 2.5 $mg \cdot kg^{-1}$.

Drug	Dose, $mg \cdot kg^{-1}$	Motor activity
Eph	50	513 ± 274
Eph	100	1079 ± 430
Eph + prazosin	1.5	425 ± 124**
Eph + prazosin	3	322 ± 277**
Eph + prazosin	6	221 ± 156**
Eph + yohimbine	4	1264 ± 414*
Eph + propranolol	5	1583 ± 508*
Eph + sulpiride	20	840 ± 224*
Eph + α -MPT	300	108 ± 63**
Eph + reserpine	5	1242 ± 654*
Apo	1.3	405 ± 217
Apo	2.5	1185 ± 551
Apo + prazosin	1.5	1146 ± 443+
Apo + prazosin	3	1012 ± 556+
Apo + prazosin	6	1350 ± 666+
Apo + sulpiride	20	506 ± 198**
Apo + α -MPT	300	986 ± 473**

Eph 和 Apo 致刻板行为的作用 Swiss 小鼠 50 只, ♂, 体重 $19 \pm SD$ 2g, 分 7 组, 每组 8-10 只。Sprague-Dawley 大鼠 25 只, ♂, 体重 $196 \pm SD$ 24g, 分 6 组, 每组 5 只。注射生理盐水的动物均重复使用。先将动物放入笼内适应 30 min。sc Eph 1 h 后, 或 sc Apo 15 min 后, 按改良的分级法⁽⁴⁾评定刻板

行为: 0 级-正常运动, 包括间断嗅; 1 级-持续嗅或间断舔; 2 级-连续舔或间断咬; 3 级-强烈持续地咬。结果表明, 给小鼠和大鼠 sc Apo 均产生刻板行为, 作用随剂量的加大而增强。给大鼠 sc Eph 100 $mg \cdot kg^{-1}$ 不产生刻板行为, 致死量 200 $mg \cdot kg^{-1}$ 仅产生嗅、舔等轻度刻板行为。给小鼠 sc Eph 200 $mg \cdot kg^{-1}$ 和 300 $mg \cdot kg^{-1}$ 不产生刻板行为, 中毒量 400 $mg \cdot kg^{-1}$ 只产生轻度刻板行为 (Tab 2)。

Tab 2. Production of stereotyped behavior by sc Eph and Apo in rodents. $\bar{x} \pm SD$, *2 mice died within 24 h after the test. **5 rats died within 24 h after the test.

	Drug	Dose, $mg \cdot kg^{-1}$	n	Grade
Mice	Saline		8	0
	Eph	200	8	0
	Eph	300	8	0
	Eph	400	10	0.6 ± 1.3*
	Apo	2.5	8	1.1 ± 1.1
	Apo	5	8	1.8 ± 0.9
	Apo	10	8	2.1 ± 1.1
Rats	Saline		5	0
	Eph	100	5	0
	Eph	200	5	0*
	Apo	1.3	5	1.2 ± 0.5
	Apo	2.5	5	2.6 ± 0.9
	Apo	5	5	2.8 ± 0.4

Eph 和 Apo 对氟哌啶醇所致小鼠僵住症的影响 Swiss 小鼠 40 只, ♂, 体重 $19 \pm SD$ 2g, 分 5 组, 每组 8 只, 氟哌啶醇 1 $mg \cdot kg^{-1}$ ip 后产生明显的僵住症。给药 120 min 和 105 min 时, 分别 sc Eph 和 Apo, 各于 sc 后 1 h 和 15 min 开始观察 1 h。按改良的评分法⁽⁵⁾计分: (1) 小鼠前肢平放; (2) 小鼠置于倾斜 45° 角度的纸板上, 呈头低尾高位; (3) 小鼠前肢放在高 4.5 cm 的阶梯上。上述三项, 当小鼠保持不动达 15 s 者得 1 分, 共计 3 分。结果证明, sc Apo 1.25 $mg \cdot kg^{-1}$ 能拮抗氟哌啶醇引起的僵住症, 2.5 $mg \cdot kg^{-1}$ 则完全消除此僵住症。sc Eph 200-300 $mg \cdot kg^{-1}$ 不能拮

Tab 3. Effects of sc Eph and Apo on catalepsy induced by ip haloperidol $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ in mice. $n=8$, $\bar{x} \pm \text{SD}$, * $P < 0.05$, ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$ vs haloperidol.

Haloperidol plus	Dose, $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	Catalepsy (score)
-	-	3 ± 0
Ephedrine	200	$2.6 \pm 0.5^*$
Ephedrine	300	$2.6 \pm 0.5^*$
Apomorphine	1.3	$1.4 \pm 1.2^*$
Apomorphine	2.5	0^{***}

抗这种僵住症(Tab 3).

Eph 和 Apo 的催吐作用 杂种幼犬 5 只, ♀♂不拘, 体重 $3 \pm \text{SD } 0.8 \text{ kg}$. 每组 5 只. 每给一次药后, 间隔 5 d 重复使用. sc Apo $0.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 1-4 min 引起 5 只犬剧烈的呕吐, 间歇发作, 持续 30 min 左右. sc Eph $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 4 h 内均不引起呕吐. sc $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的犬, 5 只中 2 只在 24 h 内死亡, 死前精神萎靡, 尸检未见异常.

icv Eph 和 Apo 对哌啶嗪所致小鼠眼睑下垂的影响 Swiss 小鼠 48 只, ♂, 体重 $19 \pm \text{SD } 2 \text{ g}$. 分 6 组, 每组 8 只. 去头皮法 icv 前 5 h 乙醚吸入麻醉, ip 哌啶嗪 $0.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 30 min 引起小鼠眼睑下垂, 然后分别 icv Eph $100 \mu\text{g}$ 和 $300 \mu\text{g}$, 去氧肾上腺素 $100 \mu\text{g}$ 和 $300 \mu\text{g}$, Apo $10 \mu\text{g}$ 和 $100 \mu\text{g}$. 结果表明, icv Eph 和去氧肾上腺素 5 min 后, 可对抗哌啶嗪引起的眼睑下垂, 使小鼠眼睑裂明显增大, Apo 无此效应.

DISCUSSION

哌啶嗪是选择性 α_1 受体阻断剂, 可拮抗 Eph 增加小鼠自发活动的作用, 作用强度与剂量相关, 提示 Eph 是作用于 α_1 受体. 舒必利为 α_1 受体阻断作用较弱的 DA 受体阻断剂, 能拮抗 Apo 增加小鼠自发活动的作用, 但不抑制 Eph 的这种作用, 表明 Eph 不是作

用于 DA 受体.

Apo 引起啮齿类动物产生刻板行为, 是激动纹状体 DA 受体所致. 在小鼠与大鼠, sc Eph 只在中毒剂量才引起部分动物产生轻度反应(Tab 2), 说明 Eph 并不激动纹状体 DA 受体. 这一结果不同于 Angrist⁽¹⁾, 可能与观察方法不同有关. 在这一实验中, 注射生理盐水的动物, 喂养三天后, 与正常动物无差异, 故重复使用, 不影响实验结果.

氟哌啶醇引起的僵住症是阻断脑内 DA 受体所致. 在小鼠, sc Eph 不能拮抗氟哌啶醇引起的僵住症, 进一步说明 Eph 不能激动脑内 DA 受体.

Apo 引起的呕吐是作用于延脑催吐化学感应区的 DA 受体所致. 在幼犬, sc Eph 不能诱发呕吐反应, 甚至死亡剂量的 Eph 亦无反应, 表明 Eph 对催吐化学感应区的 DA 受体没有明显影响.

哌啶嗪引起小鼠眼睑下垂, 是阻断支配眼睑平滑肌的交感神经所致. 激动中枢 α_1 肾上腺素受体可加强交感神经的活动⁽⁶⁾, 从而对抗哌啶嗪的作用. icv 去氧肾上腺素和 Eph 均能拮抗哌啶嗪所致眼睑下垂, 间接证明 Eph 可激动中枢 α_1 受体.

Martin⁽⁷⁾的实验证明, α_1 受体也参与损毁一侧黑质的大鼠向损侧旋转的运动. 故 Zarrindast⁽⁸⁾认为 Eph 具有 DA 样作用的依据, 须进一步考虑. Zarrindast 还发现 Eph 具有抑制 [^3H]DA 摄取和促进 [^3H]DA 释放的作用, 但这种作用很弱. Eph 数百倍于苯丙胺的剂量才能促进 [^3H]DA 释放. Eph 似不能象苯丙胺那样通过促 [^3H]DA 释放而兴奋中枢神经系统.

REFERENCES

1 Angrist B, Rotrosen J, Kleinberg D, Merriam V, Gershon S. Dopaminergic agonist properties of ephedrine—theoretical implications. *Psychopharmacology* 1977; **55** : 115

- 2 Heal DJ. Phenylephrine-induced activity in mice as a model of central α_1 -adrenoceptor function. *Neuropharmacology* 1984; 23 : 1241
- 3 Gong QY, Yang ZC. Studies on the mechanism of ephedrine on rabbit aorta and atrium. *Acta Physiol Sin* 1984; 36 : 367
- 4 Costall B, Naylor RJ, Olley JE. Stereotypic and anticataleptic activities of amphetamine after intracerebral injections. *Eur J Pharmacol* 1972; 18 : 83
- 5 Nicoletti F, Ferrara N, Patti F, et al. Influence of sex steroids and prolactin on haloperidol-induced catalepsy. *Brain Res* 1983; 279 : 352
- 6 Huchet A-M, Huguet F, Tsoucaris-Kupfer D, Legrand M, Narcisse G. Interaction between central α_1 - and α_2 -adrenoceptors on sympathetic tone in rats. *Neuropharmacology* 1986; 25 : 509
- 7 Martin GE, Papp NL. Blockade of MK-801 induced ipsiversive turning in 6-OHDA lesioned rats by α_1 -adrenoceptor antagonists. *Pharmacol Biochem Behav* 1984; 20 : 893
- 8 Zarrindast MR. Dopamine-like properties of ephedrine in rat brain. *Br J Pharmacol* 1981; 74 : 119

中国药理学报 *Acta Pharmacologica Sinica* 1991 Sep; 12 (5) : 471-474

维替新拉亭对麻醉犬和猫脑血流、血管阻力及血压的影响

曾贵云、田宝鸿 (中国医学科学院药物研究所, 北京 100050, 中国)

周荣、杜莉芬、徐超 (北京神经外科研究所, 北京 100050, 中国)

Effects of verticillatine on cerebral blood flow, cerebral vascular resistance and blood pressure in anesthetized dogs and cats

ZENG Gui-Yun, TIAN Bao-Hong
(Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100050, China)
ZHOU Rong, DU Li-Fen, XU Chao (Beijing Neurosurgical Institute, Beijing 100050, China)

ABSTRACT The effects of verticillatine (Ver), hexamethonium (Hex) and nimodipine (Nim) on mean arterial pressure (MAP), cerebral blood flow (CBF) and cerebrovascular resistance (CVR) were determined in pentobarbitol anesthetized animals using the method of electromagnetic flow meter in dogs and hydrogen clearance in cats. Ver or Nim iv induced significant reduction of MAP and CVR. CBF was increased in dogs and unaltered in cats. The Hex treated dogs and cats exhibited a fall of MAP and CBF with enhancement of CVR. In cats after middle

cerebral artery occlusion (MCAO), regional cerebral blood flow (rCBF) was reduced from 190 ± 70 to $90 \pm 20 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$. Ver and Nim iv caused similar changes of MAP and CVR to those before MCAO. The results suggest that Ver and Nim may have vasodilation effect and improve the cerebral circulation. Thus, they would be beneficial to patients suffering from hypertension.

KEY WORDS *Rauwolfia* alkaloids, verticillatine; hexamethonium; nimodipine; cerebral ischemia; cerebrovascular circulation; blood pressure

提要 用氢清除法和电磁流量计法研究了维替新拉亭(Ver), 六羟季铵(Hex)和尼莫的平(Nim)对麻醉猫和犬的 CBF, CVR 和 MAP 的影响。结果表明 iv Ver 和 Nim 后 CVF 增加(犬)或无改变(猫), MAP 及 CVR 明显下降, 但 Hex 在引起血压下降时 CBF 明显降低, CVR 显著升高, Ver 及 Nim 尚能降低缺血区的 CVR, 提示二者可能改善脑循环, Hex 则降低脑供血。

关键词 萝芙木生物碱类; 维替新拉亭; 六羟季铵; 尼莫的平; 脑缺血; 脑血管循环; 血压

Received 1990 Jan 13

Accepted 1991 Jun 3