

Chin J Pharmacol Toxicol 1991; 5: 104 - 7  
 9 Binah O, Rosen MR. Mechanisms of ventricular arrhythmias. Circulation 1992; 85 (1 Suppl): I-25 - I-31.  
 10 Wetstein L, Mark R, Kellih GJ, Friehling T, O'Connor KM, Kowey PR. Arrhythmia inducibility and ventricular vulnerability in a chronic feline infarction model.

Am Heart J 1985; 110: 955 - 60.  
 11 Gascho JA, Beller GA. Adverse effects of circumflex coronary artery occlusion on blood flow to remote myocardium, supplied by a stenosed left anterior descending coronary artery in anesthetized open-chest dogs. Am Heart J 1987; 113: 679 - 83

382-384

### 左旋千金藤立定对溴隐亭诱导的哺乳期大鼠促乳素水平低下的拮抗作用

尤春来, 韩兆丰, 屈玉书, 王义明 (辽宁中医学院药理教研室, 沈阳 110032, 中国)  
 陈丽娟, 全国章 (中国科学院上海药物研究所, 上海 200031, 中国)

R 965.1

R 966

#### Antagonism of *l*-stepholidine against bromocriptine-inhibition on prolactin level in lactational rats

YOU Chun-Lai, HAN Zhao-Feng, QU Yu-Shu, WANG Yi-Ming (Department of Pharmacology, Liaoning College of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China)

CHEN Li-Juan, JIN Guo-Zhang (Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China)

**KEY WORDS** *l*-stepholidine; bromocriptine; prolactin; dopamine D<sub>2</sub> receptors; lactation

**AIM:** To study the antagonism of *l*-stepholidine (SPD) against bromocriptine (Bro)-inhibition on prolactin (PRL) level. **METHODS:** Bro (0.5 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>, sc) reduced the PRL and caused a dysplasia of mammary gland in lactational rats. The weight growing of newborn rats was retarded. The PRL of the lactational rats was assessed by immunoradiometric assay (IRMA); the weight of newborn rats and development of mammary glands in lactational rats were also examined. Antagonism of SPD was evaluated. **RESULTS:** SPD (30 & 100 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>, ip) obviously antagonized the Bro that induced lowering the PRL level in lactational rats, the PRL was 11 ± 4 & 23 ± 6 μg · L<sup>-1</sup> (NS 7 ± 2) respectively on d 15 of postpartum and the development of mammary

gland in lactational rats was normal. The newborn rats grew rapidly in 11 - 15 d. **CONCLUSION:** SPD possessed an antagonism with Bro inhibition on D<sub>2</sub> receptors located in the pituitary gland, and was an antagonist of dopamine D<sub>2</sub> receptors.

**关键词** 左旋千金藤立定; 溴隐亭; 促乳素; 多巴胺 D<sub>2</sub> 受体; 泌乳

**目的:** 研究左旋千金藤立定 (SPD) 对溴隐亭 (Bro) 诱导的促乳素 (PRL) 水平低下的对抗作用  
**方法:** 哺乳期母鼠 sc Bro 0.5 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>, PRL 显著降低, 乳腺组织发育不良, 而且仔鼠体重增长缓慢. 用放免法测定母鼠 PRL, 检查乳腺发育状况, 评价 SPD 的对抗作用. **结果:** SPD 30 及 100 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup> ip, 能够显著对抗 Bro 诱导的母鼠 PRL 降低, 分娩后 d 15 PRL 为 11 ± 4 及 23 ± 6 μg · L<sup>-1</sup> (生理盐水为 7 ± 2), 而且乳腺组织发育正常, 仔鼠在出生后 d 11 - 15 内迅速生长发育. **结论:** SPD 能阻断大鼠脑垂体前叶的 D<sub>2</sub> 受体, 是一个 D<sub>2</sub> 受体的拮抗剂.

左旋千金藤立定 (*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>, 是多巴胺受体拮抗剂<sup>[2-5]</sup>. 脑垂体前叶促乳素分泌细胞上只存在 D<sub>2</sub> 受体, 抑制性调节促乳素 (Prolactin, PRL) 的分泌作用, 测定血清 PRL 是衡量脑内 D<sub>2</sub> 受体功能的良好指标<sup>[6-8]</sup>. 为了论证 SPD 对 D<sub>2</sub> 受体的作用, 本文

利用  $D_2$  受体激动剂溴隐亭 (Bromocriptine, Bro) 抑制哺乳期大鼠血清 PRL 水平的动物模型<sup>[9]</sup>, 研究 SPD 拮抗 Bro 对  $D_2$  受体的抑制作用。

## MATERIALS AND METHODS

SPD ( $[\alpha]_D - 400^\circ$ , mp 161-2 °C) 由中国科学院上海药物研究所提供<sup>[1]</sup>, 溶于  $H_3PO_4$   $1.5 \text{ mol} \cdot L^{-1}$ , 再用 NaOH  $1 \text{ mol} \cdot L^{-1}$  调至 pH 5.0。舒必利 (Sulpiride, Sul) 由江苏常州国营武进制药厂生产, 白色粉末, 用蒸馏水配制成混悬液。Bro, Sigma 公司产品, 配制时, 先用少量无水乙醇溶解后, 再用蒸馏水配制成溶液。<sup>125</sup>I 促乳素药盒 (prolactin, 放免法测定), 天津德普生物技术和医学产品有限公司产品。γ-计数器 (Cammacord II), Ames 公司。Wistar 大鼠, 由沈阳医学院实验动物中心提供。

孕鼠分笼饲养, 喂饲固定配方颗粒饲料, 自由饮水。43 只孕鼠随机分为 6 组, 分娩后体重  $265 \pm s 18 \text{ g}$ 。仔鼠出生后每窝保留 8 只供母鼠喂养。分娩后 d 3, 断母鼠尾尖采血 1 mL, 以后每隔 3 d 采血 1 次, 总计 4 次, 取血清置 -20 °C 冰箱冷冻保存。第 1 次采血后当日开始给药, 共 12 d, 除对照组外, 其它各组母鼠每日 2 次分别 ig 生理盐水  $5.0 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , ig Sul  $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , ip SPD 10, 30,  $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。并且除对照组外, 也于第 1 次采血后当日开始, 各组均每日 1 次 sc Bro  $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。

**PRL 测定** 用 γ-计数器, 以放免法测定血清 PRL, 每个样本测定 2 次, 取其平均值。

**仔鼠称重** 每次采血时, 称量每窝 8 只的仔鼠体重, 以每只平均体重表示仔鼠体重变化。

**乳腺组织学观察** 末次采血后 (即给药 12 d 后), 拉颈处死母鼠, 摘取一侧下腹部乳腺, 甲醛固定, 光镜下检查乳腺组织。

数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 用组间 *t* 检验统计处理, 分析实验结果。

Tab 1. Antagonism of SPD on prolactin level in blood inhibited by bromocriptine in lactational rats. Bro,  $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  (sc). d, day of postpartum.  $\bar{x} \pm s$ . <sup>a</sup> $P > 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.05$ , <sup>c</sup> $P < 0.01$  vs Bro + normal saline. <sup>d</sup> $P > 0.05$ , <sup>e</sup> $P < 0.05$ , <sup>f</sup> $P < 0.01$  vs control.

Group $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$	n	PRL/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$			
		d 3	d 7	d 11	d 15
Control	6	$47.7 \pm 13.0$	$53.8 \pm 13.2$	$53.5 \pm 10.7$	$43.8 \pm 10.6$
Bro + Normal saline (ig)	11	$44.2 \pm 9.0$	$7.7 \pm 2.0^f$	$8.0 \pm 2.0^f$	$6.9 \pm 1.9^f$
Bro + Sul 100 (ig)	7	$43.7 \pm 9.5$	$45.0 \pm 8.3^{cd}$	$45.0 \pm 9.5^{cd}$	$45.7 \pm 8.7^{cd}$
Bro + SPD 10 (ip)	6	$49.7 \pm 12.2$	$7.5 \pm 2.3^{df}$	$8.0 \pm 1.9^{df}$	$7.7 \pm 1.6^{df}$
Bro + SPD 30 (ip)	7	$43.0 \pm 11.8$	$15.6 \pm 3.9^{df}$	$12.0 \pm 3.7^{df}$	$11.4 \pm 3.5^{df}$
Bro + SPD 100 (ip)	6	$45.2 \pm 11.3$	$26.5 \pm 5.9^{df}$	$20.3 \pm 3.7^{df}$	$23.2 \pm 5.5^{df}$

## RESULTS

**PRL 水平** d 7 至 d 15, Bro + 生理盐水组大鼠 PRL 值显著低于对照组。Bro + SPD  $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  组的结果与 Bro + 生理盐水组相似。Bro + SPD 30 及  $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  组的 PRL 值显著高于 Bro + 生理盐水组, 而且具有量-效关系。Bro + Sul  $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  组的 PRL 值与对照组相近 (Tab 1)。

**仔鼠体重** 出生 7 d 内, 各组仔鼠体重增长无明显差异。随后, 对照组及 Bro + Sul  $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  组持续增长, 两组体重增长值相近。Bro + 生理盐水组及 Bro + SPD  $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  组仔鼠体重增长缓慢, 甚而 d 11 至 d 15 间, 体重不再增长。Bro + SPD 30 及  $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  组体重明显增长, 但是,  $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  组增长值大于  $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  组 (Tab 2)。

**乳腺组织学** 光镜下检查母鼠乳腺组织可见, Bro + 生理盐水组及 Bro + SPD  $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  组大鼠乳腺组织发育不良, 表现为腺体少, 纤维间质多。对照组, Bro + Sul  $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  组及 Bro + SPD  $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  组大鼠乳腺组织发育良好, 腺体增生, 腺腔扩张, 间质少。

## DISCUSSION

本文观察到 SPD 阻断了脑垂体前叶的  $D_2$  受体, 拮抗激动剂 Bro 对  $D_2$  受体的激动作用, 使 PRL 分泌增多, 血中 PRL 水平升高。当 PRL 进一步激动乳腺组织上的 PRL 受体, 乳腺组织增生, 乳汁分泌旺盛, 仔鼠体重增长。上述结果表

Tab 2. Effect of SPD on body weight in newborn rats. Bro,  $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} (\text{sc})$ . d, day of birth.  $\bar{x} \pm s$ . <sup>a</sup> $P > 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.05$ , <sup>c</sup> $P < 0.01$  vs Bro + normal saline. <sup>d</sup> $P > 0.05$ , <sup>e</sup> $P < 0.05$ , <sup>f</sup> $P < 0.01$  vs control.

Group $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$	n	Body weight/g			
		d 3	d 7	d 11	d 15
Control	6	$7.0 \pm 1.2$	$12.5 \pm 1.2$	$18.9 \pm 2.4$	$27.3 \pm 5.7$
Bro + Normal saline (ig)	11	$7.4 \pm 0.9$	$11.2 \pm 1.8^d$	$13.0 \pm 2.2^f$	$12.9 \pm 2.9^f$
Bro + Sul 100 (ig)	7	$6.9 \pm 0.8$	$12.3 \pm 1.9^{ad}$	$20.3 \pm 1.7^{cd}$	$26.4 \pm 3.0^{cd}$
Bro + SPD 10 (ip)	6	$7.2 \pm 0.8$	$11.9 \pm 1.6^{ad}$	$12.5 \pm 1.4^{df}$	$12.2 \pm 1.6^{df}$
Bro + SPD 30 (ip)	7	$7.2 \pm 0.7$	$12.6 \pm 1.4^{ad}$	$17.7 \pm 2.0^{cd}$	$22.6 \pm 2.6^{cd}$
Bro + SPD 100 (ip)	6	$7.4 \pm 0.6$	$12.0 \pm 1.4^{ad}$	$13.1 \pm 2.3^{df}$	$17.1 \pm 2.0^{df}$

明 SPD 是  $D_2$  受体拮抗剂。此结论与非哺乳期大鼠的结论<sup>[10]</sup>相一致。Sul 是  $D_2$  受体选择性拮抗剂, 能阻断脑垂体前叶  $D_2$  受体, 拮抗 Bro 激动作用, 促进 PRL 分泌, 血中 PRL 水平升高<sup>[11]</sup>, 这表明 SPD 的作用特性与 Sul 相同。

本文采用哺乳期母鼠进行实验, 测定其血中 PRL 水平。因为此时 PRL 维持在较高水平<sup>[7,12]</sup>, 由它激动乳腺组织上的 PRL 受体, 乳腺组织增生, 泌乳活跃<sup>[13]</sup>, 乳汁是仔鼠生长发育的唯一食物来源, 严格控制实验条件, 以仔鼠体重变化反映乳汁分泌程度, 也是验证 DA 受体作用的指标。在实验中观察到 SPD  $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  组仔鼠体重增长较快, 当 SPD 剂量增大为  $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  时, 仔鼠体重增长程度不及前者, 这可能是剂量较大, 使母鼠的其他方面功能受到 SPD 的抑制, 例如给药后一段时间内出现少动, 进食量少, 震颤等表现, 而影响哺乳的结果。

## REFERENCES

- 1 Chen Y, Chen YY, Song GQ, Wang HN. Studies on the alkaloids in *Stephania* IV. Alkaloids in *Stephania intermedia*. *Chun Trad Herb Drugs* 1985; **16**: 1-5.
- 2 Huang KX, Sun BC, Jin GZ. (-)-Stepholidine: a dopamine receptor antagonist shows agonistic effect on rotational behavior in 6-hydroxydopamine-lesioned rats. *Acta Pharmacol Sin* 1992; **13**: 17-22.
- 3 Hu G, Hu Y, Jin GZ. Antagonism of *l*-stepholidine on  $D_2$

- receptor-mediated inhibition of synaptosomal adenylate cyclase in rat corpus striatum. *Acta Pharmacol Sin* 1992; **13**: 104-10.
- 4 Sun BC, Jin GZ. Effect of (-)-stepholidine on firing activity of dopamine neurons in ventral tegmental area of rats. *Acta Pharmacol Sin* 1992; **13**: 395-9.
  - 5 Chen LJ, Guo X, Wang QM, Jin GZ. Feed-back regulation of presynaptic  $D_2$  receptors blocked by *l*-stepholidine and *l*-tetrahydropalmatine. *Acta Pharmacol Sin* 1992; **13**: 422-5.
  - 6 Fuxe K, Agnati LF, Kalia M, Goldstein M, Anderson K, Harfstrand A. Dopaminergic systems in the brain and pituitary. In: Flückiger E, Müller EE, Thorner MO, editors. *The dopaminergic system*. Berlin: Springer, 1985: 11-25.
  - 7 Moore KE. Hypothalamic dopaminergic neuronal systems. In: Meltzer HY, editor. *Psychopharmacology*. 3rd ed. New York: Raven Press, 1987: 127-39.
  - 8 MacLeod RM, Lehmeier JE. Studies on the mechanism of the dopamine-mediated inhibition of prolactin secretion. *Endocrinology* 1974; **94**: 1077-84.
  - 9 Brun del Re R, del Pozo E, de Grandi P, Friesen H, Hinselmann M, Wyss H. Prolactin inhibition and suppression of puerperal lactation by a Br-ergocryptine (CB 154). *Obstet Gynecol* 1973; **41**: 884-90.
  - 10 Zou LL, Chen Y, Song YY, Jin GZ. Effect of (-)-stepholidine on serum prolactin level of female rats. *Acta Pharmacol Sin* 1996; **17**: 311-4.
  - 11 Brown RA, Connor SE. Stereoselective antagonism of pre-junctional dopamine receptors in the rabbit ear artery by sulpiride. *Br J Pharmacol* 1980; **73**: 189-90.
  - 12 Hayden TJ, Bonney RC, Forsyth IA. Ontogeny and control of prolactin receptors in the mammary gland and liver of virgin, pregnant and lactating rats. *J Endocrinol* 1979; **80**: 259-69.
  - 13 Jahn GA, Edery M, Belair L, Kelly PA, Djiane J. Prolactin receptor gene expression in rat mammary gland and live during pregnancy and lactation. *Endocrinology* 1991; **128**: 2976-84.