

## 左旋四氢巴马汀的镇静安定作用与脑内单胺类递质的关系

金国章 许建 张福田\* 俞蕾平 李建华 汪晓立 (中国科学院上海药物研究所, 上海 200031)

**提要** *l*-THP 的镇静安定作用强度和作用时程与剂量有一定的相依关系。*l*-THP 的中枢作用不是通过降低脑区的 5-HT、DA、NA 的含量来实现, 与 GABA 系统也无直接的作用关系。*l*-THP 能拮抗去水吗啡和 *l*-dopa 的定型活动, 苯丙胺和去水吗啡的旋转活动, 表明它能阻滞 DA 突触后受体的作用; 较小剂量的 *l*-THP 能明显地拮抗 PCMA、东莨菪碱和阿托品的异常兴奋活动, 是 *l*-THP 阻滞 DA 系统的辅助证据。讨论了 *l*-THP 的镇静安定作用与阻滞脑内 DA 受体功能的关系。

**关键词** 左旋四氢巴马汀; 利血平; 定型活动; 旋转活动; 多巴胺受体;  $\gamma$ -氨基丁酸受体; 单胺类神经递质

左旋四氢巴马汀 (*l*-tetrahydropalmatine, *l*-THP) 具有明显的镇静催眠、安定作用<sup>(1)</sup>。有关 *l*-THP 的作用机理虽然作者有所探索<sup>(1,2)</sup>, 但尚未阐明。目前常用的镇静安定剂有三类: 单胺递质贮存的排空剂, 例如利血平; 脑内 DA 受体阻滞剂, 例如氯丙嗪(吩噻嗪类)、氟哌啶醇(丁酰苯类)、氯氮平(硫杂蒯类)

---

1982年6月2日收稿 1982年11月5日修回  
部分内容曾于1981年10月, 第二届药理学会会上宣读。  
\* 蚌埠医学院进修员。

等; GABA 受体亚单位的激动剂, 例如硝基安定(苯并氮䓬类), *l*-THP 的镇静安定作用与上述三种作用机理是否有联系, 尚待证明。以往的资料表明, *l*-THP 的作用不能为 MAOI 所翻转<sup>(1)</sup>, 与利血平的作用有所不同; 大剂量 *l*-THP 使大鼠、小鼠出现僵住症<sup>(2)</sup>, 提示对 MA 系统的功能有阻滞作用。根据这些事实, 本文对 *l*-THP 的镇静安定作用机理进一步加以研究。

### 材 料

小鼠  $21 \pm (\text{SD}) 2 \text{ g}$ , 大鼠  $202 \pm 45 \text{ g}$ , 兔  $2.5 \pm 0.5 \text{ kg}$ , ♂ ♀ 兼用。

荧光微量测定的各种试剂均为 AR 级或 GR 级, 盐酸多巴胺(DA)系英国 BDH 出品, 双酒石酸去甲肾上腺素(NA)系武汉制药厂出品, 高香草酸(HVA)系德国 E. Merck 出品, 5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)系瑞士 Sandoz 出品, 硫酸肌苷 5-羟色胺(5-HT)系瑞士 Fluka AG 出品, Sephadex G-10 为瑞典 Pharmacia 公司出品。

*l*-THP 为游离碱, 湛江制药厂赠送; 盐酸去水吗啡(APO)注射液由沈阳制药厂出品; PCMA(*dl*-对氯 *N*-甲基苯丙胺)美国 Sigma 化学公司出品; *dl*-5HTP (5-羟色氨酸)由瑞士 Fluka AG 公司出品; 东莨菪碱由德国 E. Merck 公司出品; 利血平注射液由上海第一医学院红旗药厂出品; 次甲优降宁(deprenyl), PCPA (对氯苯丙氨酸), AOAA (氨氧乙酸), *l*-dopa 和苄丝肼(benserazide)由本所中间工厂

合成; 双枯碱(bicuculline)由本所植化室提供。安定(diazepam)和氟哌啶醇(haloperidol, HAL)注射液由上海十三制药厂出品; 印防己毒素和苯丙胺由英国 L. Light 公司出品。[<sup>3</sup>H]QNB 系 Radiochemical Center Amersham 出品, 放射活力为 12 Ci/mM。

### 方 法 和 结 果

***l*-THP 镇静安定作用的剂量与效应、作用时程的关系** 将大鼠或小鼠放入  $40 \times 23 \times 30 \text{ cm}$  的玻璃箱中, 记录大鼠在 5 min 内、小鼠在 2 min 内自发活动的时间(s)和前肢离地的直立次数<sup>(3)</sup>。

小鼠 80 只, 平均分 8 组, 7 组分别 ip *l*-THP 5, 10, 15, 30, 50, 75 和 100 mg/kg, 另一组 ip 生理盐水作为对照, 记录各组小鼠在给药后 30 min 的抑制表现。1-THP 5 mg/kg 使小鼠直立动作(图 1-A)和 15 mg/kg 自发活动(图 1-B)明显减少, 显示出较弱的镇静安定作用; 随剂量增大, 直立动作和自发活动进一步明显减少, 镇静安定作用逐渐增强; 1-THP 50 mg/kg 的抑制作用已极明显, 100 mg/kg 使小鼠处于深度抑制, 但并不麻醉。

小鼠 40 只, 平分为 4 组, 3 组分别 ip *l*-THP 10, 50 和 100 mg/kg, 另一组 ip 盐水作对照, 观察镇静安定作用的时程。注射前小鼠的自发活动为  $117 \pm 3 \text{ s}$ , 盐水组的活动不减少, 而 *l*-THP 组有明显抑制表现。如图 2 所示,

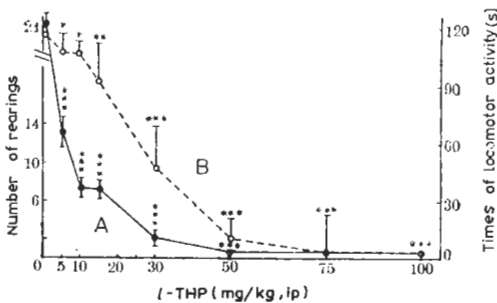


Fig 1. Dose-response curves of *l*-THP on rearing (A) and locomotor activity (B) in mice

\*  $P > 0.05$ , \*\*  $P < 0.05$ , \*\*\*  $P < 0.01$

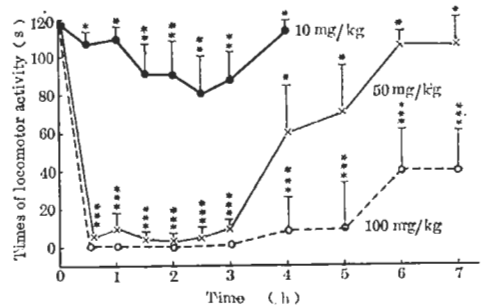


Fig 2. Relationship between effect and time course of *l*-THP (ip) on locomotor activity in mice.

\*  $P > 0.05$ , \*\*  $P < 0.05$ , \*\*\*  $P < 0.01$

ip *l*-THP 10 mg/kg 30 min 后, 小鼠的活动比给药前稍有抑制; 而 50 和 100 mg/kg 使其完全抑制, 分别在 3 和 5 h 才开始恢复。

***l*-THP 对脑内 NA, DA, HVA, 5-HT 和 5-HIAA 含量的影响** 脑内 NA, DA, HVA, 5-HT 和 5-HIAA 的荧光微量测定仿文献<sup>(4)</sup>, 利用 Sephadex G-10 同时分离 NA, DA 和 HVA; 或用 Sephadex G-10 同时分离 5-HT 和 5-HIAA<sup>(6)</sup>。

给家兔或大鼠 ip *l*-THP 100 mg/kg, 2 h 后已出现极度的抑制作用, 此时断头取脑; 注射利血平 2.5 mg/kg(兔 iv)或 5 mg/kg(大鼠 ip)16 h 后取脑。分别测定各脑区 NA, DA 和 HVA 以及 5-HT 和 5-HIAA 的含量。 *l*-THP 几乎不影响脑内 5-HT 和 NA 的含量, 也不明显降低纹状体中 DA 含量, 而利血平极度降低它们的含量。这表明 *l*-THP 与利血平有不同的作用机理。 *l*-THP 明显升高纹状体中 HVA 的含量, 同时也观察到 *l*-THP 能升高脑中 5-HIAA 含量(表 1), 表明 *l*-THP 通过某种机理而影响它们。

### *l*-THP 的镇静安定作用与 DA 系统的关系

#### 1. *l*-THP 拮抗 DA 兴奋的定型活动

将大鼠放入 40×25×20 cm 铁丝笼中, 观察其

Table 1. Influence of *l*-THP on brain levels of monoamines and their metabolites( $\mu\text{g/g}$ ,  $n=6$ ,  $\bar{x}\pm\text{SD}$ )

Region	MA or metabolite	Control	<i>l</i> -THP	Reserpine
Rat brain stem	NA	1.1±0.8	1.2±0.3*	0.16±0.17***
Rabbit brain stem	5-HT	2.4±0.5	2.2±0.3*	1.7±0.4**
Rabbit striatum	DA	5.1±2.2	3.8±1.7*	<0.1***
Rabbit striatum	HVA	2.6±0.5	6.1±2.6***	5.2±0.9***
Rabbit brain stem	5-HIAA	0.84±0.11	1.13±0.13***	1.6±0.4***

\*  $P>0.05$ , \*\*  $P<0.05$ , \*\*\*  $P<0.01$

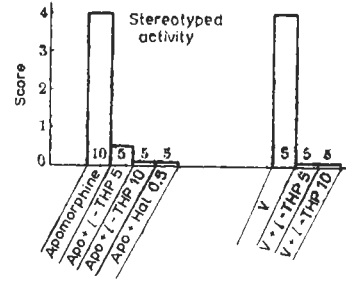


Fig 3. Antagonistic effect of *l*-THP against stereotyped activities induced by apomorphine or *l*-dopa.

The figure on column is the number of rats; the figure under abscissa is the dosage of drug (mg/kg). V; benserazide 300 mg/kg, 10 min later + *l*-dopa 15mg/kg, 10 min later + deprenyl 15 mg/kg.

定型活动, 以记分法评定活动的强度。当大鼠间断地嗅、常伴有兴奋活动者评为 1 分; 连续地嗅者评为 2 分; 连续嗅并伴有间断地咬、啃和舔者评为 3 分; 连续地咬、啃和舔者评为 4 分<sup>(6)</sup>。给大鼠 ip DA 激动剂去水吗啡 2 mg/kg, 10 min 后定型活动评为 4 分。另取大鼠 4 组, ip *l*-THP 10, 20, 50 和 100 mg/kg, 15 min 后再 ip 去水吗啡, 大鼠均不出现定型活动; 当 ip *l*-THP 5 mg/kg 时, 也能明显减弱定型活动。ip 氟哌啶醇 0.5 mg/kg, 能完全拮抗去水吗啡的定型活动(图 3)。

给大鼠 ip 脱羧酶抑制剂苄丝肼 300 mg/kg, 10 min 后 ip *l*-dopa 150 mg/kg, 再过 10 min 又 ip deprenyl (B 型 MAOI) 15 mg/kg, 大鼠出现明显定型活动, 评为 4 分。另有 2 组大鼠分别再 ip *l*-THP 5 和 10 mg/kg, 其定型活动均完全被拮抗(图 3)。结果说明 *l*-THP 能拮抗 DA 突触后受体的生理效应。

2. *l*-THP 拮抗大鼠的旋转活动 微注 6-OH-DA (8  $\mu\text{g}/4 \mu\text{l}$ ) 于大鼠单侧黑质, 损毁同侧的黑质-纹状体 DA 通路, 使两侧纹状体内 DA 功能失去平衡, 当 ip 苯丙胺后, 大鼠向毁侧方向旋转, ip 去水吗啡后, 大鼠朝健侧方向旋转。手术 1 月后取旋转活动稳定的大鼠进行试验<sup>(7)</sup>, 每只大鼠每 3 d 进行一次给药试

验。实验采用随机区组设计，用方差分析检验差异的显著性。

大鼠 13 只，轮流接受下列两组药物的试验各一次：(A) ip 对照液 30 min 后 + ip 去水吗啡 0.2 mg/kg；(B) ip *l*-THP 50 mg/kg 30 min 后 + 去水吗啡。7 只大鼠先接受(A)，6 只先接受(B)，然后交换试验。去水吗啡使大鼠向健侧旋转的次数(转 360° 为一次)，在 30 min 内为 301±131 次；当预先 ip *l*-THP 后，去水吗啡的旋转次数降为 17±14 次，几乎完全被拮抗( $P<0.01$ )。

8 只大鼠轮流接受各药物试验：(A) ip 苯丙胺 5 mg/kg，15 min 后 + 生理盐水；(B) 苯丙胺 15 min 后 + *l*-THP (50 mg/kg, ip)；(C) 苯丙胺 15 min 后 + 氟哌啶醇(0.5 mg/kg, ip)。所有试验在注射苯丙胺 30 min 后开始记录旋转，直到停止。对照组向毁侧旋转总数为 6000 次，而 *l*-THP 和氟哌啶醇一样不但能完全拮抗苯丙胺的旋转活动 ( $P<0.01$ )甚至出现与苯丙胺的作用方向相反的旋转活动，这表明 *l*-THP 具有阻滞突触后 DA 受体功能的作用。这些大鼠在实验结束后，用荧光微量测定法，证明其损毁侧纹状体中 DA 含量减少 93±6%，表明 6-OH-DA 的损毁作用可靠，与行为变化结果相符合。

***l*-THP 拮抗兴奋剂的作用** 由于 *l*-THP 有较明显的中枢抑制作用，故利用 5 种药物改变脑内神经递质的功能，引起异常的亢进活动

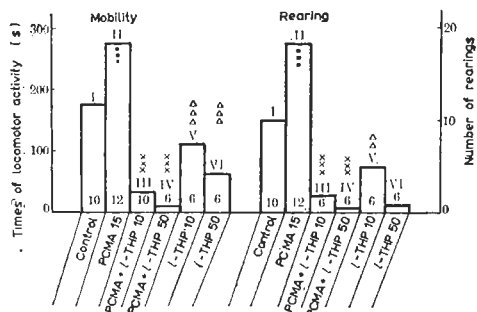


Fig 4. Antagonistic effect of *l*-THP against the hyperactivities induced by PCMA. \*\*\* I~II  $P<0.01$ ; \*\*\* II~III&II~IV  $P<0.01$ ; 444 III~V&IV~VI  $P<0.01$ ; III~V  $P<0.05$

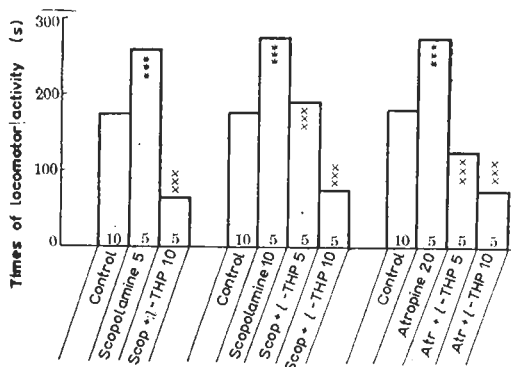


Fig. 5. Antagonistic effect of *l*-THP against the hyperactivities induced by scopolamine or atropine, comparison with control \*\*\* $P<0.01$ , comparison with scopolamine or atropine  $\times\times\times P<0.01$

和和行为表现，观察 *l*-THP 对它们的拮抗作用，从而分析 *l*-THP 与递质的作用关系。

1. *l*-THP 拮抗 PCMA 引起的活动亢进 ip PCMA 15 mg/kg，24 h 后用荧光法测定脑内 5-HT 和 5-HIAA 的含量，证明 5-HT 从 2.38±0.26 ( $n=6$ ) 降为 1.71±0.23  $\mu\text{g/g}$ ，5-HIAA 从 3.40±0.29 ( $n=6$ ) 降为 0.94±0.18  $\mu\text{g/g}$  ( $P<0.01$ )，表明 PCMA 已明显抑制脑内 5-HT 系统的功能。另取 16 只大鼠，ip PCMA 15 mg/kg，24 h 后观察到大鼠的自发活动和直立行为均明显增强 ( $P<0.01$ )，再分别 ip *l*-THP 10 或 50 mg/kg，10 min 后明显地 ( $P<0.01$ ) 抑制 PCMA 的活动亢进(图 4)。并且此抑制作用比单用相同剂量的 *l*-THP 作用要明显增强，提示 5-HT 的功能被抑制后，能协同 *l*-THP 的中枢抑制效应。

2. 拮抗东莨菪碱和阿托品引起的活动亢进 ip 东莨菪碱 5 或 10 mg/kg，阿托品 20 mg/kg，20 min 后大鼠自发活动明显增强 ( $P<0.01$ )。另取 5 组大鼠，2 组 ip *l*-THP 5 mg/kg，3 组 ip *l*-THP 10 mg/kg，5 min 后各组分别 ip 东莨菪碱 5，10 mg/kg 和阿托品 20 mg/kg，观察到小剂量的 *l*-THP 就能明显降低 M-胆碱能阻滞剂的活动亢进(图 5)。

当以 [ $^3\text{H}$ ]QNB 为配基与大脑皮层 M-胆碱能受体作结合试验时<sup>(8)</sup>，加入 *l*-THP 与放

Table 2. Influences of *l*-THP, haloperidol (HAL), diazepam (Dip) and AOAA on convulsions induced by picrotoxin(PT) or bicuculline (Bic) in mice

Drug (mg/kg, ip)	Dosed	Convulsed	Died
<i>l</i> -THP (0) + PT (2.5)	20	0	0
(100) + PT (2.5)	20	13***	2*
<i>l</i> -THP (0) + PT <sub>1</sub> (5.0)	20	14	1
(100) + PT <sub>1</sub> (5.0)	20	19**	6**
<i>l</i> -THP (0) + Bic (2.5)	10	0	0
(100) + Bic (2.5)	10	9***	0*
HAL (0) + PT (2.5)	10	0	0
(1.0) + PT (2.5)	10	5***	0*
HAL (0) + Bic (2.5)	10	0	0
(1.0) + Bic (2.5)	10	4**	0*
(2.0) + Bic (2.5)	10	6***	1*
Dip (0) + PT (3.5)	18	10	0
(10) + PT (3.5)	17	1***	0*
Dip (0) + Bic (3.25)	10	8	3
(10) + Bic (3.25)	10	0***	0*
AOAA(0) + PT (5.0)	20	16	0
(10) + PT (5.0)	20	5***	0*
(10) + PT(0)	10	0***	0
AOAA(0) + PT (5.0)	10	8	0
(25) + PT(5.0)	9	3**	0*
AOAA(0) + Bic (3.25)	10	8	3
(25) + Bic (3.25)	10	3**	1*

\*  $P > 0.05$ , \*\*  $P < 0.05$ , \*\*\*  $P < 0.01$

射配基进行竞争抑制, 证明 *l*-THP 100  $\mu$ M-10 nM 不能抑制 [<sup>3</sup>H]QNB 与 M-受体结合。表明 *l*-THP 与 M-胆碱能受体几乎无亲和力, 进一步阐明 *l*-THP 拮抗东莨菪碱或阿托品的亢进活动不是直接作用于 M-胆碱能受体的缘故。

3. 对印防己毒素(PT)或双枯碱(Bic)引起惊厥的影响: PT和Bic为中枢GABA能受体亚单位的阻滞剂, 使GABA能系统的功能减弱, 引起小鼠出现惊厥反应。PT的阈下惊厥剂量为2.5—3.5mg/kg(ip); 5 mg/kg出现明显的惊厥作用。*l*-THP和氟哌啶醇一样, 不能拮抗PT的惊厥作用, 反有协同的现象;

但安定(苯并二氮䓬类)和AOAA专一性增加GABA能系统功能后, 有效地拮抗PT的惊厥(表2)。Bic的阈下惊厥剂量为2.5 mg/kg(ip); 3.25 mg/kg出现惊厥。*l*-THP和氟哌啶醇均不能拮抗Bic的惊厥, 而安定和AOAA能有效地拮抗之(表2)。可见*l*-THP的中枢抑制作用机理与脑内GABA能系统无直接关系, 显然不同于苯并氮䓬类型药物的作用。

## 讨 论

*l*-THP的镇静催眠、安定作用对多种动物均有明显的表现, 本文在明显作用的基础上研究其作用机理。

### *l*-THP的镇静安定作用与利血平类不同

利血平排空递质的特征是脑内DA, NA, 5-HT水平极度地降低, HVA, MHPG(3-甲氧4-羟基-苯乙二醇), 5-HIAA等最终产物含量明显升高。当家兔或大鼠接受较大剂量的*l*-THP出现明显镇静安定作用时, 脑内单胺递质含量并不明显减少, 表明它的作用机理可能不是通过排空递质而实现的, 似乎与利血平的作用不同。这结果与以前报道*l*-THP不减少脑内5-HT含量和MAOI只能翻转利血平的镇静安定作用, 而不影响*l*-THP的镇静作用<sup>(1)</sup>是一致的。

*l*-THP的镇静安定作用与阻滞DA能受体有重要关系 安定剂阻滞DA受体的效应是它的重要作用机理, 所以它能诱发僵住症, 拮抗定型活动和旋转活动<sup>(6,7)</sup>。*l*-THP能引起僵住症, 提示它可能阻滞脑内DA受体功能<sup>(2)</sup>。本文证明小剂量*l*-THP明显抑制DA激动剂去水吗啡的定型活动; 也能拮抗*l*-dopa+苄丝肼+deprenyl的定型活动, 苄丝肼防止*l*-dopa在外围组织脱羧, 再用deprenyl保护DA免受MAO-B所破坏, 使脑内DA水平剧增, 兴奋DA受体产生定型活动。上述结果是*l*-THP阻滞DA突触后受体功能的第2个证据。当用6-OH-DA损毁单侧黑质-纹状体DA通路后, 由去水吗啡或苯丙胺引起的旋转活动, 能为DA

受体阻滞剂或安定剂所拮抗<sup>(7)</sup>。本文证明 *l*-THP 和氟哌啶醇一样能拮抗去水吗啡和苯丙胺的旋转活动, 这是 *l*-THP 阻滞 DA 受体的第 3 个证据。值得注意的是, 上述第二、三两项试验, 利血平是不能拮抗的, 反而是增强。由此可区分单胺递质的排空剂与 DA 受体阻滞剂的不同作用机理<sup>(7)</sup>。*l*-THP 使纹状体内 ACh 含量显著降低<sup>(8)</sup>, 这符合安定剂阻滞 DA 突触后受体功能的作用原理。因为纹状体内胆碱能神经原是黑质-纹状体 DA 通径的跟随神经原, 有 DA 突触后受体位于胆碱能神经原上, 并通过该受体施予紧张性抑制作用。当安定剂阻滞 DA 突触后受体的功能后, 胆碱能神经原脱抑制, 活动增强, ACh 释放随之增加, 贮存的 ACh 含量减少。这是 *l*-THP 作用于 DA 受体的第 4 个证据。

支配在伏膈核和海马等脑区的 DA 神经末梢是受到 5-HT 纤维的抑制性控制, 并与自发活动有密切联系<sup>(10)</sup>。ip PCMA 后排空 5-HT, 使 DA 神经原脱抑制, 动物出现活动亢进。东莨菪碱的活动亢进作用也与上述脑区 DA 能系统相关, 它随着 DA 功能的增强而增强, 随着 DA 减弱而减弱<sup>(11,12)</sup>。*l*-THP 在较小剂量时, 就能拮抗 PCMA 的亢进活动, 可能是 *l*-THP 阻滞 DA 功能的结果; *l*-THP 拮抗 M-胆碱能阻滞剂的活动亢进, 很可能是通过阻滞 DA 系统功能而实现的; 同时本文已证明 *l*-THP 不能与 M-胆碱能受体相结合, 排除上述拮抗作用是直接通过 M-胆碱能受体来实现的可能性。这两项试验结果, 可作为 *l*-THP 阻滞 DA 系统功能的辅助证据。

***l*-THP 的镇静安定作用与其他递质的作用关系** 近年来证明脑内有苯并二氮䓬 (BZ) 受体, 是构成脑内 GABA 受体的调控亚基<sup>(13)</sup>, GABA 或 BZ 受体的激动剂有镇静安定作用, 尤以 BZ 受体的激动剂具有强大的作用 (例如安定、硝基安定)。印防已毒素和双枯碱是它们的重要阻滞剂, 它们所引起的惊厥, 可用安定、硝基安定加以选择性拮抗。本文采用大剂

量的 *l*-THP 使小鼠出现很明显的镇静安定作用, 却不能拮抗上述的惊厥作用, 并有某种程度的协同现象, 与安定和 AOAA 的作用有截然的区别。可见 *l*-THP 的中枢抑制作用, 不会通过 GABA 系统来实现的。蚯蚓背肌有 GABA 受体, GABA 使它的收缩活动有明显的舒张性抑制<sup>(14)</sup>。本文作者证明 *l*-THP 和氟哌啶醇均不影响背肌的收缩活动, 进一步表明 *l*-THP 的作用不影响 GABA 受体。

脑内前列腺素 (PGs) 也具有镇静安定作用, 本文作者已证实 *l*-THP 的中枢抑制作用与脑内 PGs 系统无直接的联系<sup>(15)</sup>。然而 *l*-THP 的中枢抑制作用与脑内 5-HT 系统的联系, 尚待进一步研究。

总结上述各方面结果, 可以认为 *l*-THP 的镇静安定作用机理与阻滞脑内 DA 受体的功能有较密切的关系。

## 参 考 文 献

- 1 金国章、郑秀凤、胥彬. 生理学报 1964 年 5 月; 27 (1):47
- 2 许建、金国章、俞蕾平、刘雪君. 中国药理学报 1981 年 9 月; 2 (3):152
- 3 Brus R, Herman ZS, Szkilnik R, Zabawska J. *Psychopharmacology* 1979 Apr; 64 (1):119
- 4 Westerink BHC, Korf J. *J Neurochem* 1977 Oct; 29 (4):697
- 5 Earley CJ, Leonard BE. *J Pharmacol Methods* 1978 Jan; 1 (1):67
- 6 Costall B, Naylor RJ. *Eur J Pharmacol* 1974 Dec; 29 (2):206
- 7 Ungerstedt U. *Acta Physiol Scand* 1971; 83 (Suppl 376):49, 69
- 8 Yamamura HI, Snyder SH. *Proc Natl Acad Sci USA* 1974 May; 71 (5):1725
- 9 金国章、汪晓立、许建. 生理学报 1983 年 1 月; 35 (1):112
- 10 Jacobs BL, Mosko SS, Trulsson ME. The investigation of the role of serotonin in mammalian behavior. In: Drucker-Colin RR, McGaugh J, eds. *Neurobiology of sleep and memory*. 1st ed. NY: Academic Press, 1977: 104-18
- 11 Harik SI, Morris PL. *Brain Res* 1973 Nov 9; 62 (1):279

- 12 Thornburg JE, Moore KE. *Neuropharmacology* 1973 Dec; 12 (12):1179  
 13 Costa E, Guidatti A. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1979; 19:531

- 14 周廷冲、周建群. 中国药理学报 1981年9月; 2 (3):145  
 15 许建、郑林忠、金国章. 同上 1982年12月; 3 (4):217

*Acta Pharmacologica Sinica* 1983 Mar; 4 (1): 4-10

## RELEVANCE OF SEDATIVE-TRANQUILIZING EFFECT OF *l*-TETRAHYDROPALMATINE TO BRAIN MONOAMINERGIC NEUROTRANSMITTERS

JIN Guo-zhang (K C KIN), XU Jian, ZHANG Fu-tian, YU Lei-ping, LI Jian-hua, WANG Xiao-li

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

**ABSTRACT** *l*-Tetrahydropalmatine (*l*-THP) possessed a marked tranquilizing effect. The brain levels of NA and 5-HT were hardly influenced by *l*-THP 100 mg/kg, and the striatal level of DA was slightly reduced ( $P>0.05$ ). But reserpine reduced the levels of 5-HT, NA and DA markedly. Hence *l*-THP, in contrast with the action of reserpine, did not deplete the stored monoamines.

The stereotyped behavior induced by apomorphine or benserazide + *l*-dopa + deprenyl in rats and the rotational activity induced by apomorphine or amphetamine in 6-OH-DA lesioned rats were all antagonized by *l*-THP (50 mg/kg) as haloperidol did. Thus *l*-THP blocked post-synaptic DA receptor. In rats, the hyperactivi-

ty evoked by *p*-chloro-*N*-methylamphetamine (PCMA), scopolamine or atropine was antagonized by *l*-THP 10-15 mg/kg.

*l*-THP did not antagonize the convulsions produced by picrotoxin and bicuculline which are the selective blocking agents of GABA receptor. In contrast with *l*-THP, AOAA and diazepam antagonized the convulsion effectively.

It is concluded that the blockade of DA-receptor is an important mechanism of the tranquilizing action of *l*-THP, not involving the depletion of stored monoamines or augmentation of GABA function. **KEY WORDS** *l*-tetrahydropalmatine; reserpine; stereotyped behavior; rotational activity; dopamine receptors; GABA receptors; monoaminergic neurotransmitters