

## 硝硫氰胺增强戊巴比妥钠的催眠作用

涂植光 全钰珠 (重庆医学院药理教研室, 重庆 630046)

**提要** NDIT $\geq$ 160 和 $\geq$ 320 mg/kg 单剂 ig 后, 可分别显著延长戊巴比妥钠对小鼠和大鼠的睡眠时间, 表

现出一定量效关系和时效关系。能提高阈下催眠剂量戊巴比妥钠所致小鼠入睡率和延长巴比妥钠的睡眠时间。对大鼠体温无影响, 对戊巴比妥钠在小鼠体内的生物转化过程及在大鼠体内血浆  $t_{1/2}$  亦无明显影响, 但能降低脑组织戊巴比妥钠催眠阈浓度。提示 NDIT

---

1982年1月12日收稿 1982年7月8日修回

增强戊巴比妥钠催眠作用不是由于抑制其生物转化,而可能是药效学上的协同。

**关键词** 硝硫氰胺; 抗血吸虫药; 戊巴比妥钠; 增强作用; 脑组织戊巴比妥浓度; 生物转化

抗血吸虫新药硝硫氰胺 (nitrodiphenyl-aminoisothiocyanate, NDIT, Amoscanate) 对日本血吸虫病有较好疗效,但对肝脏和神经系统有不良反应<sup>(1)</sup>。湖北医学院药理教研组等曾报道,NDIT 能增强戊巴比妥钠对大鼠和小鼠的催眠作用,并推测其增强催眠作用的原因之一可能是降低肝脏解毒功能,减慢戊巴比妥的生物转化。化学结构上也含有异硫氰基的  $\alpha$ -异硫氰基萘 (ANIT) 可延长戊巴比妥钠的催眠时间,并证明它对肝药物代谢酶活性有抑制效应<sup>(2,3)</sup>。感染血吸虫的动物,肝药酶活性明显下降<sup>(4)</sup>。NDIT 对戊巴比妥钠催眠作用的影响是否与其对肝脏的毒性有关,值得探讨。本文研究了单剂 NDIT 对大、小鼠戊巴比妥钠催眠时间的影响及其规律;对戊巴比妥体内生物转化过程和血浆  $t_{1/2\beta}$  的影响,以及对小鼠苏醒时脑组织戊巴比妥浓度的影响。

## 材 料

♂ 小鼠体重  $23 \pm (SD) 3$  g, ♂ 大鼠  $258 \pm 61$

g。NDIT 微粉 (90% 以上粒径  $< 6 \mu\text{m}$ ) 和 ANIT (本院化学教研室合成, mp  $57-9^\circ\text{C}$ ) 临用时用 0.3% CMC Na 溶液加入少量吐温-80 研磨,按大鼠 10 ml/kg,小鼠 20 ml/kg 的容量配成混悬液。戊巴比妥钠 (Serva 公司) 和巴比妥钠 (上海试剂总厂第三分厂) 临用前用蒸馏水配制。

## 方 法 和 结 果

### NDIT 对戊巴比妥钠催眠时间的影响

NDIT 和 ANIT 组大、小鼠 ig 1 次,对照组给予相同容量的赋型剂,ig 后禁食 2 h。6 h 后大、小鼠均 ip 戊巴比妥钠 35 mg/kg。记录翻正反射消失和恢复时间,计算出睡眠时间。以迅速连续 3 次翻正反射阳性者,作为翻正反射恢复。对偶尔一次个别不能入睡或死亡的大、小鼠则不计入。实验室温  $17-29^\circ\text{C}$ 。结果见表 1。

ig 后 6 h 内,观察组和对照组大、小鼠都未见活动减少或任何神经系统的异常现象。从表 1 中可看出小鼠 NDIT  $\geq 160$  mg/kg,大鼠  $\geq 320$  mg/kg,大鼠 ANIT 剂量为 300 mg/kg 时均显著地延长了戊巴比妥钠睡眠时间。NDIT 的这种延长作用随剂量增加而增强,有一定量效关系。且 NDIT 组大、小鼠在翻正

Table 1. Effect of NDIT on duration (min) of hypnosis of pentobarbital in mice and rats. Number of mice or rats in parentheses.  $\bar{x} \pm \text{SD}$

Drug (mg/kg)	Mice		Rats	
	Control	Treated	Control	Treated
NDIT				
1280	$62 \pm 27(13)$	$164 \pm 76(12)^{***}$	$78 \pm 21(7)$	$146 \pm 47(7)^{***}$
640	$45 \pm 25(12)$	$112 \pm 23(12)^{***}$	$76 \pm 19(7)$	$144 \pm 29(7)^{***}$
320	$45 \pm 25(12)$	$97 \pm 27(12)^{***}$	$90 \pm 24(7)$	$144 \pm 22(6)^{**}$
160	$62 \pm 27(13)$	$135 \pm 79(12)^{***}$	$97 \pm 45(7)$	$127 \pm 44(8)^*$
80	$50 \pm 23(12)$	$62 \pm 21(12)^*$	$97 \pm 45(7)$	$108 \pm 39(7)^*$
40	$50 \pm 23(12)$	$53 \pm 21(12)^*$		
ANIT				
300			$84 \pm 27(10)$	$138 \pm 34(7)^{***}$

Compared with control] \*  $P > 0.05$ , \*\*  $P < 0.05$ , \*\*\*  $P < 0.01$

Table 2. Time course of potentiation of pentobarbital hypnosis by NDIT in mice and rats. Number of mice or rats in parentheses. min ( $\bar{x} \pm SD$ )

Time after NDIT (h)	Mice		Rats	
	Control	Treated	Control	Treated
2	52 ± 40(10)	99 ± 51(10)**	82 ± 25(7)	111 ± 34(7)*
6	52 ± 40(10)	132 ± 44(10)***	82 ± 25(7)	152 ± 26(7)***
12	52 ± 40(10)	105 ± 53(10)**	82 ± 25(7)	153 ± 37(6)***
24	43 ± 20(10)	62 ± 20(10)**	90 ± 18(7)	181 ± 74(7)***
48	43 ± 20(10)	57 ± 21(10)*	90 ± 18(7)	153 ± 63(7)**
72	43 ± 20(10)	50 ± 16(10)*	90 ± 18(7)	130 ± 19(7)***
96			94 ± 27(7)	101 ± 32(7)*

Compared with control \*  $P > 0.05$ , \*\*  $P < 0.05$ , \*\*\*  $P < 0.01$

反射恢复后的 2—3 h 内仍表现为活动减少、嗜睡等中枢抑制现象。

**NDIT 增强戊巴比妥钠催眠作用的时间规律** 大、小鼠 ig NDIT 640 mg/kg 后不同时间 ip 35 mg/kg 戊巴比妥钠, 结果见表 2。

小鼠在给 NDIT 后的观察期间, 与对照组无异。大鼠于给药后约 18 h 可见食量下降、活动减少, 但对声音、触摸等的反应仍正常, 未出现睡眠。上述表现约于 40 h 后消失。从表 2 中可看到小鼠于 ig 后 2 h 即出现睡眠时间的延长, 持续至 24 h 后消失, 以 6—12 h 为高峰; 大鼠则于 6 h 出现延长作用, 持续至 72 h 后始消失, 以 24 h 左右为高峰。表明单剂 NDIT ig 对大、小鼠戊巴比妥钠睡眠时间的的影响呈现一定时效关系, 并为可逆的。

**NDIT 对阙下催眠剂量戊巴比妥钠作用的影响** 小鼠分别 ig NDIT 640 mg/kg 或 1280

mg/kg, 6 h 后 ip 戊巴比妥钠 20 mg/kg, 凡 30 min 内受试小鼠翻正反射持续消失 3 min 以上者, 记为入睡。对照组入睡率为 12%(2/17), 640 mg/kg NDIT 组入睡率为 53%(9/17),  $P < 0.05$ ; 1280 mg/kg NDIT 组入睡率为 63%(10/16),  $P < 0.01$ 。表明 NDIT 能提高阙下催眠剂量戊巴比妥钠所致小鼠入睡率。

**NDIT 对小鼠巴比妥钠催眠诱导时间和催眠时间的影响** 小鼠按不同剂量给一剂 NDIT ig, 6 h 后 ip 巴比妥钠 240 mg/kg, 结果见表 3。NDIT  $\geq 320$  mg/kg 时, 显著延长了巴比妥钠对小鼠的睡眠时间, 也同样存在一定量效关系。 $\geq 640$  mg/kg 时, 催眠诱导时间较对照组缩短。

**NDIT 对大鼠体温的影响** 大鼠测试肛温后, 分别 ig NDIT 1280 mg/kg 或 ANIT 300 mg/kg 后不同时间测定肛温, 结果如图 1。

Table 3. Effect of NDIT on induction time(min)and duration(min) of hypnosis of barbital in mice. Number of mice in parentheses.  $\bar{x} \pm SD$

NDIT (mg/kg)	Induction time		Duration of hypnosis	
	Control	Treated	Control	Treated
1280	27 ± 7(12)	21 ± 5(12)**	98 ± 49(12)	172 ± 54(12)***
640	27 ± 7(12)	21 ± 4(12)**	98 ± 49(12)	149 ± 54(12)**
320	23 ± 4(13)	21 ± 4(12)*	100 ± 43(13)	148 ± 61(12)**
160	23 ± 4(13)	23 ± 5(12)*	100 ± 43(13)	125 ± 50(12)*

Compared with control \*  $P > 0.05$ , \*\*  $P < 0.05$ , \*\*\*  $P < 0.01$

Table 2. Time course of potentiation of pentobarbital hypnosis by NDIT in mice and rats. Number of mice or rats in parentheses. min ( $\bar{x} \pm SD$ )

Time after NDIT (h)	Mice		Rats	
	Control	Treated	Control	Treated
2	52 ± 40(10)	99 ± 51(10)**	82 ± 25(7)	111 ± 34(7)*
6	52 ± 40(10)	132 ± 44(10)***	82 ± 25(7)	152 ± 26(7)***
12	52 ± 40(10)	105 ± 53(10)**	82 ± 25(7)	153 ± 37(6)***
24	43 ± 20(10)	62 ± 20(10)**	90 ± 18(7)	181 ± 74(7)***
48	43 ± 20(10)	57 ± 21(10)*	90 ± 18(7)	153 ± 63(7)**
72	43 ± 20(10)	50 ± 16(10)*	90 ± 18(7)	130 ± 19(7)***
96			94 ± 27(7)	101 ± 32(7)*

Compared with control \*  $P > 0.05$ , \*\*  $P < 0.05$ , \*\*\*  $P < 0.01$

反射恢复后的 2—3 h 内仍表现为活动减少、嗜睡等中枢抑制现象。

**NDIT 增强戊巴比妥钠催眠作用的时间规律** 大、小鼠 ig NDIT 640 mg/kg 后不同时间 ip 35 mg/kg 戊巴比妥钠, 结果见表 2。

小鼠在给 NDIT 后的观察期间, 与对照组无异。大鼠于给药后约 18 h 可见食量下降、活动减少, 但对声音、触摸等的反应仍正常, 未出现睡眠。上述表现约于 40 h 后消失。从表 2 中可看到小鼠于 ig 后 2 h 即出现睡眠时间的延长, 持续至 24 h 后消失, 以 6—12 h 为高峰; 大鼠则于 6 h 出现延长作用, 持续至 72 h 后始消失, 以 24 h 左右为高峰。表明单剂 NDIT ig 对大、小鼠戊巴比妥钠睡眠时间的的影响呈现一定时效关系, 并为可逆的。

**NDIT 对阙下催眠剂量戊巴比妥钠作用的影响** 小鼠分别 ig NDIT 640 mg/kg 或 1280

mg/kg, 6 h 后 ip 戊巴比妥钠 20 mg/kg, 凡 30 min 内受试小鼠翻正反射持续消失 3 min 以上者, 记为入睡。对照组入睡率为 12%(2/17), 640 mg/kg NDIT 组入睡率为 53%(9/17),  $P < 0.05$ ; 1280 mg/kg NDIT 组入睡率为 63%(10/16),  $P < 0.01$ 。表明 NDIT 能提高阙下催眠剂量戊巴比妥钠所致小鼠入睡率。

**NDIT 对小鼠巴比妥钠催眠诱导时间和催眠时间的影响** 小鼠按不同剂量给一剂 NDIT ig, 6 h 后 ip 巴比妥钠 240 mg/kg。结果见表 3。NDIT  $\geq 320$  mg/kg 时, 显著延长了巴比妥钠对小鼠的睡眠时间, 也同样存在一定量效关系。 $\geq 640$  mg/kg 时, 催眠诱导时间较对照组缩短。

**NDIT 对大鼠体温的影响** 大鼠测试肛温后, 分别 ig NDIT 1280 mg/kg 或 ANIT 300 mg/kg 后不同时间测定肛温, 结果如图 1。

Table 3. Effect of NDIT on induction time(min)and duration(min) of hypnosis of barbital in mice. Number of mice in parentheses.  $\bar{x} \pm SD$

NDIT (mg/kg)	Induction time		Duration of hypnosis	
	Control	Treated	Control	Treated
1280	27 ± 7(12)	21 ± 5(12)**	98 ± 49(12)	172 ± 54(12)***
640	27 ± 7(12)	21 ± 4(12)**	98 ± 49(12)	149 ± 54(12)**
320	23 ± 4(13)	21 ± 4(12)*	100 ± 43(13)	148 ± 61(12)**
160	23 ± 4(13)	23 ± 5(12)*	100 ± 43(13)	125 ± 50(12)*

Compared with control \*  $P > 0.05$ , \*\*  $P < 0.05$ , \*\*\*  $P < 0.01$

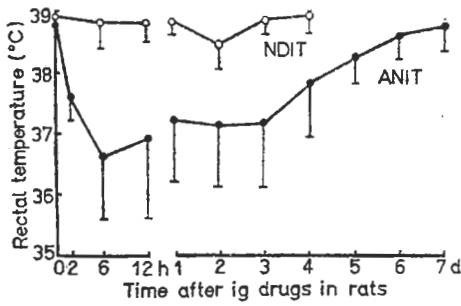


Fig 1. Effects of ig ANIT (300 mg/kg) and ig NDIT (1280 mg/kg) on rat rectal temperature. ( $\bar{x} \pm SD$ )

NDIT 组变异无显著差别. ANIT 组  $P < 0.01$ , 并进一步作  $q$  检验, 表明从给药后 6 h 开始, 大鼠体温便出现下降持续至第 5 d 才恢复.

**NDIT 对小鼠体内戊巴比妥生物转化速度的影响** NDIT 640 mg/kg ig, 6 h 后 ip 戊巴比妥钠. 颈椎脱位处死, 剥去皮毛, 每 2 只小鼠合并为 1 份样品, 称取重量, 剪碎并加入蒸馏水置于搅切器(waring blender)内制备成 20% 匀浆, 测定戊巴比妥量<sup>(6,9)</sup>. 表 4 结果说明 NDIT 对小鼠体内戊巴比妥生物转化过程无明显影响.

**NDIT 对大鼠戊巴比妥血浆消除半衰期的影响** NDIT 组 ig 640 mg/kg, 对照组同前处理. 6 h 后 ip 戊巴比妥钠 40 mg/kg. 待 1 h 后, 分别在不同时间取血测定血浆中戊巴比妥浓度. 按一级代谢动力学二室开放模型<sup>(6)</sup>的消除( $\beta$ )相处理. 计算出各组  $\beta$  相戊巴比妥血浆

Table 4. Effect of NDIT on whole body pentobarbital concentration (mg/kg) in mice. Number of samples tested in parentheses, each sample combined by 2 sacrificed mice.  $\bar{x} \pm SD$

Time of sacrifice (min)	Pentobarbital (mg/kg)	Pentobarbital concentration	
		Control	Treated
40	40	37.4 $\pm$ 2.4 (4)	35.0 $\pm$ 2.5 (4)*
60	50	43.7 $\pm$ 2.7 (4)	44.9 $\pm$ 3.4 (4)*
120	40	23.7 $\pm$ 2.1 (4)	23.6 $\pm$ 2.1 (4)*

Compared with control \*  $P > 0.05$

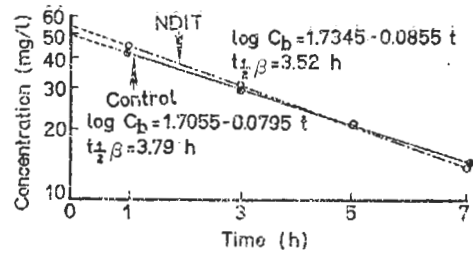


Fig 2. Plasma pentobarbital concentration of NDIT-treated and control rats. (Each point = the mean of 4 plasma samples)

浓度的对数—时间直线回归方程及消除速率常数  $\beta$  和消除半衰期  $t_{1/2\beta}$ . 结果见图 2. 两回归系数间  $P > 0.5$ , 表明两个方程中戊巴比妥血浆浓度随时间变化的规律没有差异, 故可认为 NDIT 对大鼠体内的  $\beta$  及  $t_{1/2\beta}$  并无影响.

**NDIT 对苏醒时脑组织戊巴比妥浓度的影响** NDIT 组小鼠 ig 640 mg/kg, 6 h 后 ip 戊巴比妥钠 35 mg/kg, 按前述标准记录小鼠睡眠时间. 在小鼠恢复翻正反射后立即颈椎脱位处死, 迅速打开颅骨取出整个脑, 称取重量后冷冻待用. 以同组两个脑组织合并为一份样品制备匀浆. 同前法测定并计算出脑组织戊巴比妥浓度. 结果见表 5. 苏醒时脑组织戊巴比妥浓度, NDIT 组明显低于对照组, 重复试验测得的平均脑组织浓度均非常接近.

**NDIT 1280 mg/kg ig 对大鼠肝功能的影响** 大鼠 ig NDIT 640 mg/kg, qd  $\times$  7d, 未见大鼠血清谷丙转氨酶及血清总胆红素有异常<sup>(7)</sup>. 故本实验观察 NDIT 1280 mg/kg 单剂 ig 后 6 h 大鼠血清谷丙转氨酶活性的变化. 结果为 NDIT 组  $185 \pm (SD) 12$  金氏单位; 对照组  $172 \pm 11$  金氏单位. 表明肝细胞并无明显损害.

## 讨 论

戊巴比妥在体内消除主要是在肝药酶催化下, 侧链氧化后经肾脏排泄<sup>(6)</sup>. 在本实验条件下, NDIT 并未产生明显的肝细胞损害, 但能增强戊巴比妥的催眠作用. 通过小鼠体内戊

Table 5. Effect of NDI<sub>T</sub> on brain pentobarbital concentration in mice on awakening. Number of mice or samples tested in parentheses, each sample = 2 brains.  $\bar{x} \pm SD$

Expt	Duration of hypnosis (min)		Brain pentobarbital concentration ( $\mu\text{g/g}$ )	
	Control	Treated	Control	Treated
1st	62 $\pm$ 36(8)	107 $\pm$ 40(8)**	47.3 $\pm$ 1.8(4)	28.3 $\pm$ 3.8(4)***
2nd	33 $\pm$ 16(8)	66 $\pm$ 13(8)***	50.2 $\pm$ 3.7(4)	33.1 $\pm$ 5.5(4)***

Compared with control \*\*  $P < 0.05$ , \*\*\*  $P < 0.01$

巴比妥残存量和大鼠戊巴比妥血浆浓度、 $t_{1/2\beta}$ 的测定, 以及 NDI<sub>T</sub> 也能延长主要经肾脏排泄的巴比妥钠催眠时间的观察, 均证明这种作用并非由于影响肝药酶对戊巴比妥生物转化所致。健康小鼠 ig NDI<sub>T</sub> 后, 对肝药酶活性无明显抑制<sup>(4)</sup>。本文结果与此相符。

ANIT 能延长戊巴比妥钠的催眠时间, 并能抑制肝药酶活性<sup>(2,3)</sup>。我们的实验再次证实了这一延长效应。但还观察到 ig ANIT 300 mg/kg 一剂后即可明显降低大鼠体温, NDI<sub>T</sub> 在同样实验条件下并无降温作用。故降低体温可能是 ANIT 延长戊巴比妥钠催眠时间的原因之一。而 NDI<sub>T</sub> 的延长作用机制则和 ANIT 不同, 与降低体温无关。

肝药酶抑制剂 SKF 525-A 和异丙基异烟肼能延长环己巴比妥催眠时间, 但动物苏醒时全身组织或血浆环己巴比妥浓度与对照组非常相近<sup>(8,9)</sup>。NDI<sub>T</sub> 能降低小鼠脑组织戊巴比妥的催眠阈浓度, 提示该药能提高脑组织对戊巴比妥的敏感性。结合 NDI<sub>T</sub> 对戊巴比妥钠阈下催眠剂量的增强作用, 同时也能延长巴比妥钠

催眠时间, 说明 NDI<sub>T</sub> 与巴比妥类在效应上有增强作用, 这种作用可能和 NDI<sub>T</sub> 临床应用中所见神经系统不良反应有关。

致谢 承宋振玉和吕富华教授审阅并提出宝贵意见

### 参 考 文 献

- 1 湖北省硝硫氰胺科研协作组临床组. 中华医学杂志 1980 年 11 月, 60 (11):679
- 2 Plaa GL, Rogers LA, Fouts JR, Proc Soc Exp Biol Med 1965 Aug-Sep, 119 (4):1045
- 3 Indacochea-Redmond N, Witschi H, Plaa GL. J Pharmacol Exp Ther 1974 Apr, 189 (1):278
- 4 Cha Y-N, Bueding E. Am J Trop Med Hyg 1978 Nov, 27 (6):1188
- 5 Fouts JR, Brodie BB. J Pharmacol Exp Ther 1956 Apr, 116 (4): 480
- 6 Brodie BB, Burns JJ, Mark LC, Lief PA, Bernstein E, Papper EM. Ibid 1953 Sep, 109 (1):26
- 7 全钰珠、黄婉芸、周岐新、李远宗. 药学报 1982 年 7 月, 17 (7):481
- 8 Laroche M-J, Brodie BB. J Pharmacol Exp Ther 1960 Oct, 130 (2):134
- 9 Axelrod J, Reichenthal J, Brodie BB. Ibid 1954 Sep, 112 (1):49

Acta Pharmacologica Sinica 1983 Jun, 4 (2): 87-92

## POTENTIATION OF PENTOBARBITAL HYPNOSIS BY NITRODIPHENYL-AMINOISOTHIOCYANATE

TU Zhi-guang, QUAN Yu-zhu

(Department of Pharmacology, Chongqing Medical College, Chongqing 630046)

**ABSTRACT** The duration of hypnosis of pentobarbital was significantly prolonged

when mice or rats were pretreated with NDI<sub>T</sub> in a dose of  $\geq 160$  or  $\geq 320$  mg/kg ig,

respectively, and to some extent, there was a relationship between the dose and the potentiating action by NDIT. The potentiating action exhibited within 24 and 72 h after ig NDIT in mice and rats, respectively.

NDIT increased the % of mice which fell asleep by a subhypnotic dose of pentobarbital and prolonged the duration of hypnosis of barbital.

Rectal temperature in rats, rate of biotransformation of pentobarbital in mice and plasma  $t_{1/2\beta}$  of pentobarbital in rats were not affected by NDIT. The average

brain pentobarbital concentration of the mice treated with NDIT was significantly lower than that of the control mice when the righting reflex just restored.

These results indicate that the sensitivity of the brain to pentobarbital is increased by NDIT which may potentiate the CNS action of barbiturates.

**KEY WORDS** antischistosomal agents; nitrodiphenylaminoisothiocyanate; pentobarbital; potentiating action; pentobarbital concentration in brain; biotransformation