

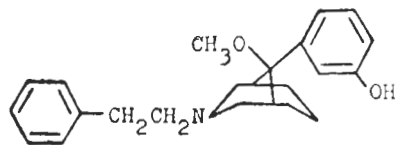
强效镇痛剂3-(β-苯乙基)-9β-甲氧基-9α-(间-羟苯基)-3-氮杂二环[3,3,1]-壬烷(P-7521)对兔脑电的影响

赵国民、周杰、池志强 (中国科学院上海药物研究所, 上海 200031)

提要 强效镇痛剂 P-7521 系氮杂二环壬烷类化合物, 给兔 iv P-7521 0.8 或 4.0 μg/kg 后, EEG 高幅 δ 活动增多, θ 活动减少, 对声刺激反应消失。iv 450 μg/kg 后 EEG 进一步同步化, 未见棘波或痫样放电。icv P-7521 4.0 或 45.0 μg/kg 后得到类似的抑制型 EEG。P-7521 所致 EEG 变化可被纳洛酮完全逆转。P-7521 对兔呼吸频率和心率均有一定抑制作用。

关键词 镇痛剂; 3-(β-苯乙基)-9β-甲氧基-9α-(间-羟苯基)-3-氮杂二环[3,3,1]-壬烷; 脑电描记术; 吗啡; 纳洛酮

P-7521 系氮杂二环壬烷类化合物, 由 Ohki 等首先合成⁽¹⁾, 具有强效镇痛活性⁽²⁾, 对兔镇痛强度约为吗啡的 400 余倍, 作用时间较吗啡长 1 倍以上, 安全度也较大⁽³⁾。它对阿片受体有高度的亲和力⁽⁴⁾, 是一个颇有前途的镇痛剂。因至今未见其对 EEG 影响的报道, 本文选用 P-7521 的不同剂量及两种给药方法, 研究了它对兔 EEG 的影响。



3-(β-Phenylethyl)-9β-methoxy-9α-(*m*-hydroxyphenyl)-3-azabicyclo[3,3,1]-nonane (P-7521)

材 料 和 方 法

P-7521 即 3-(β-苯乙基)-9β-甲氧基-9α-(间-羟苯基)-3-氮杂二环[3,3,1]-壬烷, 系本所合成, 吗啡由青海制药厂生产, 纳洛酮由上海医科大学提供, 均系白色结晶。实验前溶解于生理盐水中。日本大耳兔, 体重 2.5 ±

SD 0.3 kg, ♀♂不拘, 随机分组。

以不锈钢针作电极, 外涂绝缘漆, 尖端 0.5 mm 裸露, 皮层电极直径 0.8 mm, 皮层下电极直径 0.35 mm。在 1% 普鲁卡因局麻下, 切开兔头皮, 在颅骨上安置皮层电极, 使电极尖端插抵大脑皮层前感觉运动区(ASM)和视区(Co)。再按 Monnier 等的方法和图谱⁽⁵⁾, 将电极插入皮层下各区: 尾核(NCa), 海马(CA)和中央灰质区(PAG)。在 P₁L₄H₈ 位置安装侧脑室套管⁽⁶⁾。部分兔在安置皮层电极前, 先进进行气管插管, 以便做人工呼吸下的 EEG。手术结束后兔休息至少 2 h, 放在活动受到一定限制的笼中, 在非麻醉、非箭毒化状态下记录 EEG、ECG, 并用呼吸曲线检测器记录呼吸频率, 在声(500 Hz)、光(6 Hz)刺激下记录 EEG 反应作为对照, 然后耳静脉 iv 或侧脑室 icv 受试药物, 再作记录。EEG 除单极导联外皮层下各区并作双极导联。全部实验中兔一次给药后即不再重复使用。实验结束时, 用直流电损毁法, 验证电极尖端插入组织的位置, icv 兔注入龙胆紫验证侧脑室套管位置。使用日制三荣 EG-130 脑电仪记录 EEG, PS-201 声光刺激器进行声、光刺激, EA-201 分析仪分析 ASM 和 PAG 区的 EEG 积分值, 呼吸曲线检测器系 EG-130 脑电仪附件。

结 果

镇痛剂量的 EEG 正常兔 EEG 分成唤醒型和睡眠型, 安静环境下两型交互变换, 给以声刺激时 EEG 立即呈唤醒型即皮层脑波呈低幅快波, 皮层下脑波呈整齐 θ 节律, 称唤醒反应, 给以闪光刺激时, 对每次闪光均有诱发电

位, 尤以 Co 和 PAG 区最明显. iv P-7521 0.8 或 4.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 后, EEG 在 1-2 min 内发生同步化, 唤醒型脑波消失, 对声刺激唤醒反应消失, 海马 θ 节律消失, 皮层和皮层下均以波幅为 0.6-2 mV 的 1-3 Hz 高幅慢波占优势, 弥散出现, EEG 活动总量有所增加, 以 ASM 区尤为明显, 在 10 min 后逐渐下降. 对 ASM 和 PAG 区的 EEG 积分分析结果见表 1. 由表 1 可知 iv P-7521 后, ASM 区 δ 活动明显增加, PAG 区则从以 θ 活动为主转为以 δ 活动为主. 此外, ASM 区梭波规则性变差, 频率下降, 例如在 iv 4.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 组, 梭波频率由给药前 $14.6 \pm 0.9(\text{Hz})$ 降至给药后 5 min, 12.0 ± 1.0 ; 1 h, 11.8 ± 0.8 ; 2 h, 11.7 ± 0.7 . 相差显著 ($p < 0.01$). 尽管 iv P-7521 后 EEG 发生了很大变化, 但其对闪光刺激的诱发电位却始终存在. iv 0.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 组在 1 h 后唤醒反应逐渐恢复, iv 4.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 组直至 2.5 h 仍未恢复. iv P-7521 后心率下降, 且 4.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 组在 5-

10 min 内有 4 兔偶有室性早搏, 呼吸频率明显下降, 但呼吸深度增加. 见表 1. 兔在外观行为为上安静、呆滞、少动.

人工呼吸下的 EEG 在体内 P_{CO_2} 增高的情况下 EEG 有变慢的倾向⁽⁷⁾. 为排除 P-7521 所致呼吸抑制对 EEG 的影响, 我们记录了人工呼吸条件下, iv P-7521 4.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的 EEG. 先记录正常 EEG, 再进行人工呼吸, 未见 EEG 有任何变化, 然后 iv P-7521. 结果表明, EEG 的变化同非人工呼吸条件下类似, 但恢复稍快. 见表 1.

大剂量时的 EEG 给兔 iv P-7521 450 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ($n=3$) 和 iv 吗啡 150 mg/kg ($n=2$), 分别相当于各自镇痛 ED_{50} 的 1200 倍和 950 倍^(3,4), EEG 变化见图 1. iv P-7521 后 EEG 立即呈现高幅慢波, 在数分钟内兔伴有躁动, 以后安静、呆滞. iv 吗啡后 EEG 亦立即呈高幅慢波, 30 min 后 1 兔 Co 区有棘慢波发放, 另 1 兔出现痫样放电, 兔外观行为有颤动、抽

Tab 1. Influences of iv P-7521 on the EEG integration values, the respiratory rate and the heart rate in conscious rabbits. Activity (%) showed the integration values of δ or θ activity in total EEG integration values. $n=5$, $\bar{x} \pm \text{SD}$, * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$. † Under artificial respiration

		Dose ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	0 min	5 min	15 min	30 min	1 h	2 h
Periaqueductal gray	δ (%)	0.8	27 \pm 4	53 \pm 2***	48 \pm 2***	46 \pm 4***	45 \pm 4***	41 \pm 4***
		4.0	30 \pm 5	53 \pm 7***	56 \pm 3***	51 \pm 5***	53 \pm 4***	51 \pm 7***
		4.0†	27 \pm 4	50 \pm 5***	53 \pm 4***	53 \pm 4***	50 \pm 3***	50 \pm 5***
	θ (%)	0.8	51 \pm 3	29 \pm 3***	32 \pm 4***	33 \pm 5***	33 \pm 3***	37 \pm 2***
		4.0	47 \pm 4	29 \pm 8***	28 \pm 4***	32 \pm 3***	30 \pm 3***	30 \pm 3***
		4.0†	48 \pm 5	34 \pm 4***	29 \pm 4***	28 \pm 3***	31 \pm 2***	33 \pm 5***
Anterior sensorimotor cortex	δ (%)	0.8	26 \pm 5	44 \pm 7***	47 \pm 8***	44 \pm 9***	39 \pm 11**	35 \pm 10*
		4.0	33 \pm 4	52 \pm 10***	55 \pm 8***	50 \pm 13**	47 \pm 7***	37 \pm 8*
		4.0†	30 \pm 1	44 \pm 8***	41 \pm 7***	41 \pm 4***	40 \pm 5***	33 \pm 3*
	θ (%)	0.8	23 \pm 6	24 \pm 5*	22 \pm 6*	24 \pm 3*	21 \pm 3*	25 \pm 3*
		4.0	23 \pm 2	20 \pm 2*	18 \pm 3*	19 \pm 4*	21 \pm 3*	23 \pm 3*
		4.0†	26 \pm 7	22 \pm 5*	22 \pm 4*	20 \pm 3*	23 \pm 3*	23 \pm 5*
Respiratory rate (breaths/min)	0.8	64 \pm 34	34 \pm 10*	30 \pm 11*	32 \pm 9*	31 \pm 8*	31 \pm 6*	
	4.0	67 \pm 26	12 \pm 4***	10 \pm 6***	13 \pm 8***	15 \pm 5***	15 \pm 7***	
	4.0†	56	56	56	56	56	56	
Heart rate (beats/min)	0.8	231 \pm 30	158 \pm 76*	145 \pm 64**	170 \pm 45**	187 \pm 44*	206 \pm 34*	
	4.0	212 \pm 45	91 \pm 16***	99 \pm 10***	127 \pm 9***	134 \pm 68*	178 \pm 30*	
	4.0†	276 \pm 8	167 \pm 25***	164 \pm 29***	174 \pm 43***	189 \pm 41***	190 \pm 38***	

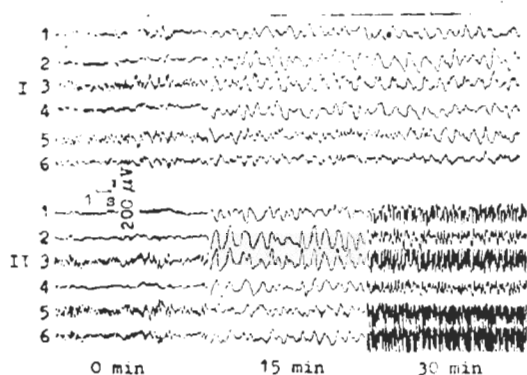


Fig 1. EEG of rabbits after iv P-7521 450 µg/kg (I) or morphine 150 mg/kg (II). Lead: 1: anterior sensorimotor cortex; 2: nucleus caudatus; 3: hippocampus; 4: periaqueductal gray; 5: nucleus caudatus-hippocampus; 6: hippocampus-periaqueductal gray.

搐和惊厥。

icv 时的 EEG 先记录 icv 0.1 ml 生理盐水的 EEG, 30 min 后 icv P-7521 4.0 (n=2) 或 45.0 µg/kg (n=2), 实验结果表明 icv 的 EEG 同 iv 的相似, 但 icv 时 EEG 同步化前有 1-3 min 去同步化, 即唤醒型脑波出现, 然后

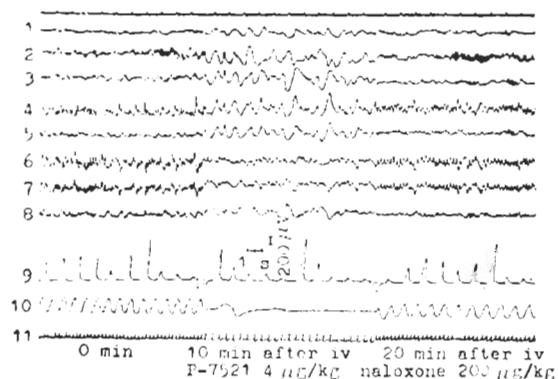


Fig 2. EEG of the unanesthetized noncurarized rabbit after P-7521 and naloxone. Lead: 1: optic cortex; 2: anterior sensorimotor cortex; 3: nucleus caudatus; 4: hippocampus; 5: periaqueductal gray; 6: nucleus caudatus-hippocampus; 7: hippocampus-periaqueductal gray; 8: nucleus caudatus-periaqueductal gray; 9: integration value; 10: respiration curve; 11: electrocardiogram.

再呈现高幅慢波。

纳洛酮拮抗 iv 纳洛酮 200 µg/kg (n=2), 观察 30 min, 未见 EEG 有明显变化。在 iv P 7521 4.0 µg/kg (n=4) 后, EEG 同步化, 10 min 后立即 iv 纳洛酮 80.0 µg/kg (n=1), 虽呼吸抑制逆转, 声唤醒反应恢复, 但 EEG 未完全恢复。iv 纳洛酮 200 µg/kg (n=3), 20 min 后呼吸频率、心率、声唤醒反应和 EEG 完全逆转。见图 2。兔外观呆滞状态也消失。

讨 论

以上实验结果表明, iv 或 icv P-7521, 对兔 EEG 的主要影响是增加 δ 活动, 减少 θ 活动, 降低梭波频率, 使 EEG 同步化, 对外界声刺激反应减弱或消失。外观行为安静、呆滞、少动。即使 iv 1200 倍镇痛 ED_{50} 的剂量也无棘波或痫样放电, 与此相比较, iv 吗啡 50-200 mg/kg 剂量时⁽⁸⁾, EEG 就出现棘波甚至痫样放电, 外观行为上有惊厥、抽搐、颤抖等。就此而论 P-7521 比吗啡性能优越。iv 同 icv P-7521 有相似的 EEG 和行为改变, 可以推测这两种改变都是 P-7521 作用于 CNS 的结果, 而且是抑制性作用。

实验结果表明, P-7521 对兔 EEG 的影响可被专一性吗啡拮抗剂纳洛酮完全逆转, 可以推测 iv P-7521 后 EEG 变化同阿片受体被激动有关。文献(9)曾报道, 不同阿片受体 μ 、 δ 、 κ 的激动剂引起不同的 EEG 变化, 而 μ 受体激动剂在多种动物上表现为 EEG 高幅慢波增多, 因此我们的结果提示 P-7521 是 μ 受体激动剂, 它主要是激动了 μ 受体, 这同此类化合物有关衍生物的生化药理结果^(4,10) 相一致。我们曾报道⁽³⁾, iv P-7521 1.0 µg/kg 对膈神经放电频率的抑制作用可被 iv 20 倍剂量的纳洛酮所翻转。本实验结果表明, iv P-7521 4.0 µg/kg 引起的 EEG 变化需 50 倍剂量的纳洛酮才能完全逆转。实验中由于 EA-201 分析仪对 δ 活动分析的最低频率为 2 Hz, 而 iv P-7521

后, δ 活动的频率常降至 1-3 Hz, 因此 δ 活动的实际积分值应比仪器积分值还要大。

致谢 郑维君参加部分技术工作

参 考 文 献

- Ohki E, Oida S, Ohashi Y, Yoshida A, Kamoshita K, Takagi H. 3,5-Propanopiperidine derivatives as potential analgesics. *Chem Pharm Bull* 1974; 22 : 1014
- 周德和、方苏南、葛邦轮, 等. 氮杂二环烷基衍生物的合成及其镇痛活性. *药学学报* 1982; 17 : 503
- 周杰、郑维君、池志强. 强效镇痛剂 3-(β -苯乙基)-9 β -甲氧基-9 α -(间-羟苯基)-3-氮杂二环[3, 3, 1]-壬烷(P-7521) 对兔的镇痛与抑制呼吸作用. *中国药理学报* 1987; 8 : 10
- 汪大渊、池志强. 五个 3-氮杂二环 [3, 3, 1]-壬烷类衍生物镇痛活性与鸦片受体结合亲和力的关系. 同上 1984; 5 : 158
- Monnier M, Gangloff H. Atlas for stereotaxic brain research on the conscious rabbit. In: Monnier M, Gangloff H, Huber M, Krupp P, eds. *Rabbit brain research*; vol 1. Amsterdam: Elsevier, 1961 : 44-56
- Sawyer CH, Everett JW, Green JO. The rabbit diencephalon in stereotaxic coordinates. *J Comp Neurol* 1954; 101 : 801
- Meyer JS, Gotoh F, Tomita M. Acute respiratory acidemia. Correlation of jugular blood composition and electroencephalogram during CO₂ narcosis. *Neurology* 1966; 16 : 463
- Longo VG. Electroencephalographic atlas for pharmacological research. In: Longo VG, ed. *Rabbit brain research*; vol 2. Amsterdam: Elsevier, 1962 : 80-7
- Martin WR. Pharmacology of opioids. *Pharmacol Rev* 1983; 35 : 283
- Xu H, Chen J, Chi ZQ. Binding of 3-(β -phenylethyl)-9 β -methoxy-9 α -(*m*-propionoxyphenyl)-3-azabicyclo[3,3,1] nonane (P7548) to different types of opiate receptors. *Chin J Physiol Sci* 1986; 2 : 55

Acta Pharmacologica Sinica 1988 Jul; 9 (4) : 300-303

Effects of potent analgesic 3-(β -phenylethyl)-9 β -methoxy-9 α -(*m*-hydroxyphenyl)-3-azabicyclo [3,3,1]-nonane (P-7521) on electroencephalography in rabbits

ZHAO Guo-Min, ZHOU Jie, CHI Zhi-Qiang

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

ABSTRACT P-7521 is a potent analgesic derived from 3-azabicyclo [3, 3, 1]-nonanes. The investigation was carried out on the unanesthetized, non-curarized rabbits. After iv 0.8, 4.0 or 45.0 μ g/kg, a predominantly synchronized EEG which was characterized by the appearance of high voltage 1-3 Hz waves was seen both in the cortical and deep leads. The integration value of δ activity increased from about 29% to higher than 50% while that of θ activity decreased. In the sensorimotor cortex the spindle waves were poorly organized and slowed down. The EEG activated reaction produced by phonic stimulus was abolished.

In all EEG records of P-7521 the spikes or the electrographic seizure were not seen. All of these EEG changes were associated with behavioral tranquillization, stupor and immobility. After icv P-7521 4.0 or 45.0 μ g/kg the EEG changes were similar to those after iv. The EEG and behavioral effects of P-7521 could be antagonized by naloxone. The EEG changes were accompanied by the respiratory depression and the heart rate descent.

KEY WORDS analgesics: 3-(β -phenylethyl)-9 β -methoxy-9 α -(*m*-hydroxyphenyl)-3-azabicyclo[3,3,1]-nonane; electroencephalography; morphine; naloxone