

左旋千金藤碱的中枢抑制作用

马志清 刘国卿 霍小萍¹

(药理学教研室)

摘要 左旋千金藤碱(*l*-STP)具有明显的中枢抑制作用, 显著减少小鼠自发活动, 对戊巴比妥钠有明显协同作用, 增加小鼠对缺氧的耐受能力。*l*-STP 还能对抗阿朴吗啡诱发的大鼠定向行为。实验观察未见僵住症状。结果提示, *l*-STP 具有多巴胺受体阻断作用, 并且可能为其镇静作用的机制之一。

关键词 左旋千金藤碱; 中枢抑制; 多巴胺

左旋千金藤碱(*l*-stephanine, *l*-STP)属四氢异喹啉类阿朴菲型生物碱, 存在于广西地不容(*Stephania kwargensis* H.S.Lo)等植物中^[1]。本室曾用放射受体结合测定法研究多种四氢异喹啉生物碱, 发现 *l*-STP 对多巴胺-2(D-2)受体、5-羟色胺(5HT₁, 5HT₂)受体有较高的亲和力, *Ki* 值分别为 0.17, 0.094, 0.18 $\mu\text{mol/L}$ ^[2]。用大鼠胃底条标本进一步探讨其对 5HT 受体介导的生物效应发现, *l*-STP 在低浓度下竞争性阻断 5HT 受体, 在较高浓度下非竞争性拮抗 5HT 受体, *pD₂* 值为 4.5^[3]。*l*-STP 对大鼠脑皮层 α_1 受体的 *Ki* 值为 0.24 $\mu\text{mol/L}$, 竞争性拮抗新福林引起的大鼠肛尾肌收缩的 *pA₂* 值为 6.76^[4], 对大鼠皮层 M-胆碱受体的 *Ki* 值为 $1 \sim 3 \times 10^{-6} \text{ mol/L}$ ^[5], 但有关 *l*-STP 的行为药理作用尚未见报道, 故作者研究了 *l*-STP 对中枢神经系统的药理作用。

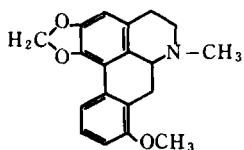


Fig 1. The chemical structure of *l*-stephanine

实验材料

盐酸阿朴吗啡(APO): 沈阳第一制药厂产

品, 批号 820801。左旋千金藤碱和左旋四氢巴马汀(tetrahydropalmatine, *l*-THP): 由本校植化教研室闵知大教授提供。*l*-STP 临用时用 0.2% CMC 配制成所需浓度。实验中各对照组均给予等量溶媒。

方法和结果

一、对小鼠自发活动的影响

昆明种小鼠 120 只, 体重 $20 \pm 2 \text{ g}$, ♂♂ 各半, 均分 3 组: 对照组、*l*-STP 组(20 mg/kg , ip)和 *l*-THP 组(40 mg/kg , ip), 分别在给药后 15, 30, 60, 120, 240 min 分批用 SJ-01 小鼠活动数字记录仪(国营青云仪器厂, 北京)记录小鼠 5 min 的活动数。实验证

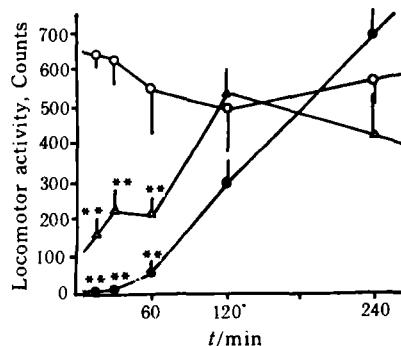


Fig 2. Effect of *l*-stephanine (*l*-STP) on spontaneous activity in mice. ***p* < 0.01; —○— Control; —●— *l*-THP(40 mg/kg); —△— *l*-STP(20 mg/kg)

实, *l*-STP 在 15 min 就使小鼠活动明显抑制, 120 min 后恢复正常, 作用较 40 mg / kg *l*-THP 弱。

二、对阿朴吗啡诱发的定向行为的影响

SD 大鼠, ♂, 体重 215 ± 34 g, 随机分组, 室温 $20 \sim 25$ ℃。将大鼠预先放进 $40 \times 25 \times 20$ mm 铁丝笼内适应 30 min, 再 sc APO(5 mg / kg), 放回笼内。10 min 后按记分法评定其嗅、舔、咬等定向行为^[6]。评分后的大鼠分别 ip 0.2% CMC, *l*-STP 和 *l*-THP, 立即放回原处继续观察, 并在 30 min 内再评分。结果显示, 大鼠 sc APO 5 mg / kg 后出现明显的定向行为, *l*-STP 和 *l*-THP 均能对抗 APO 诱发的大鼠定向行为, 见表 1。

Tab 1. Effect of *l*-stephanine (*l*-STP, 15 mg / kg, ip) on APO-induced stereotypy in rats

Treatment	Rats	Grad., $\bar{X} \pm SD$
APO	6	3.3 ± 0.8
APO+0.2% CMC		3.7 ± 0.5
APO	9	3.2 ± 0.1
APO+ <i>l</i> -STP		$2.4 \pm 0.5^{***}$
APO	12	3.1 ± 0.7
APO+ <i>l</i> -THP		$1.4 \pm 1.5^{***}$

***p<0.01 vs APO control

三、僵住作用

取 ♂ 小鼠随机分组, 给药后将小鼠悬于垂直放置的铁丝网格上, 观察小鼠维持固定姿势不动的时间^[7]。保持不动时间为 30, 60, 120, 150 s, 3, 4, 5, 6, 7 min, 分别得 1~10 分。小鼠 ip *l*-STP 20 mg / kg 后未出现僵住症状。阳性对照药 *l*-THP 40 mg / kg 出现明显的僵住症状, 得 4.0 ± 1.9 分。

四、协同戊巴比妥钠作用

小鼠 30 只, ♂, 均分成 3 组: 对照组, 低剂量 *l*-STP(15 mg / kg)组和高剂量 *l*-STP(20 mg / kg)组。所有动物均于给药后 20 min ip 阔下剂量的戊巴比妥钠。以翻正反射消失为睡眠指标, 观察各组睡眠鼠数。结果证实, *l*-STP 能显著协同戊巴比妥钠的催眠作用, 并呈剂量依赖关系。

Tab 2. Potentiating effect of *l*-STP on subthreshold dose of sodium pentobarbital in mice

Group	Dose, mg / kg	Mice	Slept mice
Control		10	1
<i>l</i> -STP	15 mg / kg	10	7 ^{**}
	20 mg / kg	10	10 ^{***}

p<0.05, *p<0.01 vs control

五、耐缺氧试验

取 20 只小鼠, ♂, 体重 20 ± 0.5 g, 均分成 2 组, 分别 ip 0.2% CMC 和 *l*-STP(20 mg / kg)。各鼠于给药后 20 min 分别放入含有 20 g 新鲜钠石灰的 125 ml 广口瓶中, 迅速密闭, 观察各组动物的存活时间。结果表明, *l*-STP 能提高小鼠耐缺氧能力。

Tab 3. Effect of *l*-stephanine on the tolerance of hypoxia in mice, n = 10

Group	Dose	Tolerance time, min, $\bar{X} \pm SD$
Control		15.9 ± 2.5
<i>l</i> -STP	20 mg / kg	$24.5 \pm 5.1^{***}$

***p<0.01 vs control

六、急性毒性实验

取小鼠 50 只, ♂ ♂ 各半, 随机分组, 每组 10 只, 腹腔给药后观察 7 d 内小鼠死亡情况。按简化机率单位法求得 *l*-STP 的 LD_{50} 为 64.4 ± 3.5 mg / kg。

讨 论

l-STP(20 mg / kg)能显著降低小鼠自发活动, 提示 *l*-STP 具有中枢抑制作用, 起效迅速。前文报道, *l*-STP 能在大鼠旋转模型中取消 APO 诱发的大鼠旋转活动, 与受体结合实验相符, 呈现 DA 受体拮抗剂的性质^[8]。本文结果证明, *l*-STP(15 mg / kg)能明显对抗 DA 受体激动剂 APO 诱发的大鼠定向行为, 提示阻断 DA 受体的效应可能是 *l*-STP 镇静、安定作用机理之一。

l-STP 不同于 *l*-THP, *l*-SPD 等另一类阿朴菲型异喹啉生物碱。虽然同类物 *N*-丙基阿朴吗啡具有 DA 激动剂性质, 但 *l*-STP 与紫堇碱(bulbocapnine)相似, 具有 DA 拮抗剂特

征^[9]。除作用于 DA 受体外, *l*-STP 也有较强的 5HT 受体和 M-胆碱受体拮抗作用。有文献报道, 氯氮平等非经典安定药对 DA, 5HT 和 M-胆碱受体均有作用, 其对抗 5HT 的作用有利于抗精神病的药理活性, 而对抗 M-胆碱受体的作用似乎与临床应用时锥体外系副作用较小的特点相关^[10]。本实验亦证明, *l*-STP 无明显僵住症状, 提示了在 *l*-STP 同类物中寻找疗效高和毒副作用低的新型安定药的可行性。

l-STP 能协同戊巴比妥钠的作用, 提高小鼠耐缺氧能力, 这似与其中枢抑制作用有关, 其机理仍需作进一步探讨。

参 考 文 献

- 1 阎知大, 钟守民. 广西地不容生物碱的研究. 药学学报 1980; 15: 532-7
- 2 陈曙光, 刘国卿. 某些四氢异喹啉生物碱对大鼠脑内多巴胺和 5-羟色胺受体的作用. 药学学报 1987; 22: 341-6
- 3 刘国卿, 陈曙光, 马志清. 千金藤碱等异喹啉生物碱对 5-羟色胺受体的阻断作用. 中国药理学通报 1988; 4: 97-100
- 4 刘国卿, 韩邦媛. 四氢异喹啉类化合物对大鼠脑内 α -肾上腺素受体的作用. 药学学报 1988; 23: 806-11
- 5 刘国卿, 侯羽飞. 粉防己碱、小檗碱等四氢异喹啉生物碱对大鼠脑内及回肠 M-胆碱受体的作用. 药学学报 1988; 23: 801-5
- 6 Costall B, Nayler RG. Extrapyramidal and mesolimbic involvement with the stereotypic activity of *D*-and *L*-amphetamine. Eur J Pharmacol 1974; 25(2): 121-9
- 7 Costall B, Fortune DH, Nayler RG. Serotonergic involvement with neuroleptic catalepsy. Neuropharmacol 1975; 24(11): 859-68
- 8 刘国卿, 马志清, 金小南等. 左旋千金藤碱在大鼠旋转模型中的作用. 中国药理学通报 (待发表)
- 9 Miller RJ, Kelly PH, Neumeyer JL. Action of aporphine alkaloids on dopaminergic mechanism in rat brain. Eur J Pharmacol 1976; 35: 77-83
- 10 Haase HJ, Janssen PAJ. The action of neuroleptic drugs. 1st ed. Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV, 1985: 287-317

Pharmacological Effects of *l*-Stephanine on Central Nervous System

Ma Zhiqing, Liu Guoqing, Huo Xiaoping

Department of Pharmacology

l-Stephanine (*l*-STP) has been found to be a blocker of monoaminergic receptors *in vitro*. Our study showed that *l*-STP had markedly inhibitory effects on central nervous system. *l*-STP could apparently decrease the spontaneous activity in mice and potentiate the hypnotic action of pentobarbital. In rats *l*-STP could antagonize apomorphine-induced stereotype behavior but no catalepsy was observed after administration of *l*-STP.

Key words *l*-stephanine; depressant; DA blocker

Projects Supported by the Science Fund of the Chinese Academy of Sciences