

## 左旋千金藤碱的中枢抑制作用

马志清 刘国卿 霍小萍<sup>1</sup>

(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非型生物碱, 存在于广西地不容(*Stephania kwargsis* H.S.Lo)等植物中<sup>[1]</sup>。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(5HT<sub>1</sub>, 5HT<sub>2</sub>)受体有较高的亲和力, K<sub>i</sub> 值分别为 0.17, 0.094, 0.18 μmol/L<sup>[2]</sup>。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, pD<sub>2</sub> 值为 4.5<sup>[3]</sup>。*l*-STP 对大鼠脑皮层 α<sub>1</sub> 受体的 K<sub>i</sub> 值为 0.24 μmol/L, 竞争性拮抗新福林引起的大鼠肛尾肌收缩的 pA<sub>2</sub> 值为 6.76<sup>[4]</sup>, 对大鼠皮层 M-胆碱受体的 K<sub>i</sub> 值为 1~3 × 10<sup>-6</sup> mol/L<sup>[5]</sup>, 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。

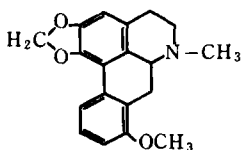


Fig 1. The chemical structure of *l*-stephanine

## 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 ± 2 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

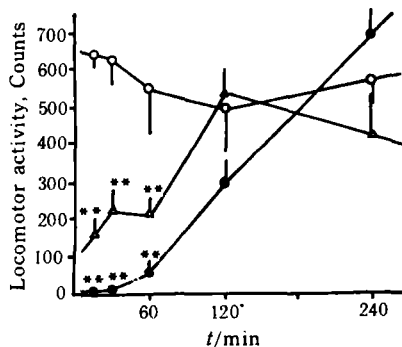


Fig 2. Effect of *l*-stephanine (*l*-STP) on spontaneous activity in mice. \*\*p < 0.01; —○— Control; —●— *l*-THP (40 mg/kg); —△— *l*-THP (20 mg/kg)

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  $215 \pm 34$  g, 随机分组, 室温  $20 \sim 25$  °C。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<sup>[6]</sup>。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	Grade, $\bar{X} \pm SD$
APO	6	$3.3 \pm 0.8$
APO+0.2% CMC		$3.7 \pm 0.5$
APO	9	$3.2 \pm 0.1$
APO+ <i>l</i> -STP		$2.4 \pm 0.5^{***}$
APO	12	$3.1 \pm 0.7$
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<sup>[7]</sup>。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。性状对照药 *l*-THP 40 mg/kg 出现明显的僵住症状, 得  $4.0 \pm 1.9$  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 阈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 <sup>**</sup>
	20 mg/kg	10	10 <sup>***</sup>

$^{**}p < 0.05$ ,  $^{***}p < 0.01$  vs control

## 五、耐缺氧试验

取 20 只小鼠, ♂, 体重  $20 \pm 0.5$  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		$15.9 \pm 2.5$
<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  $64.4 \pm 3.5$  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<sup>[8]</sup>。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 等另一类阿朴啡型异喹啉生物碱。虽然同类物 *N*-丙基阿朴啡具有 DA 激动剂性质, 但 *l*-STP 与苾菟碱(bulbocapnine)相似, 具有 DA 拮抗剂特

征<sup>[9]</sup>。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<sup>[10]</sup>。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 闵知大, 钟守民. 广西地不容生物碱的研究. 药学报 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  $\alpha$ -肾上腺素受体的作用. 药学报 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. 药学报 1988; 23: 801-5
- 6 Costall B, Naylor 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, Naylor 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 stereotypic 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