

## 蝙蝠葛碱衍生物 D<sub>3</sub> 对呼吸的影响及 抗吗啡、甲苯噻嗪抑制呼吸的效果

胡定浩 董华进 胡卓逸<sup>1</sup>

(军事医学科学院毒物药物所,北京 100850; <sup>1</sup>生物化学研究室)

**摘要** 蝙蝠葛碱衍生物 D<sub>3</sub> 3 mg/kg iv 引起麻醉大鼠呼吸频率加快,PNAP、IcEMAP 幅度增大;2 mg/kg iv 也使麻醉猫呼吸加快,每分通气量增加,并能分别部分对抗吗啡和甲苯噻嗪所致的呼吸抑制。等剂量蝙蝠葛碱对麻醉大鼠的呼吸兴奋不明显,但降低吗啡抑制呼吸后的死亡率有同等效果。D<sub>3</sub> 的呼吸兴奋作用可能与丙酰基取代了蝙蝠葛碱羟基中的氢、提高了分子的疏水性和增强了对钙调素的抑制活性有关,其药理机制尚待进一步探讨。

**关键词** 蝙蝠葛碱衍生物 D<sub>3</sub>; 蝙蝠葛碱; 钙调素拮抗剂; 呼吸功能; 吗啡; 甲苯噻嗪

D<sub>3</sub> 系双苄基异喹啉化合物,其化学结构是蝙蝠葛碱(Dauricine, Dau)分子中酚羟基上的氢由丙酰基取代而成。它抑制钙调素(Calmodulin, CaM)激活的磷酸二酯酶(CaM-PDE)的活力要比 Dau 强约 18 倍,是现有较强的 CaM 拮抗剂之一<sup>[1]</sup>。但是, D<sub>3</sub> 的药理作用尚缺乏研究。CaM 是细胞内主要的钙受体,调控着多种酶的活性,从而影响细胞多方面代谢过程和生理功能<sup>[2,3]</sup>。然而, CaM 是否参与调控呼吸功能以及异喹啉类化合物对呼吸系统的药理作用,至今所知甚少。本文试图探索 D<sub>3</sub> 和 Dau 对呼吸系统的效应,比较二者的作用与抗 CaM 的关系,及观察抗吗啡、甲苯噻嗪抑制呼吸的效果。

### 1 材料与方法

D<sub>3</sub>、Dau 由药物化学研究室提供,临用前以 1 份 0.1 mol/L HCl 溶解、9 份生理盐水稀释成所需浓度;盐酸吗啡(青海制药厂生产);甲苯噻嗪(xylazine, Xyl)系军事医学科学院毒物药物所合成;盐酸心得安注射液(英国 ICI)。

#### 1.1 大鼠膈神经、肋间外肌自发电位记录

Wistar 大鼠 22 只,雌雄不拘,体重 268 ± SD 25 g,乌拉坦 1.0~1.2 g/kg ip 麻醉,随机分 3 组,由股静脉分别 iv 等容量溶剂、Dau 和 D<sub>3</sub>,首量 3 mg/kg,间隔约 8 min 加注 6 mg/kg,再经 5 min 后 iv 吗啡 10 mg/kg,观察抗吗啡呼吸抑制的效果及 2 h 的存活率。用 VC-10 型示波器拍摄膈神经电位(PNAP)和肋间外肌电位(IcEMAP),计数呼吸频率(RF),由 ECG 监示心率(HR)。

#### 1.2 猫通气功能测定

杂种家猫 12 只,雌雄并用,体重 2.72 ± SD 0.47 kg,乌拉坦 1.3 g/kg ip 麻醉,随机分为 D<sub>3</sub> 组和心得安组由股静脉给药,甲苯噻嗪组在大腿肌注。行气管插管,连接 TV-142T 阻力管,经 MFP-1200 呼吸流速换能器记录呼吸频率,测量吸气流速(IpF),IpF 积分后得出每分通气量(MRV),由 RM-6000 型多导生理仪描记。

#### 1.3 统计处理

组间用分组 *t* 检验,组内用自体 *t* 检验。

## 2 结果

#### 2.1 对大鼠 PNAP、IcEMAP 及 RF 的影响

收稿日期 1992-11-17

为鉴别溶剂中少量 HCl 对呼吸的影响, 设溶剂对照组。从图 1、表 1 可见, iv 等容量溶剂对 2 种电位和 RF 无明显影响。Dau 组 7 只动物先后 iv 3 与 6 mg/kg, PNAP 的变化 4 只不明显, 2 只幅度减小, 1 只增大; 而 IcEMAP 除 1 例幅度增加外, 其余无明显变化; RF 均值保持于对照水平。D<sub>3</sub> 组 8 只动物 iv 3 mg/kg 后即使 PNAP 幅度增大 7 例, IcEMAP 增幅 5 例, 无明显减幅者; RF 加快, 与其它组或本组对照值均有显著差异。但再加注 6 mg/kg 仍产生相似效应, 未见更强兴奋。此外, 图 1 ECG 显示, D<sub>3</sub> 减慢心率比 Dau 显著。

## 2.2 抗吗啡抑制呼吸的效果

吗啡 10 mg/kg iv 使大鼠呼吸明显抑制。RF 减慢, 多数动物在 30 min 左右呼吸停止而死, 少数呼吸骤停致死。PNAP 出现连续型放电脉冲, 当节律性簇状放电消失, 膈肌运动也就停止。但 IcEMAP 节律性簇状放电幅度可暂时代偿性增大, 很少见连续型放电, 在呼吸停止时同为等电线。

预先给予 D<sub>3</sub> 或 Dau 均能降低 iv 吗啡 2

h 的死亡率, 经  $\chi^2$  检验分别与溶剂组有显著差别 ( $P < 0.05$ ), 对 RF 的抑制也有减轻趋势, 但 D<sub>3</sub> 并不比 Dau 有更好的对抗效果, 见表 2。

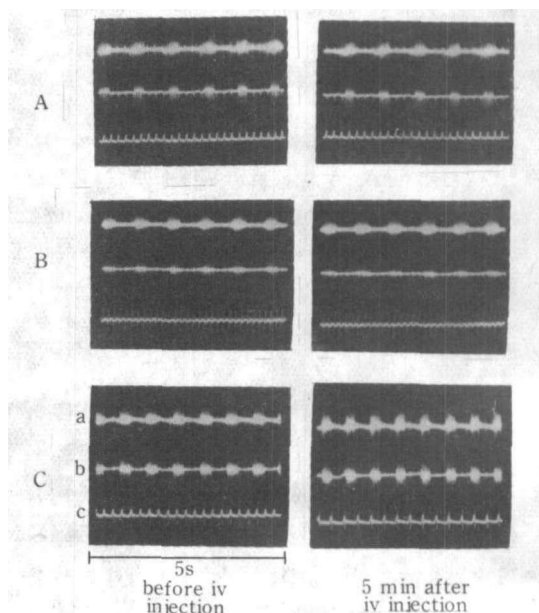


Fig 1. Changes in PNAP, IcEMAP and ECG induced by D<sub>3</sub> and Dau in injection

A: Solvent; B: Dau (3 mg/kg); C: D<sub>3</sub> (3 mg/kg)  
a: PNAP; b: IcEMAP; c: ECG

Tab 1. Effect of D<sub>3</sub> and Dau on respiratory frequency in anesthetized rats ( $\bar{x} \pm SD$ )

Group	n	Respiratory frequency (times/min, %)		
		Control	1 min After iv	
			First dose of 3 mg/kg	Second dose of 6 mg/kg
Isovolometric solvent	7	85 ± 22 (100.0 ± 0.0)	83 ± 20 (98.7 ± 4.5)	84 ± 22 (99.5 ± 4.0)
Dau	7	68 ± 9 (100.0 ± 0.0)	70 ± 9 (102.4 ± 4.3)	69 ± 6 (102.3 ± 9.0)
D <sub>3</sub>	8	81 ± 20 (100.0 ± 0.0)	100 ± 21 (127.4 ± 27.8)**	99 ± 23 (125.6 ± 30.1)△△

\*\*  $P < 0.05$  compared with solvent group, Dau group or the control value in the same group;

△△  $P < 0.05$  compared with control value in the same group

Tab 2. D<sub>3</sub> and Dau partly antagonized respiratory inhibition caused by morphine in anesthetized rats ( $\bar{x} \pm SD$ )

Group	n	Respiratory frequency (times/min, %)			Mortality at 2 h
		control	5 min after iv drug accumulated dose of 9 mg/kg	1 min after iv morphine 10 mg/kg	
Isovolometric solvent	6	77 ± 14 (100.0 ± 0.0)	76 ± 13 (98.3 ± 2.5)	45 ± 16 (n=5) (55.0 ± 16.8)	6/6
Dau	6	70 ± 9 (100.0 ± 0.0)	68 ± 7 (97.6 ± 4.4)	50 ± 7 (n=3) (73.1 ± 20.8)	3/6..
D <sub>3</sub>	7	82 ± 23 (100.0 ± 0.0)	91 ± 17 (115.4 ± 20.9)	54 ± 12 (n=6) (68.1 ± 10.4)	4/7..

\*\*  $P < 0.05$  compared with solvent group

### 2.3 对猫通气功能的影响

乌拉坦麻醉猫 D<sub>3</sub> 2 mg/kg iv 后使 RF、IpF、MRV 平均增加约 15~30%。β 受体阻断

剂心得安的效应与之相反, 0.5 mg/kg iv 时使上述指标下降 10~15%, 与给药前有显著差异(表 3)。

Tab 3. Changes in pulmonary ventilation caused by D<sub>3</sub> and propranolol in anesthetized cats ( $\bar{x} \pm SD$ )

Indices	D <sub>3</sub> (2 mg/kg iv, n=3)			Propranolol (0.5 mg/kg iv, n=1)		
	Before D <sub>3</sub>	5 min after D <sub>3</sub>	Increase or decrease, %	Before Prop	5 min after Prop	Increase or decrease, %
RF(times/min)	76±38	88±31	+15.8	61±12	54±10	-11.5**
IpF(ml/s)	81±29	94±33	+16.0	83±20	72±23	-13.2
MRV(ml/min)	1323±426	1751±528	+32.4	1303±410	1104±347	-15.3**

RF: respiratory frequency; IpF: inspiratory flow; MRV: minute respiratory volume; Prop: propranolol;

\*\* P<0.05 compared with before administration

### 2.4 抗甲苯噻嗪的呼吸抑制作用

Xyl 为 α 肾上腺素受体激动剂, 对 α<sub>2</sub> 受体的选择性显著强于 α<sub>1</sub> 受体<sup>[4]</sup>。如表 4 所见, Xyl 累积 im 25 mg/kg 使 RF、MRV 及 IpF 均降低, 此时 D<sub>3</sub> 1.5~2.5 mg/kg iv 能明显对抗其抑制作用, 而 D<sub>3</sub> 的溶剂则无此效应。

Tab 4. Effect of D<sub>3</sub> on xylazine-induced inhibition of respiration in anesthetized cats ( $\bar{x} \pm SD$ , n=5)

Indices	Control	30 min after xylazine im accumulated dose of 25 mg/kg	3 min after D <sub>3</sub> iv 1.5~2.5 mg/kg
RF(times/min)	78±23	36±8	59±15**
IpF(ml/s)*	109±17	88±25	91±16
MRV(ml/min)*	1342±195	996±287	1339±199**

\*\* P<0.05 compared with administration of xylazine, \*n=4

## 3 讨论

等剂量 D<sub>3</sub> 与 Dau 不同, 前者对麻醉动物有明显的呼吸兴奋效应。它可使 PNAP、IcEMAP 增幅, RF 加快, 以致 MRV 增加。推测这一作用是由于 D<sub>3</sub> 分子结构中酚羟基上引入乙酰基而酯化所致, 可能与酯化后提高了分子的疏水性和对 CaM 的拮抗性有关<sup>[1]</sup>。黄文龙测得 HPLC 保留系数 K' 为 Dau = 2.7227、D<sub>3</sub> = 8.6696, 说明 D<sub>3</sub> 脂溶性大, 可能更易通过血脑屏障而发挥中枢作用, 也可能较易透过细胞膜抑制胞内 Ca<sup>2+</sup>-CaM 的活性<sup>[3]</sup>。

吗啡和 Xyl 抑制呼吸的机理尚不很清楚。一般认为, 前者通过激动阿片受体亚型 μ

受体起作用, 后者激动 α<sub>2</sub> 受体来实现。这两种受体均与抑制性鸟苷酸调节蛋白 Gi 相偶联, 被激动后通过抑制腺苷酸环化酶(AC)的活性, 减少细胞内 cAMP 生成, 影响蛋白激酶 A 的激活, 阻滞靶蛋白质磷酸化, 最终产生抑制性生物效应<sup>[5]</sup>。心得安使 RF、MRV 下降也提示 β 受体阻断后, 抑制 AC, 减少 cAMP 生成是呼吸抑制的成因之一。但是, D<sub>3</sub> 兴奋呼吸不大可能是由于激动 β 受体, 因为它明显减慢心率。

Sutherland<sup>[6]</sup>认为, 确定 cAMP 为某一激素的第二信使的条件, 除了该激素能激活靶组织中的 AC, 增加细胞内 cAMP 含量等外, PDE 抑制剂应能模仿或增强该激素的效应。黄嘌呤类的咖啡因等 PDE 抑制剂在较大剂量时能直接兴奋呼吸中枢, 旁证 D<sub>3</sub> 可能也通过类似机制兴奋呼吸、对抗 Xyl 及吗啡。但是 Ca<sup>2+</sup>-CaM 既能激活 PDE, 也能激活 AC 或鸟苷酸环化酶(GC), 同时影响着 cAMP、cGMP 的合成与分解过程, 调控着 cAMP 与 cGMP 的浓度比, 并与 Ca<sup>2+</sup> 信使系统有着密切关系<sup>[7]</sup>。所以, D<sub>3</sub> 影响呼吸功能的药理机制和作用的分子生物学基础有待深入研究。

致谢 植物化学教研室赵宇训教授和药物化学研究室黄文龙博士分别提供蝙蝠葛碱及衍生物 D<sub>3</sub>。

### 参考文献

- 1 Hu Zhuoyi, Chen Shaolin, Hao Zhiji, et al. Benzylisoquinoline compounds inhibit the ability of Calmodulin to activate

- cyclic nucleotide phosphodiesterase. *Cellular Signalling*, 1989, 1(2):181
- 2 Winkler MA, Dewitt LM, Cheung WY. 钙调素与钙通道阻断剂. 徐州医学院学报, 1988;8(1):1
- 3 Veigl ML, Klevit RE, Sedwick WD. The uses and limitations of calmodulin antagonists. *Pharmac Ther*, 1989; 44: 181
- 4 Docherty JR. The pharmacology of  $\alpha_1$ - and  $\alpha_2$ -adrenoceptors; evidence for and against a further subdivision. *Pharmac Ther*, 1989;44:241
- 5 吕宝璋,田英. 受体学概论. 北京:科学出版社, 1991;14-26, 188-192
- 6 Sutherland EW, Oye I, Butcher RW. The action of epinephrine and the role of the adenylyl cyclase system in hormone action. *Prog Hormone Res*, 1965;21:623
- 7 文允镒,张志明,胡蓓. 钙与钙调素. 北京:化学工业出版社,1989;81-84, 117-119

## Effect of Dauricine Derivative D<sub>3</sub> on Respiration and Its Antagonism of Respiratory Inhibition Induced by Morphine and Xylazine

Hu Dinghao, Dong Huaji, Hu Zhuoyi<sup>1</sup>

*Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850;*

<sup>1</sup>*Division of Biochemistry*

The increase of respiratory frequency (RF) and the magnitude of increase in the action potentials of phrenic nerve (PNAP) and of musclic intercostales externi (IcEMAP) were produced by dauricine derivative D<sub>3</sub> iv 3 mg/kg in anesthetized rat. The increase of RF and the minute respiratory volume (MRV) were also found in anesthetized cat in which D<sub>3</sub> was administered intravenously at a dose of 2 mg/kg. Both doses of D<sub>3</sub> were able to partly antagonize the morphine- and xylazine-induced inhibition of respiration in these species. In the rat, Dau that was given intravenously in same dosage as D<sub>3</sub> did not have obvious stimulation of respiration, but it could also partly antagonize the effect of morphine in inhibiting respiration. It is suggested suggest that the respiratory stimulation produced by D<sub>3</sub> is probably related to that a propionyl is substituted for the hydrogen atom in the hydroxy of Dau, so that the molecular hydrophobicity and the activity of antagonizing CaM are elevated. However, further studies remain to be made to reveal its mechanism of pharmacologic action.

**Key words** Dauricine derivative D<sub>3</sub>; Dauricine; Calmodulin antagonist; Respiratory function; Morphine; Xylazine