

## 哌嗪类新化合物(97-9-G4)镇痛作用的实验研究

张红梅, 李长龄<sup>①</sup>, 李润涛

(北京大学药学院, 北京 100083)

**摘要** 目的 研究哌嗪类新化合物 1,6-二(4-苯乙基-1-甲基-1-哌嗪基)己烷二溴化物(97-9-G4)的镇痛作用、机理及成瘾性。方法 通过醋酸扭体模型、热板实验及纳洛酮拮抗研究镇痛活性及机理;利用小鼠竖尾实验观察药物的成瘾性。结果 97-9-G4 5 mg/kg(sc)即可有效抑制小鼠扭体反应( $P < 0.05$ ),  $ID_{50}$ 为 8.8 mg/kg; sc 40 mg/kg icv 2.5  $\mu$ g/kg均可明显延长热板实验的舔足阈( $P < 0.05$ );纳洛酮可拮抗其镇痛活性;sc 160 mg/kg不出现竖尾反应。结论: 97-9-G4具有明显的镇痛活性,主要作用部位在中枢,其镇痛活性可被纳洛酮拮抗,初步认为其成瘾性较小。

**关键词** 哌嗪类; 1,6-二(4-苯乙基-1-甲基-1-哌嗪基)己烷二溴化物; 镇痛

中图分类号: R971 R965.1 R969.2 文献标识码: A 文章编号: 1000-5048(2002)06-0499-03

临床上现有的镇痛药种类很多,但副作用在一定程度上限制了它们的使用,所以寻找新的副作用小尤其是无依赖性的镇痛药是目前镇痛药研究的一个重要任务。近年来哌嗪类衍生物镇痛活性的研究偶有报道<sup>[1]</sup>,使得这类化合物有望成为一种新型的镇痛药,但至今仍没有一种成为较成熟的临床用药。目前北京大学化学生物学系也正在致力于这类药物的设计与合成<sup>[2]</sup>。在合成的一系列新化合物中,我们发现 1,6-二(4-苯乙基-1-甲基-1-哌嗪基)己烷二溴化物[1,6-di-(4-phenethyl-1-methyl-1-piperazinyl) hexane dibromide](97-9-G4)具有较好的开发前景,本文就其镇痛活性机理以及依赖性进行了初步的药理实验研究

## 1 材料和方法

### 1.1 药物及试剂

1,6-二(4-苯乙基-1-甲基-1-哌嗪基)己烷二溴化物(97-9-G4):白色粉末,溶于水,由北京大学药学院化学生物学系合成提供;盐酸吗啡注射液(Mor):沈阳第一制药厂产品,批号 900805;纳洛酮注射液(Nal):北京四环制药厂产品,批号 000621;冰醋酸:中国人民解放军第九零六六工厂产品,批号 940527

### 1.2 动物

昆明种小鼠,雌性,体重(22 $\pm$ 2)g(北京大学医

学部实验动物部提供)

### 1.3 扭体法<sup>[3]</sup>

70只小鼠随机分为7组:生理盐水(NS)、吗啡(Mor)2 mg/kg、97-9-G4 40, 20, 10, 5, 2.5 mg/kg组。皮下给药(sc),30 min后,腹腔注射(ip)0.7%醋酸0.2 ml/只,记录注射醋酸后15 min内小鼠的扭体次数。

### 1.4 皮下注射(sc)热板法<sup>[4]</sup>

50只小鼠随机分为5组:生理盐水(NS)、吗啡(Mor)2 mg/kg、97-9-G4 40, 20, 10 mg/kg,调节热板仪温度在55 $^{\circ}$ C,于给药前测各组小鼠的基础舔足阈(3次),sc给药30 min后,测药后舔足阈。

### 1.5 侧脑室注射(icv)热板法<sup>[4]</sup>

40只小鼠分为4组:NS、吗啡(Mor)1  $\mu$ g/kg、97-9-G4 5, 2.5  $\mu$ g/kg组,在小鼠头部两耳连线与矢状缝交点左右前外各2 mm处进针,注射容量为10  $\mu$ l,进针深度为2 mm。

### 1.6 纳洛酮拮抗试验

40只小鼠分为四组:NS、纳洛酮1.6 mg/kg组(sc)、97-9-G4 20 mg/kg(sc)和97-9-G4 20 mg/kg加纳洛酮1.6 mg/kg组,给药30 min后进行扭体实验。

### 1.7 小鼠竖尾试验<sup>[5]</sup>

18只小鼠分为三组:吗啡10 mg/kg、97-9-G4 80, 160 mg/kg组,观察sc给药后2 h内小鼠有无竖

① 收稿日期 2002-04-01 \* 通讯作者 Tel 010-62091703, 62092647 E-mail lichangling@bjmu.edu.cn, zhanghm@bjmu.edu.cn

基金项目:国家自然科学基金资助项目(29972005)

奋跑动、是否出现 S形竖尾反应

1.8 数据处理 各组数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用样本均数  $t$  检验比较两组差异的显著性。

2 结 果

2.1 97-9-G4 对小鼠扭体试验的影响

97-9-G4 5 mg/kg sc 给药时,可有效地抑制醋酸所致的小鼠扭体反应,且抑制率呈剂量依赖性增加,按点斜法计算得到 97-9-G4(sc)对醋酸所致的小鼠扭体反应的半数抑制量 ID<sub>50</sub>为: 8.8 mg/kg, ID<sub>50</sub>的 95%可信限为 (7.4~ 10.5) mg/kg 其中抑制率 (%) = (生理盐水组扭体数 - 给药组扭体数) / 生理盐水组扭体数 × 100%。结果见表 1

Tab 1. Effects of 97-9-G4 (sc) on the mice in the writhing test ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

| Groups  | Dose (mg/kg) | Number of writhing (within 15 min) | Inhibitory (%) | ID <sub>50</sub> (mg/kg) |
|---------|--------------|------------------------------------|----------------|--------------------------|
| NS      | -            | 33.8 ± 6.0                         |                |                          |
| Mor     | 2            | 3.1 ± 2.5 **                       | 90.8           |                          |
| 97-9-G4 | 40           | 0.0 ± 0.0 **                       | 100.0          | 8.8                      |
| 97-9-G4 | 20           | 4.2 ± 5.0 **                       | 87.6           |                          |
| 97-9-G4 | 10           | 17.1 ± 12.4 **                     | 49.4           |                          |
| 97-9-G4 | 5            | 25.7 ± 10.3                        | 24.0           |                          |
| 97-9-G4 | 2.5          | 31.3 ± 9.2                         | 7.4            |                          |

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.001$  compared with NS group

2.2 97-9-G4(sc)对小鼠热板试验的影响

97-9-G4 40 mg/kg 剂量组给药后小鼠舔足阈与给药前进行比较,差异有显著性 其中镇痛抑制率 (%) = (药后值 - 药前值) / (60 - 药前值) × 100%。见表 2

Tab 2. Effects of 97-9-G4 (sc) on the mice in hot-plate test ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

| Groups  | Dose (mg/kg) | Pain thresholds before dose (s) | Pain thresholds after dose (s) | Inhibition (%) |
|---------|--------------|---------------------------------|--------------------------------|----------------|
| NS      | -            | 15.9 ± 2.9                      | 16.8 ± 6.6                     |                |
| Mor     | 2            | 17.6 ± 5.5                      | 32.1 ± 9.4                     | 34.2           |
| 97-9-G4 | 40           | 13.7 ± 6.0                      | 25.8 ± 11.1                    | 26.1           |
| 97-9-G4 | 20           | 19.1 ± 6.4                      | 26.3 ± 16.2                    | 17.4           |
| 97-9-G4 | 10           | 14.5 ± 5.3                      | 17.4 ± 8.7                     | 6.4            |

\*  $P < 0.05$  compared with before dose

2.3 97-9-G4(icv)对小鼠热板试验的影响

icv 97-9-G4 5 mg/kg 剂量组的镇痛抑制率达 88.3%,且 5, 2.5 mg/kg 剂量组给药后小鼠舔足阈与给药前比较,差异均有显著性。见表 3

Tab 3. Effects of 97-9-G4 (icv) on the mice in hot-plate test ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

| Groups  | Dose (mg/kg) | Pain thresholds before dose (s) | Pain thresholds after dose (s) | Inhibition (%) |
|---------|--------------|---------------------------------|--------------------------------|----------------|
| NS      | -            | 12.7 ± 3.3                      | 16.3 ± 5.9                     |                |
| Mor     | 1            | 13.6 ± 3.6                      | 56.4 ± 9.8 **                  | 92.2           |
| 97-9-G4 | 5            | 14.0 ± 1.9                      | 54.6 ± 10.6 **                 | 88.3           |
| 97-9-G4 | 2.5          | 14.9 ± 5.6                      | 32.8 ± 17.2                    | 17.5           |

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.001$  compared with before dose

2.4 纳洛酮对 97-9-G4的拮抗作用

动物给纳洛酮后, 97-9-G4的镇痛作用完全被拮抗,结果见表 4

Tab 4. Influences of naloxone on the analgesic effects of 97-9-G4 ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

| Groups       | Dose (mg/kg) | Number of writhing (within 15 min) |
|--------------|--------------|------------------------------------|
| NS           | -            | 33.8 ± 6.0                         |
| Nal          | 1.6          | 32.1 ± 5.6                         |
| 97-9-G4      | 20           | 4.2 ± 5.0 **                       |
| 97-9-G4+ Nal | 20+ 1.6      | 34.0 ± 3.0 ###                     |

\*\*\*  $P < 0.001$  compared with NS group ###  $P < 0.001$  compared with 97-9-G4 group

2.5 97-9-G4小鼠竖尾试验

吗啡 10 mg/kg 组小鼠于给药后 2 h 内出现兴奋跑动,均出现 S形竖尾反应; 97-9-G4 80 mg/kg 和 160 mg/kg 组小鼠均未见出现竖尾反应,外观安静少动

3 讨 论

由实验结果可知, 97-9-G4 具有较好的镇痛活性,且呈良好的剂量依赖性 通过小鼠侧脑室给药实验证明,当脑室给药剂量仅为皮下给药剂量的 1/4000 时,就有明显的镇痛活性,说明该药的作用部位很可能是在中枢;阿片受体拮抗剂纳洛酮可以完全拮抗其镇痛活性,可推断在该药的镇痛作用机制中,有阿片受体的参与;而通过初步的依赖性实验发现,在远高于药效剂量时,仍未见有小鼠发生竖尾反应,可初步认为成瘾性比吗啡小 通过以上研究,可以认为 97-9-G4 是所有研究过的哌嗪类季铵盐中活性最好的化合物<sup>[6]</sup>。我们准备通过更深入的研究,进一步探讨其更详尽的作用机制,而关于该化合物的成瘾性,将是下一步工作的一个重要方面,我们将通过自然戒断试验和替代试验加以进一步的验证,从而开发该

化合物在临床上的应用价值.

参考文献

[1] Cignarella Via. V. 3, 8-Diazabicyclo [3, 2, 1] octan derivatives having analgesic activity. WO 95/23152 CA 1996, 124 55984h.

[2] 李润涛 (Li RT), 崔家玲 (Cui JL), 程铁明 (Cheng TM) 等. 二酰基双哌嗪双季铵盐类衍生物的合成及镇痛活性 [J]. 药学报 (Acta Pharma Sin), 1999, 34(9): 666-668.

[3] Gyires K, Torma Z. The use of the writhing test on mice for screening different types of analgesics [J]. Arch Int Pharmacodyn, 1984, 267(1): 131-135.

[4] 陈志武 (Chen ZW), 马传庚 (Ma CG), 宋必卫 (Song BW). 维生素 E 镇痛作用及机制的研究 [J]. 中国药理学杂志 (Chin Pharm J), 1998, 33(5): 285-287.

[5] 俞昌喜 (Yu CX), 温绳美 (Wen SM), 陈崇宏 (Chen CH). 褪黑素的镇痛作用和身体依赖性实验 [J]. 中国药物依赖性杂志 (Chin J Drug Depend), 1999, 8(1): 58-60.

[6] Li RT, Cai SL, Chen HC, et al. Synthesis and pharmacological activities of 1, 1-dialkyl-4 (3-bromopropionyl) piperazinium bromides [J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 1996, 31(10): 757-760.

Studies on Analgesic Effect of A New Compound of Piperazines

ZHANG Hong-Mei, LI Chang-Ling, LI Run-Tao

School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100083, China

**ABSTRACT** **AIM** To investigate the analgesic effect of 1, 6-di-(4-phenethyl-1-methyl-1-piperazinyl) hexane dibromide (97-9-G4), its mechanisms and physical dependence. **METHODS** The writhing model of mice induced acetic acid, hot-plate test (sc, icv), and Straub's tail reaction were used. **RESULTS** The inhibition of writhing reaction induced by acetic acid and the rising of pain threshold in mice by hot-plate were found, and analgesic effect of 97-9-G4 could be antagonized by naloxone. In addition, 160 mg/kg 97-9-G4(sc) in mice couldn't induce Straub's tail reaction. **CONCLUSION** The analgesic effects of 97-9-G4 were significant and could be antagonized by naloxone. The physical dependence wasn't be observed.

**KEY WORDS** Piperazines; 1, 6-Di-(4-phenethyl-1-methyl-1-piperazinyl) hexane dibromide; Analgesia; Physical dependence

。 校园信息。

中国药科大学 8项多媒体课件在江苏省  
多媒体教学课件比赛中获奖

由中国药科大学推选的 8项优秀多媒体课件参加了江苏省高校“方正奥思杯”多媒体教学课件竞赛。在此次竞赛中,我校 8项参赛课件全部获奖,其中《药物制剂设备与车间工艺设计》(平其能等)获三等奖;《药物动力学的经典理论》(杨劲)、《药品广告多媒体课件》(胡天佑等)、《基础物理学》(张学贤等)、《分析化学多媒体课堂教学课件》(沈卫阳等)、《药物化学》(尤启冬等)、《微生物学教程》(周长林等)、《波谱解析综合解析练习题》(梁敬钰等) 7项课件获多媒体教学好课件奖。