

千金藤立定与镇痛药的协同作用

段世明 卞春甫 余逸民 马振明

(药理学教研室)

提要 用小鼠热板法测痛,应用1-SPD (20mg/kg.ip)后,于10, 20min时能显著地提高痛阈 ($P < 0.01$)。1-SPD分别与度冷丁或双氢埃托非合用, ip后10min时痛阈提高率分别大于二药单用痛阈提高率之和,镇痛时间也明显延长。结果提示: 1-SPD能加强镇痛药的镇痛作用。

关键词 镇痛; 左旋千金藤立定; 度冷丁; 双氢埃托非

左旋千金藤立定 (1-Stepholidine, 1-SPD) 是一种新型的DA受体阻断剂, 具有较弱的镇痛作用及中枢性抗吐作用⁽¹⁾。我们已观察到该药可使小鼠翻正反射消失, 其作用与剂量呈线性关系⁽²⁾。为组成新的静脉复合麻醉处方, 本文探讨1-SPD分别与度冷丁、双氢埃托非 (Dihydroetorphine, DHE) 合用时对小鼠痛阈的影响。

材料及方法

实验动物: 体重17~22g, 雌小鼠113只, 随机分配, 每组14~20只, 共6组。生理盐水作对照。用YSD-4型多用仪热板法, 测试用药前、后痛阈变化, 室温18~21℃。

痛阈变化率

$$= \frac{\text{用药后痛阈} - \text{用药前痛阈}}{\text{用药前痛阈}} \times 100\%$$

药物: 1-SPD, 上海药物研究所提供。用去离子水及适量1%磷酸溶解, 并用1N NaOH调PH=4~5, 配成0.1% 1-SPD溶液准用。剂量20mg/kg。

度冷丁, 沈阳制药厂生产之注射液稀释备用。剂量2mg/kg。

生理盐水: 剂量20ml/kg。

结果

一: 1-SPD, 度冷丁及DHE对小鼠痛阈的影响

生理盐水 (n=14): ip前、后痛阈变化无明显差异 ($P > 0.05$)。

1-SPD组 (n=20) ip后10, 20min痛阈分别提高 $175 \pm 28.0\%$ (SE) (下同), $80 \pm 16.8\%$ 。与用药前及生理盐水组相比差异非常显著 ($P < 0.01$)。

度冷丁组 (n=20); ip后10, 20min痛阈分别提高 $163 \pm 19.7\%$, $36.6 \pm 8.7\%$ 。与用药前比 $P < 0.01$ 。与生理盐水组比也有显著性差异10min $p < 0.01$, 20min $P < 0.02$ 。

DHE组 (n=20); ip后10min痛阈提高 $90 \pm 11.4\%$ 与用药前及生理盐水组相比差异显著 ($P < 0.05$)。

二: 1-SPD与度冷丁, DHE合用对小鼠痛阈的影响

1-SPD (20mg/kg) + 度冷丁 (15mg/kg) 组 (n=20); ip后40min内小鼠痛阈明显提高 ($369 \pm 33.5\%$ — $36.6 \pm 9.4\%$)。与用药前、生理盐水组, 单用1-SPD及单用度冷丁组相比皆有显著性差异 ($P < 0.01$)。

10min时痛阈提高最明显达 $369 \pm 33.5\%$ 。此时痛阈提高率大于二药单用痛阈提高率之和(见图)。且镇痛作用持续时间明显延长,提示1-SPD与度冷丁合用有协同作用。

1-SPD (20mg/kg) + DHE (2 μ g/kg) 组 (n=19): ip后30min内痛阈明显提高 ($433 \pm 56\% - 87 \pm 33.5\%$)。与用药前,生理盐水组,单用1-SPD及单用DHE组相比差异非常显著 ($P < 0.01$)。10min时痛阈提高最明显达 $433 \pm 56\%$ 。此时痛阈提高率大于二药单用痛阈提高率之和,且镇痛作用持续时间延长(见图一)。提示1-SPD与DHE合用有协同作用。

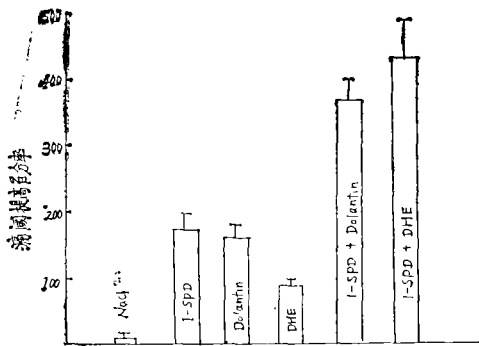


图10min时1-SPD, Dolantin, DHE联合用药对小鼠痛阈的影响 (X + SE)

讨论

小鼠热板法测痛结果表明: 1-SPD (20 mg/kg, ip) 具有镇痛作用。与文献报告相符⁽¹⁾ 1-SPD的镇痛机理尚未阐明。许守玺等报道: 用大鼠大脑皮层制备膜蛋白, 以

[³H] -etorphine为配基证明1-SPD不抑制配基与受体的结合。1-SPD的镇痛作用又不为纳络酮所拮抗。说明1-SPD镇痛作用与阿片受体无关⁽³⁾。

DHE是阿片受体的激动剂。小鼠热板法测痛表明,其效价强度为吗啡的6277倍⁽⁴⁾。1-SPD分别与DHE, 度冷丁合用都出现协同作用。Vander等(1973)报道: DA受体阻断剂氟哌啶醇等可加强吗啡的镇痛作用⁽⁵⁾。1-SPD是一个新化学类型的DA受体阻断剂⁽¹⁾。因此其加强镇痛药的镇痛作用,可能与阻断DA受体有关。

参考文献

1. 张振德 等1-千金藤啶碱的中枢神经药理作用。中国药理通讯1984; 1: (3-4) 32-33
2. 卞春甫, 等。1-千金藤啶碱用于静脉复合麻醉的实验观察。徐州医学院学报1985; 5: (1) 20-22
3. 许守玺, 等。THqB同类药的神经药理学研究中国药理通讯 1984; 1: (3-4) 28-29
4. 黄第, 秦伯益。双氢埃托菲的镇痛和其他中枢抑制作用。中国药理学报 1982; 3: (1): 9
5. 韩济生, 等。中枢神经介质概论〈第二版〉科学出版社, 1980: 303

(1985年3月5日 收稿)

Synergism between 1-spo and Analgesics

Duan Shiming, et al

Department of Pharmacology, Xuzhou Medical College, Jiangsu

ABSTRACT In mice, intraperitoneal 1-stepholidine(1-SPD 20mg/kg),dolantin (15mg/kg) and dihydroetorphine (DHE 2ug/kg) raised pain threshold (hot-plate method) by 175%, 163% and 90%, respectively ($p < 0.01$). The combined uses of 1-SPD with dolantin or of 1-SPD with DHE elevated pain threshold by 369% and 433% respectively ($P < 0.01$), and the duration of analgesia was prolonged markedly as compared with the drugs used alone. The results revealed that there is synergism between 1-SPD and either dolantin or DHE.

KEY WORDS analgesia; 1-stepholidine; dolantin; dihydroetorphine