

普罗托平的解痉镇痛作用

乐开礼 (云南省药品检验所, 昆明)

提要 小鼠口服普罗托平的 LD_{50} 为 186 ± 33 mg/kg。从小鼠腹腔注射乙酸产生的扭体反应抑制率测得口服普罗托平的 ED_{50} 为 27 ± 5 mg/kg。从电刺激小鼠尾根部产生疼痛的试验表明普罗托平的镇痛作用较吗啡为弱。离体肠平滑肌试验显示普罗托平主要直接作用于肠平滑肌呈现解痉作用。

关键词 普罗托平; 紫金龙; 解痉; 镇痛。

攀援指叶紫堇 (*Dactylicapnos scandens*

Hutch) 的根称为紫金龙, 民间用为镇痛、止血药⁽¹⁾。昆明植物研究所从紫金龙中分离得3种生物碱⁽²⁾, 其中之一为普罗托平 (protopine), 它也从延胡索分离得到⁽³⁾。普罗托平对心脏和子宫的作用以及抗心律失常的作用国外曾有报道⁽⁴⁻⁶⁾, 本文报道其解痉镇痛作用。

1979年11月26日收稿 1980年2月20日修回

方法与结果

盐酸普罗托平，用2%吐温80的水溶液微温溶解供用。

一、急性毒性试验 雄性小鼠50只，体重18—20g，平分成5组，由灌胃给与普罗托平，急性中毒症状初呈僵住状，姿势固定，但对外界刺激仍有反应，继而产生阵发性、强直性惊厥，呼吸抑制，发绀，死亡。观察3日死亡率，按顾汉颐法⁽⁷⁾计算 LD_{50} 为 186 ± 33 mg/kg。

二、镇痛作用

1. 化学刺激法⁽⁸⁾ 雄性小鼠，体重17—22g。每组10只，灌胃给药，对照组给水。于灌胃30 min后腹腔注射0.7%乙酸液(以生理盐水配制)0.1 ml/10g，记录注射乙酸后5—30 min内由疼痛所产生的扭体次数，与对照组比较，求得药物对扭体反应次数的抑制率，按机率单位法⁽⁷⁾计算半数镇痛量(ED_{50})

表1 普罗托平对小鼠ip乙酸产生的扭体反应的抑制作用

剂量 (mg/kg)	10鼠扭体次数的总和 (次/25 min)	抑制率 (%)
—	414	
12.5	429	0
—	445	
17.5	214	52
—	399	
24.5	179	55
—	431	
34.3	150	65
—	428	
48.0	58	86

由表1结果算得普罗托平的 ED_{50} 为 27 ± 5 mg/kg ($P=0.95$)。

2. 电刺激法 雄性小鼠，体重20—25g，每组20只，用电压10V，波宽10ms，频率1/s的方波刺激小鼠尾根部，以产生嘶叫作为疼痛的指标，选用刺激3次以下产生嘶叫的小

鼠⁽⁹⁾，皮下注射或灌胃给药，于给药后20, 40, 60及90 min测定镇痛作用，计算镇痛%。普罗托平皮下注射25 mg/kg的镇痛作用无论在作用强度及持续时间都较吗啡为弱和短(图1)。

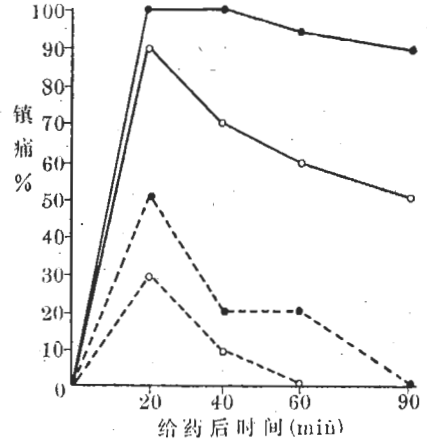


图1 电刺激法测普罗托平及吗啡的镇痛作用

●——● 吗啡 sc 25mg/kg ○——○ 吗啡 sc 12.5mg/kg
●-----● 普罗托平 sc 25mg/kg
○-----○ 普罗托平 po 50mg/kg

三、对肠平滑肌的作用 普罗托平的浓度为 $1 \times 10^{-7} - 1 \times 10^{-6}$ g/ml时对离体兔十二指肠的收缩活动无明显影响，当浓度为 1×10^{-5} g/ml，时平滑肌的收缩受到抑制，张力降低，振幅减小。离体大鼠十二指肠试验，浓度为 1×10^{-4} g/ml，亦具明显的抑制作用。乙酰胆碱 1×10^{-7} 或 $BaCl_2$ 5×10^{-5} g/ml能引起离体大鼠回肠强直性收缩，可被预先加入 5×10^{-5} g/ml的普罗托平所解除。

讨 论

实验证明，普罗托平对化学刺激和电刺激引起的小鼠疼痛均具镇痛作用。从电刺激法的实验显示，普罗托平的镇痛作用较吗啡为弱。家兔光热刺激法试验认为普罗托平无镇痛作用⁽³⁾，这可能与采用的剂量较小(静脉注射3 mg/kg)或试验方法不同有关。一般认为⁽¹⁰⁾热刺激法用于筛选作用较强的镇痛药比较适

合,电刺激法系引起深部而不是体表的疼痛,无论弱效或强效的镇痛药都可以被测定出来;用化学物质注射于小鼠腹腔,刺激肠管浆膜或肠系膜引起内脏躯体反射,小鼠表现为腹部收缩,后肢伸展,臀部歪扭的所谓“扭体反应”,适合于试验弱效镇痛药,例如解热镇痛药⁽⁸⁾。

离体肠平滑肌试验中,普罗托平拮抗乙酰胆碱及 BaCl₂ 所引起的肠平滑肌收缩所需浓度一致。由此推测普罗托平的解痉作用主要直接作用于平滑肌。

临床试用证明,紫金龙对急慢性胃炎,胃、十二指肠溃疡等引起的腹痛收到较好的疗效。镇痛效能持续时间,最短 20 min,最长 1-5 h。用药后少数病人诉口干,多数病人无此反应。似为临床应用一种较为理想的解痉止痛药。中国药典也载明有治疗胃痛功效⁽¹⁾。

从紫金龙中分得第 2 个生物碱,经鉴定为异紫堇定(isocorydine)⁽²⁾,按上述方法证明不具镇痛作用,对平滑肌的解痉作用也较普罗托平为弱。第 3 个生物碱含量甚微。因此推测普罗托平是紫金龙的主要有效成分。

上述实验表明普罗托平具有镇痛和解痉作

用,我们认为这两种作用是普罗托平治疗胃肠道疼痛的药理基础。

致谢 吴大刚同志提供盐酸普罗托平。施莉莉同志参加部分实验工作。

参 考 文 献

- 1 中华人民共和国药典,一部,1977年版.北京:人民卫生出版社,1978:586
- 2 吴大刚,中草药通讯 1977年4月;(4):9
- 3 金国章,唐希灿,胥彬.药学学报 1962年8月;9(8):487
- 4 McCawley EL. Cardioactive alkaloids. In: Manske RHF, Holmes HL, eds. *The alkaloids chemistry and physiology*, vol 5, 1st ed. New York: Academic Press, 1955: 92
- 5 Reynolds AK: Uterine stimulants, *ibid*: 188
- 6 Farnsworth NR, Cordoll GA. *Lloydia* 1976 Nov-Dec; 39(6): 420
- 7 顾汉颐.生物鉴定讲义.第1版.上海:科技卫生出版社,1958:54-5
- 8 津田恭介,野上寿.药效の评価(1)药理试验法(上).初版.东京:地人书馆,1971:283-7
- 9 笠原明,小岛浩,长田恭明,塚田恒,大岛康夫.药学杂志 1968 May; 88(5): 606
- 10 中国医学科学院药物研究所.中草药有效成分的研究(第二分册)药理筛选方法.第1版.北京:人民卫生出版社,1972:180-3

Acta Pharmacologica Sinica 1981 Mar; 2(1): 16-18

ANALGESIC AND ANTISPASTIC EFFECTS OF PROTOPINE

YUE Kai-li (Yunnan Institute for Drug Control, Kunming)

ABSTRACT The root of *Dactylicapnos scandens* (D. Don) Hutchins, Fumariaceae, has been used as an anodyne in China. Protopine was isolated from the root. The analgesic and antispastic effects of protopine are reported in this paper.

The oral LD₅₀ of protopine was 186 ± 33 mg/kg in mice. Assayed with the stretching method, the median analgesic dose (ED₅₀) in mice was 27 ± 5 mg/kg. The elec-

tric stimulation experiment showed that the effect of protopine was weaker than that of morphine. Protopine could inhibit the contraction of duodenum of rabbits at the concentration of 1 × 10⁻⁵ g/ml. It could antagonize the spasm of isolated ileum of rats induced by acetylcholine or BaCl₂.

KEY WORDS protopine; root of *Dactylicapnos scandens*; antispastic; analgesic