

强效镇痛剂 3-(β -苯乙基)-9 β -甲氧基-9 α -(间-羟苯基)-3-氮杂二环[3,3,1]-壬烷 (P-7521) 对兔的镇痛与抑制呼吸作用

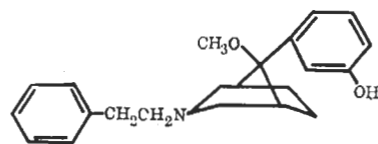
周杰、郑维君、池志强 (中国科学院上海药物研究所, 上海 200031)

提要 P-7521 系氮杂二环壬烷类化合物, 对兔的镇痛 ED_{50} 为 0.37 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 镇痛强度是吗啡的 427 倍, 有效时间较吗啡长 1 倍以上。镇痛剂量对兔的呼吸具有轻度抑制作用。剂量加大稍有增强, 即使给予 1200 倍于镇痛 ED_{50} 的剂量亦未出现完全抑制或窒息死亡现象。

关键词 镇痛剂; 3-(β -苯乙基)-9 β -甲氧基-9 α -(间-羟苯基)-3-氮杂二环[3,3,1]-壬烷 (P-7521); 呼吸空气流量; 血气分析

P-7521 系氮杂二环壬烷类化合物, 由 Ohki 等首先合成⁽¹⁾, 但一直未见药理报告。近年来本所已合成了一系列有关化合物⁽²⁾, 并经药理研究证明 P-7521 对小鼠的镇痛作用强度为吗

啡的一千多倍⁽³⁾, 而且作用时间较长, 值得进一步研究。本文研究了 P-7521 对家兔的镇痛作用与抑制呼吸作用。



P-7521

3-(β -phenylethyl)-9 β -methoxy-9 α -(*m*-hydroxyphenyl)-3-azabicyclo[3,3,1]-nonane (P-7521)

材料与 方法

P-7521 即 3-(β -苯乙基)-9 β -甲氧基-9 α -(间-羟苯基)-3-氮杂二环[3,3,1]-壬烷, 系本

所合成,呈白色结晶,mp 216-8°C,实验前直接加水溶解,配制成相应浓度的溶液。日本大耳兔,体重 $2.3 \pm \text{SD } 0.3 \text{ kg}$, ♀♂随机分组。

镇痛试验 采用兔耳 K^+ 透入法⁽⁴⁾,以痛阈提高达到或超过 100%为镇痛有效,其 ED_{50} 按 Bliss 法⁽⁵⁾计算,作用时间指兔痛阈提高到或超过 100%的持续时间。

呼吸测量 兔仰卧,局麻下进行气管和股动脉插管。气管插管接气体流量计测定通气量,由股动脉插管采血,经 CY-2 型测氧仪测定血氧分压。测定给药前和给药后不同时间兔呼吸频率、分钟通气量和血氧分压。

膈神经放电测量 仿照 Cohen 氏法⁽⁶⁾,将兔局麻以后,分离颈部左侧膈神经,并于近锁骨处切断,取其中枢端置于双极银丝电极上,同时切断颈部两侧迷走神经干。记录 iv P-7521 $1.0 \mu\text{g}/\text{kg}$ 和纳洛酮 $20.0 \mu\text{g}/\text{kg}$ 前后膈神经发放脉冲,并经 FZG-81 放大器和 VC-9 示波器放大并显示,以 SB-408 示波照相机摄影记录。

结果与讨论

镇痛作用 P-7521 iv 兔镇痛 ED_{50} 为 $0.37(0.29-0.47) \mu\text{g}/\text{kg}$,其作用强度为吗啡 ($158 \mu\text{g}/\text{kg}$) 的 427 倍。由表 1 可知,iv $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 兔痛阈较给药前提高 176%,有效时间起始于 iv 后 1.5 min,并可持续 132 min。iv $0.35 \mu\text{g}/\text{kg}$ 兔痛阈可较给药前提高 140%,有效时间起始于 iv 后 3.0 min,持续 117 min。

Tab 1. Analgesic activity of iv P-7521 in rabbits. $\bar{x} \pm \text{SD}$

Dose ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	n	Pain threshold elevation(%)	Onset (min)	Duration (min)
0.35	5	140 ± 174	3.0 ± 2.8	117 ± 4
0.50	10	176 ± 62	1.5 ± 0.9	132 ± 5

呼吸频率的抑制 由表 2 可见,iv P-7521 $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$,可使兔呼吸频率由给药前的 $62 \pm 12 \text{ breaths}/\text{min}$ 减少到 $42 \pm 7 \text{ breaths}/\text{min}$,相当于抑制 32%。iv $1.0 \mu\text{g}/\text{kg}$ 可由给药前的 $141 \pm 56 \text{ breaths}/\text{min}$,减少到 $60 \pm 36 \text{ breaths}/\text{min}$,相当于抑制 57%。但当剂量加大到 $6.0 \mu\text{g}/\text{kg}$ 以上,则抑制率几乎保持在 90%左右,并不随着剂量加大而增强。

分钟通气量的减少 表 2 表明 iv P-7521 $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 使兔分钟通气量由给药前的 $1.1 \pm 0.2 \text{ L}/\text{min}$ 减少到 $0.7 \pm 0.1 \text{ L}/\text{min}$,其抑制率达 36%。iv $1.0 \mu\text{g}/\text{kg}$ 由给药前的 $1.5 \pm 0.7 \text{ L}/\text{min}$ 减少到 $0.9 \pm 0.4 \text{ L}/\text{min}$,相当于抑制 40%。当剂量增加到 $6.0 \mu\text{g}/\text{kg}$ 以上,则抑制率保持在给药前 70-80%左右,亦不随着剂量加大而增加。

动脉血氧分压的降低 由表 2 可见,iv P-7521 $1.0 \mu\text{g}/\text{kg}$ 兔动脉血氧分压可由给药前的 $13.3 \pm 1.2 \text{ kPa}$ 降低到 $10.1 \pm 2.8 \text{ kPa}$ 其抑制率只有 24% ($p > 0.05$)。当剂量增加到 $6.0 \mu\text{g}/\text{kg}$ 以上时,其抑制率维持在给药前的 56-67%。

Tab 2. Inhibitory effects of iv P-7521 on respiration of rabbits. $n = 5$, $\bar{x} \pm \text{SD}$, * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$

Dose ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	Respiratory rate (breaths/min)		Ventilation (L/min)		Po ₂ in blood (kPa)	
	Before	After	Before	After	Before	After
0.5	62 ± 12	$42 \pm 7^{**}$	1.1 ± 0.2	$0.7 \pm 0.1^{***}$		
1.0	141 ± 56	$60 \pm 36^{**}$	1.5 ± 0.7	$0.9 \pm 0.4^*$	13.3 ± 1.2	$10.1 \pm 2.8^{**}$
6.0	161 ± 29	$16 \pm 10^{***}$	1.8 ± 0.5	$0.4 \pm 0.4^{***}$	13.1 ± 0.9	$5.7 \pm 1.3^{***}$
45.0	105 ± 36	$7 \pm 4^{***}$	1.2 ± 0.6	$0.3 \pm 0.0^{**}$	13.9 ± 1.5	$5.5 \pm 1.6^{***}$
450.0	83 ± 30	$13 \pm 12^{***}$	1.5 ± 0.3	$0.3 \pm 0.2^{***}$	13.2 ± 1.9	$4.4 \pm 1.9^{***}$

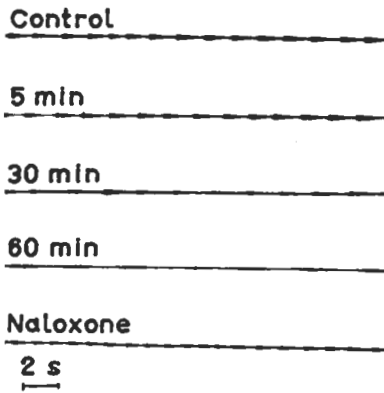


Fig 1. Effect of iv P-7521 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ on the discharge of phrenic nerve in rabbits.

对膈神经放电的影响 为了了解 P-7521 抑制兔呼吸的作用部位, 究竟在中枢还是外周神经系统, 我们观察了 P-7521 对兔膈神经放电的影响. 结果表明, iv P-7521 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 5 min 可使膈神经放电频率较给药前抑制 44.2%, 30 min 抑制 53.9%, 60 min 抑制 63.8%. 由于记录膈神经放电的同时, 已将兔颈部迷走神经干切断, 从而阻断了外周迷走传入纤维对中枢的影响, 故膈神经放电频率的抑制主要是药物直接抑制呼吸中枢的结果. 图 1 为 iv P-7521 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 后膈神经放电记录实例, 从中可以看到放电频率的抑制, 并且这种抑制可为纳洛酮所翻转.

P-7521 与羟甲芬太尼⁽⁷⁾均系较吗啡作用强得多的高强度镇痛剂, 虽然 P-7521 的镇痛强度稍低于羟甲芬太尼, 但其有效作用时间却比后者长 1 倍以上, 从而克服了芬太尼等药物

作用时间短的缺点, 有它不同的特点.

上述结果表明, P-7521 在镇痛剂量作用下, 虽可引起兔呼吸的抑制, 但没有芬太尼或吗啡严重, 而且这种抑制作用并不像芬太尼和吗啡那样, 随着药物剂量的加大而呈线性增加, 即使给予 1200 倍于镇痛 ED_{50} 的很大剂量, 兔的呼吸频率、分钟通气量和动脉血氧分压的抑制率仍分别维持在 80-90%、70-80% 和 56-67% 之间, 并未达到完全抑制. 同时实验中无一例因呼吸抑制引起窒息死亡, 可见其安全度较吗啡或芬太尼类药物大得多.

参 考 文 献

- 1 Ohki E, Oida S, Ohashi Y, Kamoshita K, Takagi H. 3,5-propanopiperidine derivatives as potential analgesics. *Chem Pharm Bull* 1974; 22 : 1014
- 2 周德和、方苏南、葛邦铃, 等. 氮杂二环类衍生物的合成及其镇痛活性. *药学学报* 1982; 17 : 503
- 3 汪大渊、池志强. 五个 3-氮杂二环 [3,3,1] 壬烷类衍生物镇痛活性与鸦片受体结合亲和力的关系. *中国药理学报* 1984; 5 : 158
- 4 何莲芳、何晓平、施振忠. 家兔尾核内微量注射东莨菪碱对电刺激镇痛作用的影响. *生理学报* 1979; 31 : 47
- 5 Bliss CI. The determination of the dosage-mortality curve from small numbers. *Q J Pharm Pharmacol* 1938; 11 : 192
- 6 Cohen MI. Respiratory periodicity on the paralyzed, vagotomized cat: hypocapnic polypnea. *Am J Physiol* 1964; 206 : 845
- 7 黄忠明、周杰、李正观, 等. 强效镇痛剂羟甲芬太尼和 3-甲芬太尼的镇痛作用与毒性. *中国药理学报* 1984; 5 : 153

Analgesic activity and respiratory inhibition of 3-(β -phenylethyl)-9 β -methoxy-9 α -(*m*-hydroxyphenyl)-3-azabicyclo [3, 3, 1]-nonane (P-7521) in rabbits

ZHOU Jie, ZHENG Wei-Jun, CHI Zhi-Qiang

(Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031)

ABSTRACT P-7521 is an azabicycloalkane derivative. When P-7521 was given iv to rabbits, its analgesic ED₅₀ was 0.37 μ g/kg, the analgesic activity was 427 times as potent as that of morphine, and the duration of analgesic action was double that of morphine. The analgesic dose depressed the respiration slightly. But when doses even as large as 1200 \times ED₅₀ were given, the

respiratory action was never completely depressed, asphyxia and death were not encountered.

KEY WORDS analgesics: 3-(β -phenylethyl)-9 β -methoxy-9 α -(*m*-hydroxyphenyl)-3-azabicyclo [3,3,1]-nonane (P-7521); respiratory airflow; blood gas analysis