

兔脑孤束区注射羟甲芬太尼对膈神经放电的影响

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 羟甲芬太尼经外周给药引起兔呼吸抑制的作用部位主要在中枢。本文直接由兔延脑孤束区微量注射, 以膈神经放电活性为指标, 观察药物对呼吸中枢的影响。结果表明, 给予 0.02 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 羟甲芬太尼对兔膈神经放电频率的抑制程度与给予 0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 依托啡或 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 芬太尼相当, 为给药前的 45-50%, 并且这种抑制可为纳洛酮翻转。

关键词 羟甲芬太尼; 依托啡; 芬太尼; 孤束核; 膈神经

羟甲芬太尼(ohmefentanyl)不仅是一个选

择性 μ 阿片受体激动剂⁽¹⁾, 而且是一个强效镇痛剂, 其镇痛强度居于芬太尼类衍生物之首⁽²⁾。因此, 它不但可以作为研究阿片受体的工具药, 而且可能有一定的临床应用价值。

我们曾发现, 在等效镇痛剂量作用下, 羟甲芬太尼对动物的呼吸抑制作用比芬太尼轻⁽³⁾, 为了探讨羟甲芬太尼引起呼吸抑制的作用机理, 曾通过外周给药发现其作用部位主要在中枢⁽⁴⁾。本文报道直接由延脑孤束区给药, 观察药物对兔膈神经放电活性的影响, 并与依托啡及芬太尼比较。

的区域内, 以 1 min 注入药物溶液或生理盐水 1.0 $\mu\text{l}/\text{kg}$.

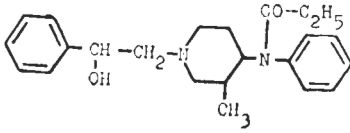
结果与讨论

由表 1 可见, 兔延脑孤束区微量注射羟甲芬太尼 0.02 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 后即可立即引起膈神经放电频率的抑制, 与给药前的放电频率相比, 注射后 5 min 即由给药前的 44 ± 13 volley/min (vpm) 降低到 29 ± 7 vpm, 两者相差显著 ($p < 0.05$), 并且注射后 30 min 膈神经放电频率仍处于 22 ± 10 vpm 的最低水平, 尚未出现恢复趋势。注射依托啡 0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 后 5 min 膈神经放电频率则由 42 ± 10 vpm 迅速下降到 28 ± 6 vpm, 15 min 达到 23 ± 6 vpm 的最低值, 30 min 出现恢复趋势。芬太尼 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 注射后 5 min 膈神经放电频率即由给药前的 39 ± 7 vpm 迅速下降至 27 ± 8 vpm, 15 min 可达 21 ± 3 vpm 最低值, 30 min 已趋恢复。由此看来, 以上 3 个化合物, 在所给予的剂量作用下, 它们对兔膈神经放电频率的抑制程度相仿, 约较给药前抑制 45-51%, 只是羟甲芬太尼的作用时间较长, 注射后 30 min 膈神经放电频率仍处于最大抑制状态, 未见有恢复趋势。

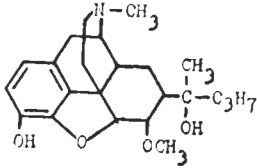
Tab 1. Inhibition of ohmefentanyl, etorphine and fentanyl injected into the region in nucleus of tractus solitarius on discharge frequency of phrenic nerve in rabbits. $n = 5$, $\bar{x} \pm \text{SD}$ (volleys/min). * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$

Drug	Ohme-fentanyl	Etorphine	Fentanyl	Saline
Dose ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	0.02	0.05	0.5	1.0 ($\mu\text{l}/\text{kg}$)
Control	44 ± 13	42 ± 10	39 ± 7	36 ± 6
1 min	$35 \pm 6^*$	$36 \pm 9^*$	$34 \pm 6^*$	$36 \pm 7^*$
5 min	$29 \pm 7^{**}$	$28 \pm 6^{**}$	$27 \pm 8^{**}$	$37 \pm 6^*$
15 min	$23 \pm 11^{**}$	$23 \pm 6^{***}$	$21 \pm 3^{***}$	$39 \pm 5^*$
20 min	$21 \pm 10^{***}$	$26 \pm 10^{**}$	$26 \pm 2.4^{***}$	$39 \pm 6^*$

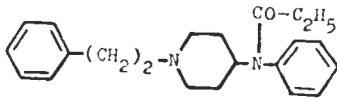
由表 2 可见, 兔 iv 上述剂量的羟甲芬太尼、依托啡和芬太尼后 30 min, 可使膈神经



Ohmefentanyl



Etorphine



Fentanyl

材料与方 法

药物 羟甲芬太尼 { N -[1-(2-羟苯乙基)-3-甲基-4-哌啶基]- N -苯丙酰胺, ohmefentanyl, N -[1-(2-hydroxy-2-phenylethyl)-3-methyl-4-piperdy]- N -phenylpropanamide}, 依托啡(etorphine)和芬太尼(fentanyl)均由本所合成, 呈白色结晶, 实验时分别配制成 20, 50 和 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的水溶液。

动物 日本大耳兔, 白色短毛, 体重 $2.4 \pm \text{SD } 0.7$ kg, ♀♂兼用, 随机分组。

膈神经放电活性测定 兔经局部麻醉后行气管插管手术, 同时切断颈部两侧迷走神经干, iv 加拉碘铵(gallamine triethiodide)制动, 并由人工通气机维持呼吸。将兔头固定于 SN-3 型立体定向仪, 分离左侧颈部膈神经, 于近锁骨处切断⁽⁵⁾, 取其中枢端安放于双极铂丝电极上, 放电脉冲经 FZG-81 前置放大器和 VC-9 示波器放大并显示, 用 SB-408 示波照相机连续摄影记录。

孤束区微量注射 暴露兔延脑门部及其周围区域, 以门为相对参考点, 将固定于微电极推进器上的微量注射器插入门前 1 mm 至门后 1 mm, 中线右旁开 1-2 mm, 深为 1.5-2 mm

放电频率较给药前分别抑制 42 ± 13 , 41 ± 4 和 $39 \pm 3\%$, 此时若给予纳洛酮 $0.2 \mu\text{g}/\text{kg}$, 则其抑制情况迅速翻转, 它们的翻转率与给予上述呼吸抑制剂前的放电水平相比, 分别为 32 ± 14 , 36 ± 12 和 $41 \pm 7\%$, 其中除芬太尼组略高于给药前水平外, 羟甲芬太尼与依托啡接近给药前水平, 均无显著差异 ($p > 0.05$).

Tab 2. Antagonistic activity of naloxone in nucleus of tractus solitarius on inhibition on discharge frequency (volleys/min, vpm) of phrenic nerve produced by ohmefentanyl, etorphine and fentanyl in rabbits. $n = 4$, $\bar{x} \pm \text{SD}$. * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, * $p < 0.01$.**

Drug	Ohmefentanyl	Etorphine	Fentanyl
Dose ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	0.02	0.05	0.5
Control (vpm)	37 ± 5	39 ± 8	42 ± 4
30 min after iv (vpm)	$21 \pm 5^{***}$	$23 \pm 4^{**}$	$26 \pm 3^{***}$
Injection (%)	42 ± 13	41 ± 4	39 ± 3
15 min after naloxone $0.2 \mu\text{g}/\text{kg}$ (vpm)	$33 \pm 4^*$	$37 \pm 11^*$	$43 \pm 5^*$
Reversion (%)	33 ± 14	36 ± 12	41 ± 7

图 1 列举了 3 个实例, 从中可以看出羟甲芬太尼、依托啡与芬太尼对兔膈神经放电活性的抑制, 以及纳洛酮使这种抑制得以翻转的情况。

综上所述, 在兔产生上述相同程度的膈神经放电抑制情况下, 羟甲芬太尼、依托啡与芬太尼脑内微量注射的剂量, 以重量或克分子计算, 其比值分别为 $1:2.2:25$ 或 $1:2.5:10.5$ 。羟甲芬太尼的作用最强, 依托啡次之, 芬太尼最弱。

前文^(4,6)报道, 上述化合物对兔产生等效镇痛作用时其剂量比值为 $1:3:98$, 将其对兔膈神经放电活性的抑制强度与它们的镇痛强度相比, 则羟甲芬太尼与依托啡无论对呼吸抑制, 还是对镇痛, 它们的剂量比均在 $1:2-3$ 之间, 相当接近。但羟甲芬太尼与芬太尼的这

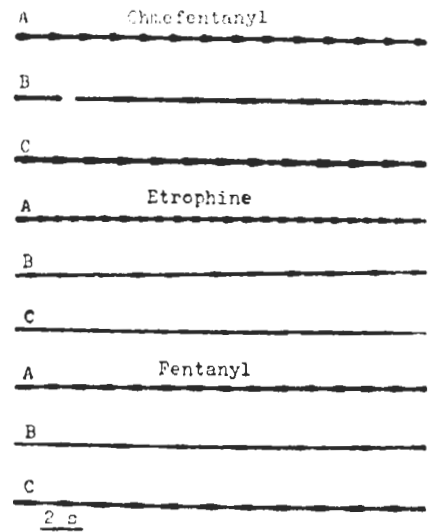


Fig 1. Inhibition of ohmefentanyl, etorphine and fentanyl on phrenic nerve discharge in rabbits. A: control; B: after treatment; C: 15 min after naloxone

两种比值则相差较大, 前者为 $1:25$ 而后者则为 $1:98$, 彼此相差约 4 倍。由此看出, 这两化合物, 如给与引起相同程度呼吸抑制的剂量时, 羟甲芬太尼的镇痛作用比芬太尼强, 反之, 如给与等效镇痛剂量时, 羟甲芬太尼引起的呼吸抑制作用则比芬太尼轻。这与外周给药的结果⁽³⁾一致。

表 2 中列出芬太尼对兔膈神经放电频率的抑制率为 $39 \pm 3\%$, 反而比羟甲芬太尼小。这是由于本实验是以给药后 30 min 的测定结果与给药前正常值相比的, 由于芬太尼的作用时间短、恢复快, 30 min 已处于明显恢复阶段, 故此时的抑制率比其最大抑制率小, 而羟甲芬太尼此时仍处于最大抑制状态, 故其抑制率比芬太尼大。

羟甲芬太尼于兔脑孤束区微量注射 $0.02 \mu\text{g}/\text{kg}$ 引起膈神经放电活性的抑制程度与 iv $0.2 \mu\text{g}/\text{kg}$ 引起的抑制程度相当, 但剂量相差 10 倍。说明羟甲芬太尼的作用部位主要在中枢神经系统, 这与它的镇痛作用情况⁽⁴⁾相似。

依托啡是一个广谱阿片受体激动剂, 它对 μ 、 δ 和 κ 等不同受体亚型都有作用, 而羟甲

芬太尼是一个 μ 受体激动剂,对其他亚型的受体作用不明显,所以依托啡与羟甲芬太尼引起的呼吸抑制作用,可能是由于药物作用于 μ 受体的缘故,这与阿片受体亚型的生理作用⁽⁷⁾一致。

致谢 浙江省丽水县人民医院张利平参加部分实验。

参 考 文 献

- 1 金文桥、陈新建、池志强。羟甲芬太尼对离体器官阿片受体亚型的选择性。中国科学[B] 1986; (6): 642
- 2 周杰、郑维君。芬太尼衍生物的药理研究。

- 中华麻醉学杂志 1985; 5: 367
- 3 周杰、郑维君、池志强。强效镇痛剂甲羟芬太尼和 3-甲芬太尼对兔呼吸与脑电的影响。中国药理学报 1986; 7: 100
 - 4 黄忠明、周杰、陈新建,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。同上 1984; 5: 153
 - 5 Cohen MI. Respiratory periodicity on the paralyzed, vagotomized cat: hypocapnic poly-pnea. *Am J Physiol* 1964; 206: 845
 - 6 黄矛、秦伯益。双氢埃托啡的镇痛和其它中枢抑制作用。中国药理学报 1982; 3: 9
 - 7 Pasternak GW, Gintzler AR, Houghten RA, et al. Biochemical and pharmacological evidence for opioid receptor multiplicity in the central nervous system. *Life Sci* 1983; 33: S167

Acta Pharmacologica Sinica 1988 Jul; 9 (4): 296-299

Effect of ohmefentanyl injection to the region of nucleus tractus solitarius on discharge of phrenic nerve in rabbits

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

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

ABSTRACT Ohmefentanyl, N-1-(2-hydroxy-2-phenylethyl)-3-methyl-4-piperdyl-N-phenylproanamide, is a potent analgesic first synthesized in our institute. Its main side-effect is respiratory inhibition. The discharge frequency of phrenic nerve was depressed about 50% by ohmefentanyl 0.02 $\mu\text{g}/\text{kg}$ injected into the region of the nucleus tractus solitarius in rabbits, similar to that

by etorphine 0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}$ or fentanyl 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$. These inhibitions were reversed by naloxone. The respiratory inhibition induced by ohmefentanyl was less than that by fentanyl, at the equal analgesic effect.

KEY WORDS ohmefentanyl; etorphine; fentanyl; nucleus of tractus solitarius; phrenic nerve