

左旋四氢巴马汀对成瘾药物作用影响的研究

朱丽丽, 李惠芬*

(天津医科大学药学院, 天津 300070)

吸毒和麻醉品滥用已成为当今世界一大公害。药物特别是阿片类药物(吗啡、海洛因等)成瘾,已是一个世界性课题。戒除毒品与阿片的依赖性在医疗技术及药物研究上是一个比较困难和复杂的课题,因此开展寻求治疗药物依赖性中药的研究是近年来研究的特点。

左旋四氢巴马汀(*l*-tetrahydropalmatine, *l*-THP)是中药延胡索的主要有效成分,是一种非麻醉性镇痛剂,同时具有镇静、安定和催眠作用。近代研究已证实 *l*-THP 是脑内多巴胺(dopamine, DA)受体新型阻滞剂,与现有的麻醉性镇痛药相比不具有成瘾性,因此曾被应用于防治吗啡依赖性实验研究^[1]。对药物依赖的研究结果表明从中脑腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)至伏隔核、大脑前额叶皮层、嗅结节杏仁核的中脑边缘多巴胺系统的形态和功能改变,是药物依赖的重要神经解剖基础,也是产生欣快和奖赏效应的关键位点^[2]。DA在阿片类药物成瘾者的身体和精神依赖中发挥着重要作用,而甲基苯丙胺、苯丙胺、吗啡等毒品的药理作用又与DA受体密切相关。因此,DA受体的激活或拮抗是药物成瘾者戒毒治疗的主要研究方向。近年来对 *l*-THP 缓解阿片类及苯丙胺等毒品的依赖方面已取得一些进展,本文主要就 *l*-THP 对成瘾药物作用影响的研究作一综述。

1 左旋四氢巴马汀镇痛作用机制

1.1 多巴胺受体与药物成瘾的作用关系:DA受体有D₁样和D₂样两类亚型,D₂样DA受体(D₂、D₃、D₄亚型)与药物的强化效应关系更加密切。根据行为实验,D₂拮抗剂明显阻滞动物自身给药的奖赏效应和减弱条件位置偏爱。D₂受体的奖赏效应很可能与药物作用于突触后D₂受体有关。采用D₂受体基因“剔除”(knock-out)小鼠进行研究试验,证实D₂基因缺失小鼠对位置偏爱的吗啡奖赏活动完全被抑制,然而,它对吗啡戒断的行为反应并没有改变^[3]。这表明D₂受体在药物成瘾的行为动机中起关键作用。

1.2 左旋四氢巴马汀与多巴胺受体的作用关系:四氢巴马汀(*dl*-THP)是从中药延胡索中提取的一种生物碱。金国章等人对延胡索的药理作用进行了系统研究,证实 *dl*-THP 是其中主要的镇痛有效成分;经化学拆分后,证明左旋体是有效的旋光异构体,具有良好的镇痛作用,并伴有镇静、安定和催眠作用;后又从千金藤属植物中,发现含有丰富的 *l*-THP,成为临床用药的主要药源。研究表明 *l*-THP 进入中枢后,优先阻滞脑内DA受体最丰富的脑区,例如纹状体、伏隔核、前

额叶大脑皮层的D₂受体亚型,然后通过这些神经核与下丘脑弓状核发生神经连接,由此与内啡肽中央导水管灰质内源性抗痛系统相联系,加强脑干部位的抗痛功能,并抑制脊髓背角水平的致痛信息进入脑内,增强阿片肽的功能^[4],最终达到镇痛目的。根据多巴胺受体与药物成瘾的作用关系及四氢巴马汀与多巴胺受体的作用关系,探索 *l*-THP 在临床上用于防治药物成瘾的可行性是很有意义的。

2 左旋四氢巴马汀对成瘾动物身体与精神依赖影响

2.1 对吗啡引起戒断症状的影响:大鼠分别ip *l*-THP 和 *dl*-THP 10、20、40 mg/kg 能够抑制1h体重下降,大大改善吗啡戒断时的行为表现,减轻腹泻和流涎,提示二者可缓解吗啡依赖大鼠戒断症状,对临床戒毒治疗有应用价值^[5],且发现 *l*-THP 对戒断症状产生剂量依赖性抑制作用^[6]。杨征等^[7]用 *l*-THP 和含四氢原小檗碱同类物(THPB)的中药进行临床预试验和动物实验均显示,不仅可明显降低吗啡依赖大鼠的位置偏爱、行为敏化和毒品需求阈值,而且连续给药可抑制吗啡依赖大鼠自身给药和环境诱发的复吸行为,对缓解阿片类成瘾者稽延性戒断和减少心理渴求有效。以上研究结果表明 *l*-THP 不仅能减轻吗啡引起的躯体依赖,对吗啡引起的精神依赖也有抑制作用。

2.2 对大鼠的药物辨别行为的影响:利用动物的辨别刺激模型,探讨 *l*-THP 对甲基苯丙胺(methamphetamine, MA)的精神依赖性影响。具体实验采用固定比率食物强化方法训练大鼠,再用不同剂量的MA(0.1~3.2 mg/kg)替代训练剂量MA;以D₁拮抗剂Sch-23390、D₂拮抗剂spiperone拮抗MA效应,观察辨别效应的变化;再以 *l*-THP 替代及对抗MA效应;并分别在注射 *l*-THP 及生理盐水的情况下,对大鼠MA辨别行为进行消退和重建,观察重建时踏杆正确率。结果表明:0.5 mg/kg MA可使大鼠形成稳定的辨别行为;D₁、D₂拮抗剂均能阻断MA的辨别效应,表明MA辨别效应与DA受体激活有关。*l*-THP 不能替代MA,表明其本身不产生MA样辨别刺激;但在本实验剂量下,它能完全阻断MA的辨别刺激,推断是由于 *l*-THP 抑制DA受体,从而消除MA内在感受,使大鼠失去辨别MA的能力;*l*-THP 影响MA辨别行为的重建,表明其可削弱MA的精神依赖性。*l*-THP 对药物精神依赖性的影响有可能使其在戒毒、防复吸领域发挥作用,值得进行更深入的研究^[8]。

2.3 对大鼠条件性位置偏爱的影响:位置偏爱效应反映了

收稿日期:2005-01-28

基金项目:天津市自然科学基金资助项目(033802911)

作者简介:朱丽丽(1980—),女,山东日照人,天津医科大学在读硕士研究生,研究方向:中药药理学。 Tel:(022)23529243

* 通讯作者 李惠芬 Tel:(022)23529243 E-mail:tj13f@sina.com

动物对药物的精神依赖性,即渴求。采用倾向性训练程序训练大鼠,建立位置偏爱模型和建立氢化可的松诱发位置偏爱效应重现模型,并观察 *L*-THP 对其影响。结果发现 *L*-THP 10 mg/kg 可阻断 2.0 mg/kg 苯丙胺 (Amphetamine, AA) 的位置偏爱效应,并且可阻止氢化可的松 10 mg/kg 诱发的位置偏爱效应的重现,提示 AA 可使大鼠出现条件性位置偏爱效应,并在一定剂量范围内 (0.5~4.0 mg/kg) 呈量效关系;氢化可的松可使已消失的位置偏爱效应重现;以上 2 种效应均可被 *L*-THP 阻断^[10]。

利用计算机自动控制的条件性位置偏爱 (conditioned place preference, CPP) 实验系统,采用倾向性程序 ip MA 对大鼠进行 8 d 训练,使其形成条件性位置偏爱。在条件训练过程中,MA 给药之前预注射 *L*-THP,观察其对 CPP 形成的影响;对 CCP 模型,在第 9 天测量前预注射不同剂量 *L*-THP,观察其对 CPP 的影响,评价 *L*-THP 对 MA 奖赏效应的抑制作用。结果发现,一定剂量 *L*-THP 能抑制 CPP 的形成及表达,提示其具有减弱 MA 的奖赏效应的作用^[11]。

在涉及与产生渴求有关的神经递质中,除 DA 之外,还有谷氨酸 (Glu)、 γ -氨基丁酸 (GABA)、5-羟色胺 (5-HT) 及多种神经肽等。总之, *L*-THP 可阻滞 DA 受体,在行为学上可以阻止位置偏爱效应的出现及重现,但其具体的神经生物学机制目前仍未明确,尚需深入探讨。

2.4 对苯丙胺大鼠行为敏感化的影响:DA 在成瘾药物引起的行为敏感化中具有重要作用,反复给予苯丙胺等中枢神经兴奋剂可升高伏膈核 (Accumbens nucleus, Nac) DA 的胞外浓度。研究表明,AA 主要通过促进中脑-边缘系统 DA 能神经末梢释放 DA 和抑制突触前膜对 DA 再摄取以提高胞外浓度而产生作用^[6]。DA 受体阻断剂可拮抗 AA 的行为敏感化效应。采用大鼠每日定时给药法制作 AA 行为敏感化模型,观察 *L*-THP 对 AA 大鼠行为敏感化的影响。结果提示, *L*-THP 降低大鼠行为敏感化的等级指数,阻断大鼠行为敏感化效应的产生,但其细胞分子水平的作用机制尚有待深入研究^[12]。

2.5 对吗啡耐受性的影响:大鼠每天单次 sc 延胡索乙素 (*dl*-THP) 50 mg/kg,经过 11~13 d 后形成耐药性,原有的镇痛效能几乎消失,而吗啡镇痛效能与之相比,仅 6~8 d 就形成耐药性,且完全失去原有的镇痛作用。前者产生耐药的速度约为吗啡的一半,在吗啡的对照实验中,连续给药第 3 天时,镇痛效能就降为 1/3,第 5 天时,镇痛作用已接近消失,有了明显的耐药性,在第 7 天又略升高,第 8~9 天完全消失,第 10 天又给镇痛效能剂量的延胡索乙素 (50 mg/kg),其效果甚微,说明他们之间产生了交叉耐药性。以上结果表明延胡索乙素与吗啡均能产生耐药性,且他们之间有交叉耐药性^[3]。

3 左旋四氢巴马汀缓解吗啡戒断症状机制

3.1 引起基因表达改变,调控 DA 系统功能:药物成瘾是脑内相关核团和细胞在药物反复作用下发生的适用性变化的时间依赖性过程。适用性变化的潜在机制之一可能是转录调节因子引起的基因表达改变,这种改变在 VTA 的 DA 能神

经元及其投射区 Nac 尤为突出。吗啡慢性处理激活位于 VTA 内中间神经元上的阿片受体,VTA 内 DA 释放增加,必然导致 DA 的合成增加,以满足机体需要。由于 DA 水平升高,使 DA 受体功能适应性下降, D_1 R mRNA、 D_2 R mRNA 的表达下降。而 *L*-THP 对吗啡依赖后 TM 免疫阳性神经元水平升高和 D_1 R mRNA、 D_2 R mRNA 基因表达功能下调,均有显著的逆转作用。提示 *L*-THP 可能是通过作用于中脑边缘 DA 系统,调整脑内 DA 神经系统功能而影响稽延性戒断症状及复吸行为^[17]。

3.2 引起脑内神经介质增加:目前对阿片类成瘾的机制尚不明,但戒断症状的产生是由于成瘾机体停用吗啡后导致神经系统递质紊乱而引起的。葛晓群在研究 *L*-THP 对吗啡依赖大鼠阿片肽水平的影响时,发现, *L*-THP 可拮抗吗啡抑制 β -内啡肽 (β -EP) 释放的作用,加速自然戒断大鼠血中 β -EP 水平的恢复。由于 β -EP 具有类似吗啡的效应,据报道四氢原小檗碱同类物 (THPBs) 能通过阻断 D_2 受体促进正常大鼠脑内 β -EP 释放,故推测 *L*-THP 缓解吗啡戒断症状作用可能与它阻断 DA 受体,使脑内 β -EP 释放增加有关^[13]。刘菊妍研究温阳益气、活血化痰复方抗阿片类药物依赖戒断综合征中枢机制,结果推测复方中元胡的有效成分 THPBs 通过阻断 DA 受体,解除外源性阿片类药物 (EOC) 对内源性阿片肽 (EOP) 系统的抑制,增加 β -EP 的前体物阿黑皮素原 POMC 的 mRNA 表达来缓解戒断症状的发生^[14]。

3.3 对成瘾大鼠脑的保护作用:形态学实验证实吗啡慢性处理可造成 VTA 内 DA 能神经元结构改变,导致神经元中神经纤维蛋白减少,而胶质纤维酸性蛋白增多,神经元胞体变小,细胞骨架受损,使 VTA 到 Nac 神经传导通路受损,推测这种损伤后细胞形态的适应性代偿可能与心理渴求及复吸有关^[15]。神经胶质酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) 是星型胶质细胞的骨架蛋白,其水平增高通常反映了星型胶质细胞的增值或功能亢进,一般认为可作为脑区神经元损伤的标志。吗啡成瘾大鼠脑中腹侧被盖区 GFAP 和酪氨酸羟化酶 (TH) 免疫阳性神经元水平持续高于正常对照组, *L*-THP 治疗 12 和 30 d 显著降低 GFAP 和 TH 免疫阳性神经元水平的增高,与正常对照组无明显差异,提示吗啡成瘾造成大鼠 VTA “特异性”损伤,这种特有的损伤作用很可能是阿片类药物引起精神依赖和厌恶状态的根源^[16],而 *L*-THP 可逆转化损伤,对吗啡成瘾大鼠脑有保护作用,可能是其缓解吗啡成瘾作用机制之一,提示 VTA 在吗啡成瘾发生机制中的重要性和作为治疗药物靶点的可能性,为应用 THP 治疗阿片类药物成瘾提供了进一步的实验依据^[17]。

4 结语

左旋四氢巴马汀缓解吗啡、海洛因等阿片类药物及苯丙胺、甲基苯丙胺等毒品戒断症状的药理作用,对药物精神依赖性的影响研究,为应用其治疗阿片类药物成瘾及其在戒毒、防复吸领域提供了实验依据。但左旋四氢巴马汀缓解戒断症状、阻止位置偏爱效应的出现及重现的机制研究还有待进一步深入研究。

References:

- [1] Jin G Z, Zhou Q T, Chen L J, et al. New pharmacological effects of tetrahydropyridobenzylamines on dopamine receptor [J]. *Bull Nat Sci Found China* (中国科学基金), 2000, 14 (5): 300-304.
- [2] Spanagel R, Weiss F. The dopamine hypothesis of reward: past and current status [J]. *Trends Neurosci*, 1999, 22: 521-527.
- [3] Maldonado R, Salard A, Valverde O, et al. Absence of opiate rewarding effects in mice lacking dopamine D₂ receptors [J]. *Nature*, 1997, 388: 586-589.
- [4] Hu J Y, Jin G Z. Superspinal D₂ receptor involvement in antinociception induced by 1-tetrahydropalmatine [J]. *Acta Pharmacol Sin* (中国药理学报), 1999, 20: 715-719.
- [5] Ge X Q, Zhang H Q, Zhou H Z, et al. Experimental mental study of tetrahydropyridobenzylamines inhibiting morphine withdrawal syndromes [J]. *Chin J Drug Depend* (中国药物依赖性杂志), 1999, 8(3): 182-184.
- [6] Ge X Q, Bian C F. Experimental study in treating morphine withdrawal syndromes by a combination of 1-tetrahydropalmatine and chlorpromazine and scopolamine [J]. *J Jiangsu Clin Med* (江苏临床医学杂志), 2001, 5(3): 196-198.
- [7] Yang Z, Li C Q, Fan M. Effects of tetrahydropyridobenzylamines on expression of dopamine system related genes in morphine dependent rat [J]. *Chin J Psychiatry* (中华精神科杂志), 2004, 37(2): 111-115.
- [8] Xu L, Jin G Z. Studies on the pharmacological actions of corydalis [J]. *Acta Physiol Sin* (生理学报), 1957, 21(2): 158-162.
- [9] Ren Y H, Zhu R, Zhang K H. Effect of 1-tetrahydropalmatine on drug discrimination of rats [J]. *Inf Chin Pharmacol Soci* (中国药理学学会通讯), 2000, 17(2): 49.
- [10] Zhou Y, Xing S H. Effect of 1-tetrahydropalmatine on the conditional place preference produced by amphetamine [J]. *Acta Acad Med Xuzhou* (徐州医学院学报), 2002, 22(2): 105-107.
- [11] Ren Y H, Zhu R, Zheng J W. Effect of 1-tetrahydropalmatine on the conditional place preference produced by amphetamine [J]. *Inf Chin Pharmacol Soci* (中国药理学学会通讯), 2002, 19(1): 55.
- [12] Zhai Y P, Zhou Y, Xing S H, et al. Effect of 1-tetrahydropalmatine on the behavioral sensitization produced by amphetamine [J]. *Acta Acad med Xuzhou* (徐州医学院学报), 2002, 22(2): 103-105.
- [13] Ge X Q, Lin A P, Sun Y, et al. Effects of 1-tetrahydropalmatine on opioid peptides contents in morphine dependent rats [J]. *Chin Pharmacol Bull* (中国药理学通报), 2001, 17(3): 264-266.
- [14] Liu J Y, You Z D, Wu M, et al. Expression of POMC, GnRHmRNA and protein synthesis in the hypothalamus of chronic morphine tolerant and withdrawal rats and effects of compounds [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm* (中国医药学报), 2000, 15(5): 22-25.
- [15] Zhou W H, Zhang F Q, Yang S D. Relapse of neural networks, neuron adaption and relapse model [J]. *Chin J Drugs Depend* (中国药物依赖性杂志), 2001, 10: 8-11.
- [16] Nestler E J. Molecular mechanisms underlying opiate addiction: implications for medications development [J]. *Semin Neurosci*, 1997, 9: 84-93.
- [17] Yang Z, Li C Q, Fan M. Effect of tetrahydropyridobenzylamines on contents of glial fibrillary acidic protein and tyrosine hydroxylase in ventral tegmental area of morphine dependent rats [J]. *Chin J Pharmacol Toxicol* (中国药理学与毒理学杂志), 2003, 17: 246-250.

大青叶历史考证及现代研究进展

李园园, 方建国*, 王文清, 刘云海

(华中科技大学同济医学院附属同济医院, 湖北 武汉 430030)

大青叶为常用中药, 其性苦、味寒, 具清热解毒、凉血消斑之功效, 常用于治疗高热烦渴、神昏、吐血、黄疸等热症。《中国药典》(后简称药典)2000版一部收载大青叶为十字花科植物菘蓝 *Isatis indigotica* Fort. 的干燥叶。近年来, 随着人们对清热解毒类中药的广泛关注, 关于大青叶有效成分及药理活性的研究日益深入。但由于历史原因, 大青叶来源品种复杂, 有关其化学、药理等方面的研究文献大多对品种记述不详或缺乏针对性。本文仅围绕来源于菘蓝的大青叶有关文献综述如下。

1 历史考证

1.1 蓝与菘蓝: “蓝”入药始载于《神农本草经》, 谓之“蓝实”。陶弘景在《本草经集注》蓝实条下注: “其茎叶可以染青, 生河内(今河北安国一带)……此(蓝)即今染襦裙所用者, 以尖叶者为胜。”唐·《新修本草》在考证了历代蓝的品种之后更正了陶弘景的错误, 载: “蓝有三种, 一种……为木蓝子, 陶

氏所说乃是菘蓝, 其汁评为淀甚青, 《神农本草经》所用乃是蓼蓝实也。”明确指出《神农本草经》所述的蓝实与《本草经集注》中的并非一物, 前者为蓼蓝, 后者为菘蓝。这是古代本草对“菘蓝”一名最早的记载。《救荒本草》中载有大蓝, 谓“苗高尺余, ……结小荚, 其子黑色, 本草谓之菘蓝, 可以靛染青, 其叶似菘菜。”《本草纲目》云: “蓝凡五种, 各有主治, 蓼蓝叶如蓼, 菘蓝叶如白菘, 马蓝叶如苦蕒, 吴蓝长茎如蒿而花白色, 木蓝长茎如决明……”。故由“叶似菘菜(白菜)”、“结小荚”、“以靛染青”等特征可知, 历代本草谓之菘蓝应该是今十字花科植物菘蓝 *I. indigotica*^[2]。从历代本草考证中均发现, 蓝的品种来源非常复杂, 除菘蓝外, 还有马蓝、蓼蓝、吴蓝、木蓝等植物在不同的历史时期均被称做“蓝”。由此可见, 历代本草对该品的记述各异是造成“蓝”药用品种混乱的重要原因; 此外, 亦与我国幅员广阔, 各地用药习惯不一有很大关系。

1.2 蓝、菘蓝与大青: “大青”一名首见于《名医别录》, 列为

收稿日期: 2005-01-14

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(39800193)

作者简介: 李园园(1981—), 女, 壮族, 广西壮族自治区南宁市人, 成都中医药大学学院硕士研究生, 主要从事中药药效的物质基础与标准化研究。 Tel: (027)83624090 E-mail: yuan0451@sina.com

* 通讯作者 方建国 Tel: (027)83649095 E-mail: fjjg3560@sina.com