

川芎嗪对小鼠吗啡戒断症状的抑制作用

刘忠华 张树平 李娜 李金莲(滨州 256603 滨州医学院药理教研室)

摘要 目的:研究川芎嗪(Lig)对小鼠吗啡戒断症状的影响。方法:以剂量递增法形成吗啡依赖模型,用纳洛酮催促戒断。结果:sc 给药,Lig 20 mg/kg 抑制“湿狗”样抖动、打洞、前爪震颤症状;Lig 40 mg/kg 抑制跳跃、“湿狗”样抖动、上睑下垂、前爪震颤、体重下降等症;Lig 80 mg/kg 抑制“湿狗”样抖动、打洞、上睑下垂、前爪震颤、体重下降等症。结论:Lig 能抑制大部分吗啡戒断症状。

关键词 川芎嗪;吗啡;戒断症状;小鼠

Inhibitory effect of ligustrazine on the morphine withdrawal syndrome in mice

Liu Zhonghua(Liu ZH) ,Zhang Shuping(Zhang SP) ,Li Na(Li N) ,*et al*(Department of Pharmacology , Binzhou Medical College , Binzhou 256603)

ABSTRACT **OBJECTIVE** :To study the effect of ligustrazine(Lig) on the naloxone-precipitated withdrawal in morphine dependent mice . **METHOD** :Mice were given increasing doses of morphine to produce physical dependence . Withdrawal syndrome was precipitated 2h following the final dose of morphine by ip naloxone . **RESULTS** :At the dosage of 20 mg/ kg Lig inhibited “ wet dog” shakes , burrows , and forepaw tremor . At the dosage of 40 mg/ kg Lig inhibited jumping , “ wet dog” shakes , ptosis , forepaw tremor , and body weight loss . At the dosage of 80 mg/ kg Lig inhibited “ wet dog” shakes , burrows , ptosis , forepaw tremor , and body weight loss . **CONCLUSION** :Lig inhibited most morphine withdrawal syndromes .

KEY WORDS ligustrazine , morphine , withdrawal syndrome , mice

药物滥用给人类带来了巨大危害,如何控制药物滥用是全社会亟待解决的问题。运用中医药戒毒历史由来已久,但在有效成分研究方面有待进一步发展。研究表明,川芎是一味可以控制吗啡部分戒断症状的中药^[1],而作为川芎重要成分之一的川芎嗪(ligustrazine, Lig)是否也具有抑制吗啡戒断症状的作用呢?并且 Lig 还被证明具有拮抗 Ca²⁺的作用^[2]。而传统的钙拮抗剂能够抑制吗啡的戒断症状^[3],Lig 是否有类似作用?基于以上的推测,本文在吗啡依赖小鼠催促戒断模型上,观察了 Lig 对吗啡戒断症状的影响,

以探讨 Lig 在戒毒治疗中的应用价值。

1 材料和方法

1.1 动物

昆明种小鼠,♂♀各半,20~25g(本院动物中心)。

1.2 药品

盐酸吗啡注射液(沈阳第一制药厂,批号:980302);盐酸纳洛酮注射液(北京四环制药厂);盐酸川芎嗪注射液(无锡市第七制药厂)。以上药品均用 NS 配制成所需浓度。

1.3 方法

1.3.1 小鼠依赖模型的建立 参照 El-Kadi 法^[4], 采用皮下注射剂量递增法形成吗啡依赖模型。每日给药 3 次(8:00, 14:00, 20:00), 共 7d, 剂量分别为 5, 10, 20, 40, 80, 100 和 100 mg·kg⁻¹·次, 第 7 天只在晨 8:00 给药 1 次。末次吗啡后 2h 给纳洛酮 1 mg·kg⁻¹(ip)。对照组逐日 sc 同容积的 NS, 其它步骤相同。

1.3.2 戒断症状观察指标 在观测筒(14cm × 30cm)底部放少许木屑, 小鼠 ip 纳洛酮后立即放入观测筒内, 记录 15 min 内跳跃、“湿狗”样抖动、打洞(逃避反应)的次数, 以及 15 min 内各组出现上睑下垂、腹泻、前爪震颤的动物数, ip 纳洛酮前、后 30 min 各记录一次体重, 体重的差值作为体重下降的指标。

1.3.3 给药治疗 吗啡依赖小鼠随机分为 4 组, 每组 10 只, 治疗组分别于纳洛酮前 30 min sc Lig 20, 40 和 80 mg·kg⁻¹, 对照组于纳洛酮前 30 min sc 同容积的 NS。

1.4 数据处理

计量资料采用成组 *t* 检验, 计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

表 1 吗啡依赖模型的戒断症状

组别	次数			阳性反应数			体重下降/g
	跳跃	湿狗样抖动	打洞	上睑下垂	腹 泻	前爪震颤	
对照组	0.0 ± 0.0	0.59 ± 0.9	0.8 ± 1.0	0/10	0/10	0/10	0.06 ± 0.1
吗啡依赖组	40.9 ± 23.8 ^{*1}	6.6 ± 2.1 ^{*2}	8.1 ± 5.0 ^{*2}	9/10 ^{*2}	6/10 ^{*2}	10/10 ^{*2}	0.51 ± 0.23 ^{*1}

注: 与对照组相比, ^{*1} *P* < 0.001, ^{*2} *P* < 0.01

2.2 Lig 对小鼠戒断症状的影响

与 NS 对照组相比, Lig 20 mg·kg⁻¹ 明显抑制“湿狗”样抖动、打洞、前爪震颤症状; Lig 40 mg·kg⁻¹ 抑制跳跃、

表 2 Lig 对吗啡戒断症状的影响

预处理	剂量/ mg·kg ⁻¹	次数			阳性反应数			体重下降 /g
		跳跃	湿狗样抖动	打洞	上睑下垂	腹 泻	前爪震颤	
NS		40.9 ± 23.8	6.6 ± 2.1	8.1 ± 5.0	9/10	6/10	10/10	0.51 ± 0.23
Lig	20	51.6 ± 44.3	3.3 ± 4.1 ^{*1}	3.1 ± 3.3 ^{*2}	4/8	5/8	2/8 ^{*3}	0.43 ± 0.29
	40	11.0 ± 8.3 ^{*3}	2.6 ± 2.9 ^{*3}	4.7 ± 2.4	4/9 ^{*2}	3/9	5/9 ^{*2}	0.18 ± 0.20 ^{*3}
	80	28.8 ± 26.0	2.6 ± 4.3 ^{*1}	3.6 ± 2.9 ^{*2}	3/8 ^{*2}	4/8	2/8 ^{*3}	0.21 ± 0.27 ^{*2}

与 NS 组相比, ^{*1} *P* < 0.001, ^{*2} *P* < 0.05; ^{*3} *P* < 0.01

3 讨论

本次实验发现, 在小鼠依赖模型上, Lig 能抑制吗啡的大部分戒断症状, 其中, 抑制“湿狗”样抖动、前爪震颤等作用最明显。但在所用的几个剂量下, Lig 的作用不具有典型的剂量依赖性, 可能与动物的个体差异有关。Lig 是中药川芎的重要成分之一, 香港大学医学院的研究表明, 川芎能减轻大鼠戒断时的身体晃动、头部及四肢颤抖等症状^[1]; 在有些戒毒验方中也含有川

2.1 吗啡依赖小鼠催促戒断模型的建立 吗啡成瘾期间, 小鼠体重逐日下降, 而对照组小鼠体重逐日升高(图 1)。吗啡成瘾组催促后戒断症状明显, 而对照组基本上没有什么表现(表 1)。证明本实验建立的模型是成功的。

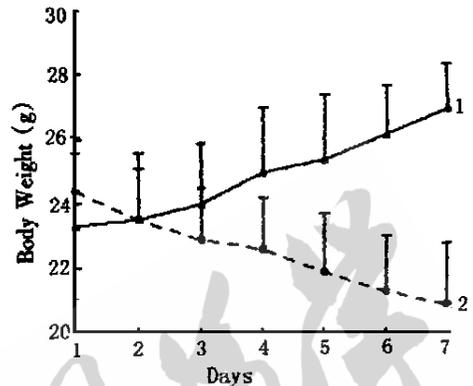


图 1 吗啡依赖形成期间小鼠体重的变化

1 - Control ; 2 - Morphine

“湿狗”样抖动、上睑下垂、前爪震颤、体重下降等症状; Lig 80 mg·kg⁻¹ 抑制“湿狗”样抖动、打洞、上睑下垂、前爪震颤、体重下降等症状(表 2)。

芎这一成分^[5], 说明了川芎的作用。作为川芎重要成分之一的 Lig 能够抑制吗啡的部分戒断症状, 这可能是川芎发挥重要作用的重要原因。但中药成分比较复杂, 川芎中是否还有其它成分具有类似作用, 还不得而知。

研究表明, 维拉帕米、硝苯地平、硫氮卓酮等钙拮抗剂能增强吗啡的镇痛作用^[6]、抑制吗啡的戒断症状^[3], 吗啡依赖豚鼠回肠的戒断性收缩也可被钙拮抗剂抑制或钙激动剂增强^[7], 说明钙拮抗剂对吗啡依赖

的对抗作用。有实验发现,Lig 具有抑制 Ca^{2+} 内流和胞内 Ca^{2+} 释放的作用,被看成是一中药成分的钙拮抗剂^[2,8]。但也有反对意见,认为 Lig 不具备典型的钙拮抗剂的特点。但可以肯定的是 Lig 具有拮抗 Ca^{2+} 的作用,这可能是 Lig 抑制吗啡戒断症状的机制,但需要进一步的实验验证。

总之,本次实验发现中药川芎的重要成分之一的 Lig 具有抑制吗啡戒断症状的作用,为临床应用提供了一定理论基础。

参考文献

- 1 郑继旺. 药物依赖性. 见:陈季强,唐法嫡主编. 药源性疾病. 第一版. 北京:人民卫生出版社,1997: 566.
- 2 连秀峰,石永善,权建军,等. 三种中药钙拮抗剂对家兔急性降压实验的比较. 西安医科大学学报,1993,14(2): 141.
- 3 Krystal JH, Compere S, Nestler EJ, *et al*. Nimodipine reduction

of naltrexone-precipitated locus coeruleus activation and abstinence behavior in morphine-dependent rats. *Physiol Behav*, 1996, 59(4-5): 863.

- 4 El-Kadi AOS, Sharif SI. The role of histaminergic-noradrenergic axis in naloxone-induced withdrawal symptoms in mice. *Pharmacol Biochem Behav*, 1996, 55(1): 49.
- 5 高学敏,顾慰萍主编. 中医戒毒辑要. 北京:人民卫生出版社,1997.
- 6 Miranda HF, Paeile C. Interactions between analgesics and calcium channel blockers. *Gen Pharmacol*, 1990, 21(2): 171.
- 7 Alfaro MJ, Colada MI, Lopez F, *et al*. Effect of clonidine, nimodipine and diltiazem on the in vitro opioid withdrawal response in the guinea-pig ileum. *Br J Pharmacol*, 1990, 101: 958.
- 8 张均田. 我国神经药理学十年研究进展. 中国药理学通报, 1997, 13(2): 97.

收稿日期:1999-03-01