

## 地佐辛腹腔内注射减轻神经病理性疼痛大鼠的痛行为研究

王慧明<sup>1)</sup>, 麻伟青<sup>1)</sup>, 黄章翔<sup>1)</sup>, 洪英才<sup>1)</sup>, 赵珍<sup>2)</sup>

(1) 成都军区昆明总医院麻醉科, 云南昆明 650032; 2) 昆明医科大学, 云南昆明 650500)

**[摘要]** **目的** 研究地佐辛 (dezocine, DZ) 对神经病理性疼痛大鼠的镇痛作用, 并探讨其可能机制. **方法** 脊神经结扎 (SNL) 模型雄性 SD 大鼠 24 只, 随机分为 3 组: 第 1 组 (生理盐水组, n=8), SNL 手术后 14 d 腹腔内注射生理盐水 1 mL; 第 2 组 (地佐辛组, n=8), SNL 手术后 14 d 腹腔内注射地佐辛 5 mg/kg, 总容量 1 mL; 第 3 组 (吗啡组, n=8), SNL 手术后 14 d 腹腔内注射吗啡 5 mg/kg, 总容量 1 mL. **结果** 腹腔内注射地佐辛及吗啡对神经病理性疼痛大鼠有明显镇痛作用, 持续时间为 4~6 h. 连续注射吗啡 3 d 后产生明显的耐受作用, 而地佐辛连续注射 7 d 后仍有明显的镇痛作用. **结论** 腹腔内注射地佐辛及吗啡能明显抑制 SNL 大鼠神经病理性疼痛, 连续注射吗啡 3 d 后产生明显耐受, 地佐辛则在连续注射 7 d 后仍有镇痛作用.

**[关键词]** 地佐辛; 吗啡; 大鼠; 神经病理性疼痛

**[中图分类号]** R971 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2013) 08-0044-03

## Intraperitoneal Administration of Dezocine Alleviates Neuropathic Pain in Rats

WANG Hui-ming<sup>1)</sup>, MA Wei-qing<sup>1)</sup>, HUANG Zhang-xiang<sup>1)</sup>, HONG Ying-cai<sup>1)</sup>, ZHAO Zhen<sup>2)</sup>

(1) Dept. of Anesthesiology, Kunming General Hospital of Chengdu Military Command, Kunming Yunnan 650032; 2) Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650500, China)

**[Abstract]** **Objective** To study whether dezocine (DZ) can attenuate neuropathic pain in rats and to investigate its mechanism. **Methods** Neuropathic pain was induced by tight ligation of the left L5 spinal nerve of the male SD rats. 24 Spinal nerve ligation (SNL) model rats were randomly divided into three groups: the first group (saline group, n=8), rats were given intraperitoneal injection of 1ml of saline 14 days after SNL surgery; the second group (dezocine group, n=8), rats were given intraperitoneal injection of 5mg/kg of dezocine in 1ml saline 14 days after SNL surgery; the third group (morphine group, n=8), rats were given intraperitoneal injection of 5 mg/kg of morphine 14 days after SNL surgery. **Results** Intraperitoneal injection dezocine and morphine had significant analgesic effect in neuropathic pain rats. This analgesic effect lasted for 4-6 hours. Continuous injection of morphine for 3 days produced significant tolerance, while continuous injection of dezocine for 7 days still had significant analgesic effect on neuropathic pain. **Conclusion** Intraperitoneal injection of dezocine and morphine can attenuate SNL neuropathic pain, continuous injection of morphine for 3 days can produce significant tolerance, while continuous injection of dezocine for 7 days still has significant analgesic effect on neuropathic pain.

**[Key words]** Dezocine; Morphine; Rats; Neuropathic pain

神经病理性疼痛 (Neuropathic pain) 是神经系统原发或继发性损害及功能障碍所致的疼痛综合征<sup>[1]</sup>, 在临床上较为普遍, 是一种严重影响人类健康的疾病, 甚至导致患者失去行动能力及生命. 因

其病因多样, 发病机制复杂, 至今临床上尚缺乏理想的治疗措施. 吗啡等阿片类药物是治疗上最常用的镇痛药物, 但因诸多不良反应限制了其应用<sup>[2]</sup>. Kappa 阿片受体 (Kappa opioid receptor) 激动剂镇

**[基金项目]** 云南省应用基础研究基金资助项目 (2011FZ319)

**[作者简介]** 王慧明 (1964~) 男, 云南昆明市人, 医学硕士, 副主任医师, 主要从事临床麻醉及疼痛治疗工作.

**[通讯作者]** 赵珍. E-mail:1270889070@qq.com

痛效果佳, 成瘾性低, 有较好的临床应用背景<sup>[3]</sup>. 地佐辛 (dezocine, DZ) 是一种阿片受体混合激动拮抗剂, 即 Kappa 受体激动剂,  $\mu$  受体拮抗剂, 主要激动 Kappa 受体发挥镇痛作用, 又无明显  $\mu$  受体依赖, 因而不良反应少, 临床应用前景广阔<sup>[4]</sup>. 本研究采用脊神经结扎 (spinal nerve ligation, SNL) 制作的神经病理性疼痛大鼠模型, 腹腔内注射传统镇痛药物吗啡及地佐辛来观察大鼠疼痛变化情况, 同时比较两者镇痛效果.

## 1 材料与方 法

### 1.1 建立动物模型

健康纯种雄性 Sprague-Dawley (SD) 大鼠 (昆明总医院动物科提供) 24 只, 体重 180 ~ 240 g, 随机分为 3 组: 对照组 (C 组,  $n=8$ ), 假手术组 (S 组,  $n=8$ ), 脊神经节扎组 (SNL 组,  $n=8$ ). 用 3% 戊巴比妥钠腹腔内注射 1.2 mL/kg 后按 Kim 和 Chung<sup>[5]</sup>的方法制作 SNL 动物模型. 麻醉成功后把大鼠置于俯卧位, 从大鼠背部 L<sub>3</sub> 开始, 剪去切口周围毛发并用安尔碘消毒后做约 3 cm 的正中切口, 依次切开皮肤, 钝性分离左侧椎旁肌肉, 分离暴露左侧腰 5 腰 6 关节突, 切除左侧腰 5 横图, 钝性分离出左腰 5 脊神经, 用 4-0 丝线结扎腰 5 脊神经. 结扎后用头孢硫脒涂洒在伤口内, 逐层缝合切口. 假手术组操作步骤和 SNL 组一样, 只是分离暴露脊神经后不结扎, 逐层缝合切口. 大鼠麻醉清醒后分笼单独饲养, 自由饮水和摄食. 为保证大鼠手术创伤的一致性, 所有操作由同 1 人完成. 对照组不进行任何手术.

### 1.2 行为学测定

建模前 1 d 测定大鼠机械痛阈 (paw withdrawal threshold, PWT) 作为基础值, 建模后 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21 d 分别在同一时段用 Tal 等<sup>[6]</sup>报道的方法测定大鼠的 PWT 值. 测定方法: 将大鼠置于 20 cm × 20 cm × 25 cm 的透明有机玻璃箱内, 箱底有网格为 0.8 cm × 0.8 cm 的金属网制成, 用 Von Frey 纤维通过网格垂直刺激大鼠手术侧后脚掌中部皮肤, 持续时间 6 s 左右. 大鼠后肢出现躲避、抬足等动作即视为阳性反应, 若未出现则视为阴性. 笔者将出现阳性反应最小 Von Frey 纤维强度视为大鼠机械痛阈值. 3 组大鼠 PWT 测定值见图 1.

从图 1 可见, SNL 组建模后 3 d PWT 值就开始下降, 至第 11 天后疼痛稳定直至第 21 天, 而对照组和假手术组 (SHAM) PWT 值始终无明显变化,

因此笔者选择在 14 ~ 21 d 作为行为学观察期. SNL 组的 PWT 值和对照组及 SHAM 组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ). 提示笔者制作的 SNL 模型是成功的.

### 1.3 地佐辛和吗啡对 SNL 大鼠镇痛作用

用成功 SNL 模型大鼠 24 只再次随机分为 3 组: 地佐辛组 (DZ,  $n=8$ ), 吗啡组 (M,  $n=8$ ) 及生理盐水组 (Normal,  $n=8$ ). 3 组于建模后第 14 天大鼠疼痛稳定后每天腹腔内注射生理盐水 1 mL、地佐辛 5 mg/kg、吗啡 5 mg/kg, 每组容量为 1 mL. 第 1 天在给药后 1 h、2 h、4 h、6 h 及 8 h 测定大鼠 PWT 值. 之后分别于第 14、15、17、19、21 天给药后 2 h 测定 PWT 值.

### 1.4 统计学处理

应用 SPSS 统计软件包进行统计学分析, 采用方差分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义.

## 2 结果

### 2.1 建模后大鼠 PWT 变化

对照组和假手术组术后 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21 d 大鼠 PWT 值无明显变化, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 而 SNL 组术后第 3 天直至第 21 天 PWT 值明显下降, 和术前比较差异有显著性. SNL 组和对照组及 S 组比较 ( $P < 0.05$ ), 术后 PWT 值明显下降, 差异有高度显著性. 提示 SNL 组大鼠存在神经病理性疼痛, SNL 模型是成功的, 见图 1.

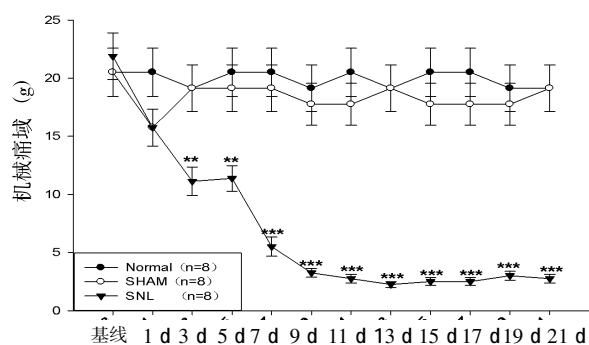


图 1 建模后各组大鼠 PWT 变化

Fig. 1 The changes of PWT of rats after modeling in each group

与对照组比较, \* $P < 0.05$ , \*\*\* $P < 0.01$ .

### 2.2 腹腔内用药后大鼠 PWT 变化

地佐辛给药后 1 h PWT 和生理盐水组比较明显升高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 给药后 2

h 达到高峰, 之后开始下降, 至 6 h PWT 降至生理盐水组水平, 提示给药后 6 h 无镇痛作用; 吗啡组给药后 1 h 大鼠 PWT 明显升高,  $P < 0.01$ , 差异有显著性, 2 h 达高峰, 之后开始下降, 至给药后 8 h 和生理盐水组比较差异无显著性, 提示给药 8 h 后无镇痛作用, 见图 2。

地佐辛组从建模后第 14 天至第 21 天, 大鼠 PWT 值均明显高于生理盐水组, 而吗啡组从建模后第 17 天, PWT 值就明显下降, 至第 19 天和生理盐水组比较差异无显著性 ( $P > 0.05$ ), 提示吗啡给药 3 d 后发生耐受, 见图 3。

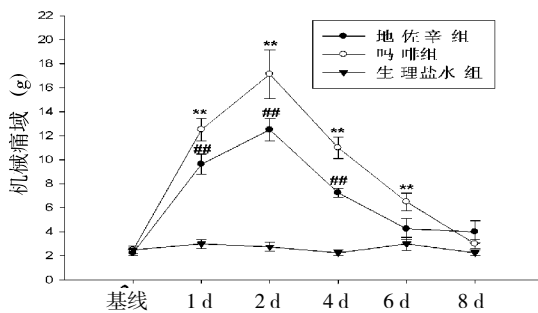


图 2 腹腔内用药后大鼠 PWT 变化

Fig. 2 The changes of PWT of rats after intraperitoneal injection of drugs

与生理盐水对照组比较, \*\* $P < 0.05$ ;

与生理盐水对照组比较, ## $P < 0.05$ 。

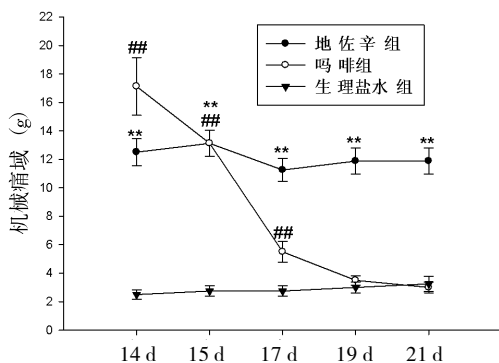


图 3 腹腔内使用地佐辛及吗啡后大鼠 PWT 变化

Fig. 3 The changes of PWT of rats after intraperitoneal injection of Dezocine and morphine

与生理盐水对照组比较, \*\* $P < 0.05$ ;

与生理盐水对照组比较, ## $P < 0.05$ 。

### 3 讨论

疼痛已成为继血压、呼吸、体温和脉搏四大生命体征之后的第五生命体征, 神经病理性疼痛发病

率较高, 是临床上较常见的疾病, 至今尚缺乏良好的治疗手段<sup>[6]</sup>, 股神经病理性疼痛是一种严重危害人类的疾病。

吗啡从阿片中提炼出已有 180 余年历史, 有强大的镇痛作用, 对各种疼痛都有镇痛效果, 其治疗效果已经得到了充分的肯定, 但吗啡有明显的呼吸抑制, 甚至出现呼吸麻痹, 这常是吗啡中毒致死的直接原因。吗啡另一个副作用是成瘾性, 通常连续使用 1 周以上即可成瘾, 有的甚至仅用药几天就可成瘾, 故被列为毒品。同时, 吗啡对阿片受体的激动没有选择性, 在镇痛的同时不良反应发生率也较高<sup>[7]</sup>。基于这些特性, 临床上大大限制了吗啡的应用。

地佐辛 (dezocine, DZ) 是一种强效阿片类镇痛药, 完全激动 Kappa 受体发挥镇痛作用, 故镇痛作用强。对  $\mu$  受体具有激动和拮抗双重作用, 且无  $\mu$  受体依赖, 故不良反应少, 有较广阔的临床应用前景。

本研究结果提示, 地佐辛和吗啡有较强的镇痛效果, 镇痛持续时间为 4~6 h, 吗啡的镇痛作用从本研究结果中提示: 神经病理性疼痛大鼠腹腔内注射 5 mg/kg 的吗啡 3 d 后发生耐受, 而地佐辛至第 21 天仍能产生强效镇痛作用。地佐辛不失为一种有良好应用前景的镇痛药物。

### [参考文献]

- [1] TODAK. The neuropathic pain diagnosed with the grading system is different from pain defined with the definition of neuropathic pain [J]. Pain Pract, 2011, 11(6):583.
- [2] 孟爱民, 刘景生. 阿片受体功能研究进展[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2002, 9(3):180-182.
- [3] FLEMMING K. The use of morphine to treat cancer-related pain: a synthesis of quantitative and qualitative research [J]. J Pain Symptom Manage, 2010, 39(1):139-154.
- [4] SUN Z T, YANG CY, CUI Z, et al. Effect of intravenous dezocine on fentanyl-induced cough during general anesthesia induction: a double-blinded, prospective, randomized, controlled trial [J]. J Anesth, 2011, 25(6):860-863.
- [5] KIM S H, CHUNG M. An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat [J]. Pain, 1992, 50:355-363.
- [6] 张玲, 王美芹, 王仁慧, 等. 术后静脉和硬膜外镇痛的效果比较 [J]. 安徽医药, 2006, 10(1):47-48.
- [7] 沈艳, 鲁惠顺, 李子刚. 丁丙诺啡、芬太尼和吗啡在妇科术后静脉自控镇痛的效果比较 [J]. 浙江预防医学, 2008, 20(10):67-68.

(2013-04-14 收稿)