中 国 科 学
1986 年 2 月　　B 辑　　第 2 期

一些阿片类及阿片肽类化合物对大鼠输精管的双相作用

李灵源　叶菜英　张志荣　王　玲　金荫昌
（中国医学科学院基础医学研究所，北京）

摘　要

本文研究表明阿片类及阿片肽类化合物对RVD的作用有两种类型.第一类有双相作用,低浓度(10^{-8}—$10^{-5}M$)有抑制作用,高浓度(10^{-5}—$10^{-4}M$)有兴奋作用. 例如 Etor, Eton, 芬太尼及普鲁丁衍生物, Met-Enk, Leu-Enk, DADL 等. 第二类低浓度没有或仅有较弱的抑制作用, 但可对抗第一类的抑制作用, 高浓度有兴奋作用,例如 Mor, 苯并吗啡烷衍生物 Cyc, SKF 及拮抗剂 Nx 等. MC 属于第二类, 但不能拮抗 β-End 的抑制作用. 本文还对多型及高、低亲和力阿片受点的作用及相互关系进行了讨论.

Martin 等[2]根据慢性脊髓狗对不同阿片类化合物的反应提出阿片受点的 μ, κ 和 σ 亚型; 在发现内源性阿片肽类物质后, Lord 等[3]又提出存在 δ 型阿片受点, Schulz 等[4]提出对 β-End 敏感的 ε 亚型. 对于各种阿片受点亚型在身体组织以及各脑区内的分布及功能, 有关工作者做了大量工作. 在已提出的亚型中, μ 和 δ 型受点分别在 GPI 和 MVD 内分布突出, 因此这两种组织常分别用以鉴别两种阿片受点亚型的激剂和抗剂. κ 型最近被认为是脊髓内与镇痛有关的阿片受点, 对强啡肽敏感. 它在家兔输精管中较多[5]. Schulz 等[4]在 RVD 看到 β-End 在很低浓度即可抑制其电刺激收缩,因此认为 RVD 中存在的主要是对 β-End 敏感的 ε 亚型阿片受点. 有关阿片类化合物对 RVD 作用的报道并不一致, Hughes 等[6]报道 Mor 对电刺激 RVD 收缩无影响, Miranda 等[7]和 Huidobro-Toro 等[8]报道 Mor 和 Eton 可使 RVD 收缩幅度增加,而 Liao 等[9]则报道 Mor 对 RVD 收缩有抑制作用. 我们用 RVD 观察了一些不同类型的阿片类及阿片肽类化合物在较广剂量范围内的作用, 结果表明许多化合物的作用是双相的,低浓度抑制而高浓度增加 RVD 的电刺激收缩幅度. 另一些则仅有高浓度时的

本文 1984 年 6 月 28 日收到, 1984 年 11 月 1 日收到修改稿.

本文所用缩写: Adr——肾上腺素; Benz——苯海拉明; β-End——β-内啡肽; Caf——卡芬太尼; Cim——甲氯脒胍; Cyc——环唑新; DADL——D-Ala², D-Leu⁵-脑啡肽; DADSB——D-Ala², D-Ser (O-苄基)⁵-脑啡肽; DAS——D-Ala², Ser⁵-脑啡肽; DASB——D-Ala², Ser (O-苄基)⁵-脑啡肽; Eton——苯脒胺; Etor——依托啡; Fen——芬太尼; GPI——豚鼠回肠; His——组织胺; Leu-Enk——亮氨酸脑啡胺; MC——吗啡样四肽; Mech——乙酰甲胆碱; Met-Enk——甲硫胺酸脑啡肽; Mor——吗啡; MVD——小鼠输精管; Nx——纳洛酮; PCP——苯己啶; Phent——酚妥拉明; Prop——心得安; QNB——二苯羟乙酸 3-奎宁酯; RVD——大鼠输精管; SKF——SKF10047; Theb——蒂巴因.

兴奋作用. 我们还对这两类化合物间的拮抗关系及它们的兴奋作用与经典神经递质及受点之间是否有关的问题进行了探讨.

一、材料及方法

化合物 Etor, Nx 由上海第一医学院药学系合成. Met-Enk, Leu-Enk, DASB, DADSB, DAS 由中国科学院生物化学研究所施溥涛赠送. Eton, Fen, SKF, Cyc, P7521, P7503, P715, PCP, QNB, Caf, β-End 由解放军防护研究院供给. MC 由 Sigma 公司制备. Mor 由东北第六制药厂出品,用前经氧化铝柱层析纯化. DADL 由 Wellcome 研究所张宽仁教授赠送. Theb, LSD-25, 5-HT 由解放军医学科学院秦伯益副教授及宋彬副教授赠送. Phent 由北京制药厂制成. Adr 由药品生物制品检定所出品. Prop 由北京市制药厂制成. Mech 由 Light 公司制备. Benz, His 由 BDH 制作. Cim 由本所陈华粹副教授赠送.

试验方法 Wistar 大鼠 (200—300g) 拉断颈部脊髓,取出输精管,悬挂于容积为 10ml 内含 8ml Krebs 液 (NaCl: 118mM, KCl: 4.75mM, CaCl: 2.54mM, KH_2PO_4: 1.19mM, $NaHCO_3$: 25mM, 葡萄糖:11mM) 的浴槽中, 通入含 5% CO_2 的氧气,温度 37℃, RVD 静止张力 0.5g,每 15min 左右更换一次营养液,通过位于 RVD 两端直径约为 5mm 的两个环形铂丝电极进行电刺激 (频率:0.1Hz, 波宽:4ms 电压: 20V) 用光电 TB-611 型传感器记录收缩. 待收缩平稳(约 1h)后开始试验. 用微量注射器加入药液 (4-164μl) 以给药前的收缩幅度为 100% 计算给药后收缩幅度增加或减少的百分率.

二、结 果

1. 阿片类及阿片肽类对 RVD 的作用 表 1 和表 2 分别是阿片类及阿片肽类对 RVD

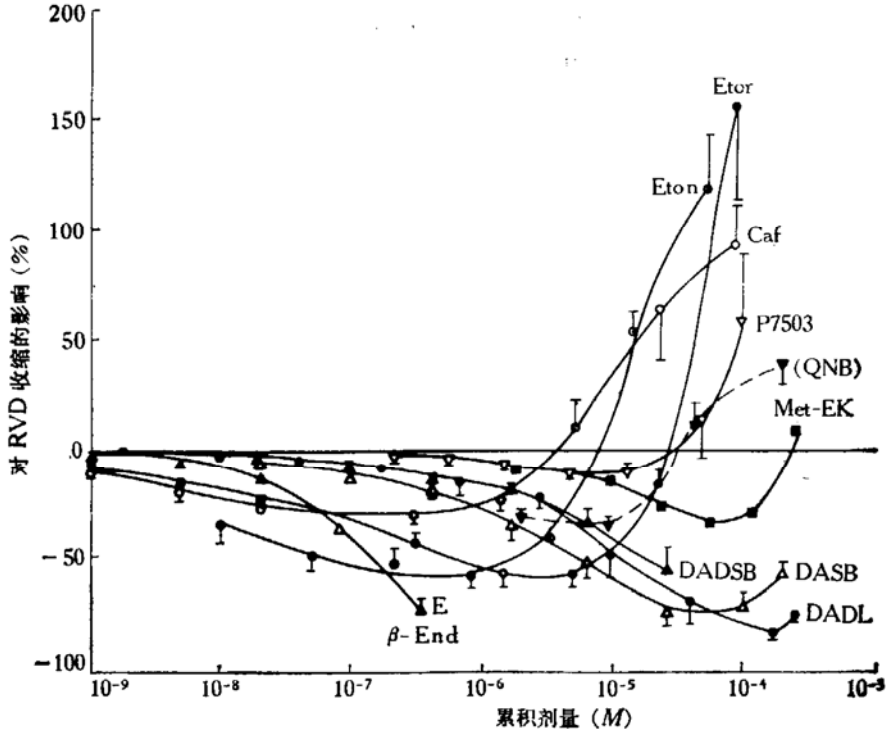
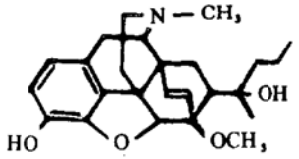
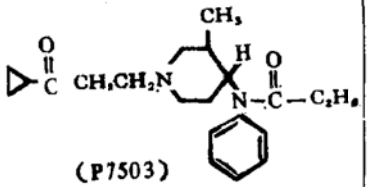
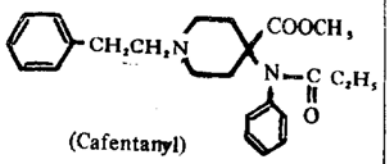
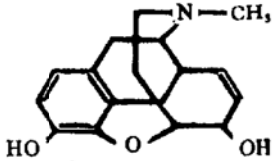
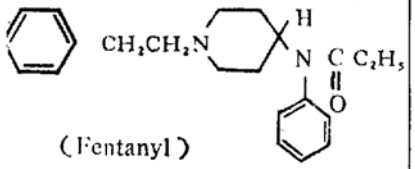
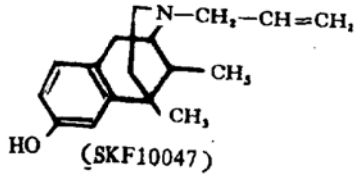
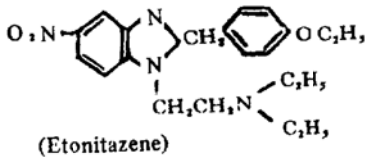
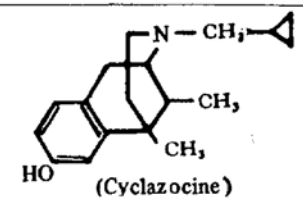
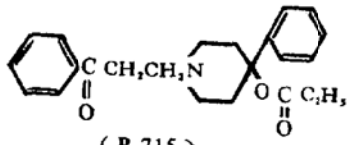
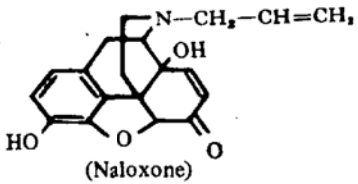
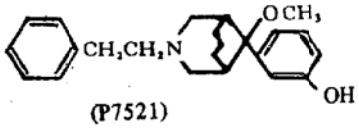
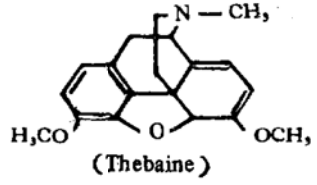


图 1 阿片类及阿片肽类化合物对 RVD 电刺激收缩累积给药剂量效应
(虚线为非阿片类化合物)

表 1　阿片类化合物对大鼠输精管电刺激收缩的影响

化合物	浓度(M)	效应(%)* (±S. E. M.)	实验数	化合物	浓度(M)	效应 (%)*	实验数
 (Etorphine)	7.5×10^{-8} 1.9×10^{-6} 3.75×10^{-5}	−49.5±8 +43±9 +154±30	6 4 6	 (P7503)	3×10^{-6} 1.04×10^{-4}	−10±1.4 +59±31	4 4
 (Cafentanyl)	7.5×10^{-8} 1.1×10^{-5}	−56±9.5 +84±17	4 4	 (Morphine)	3×10^{-5} 1.3×10^{-4}	−11±3.5 +65±6	2 2
 (Fentanyl)	7.5×10^{-7} 1.1×10^{-5}	−84±4 +57±12	4 4	 (SKF10047)	1.1×10^{-5}	+43±15	4
 (Etonitazene)	3×10^{-7} 4.5×10^{-6}	−47±6.3 +66±28	6 6	 (Cyclazocine)	1.1×10^{-5}	+47±9	4
 (P 715)	1.5×10^{-7} 1.1×10^{-5}	−29±9 +32±25	4 4	 (Naloxone)	1.1×10^{-5}	+33±11	4
 (P7521)	1.5×10^{-7} 1.1×10^{-5}	−3±2.8 +119±1	2 2	 (Thebaine)	3.8×10^{-5}	+46±13	5

* ＋为增高，－为减低收缩幅度。

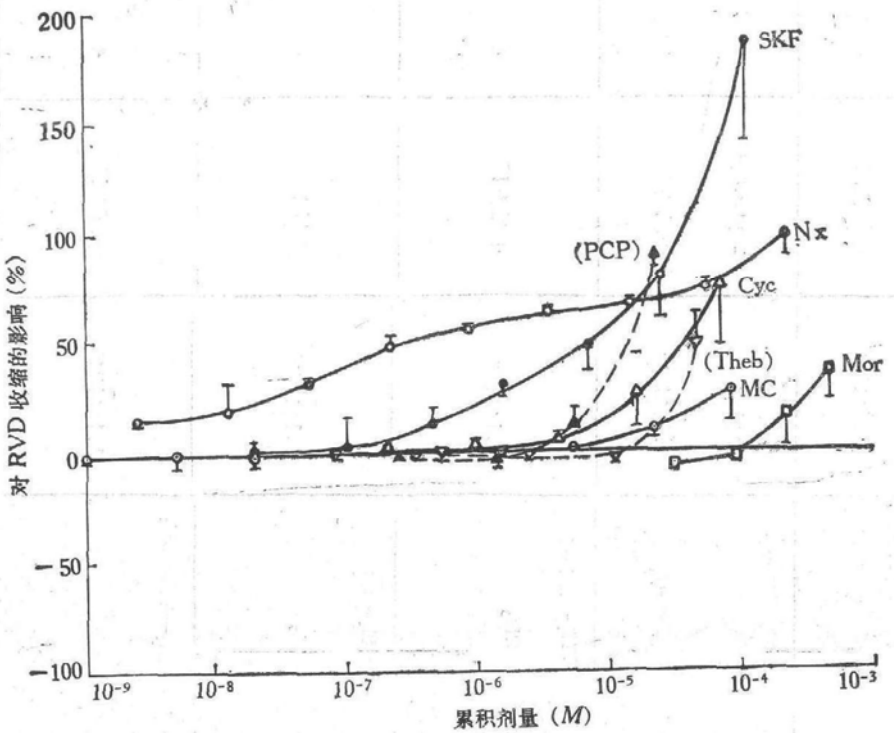


图 2 阿片类及阿片肽类化合物对 RVD 电刺激收缩累积给药剂量效应
(虚线为非阿片类化合物)

表 2 阿片肽类化合物对大鼠输精管电刺激收缩的影响

化 合 物	浓度 (M)	影响(%)* (±S.E.M)	实验次数
Met-Enk	5.8×10^{-5}	−34	1
	2.5×10^{-4}	+9	1
Leu-Enk	1.5×10^{-5}	−23	1
DADL	2.7×10^{-6}	−23±7.5	4
	4.4×10^{-5}	−70±12	4
DADSB	2.7×10^{-5}	−54±6.3	3
DASB	2.7×10^{-5}	−73±9.7	4
β-End	3.4×10^{-7}	−72±5.3	3
MC	8.8×10^{-5}	+28±13	2

* −为收缩幅度减低,+为收缩幅度增高.

电刺激收缩的影响，图 1 及图 2 是它们的累积给药剂量效应曲线．由表及图可知，有许多化合物对 RVD 的影响是双相的，另一些则仅有单相影响．因之可以将化合物分为两类．第一类（图 1）对 RVD 有双相作用．低浓度（10^{-8}—$10^{-5}M$）抑制电刺激 RVD 收缩，高浓度（10^{-5}—10^{-4}）则有兴奋作用，使收缩幅度加高且引起自发收缩．属于这一类的有奥派文类的 Etor，苯

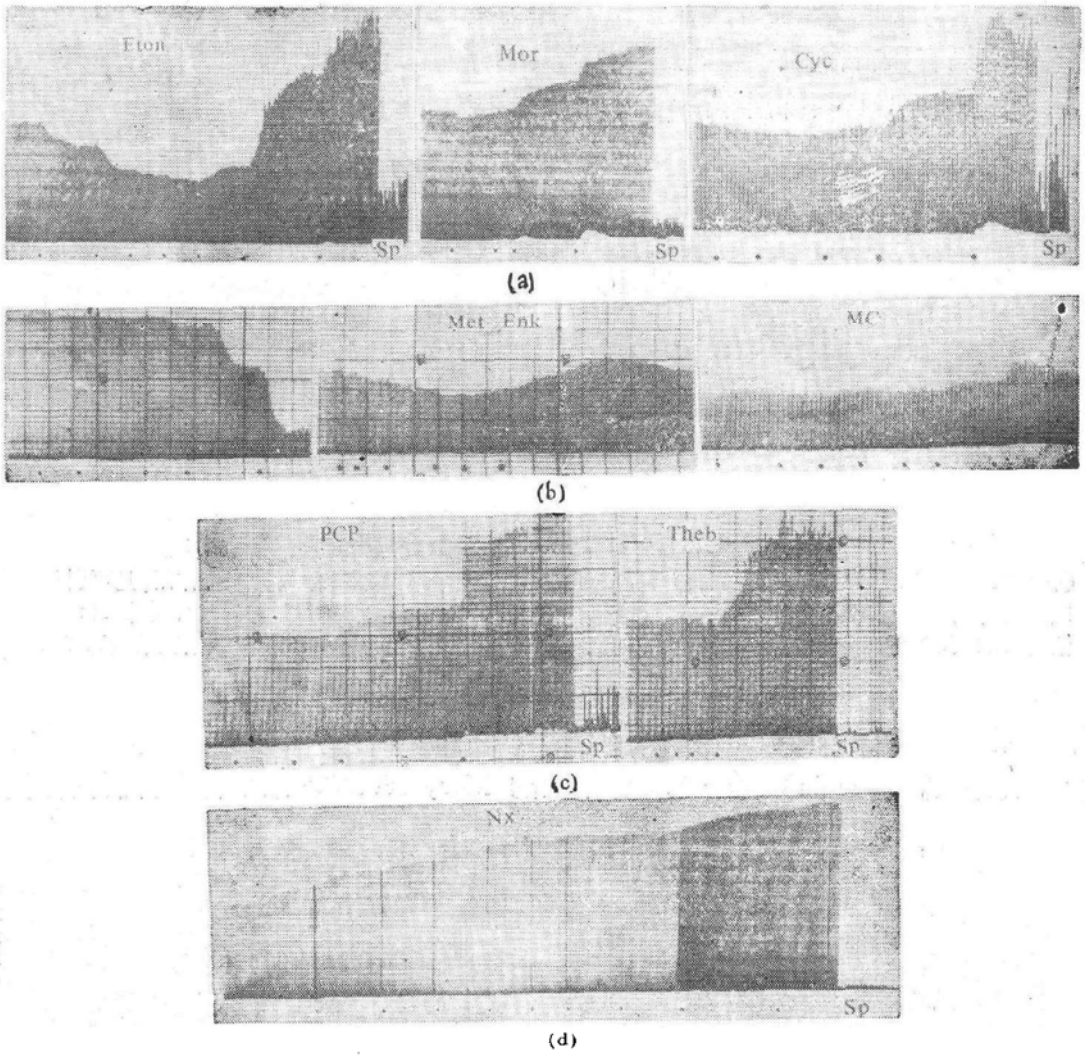


图 3　一些阿片类及阿片肽类化合物对 RVD 电刺激收缩的影响（累积给药）

((a)阿片类化合物：Eton——对 RVD 收缩有双相影响，低浓度有抑制作用，高浓度使收缩幅度增高且引起自发收缩（Sp）．（·）加药时间，累积浓度（M）自左至右：1×10^{-8}，4×10^{-8}，1.6×10^{-7}，6.4×10^{-7}，2.6×10^{-6}，1×10^{-5}，4×10^{-5}．　Mor——低浓度对 RVD 收缩有弱抑制作用，高浓度使收缩幅度增高且引起自发收缩，图例同上．累积浓度：3×10^{-5}，6×10^{-5}，1.2×10^{-4}，2.4×10^{-4}．　Cyc——高浓度使 RVD 收缩幅度增高，累积浓度：2×10^{-7}，8×10^{-7}，3.2×10^{-6}，1.3×10^{-5}，5.2×10^{-5}．
(b) 阿片肽类化合物：β-End——对 RVD 收缩抑制作用很强，未试高浓度．　累积浓度：1×10^{-9}，4×10^{-9}，1.6×10^{-8}，6.4×10^{-8}，2.6×10^{-7}．　Met-Enk——对 RVD 收缩有双相作用，高浓度时收缩幅度的增高可自行减低．累积浓度：2×10^{-6}，8×10^{-6}，1.6×10^{-5}，3.2×10^{-5}，6.4×10^{-5}，1.3×10^{-4}．MC——高浓度使收缩幅度增高，累积浓度：1.6×10^{-8}，6.4×10^{-8}，2.6×10^{-7}，1×10^{-6}，4×10^{-5}，1.6×10^{-5}，6.4×10^{-5}．
(c) 非阿片类物质：PCP——高浓度使收缩幅度增高，引起自发收缩，累积浓度：2.5×10^{-7}，1×10^{-6}，4×10^{-6}，1.6×10^{-5}．　Theb——高浓度使收缩幅度增高，引起自发收缩，累积浓度：5×10^{-7}，2×10^{-6}，8×10^{-6}，3.2×10^{-5}．
(d) 阿片拮抗剂：Nx 使 RVD 收缩幅度增高且引起自发收缩，累积浓度：2.5×10^{-9}，1×10^{-8}，4×10^{-8}，1.6×10^{-7}，6.4×10^{-7}，2.6×10^{-6}，1×10^{-5}，4×10^{-5}，1.6×10^{-4}，1.5×10^{-4})

并咪唑类的 Eton，芬太尼类的 Fen，Caf 及 P7503，脑啡肽类的 Met-及 Leu-Enk，DADL，DASB 等. β-End 及 DADSB 仅观察了抑制作用未进行高浓度试验. 第二类(图 2)低浓度对 RVD 收缩基本上没有影响或仅有弱的抑制作用. 高浓度亦有兴奋作用且可引起自发收缩. 属于这一类的有 MC，苯并吗啡烷衍生物 Cyc 及 SKF 等. 它们在低浓度对 RVD 收缩无明显影响. Mor 在低浓度有弱抑制作用(一般不超过 20%)它们在高浓度时都有兴奋作用. 拮抗剂 Nx 亦只有兴奋作用. 图 3 是一些化合物作用的实际记录. 有趣的是抗胆碱能化合物 QNB 亦有双相作用，其抑制作用可被 N_x 所拮抗(图 4).

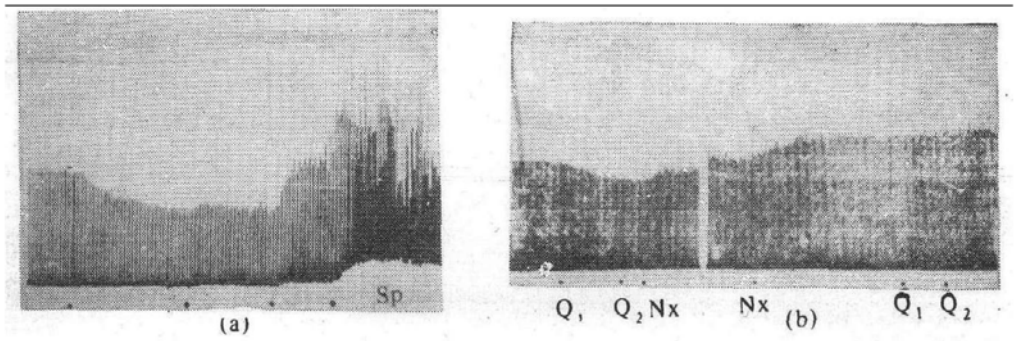


图 4 QNB 对 RVD 电刺激收缩的影响以及纳洛酮的对抗作用
((a)QNB 对 RVD 收缩的影响是双相的，在低浓度时有抑制作用，高浓度时有兴奋作用，且可引起自发收缩 (Sp). ●为累积给药浓度，自左至右：2×10^{-6}，8×10^{-6}，3.2×10^{-5}，1.3×10^{-4}. (b) Nx 对于低浓度 QNB(Q) 对 RVD 收缩影响的对抗作用. Q_1——2×10^{-6}，Q_2——4×10^{-6} (累积浓度)，Nx——$1\times10^{-8}M$)

阿片类化合物对 RVD 的影响较难被洗掉，例如 $3\times10^{-5}M$ Mor 对 RVD 有抑制作用，反复洗 5 次(每次间隔 3min) 再给以同样剂量的 Mor，RVD 收缩不再受抑制，有时收缩幅度

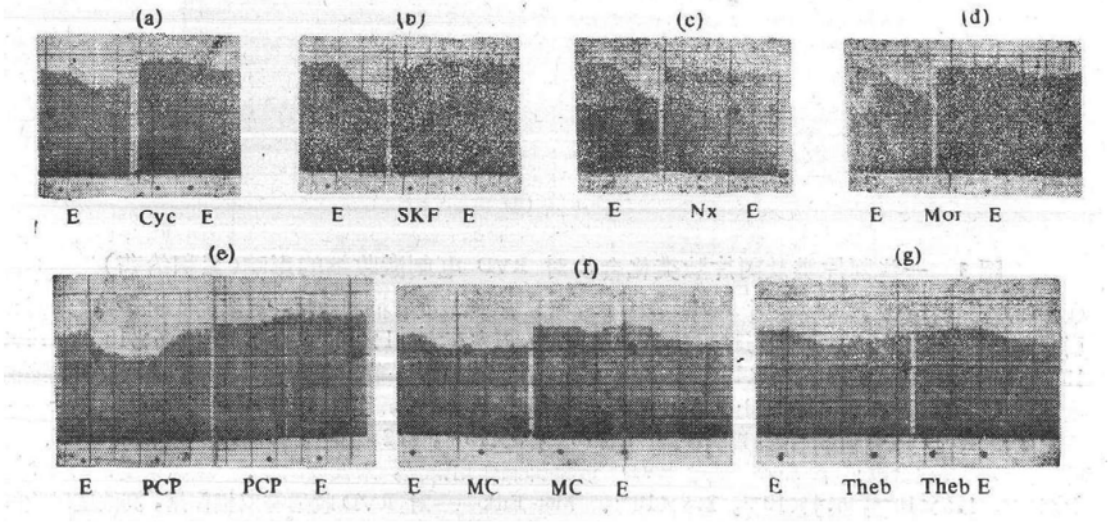


图 5 图 2 中所示的一些化合物对于 β-End 对 RVD 电刺激收缩抑制作用的对抗 MC 及 Theb 没有对抗作用
(●为给药时间. E 为 β-Endorphin.
(a) Cyc——$2.5\times10^{-7}M$，E——$2.5\times10^{-7}M$. (b) SKF——$2.5\times10^{-7}M$，E—— $2.5\times10^{-7}M$.
(c) Nx——$2.5\times10^{-7}M$，E——$2.5\times10^{-7}M$. (d) Mor——$5\times10^{-7}M$，E——$2.5\times10^{-7}M$.
(e) PCP——$6.25\times10^{-7}M$，E——$5\times10^{-8}M$. (f) MC——$6.25\times10^{-6}M$，E——$1\times10^{-7}M$.
(g) Theb——$6.25\times10^{-6}M$，E——$1\times10^{-7}M$)

还会增高. Etor，Caf 等也是如此. 但肽类化合物如 β-End 的作用较易洗掉. 高浓度 Met-及 Leu-Enk 所引起的 RVD 收缩幅度的增加自行减低，也许是由于酶促破坏所致.

2. 不同类型化合物间的对抗关系　在上述第二类化合物中，苯并吗啡烷衍生物 Cyc 及 SKF，低浓度对 RVD 收缩无影响，但可对抗第一类化合物（如 β-End 及 Caf）低浓度时的抑制作用（图 5），因之是完全拮抗剂. Mor 亦有对抗作用，但其本身有弱抑制作用，故为部分对抗剂. 这些化合物的拮抗作用比 Nx 低. 值得注意的是 PCP 也可对抗 β-End 及 Caf 的作用，但一般不认为它是阿片类物质. 可是对 μ 受点有高度选择性的 MC，则无对抗作用. Theb 也没有这种作用. Nx 不能对抗高浓度阿片及阿片肽类对 RVD 的兴奋作用.

3. 高浓度阿片类及阿片肽类化合物对 RVD 兴奋作用是否与一些神经递质有关的问题　如图 6 所示，QNB，Phent，Prop，Benz，Cim，LSD-25 等受点阻断剂均不能对抗高浓度阿片类及阿片肽类对 RVD 的兴奋作用，表明它与M胆碱受点，α，β 肾上腺素受点，H_1，H_2 组织胺受点，5-HT 受点以及这些传导递质无关.

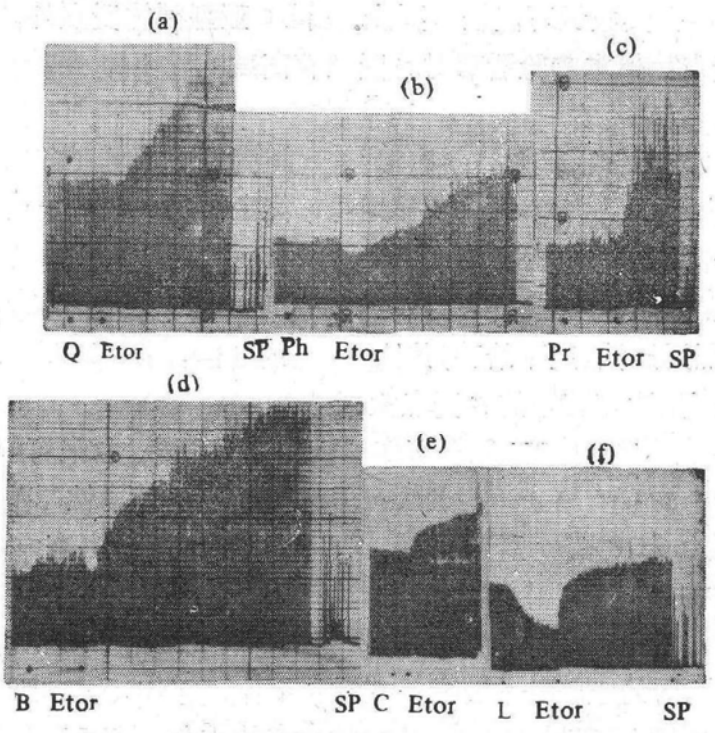


图 6　高浓度 Etor 所引起的 RVD 电刺激收缩幅度的增高不能被 QNB，Phent，Prop，Benz，Cim 及 LSD-25 所对抗

（●为给药时间，SP 为自发收缩.

(a) QNB(Q)——$1.25\times10^{-6}M$，Etor——$2\times10^{-6}M$.
(b) Phent (Ph)——$1\times10^{-5}M$，Etor——$2\times10^{-6}M$.
(c) Prop (Pr)——$1\times10^{-5}M$，Etor——$4\times10^{-5}M$.
(d) Benz (B)——$7.5\times10^{-6}M$，Etor——$2\times10^{-6}M$.
(e) Cim (C)——$1\times10^{-5}M$，Etor——$8\times10^{-5}M$.
(f) LSD-25(L)——$1\times10^{-8}M$，Etor——$4\times10^{-5}M$）

三、讨　论

按上述实验结果可将所试阿片类及阿片肽类化合物分为两种类型，第一类对 RVD 的作

用是双相的,低浓度时抑制收缩,当浓度达到约 $10^{-5}M$ 时,即由抑制转为兴奋. 第二类的作用是单相的,仅高浓度有兴奋作用,低浓度时无影响或稍有抑制. 例如 Mor 在较低浓度有弱的抑制作用. 看来两种类型的划分不是绝对的. 第二类化合物对第一类的抑制有拮抗作用.

Jacquet[10] 亦曾报道 Mor 对 RVD 有双相作用,但却认为 Etor 对 RVD 仅有抑制作用. 我们采用较多类型药物和较广的剂量范围看到有许多阿片类 (包括 Etor) 及阿片肽类化合物对 RVD 的作用是双相的. 大剂量时的兴奋作用不论对第一或第二类化合物来说都是一种普遍现象.

低浓度时的抑制作用看来主要是通过 ε 或 δ 亚型阿片受点起作用的. β-End 对 RVD 有很强的抑制作用, Schulz[11]认为这主要是对 ε 型受点的作用.但必须具有 β-End 的 1—21 个氨基酸才能对 ε 型受点有较强的作用. 本文试验看到一些较短的肽如 Met-及 Leu-Enk, DADL 等也都可对 RVD 有抑制作用,但达到最高抑制作用所需浓度约比 β-End 高 1,000 倍. 它们都是 δ 型受点配基,尤其是 DADL, DASB, DADSB 等对 δ 型受点有高度选择性,看来 RVD 中是存在 δ 型受点的. 但其数量可能较 ε 型少. 除 ε 亚型阿片受点外, Schulz 等[11]认为在 RVD 中还有 μ 亚型受点. 但本实验看到对 μ 受点有高度特异性的 MC[12] ($\mu/\delta > 1,000$) 却对 RVD 没有抑制作用,似乎提示 RVD 内可能没有或很少高亲和力 μ 受点. Etor, Eton, 芬太尼类 (Fen, Caf, P 7503) 普鲁丁类 (P715) 3, 5 桥丙基哌啶类 (P7521) 等都不是特异的 μ 受点激动剂,这些化合物对 RVD 的抑制作用也可能是通过 δ 或 ε 受点引起的. Mor 稍有抑制作用,可能也是一样. 这些化合物与 δ 或 ε 受点的亲和力同对 μ 受点的可能有差别,因此它们对 RVD 的抑制和镇痛作用强弱相比并不一致. 例如芬太尼类的 P7503 镇痛作用 ED_{50} 为 9.6mg/kg (小鼠光照甩尾法,皮下给药)约比 Mor 弱 5 倍,而对 RVD 的抑制却比 Mor 强 (图 1, 2),说明 Mor 还是比较特异的 μ 受点激剂.

高浓度阿片类及阿片肽类对 RVD 兴奋作用机制还不清楚. 看来可能与 κ 或 σ 型受点有关,上述第二类化合物中的 Cyc 及 SKF 分别是 κ 和 σ 型受点的特异性配基.Mor 除对 μ 受点外亦可作用于这两种受点. PCP 是 σ 受点激剂. 它们对 RVD 都有兴奋作用,提示 RVD 内有 κ 和 σ 受点,作用是兴奋. Theb 并非阿片类镇痛剂,但结构与 Mor 相似, MC 对 κ 或 σ 受点是否有作用未见报道,它们能否作用于 κ 或 σ 受点待研究. 第一类化合物的兴奋作用通过 κ 或 σ 受点也是可能的,因为它们并非特异性 ε 或 δ 配体. QNB 为抗胆碱能物质,但我们曾看到它在高浓度 ($10^{-5}M$) 可抑制 ^{3}H Etor 与阿片受点的结合,也有可能是通过 κ 或 σ 型受点起作用的. 有趣的是它在低浓度可抑制 RVD 收缩且可被 Nx 对抗,它对 ε 或 δ 受点亦或有一定作用. 但对 RVD 作用也要有一定结构要求. 睡眠肽 (α-DSIP β-DSIP 5—20μM) 对 RVD 并无作用. 用 RVD 匀浆与[^{3}H] Etor 做结合试验,看到有高低亲和力两种结合点, K_D 值分别为 1.8 及 27nM.看来低浓度时的抑制作用或与高亲和力结合点有关. 可能与 ε 或 δ 受点相当;而高浓度时的兴奋作用则可能是低亲和力结合点的作用,相当于 κ 或 σ 型受点. 最近 Pfeiffer 等[14]及 Su 等[15]证实, 在豚鼠及大鼠脑组织中, 低亲和力结合点相当于 κ 及 σ 受点, SKF, Cyc, PCP, Nx 等都是它的配体,这与我们对 RVD 中受点亚型的推论相符.

由于在高浓度时可以引起 RVD 兴奋的化合物类型较广泛, 无镇痛作用的某些物质如 Theb 也有这种作用, 我们进一步观察了这种作用是否与M胆碱受点, α, β 肾上腺素受点, H_1, H_2 组织胺受点, 5-HT 受点这些经典的神经介质及受点有关. 实验结果表明上述几种

受点的抗剂都不能影响高浓度 Etor 产生的兴奋作用，亦即此兴奋作用与这几种介质及受点无关．我们用小鼠输精管进行试验，高浓度阿片类化合物对它并无兴奋作用，看来这种作用也不是由于对肌肉的直接影响．其作用机制有待进一步的研究．

有趣的是上述第二类化合物可以拮抗第一类的抑制作用．我们用 β-End 进行实验，观察到所试第二类的 7 种化合物中除 MC 和 Theb 外都有拮抗作用(图 5)．它们对 Etor 及 Caf 的抑制也都能对抗．值得注意的是它们产生作用的浓度比产生兴奋的浓度低 10 倍，而在 MC 和 Theb 比产生兴奋的浓度低一个剂量级时则无拮抗作用．因此不能认为观察到的拮抗作用是兴奋效应抵消了抑制效应的结果．Gillan 等[16]及 Liao 等[9]曾观察到苯并吗啡烷类及 Mor 在 RVD 对抗 β-End 的作用与本实验结果一致．这些可以对抗第一类化合物抑制作用的大都是 κ 或 σ 配体，为什么它们会对 ε 或 δ 受点激剂表现出对抗作用还不清楚．

Jacqet[17] 认为 Mor 成瘾后给以 Nx 所引起的戒断症状或是因为 Nx 仅能对抗 Mor 的抑制作用而不能对抗其兴奋作用．在本试验中看到阿片类及阿片肽类化合物大剂量时的兴奋作用是否类似戒断时的中枢兴奋是值得考虑的问题．Theb 大剂量注射后引起的痉挛可能是中枢性的兴奋．由此看来，这些化合物对 RVD 的兴奋或许在一定程度上反映了对中枢的兴奋作用．

通过本文的研究，肯定一些阿片类和阿片肽类对 RVD 电刺激收缩的双相影响，另一些只在高浓度时有兴奋作用并对抗抑制相．从多型阿片受点分析结果，显示在 RVD 内各型受点及高低亲和力结合点的不同作用，各型之间的相互关系尚未展现出来．脑内也存在多型和高低亲和力阿片受点，其功能作用和相互关系是人们很想探讨的问题．对 RVD 多型阿片受点的进一步探讨将会对脑阿片受点的研究有更多的提示．

参　考　文　献

[1] 李灵源、张志荣、王玲、金荫昌，科学通报，**28**(1983)，期 320.
[2] Martin, W. R., Eades, C. G., thompson, Huppler, R. E. and Gilbert, P. E., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **197**(1976), 517.
[3] Lord, J. A. H., Waterfield, A. A., Hughes, J. and Kosterlitz, H. W., *Nature*, **276**(1977), 495.
[4] Schulz, R., Faase, E., Wüster, M. and Hera, A., *Life Sci.*, **24**(1979), 843.
[5] Oka, T., Negishi, K., Suda, M., Matsumiya, T., Inaza, T. and Euki, M., *Eur. J. Pharmacol.*, **73**(1981), 236.
[6] Hughes, J., Kosterlitz, K. W. and Leslie, F. M., *Brit. J. Pharmac.*, **53**(1975), 371.
[7] Miranda, H., Huidobro, F., and Huidobro-Toro, J. P., *Life Sci.*, **24**(1979), 1511.
[8] Huidobro-Toro, J. P. and Leong Way, E., *ibid.*, **28**(1981), 1331.
[9] Liao, C. S., Day, A. R. and Freer, R. J., *ibid.*, **29**(1981), 2617.
[10] Jacquet, Y. F., *Science*, **210**(1980), 95.
[11] Schulz, R., Wüster, M. and Herz, A., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **216**(1981), 604.
[12] Chang, K-J., Killian, A., Hazum, E., Cutrecases, P. and Chang, J-K., *Science*, **212**(1981), 75.
[13] Jin, Y. C., Li, L. Y., Liu, Y. X., Lu, Y. L. and Yang, H. F., in Abstract of 9th International Congress of Pharmacology, 1984.
[14] Pfeiffer, A. and Herz, A., *Mol. Pharmacol.*, **21**(1982), 266.
[15] Su, T-P., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **223**(1982), 284.
[16] Gillan, M. G. C., Kosterlitz, H. W. and Magnan, J., *Brit. J. Pharmac.*, **72**(1981), 13.
[17] Jacquet, Y. F., Klee, W. A., Rice, K. C., Iijima, I. and Minamikaw, J., *Science*, **198**(1977), 842.