

Cyclazocine對大白鼠行動刺激活性及 腦內Monoamines影響之研究

謝明村*¹ 澁谷健*²

(民國69年5月20日受理)

一、緒言

Morphine之拮抗藥nalorphine對於人類顯示有鎮痛效果^{1,2)}，但無morphine-like之成癮性³⁾，這種麻醉藥拮抗性鎮痛劑(narcotic antagonist analgesics)已被廣泛地研究至今。cyclazocine和pentazocine於1960年即被合成成功，其構造式均帶有benzomorphan基⁴⁾，而cyclazocine對於morphine具有很強之拮抗作用，且具有比pentazocine強，略與morphine相等之鎮痛作用^{4,5,6)}。但是這些麻醉藥拮抗性鎮痛劑對於人類常會產生精神異常誘發作用(Psychotomimetic effects)⁷⁾，並對於動物會產生一種奇異行動(bizarre behavior)⁸⁾。迄至目前擬由動物實驗所產生之奇異行動，來推測對人類所產生之精神異常誘發作用，探討此二者相關性之方法，雖然尚未確定，但是Schneider氏⁸⁾由大白鼠所產生之奇異行動與對人所產生之幻覺作用(hallucinogenic effects)之相關性，曾加以研究，得到很有意義之結果。

今著者以cyclazocine所引起奇異行動之各種症狀，以肉眼觀察，同時測定其自發運動量(spontaneous locomotor activity)之變化為指標，探討：(1)奇異行動與自發運動量，及此二種行動活性之關連性；(2)naloxone對於這二種行動活性之效果；及(3)對於腦內monoamine濃度之影響，從事以下之實驗。

二、實驗材料

本研究所使用之藥物為 cyclazocine lactate, pentazocine (日本三共製藥株式會社出品)，nalorphine HCl, naloxone HCl (Endo)。cyclazocine及nalorphine係日本鳥居製

*1 本院中國藥學研究所。

*2 日本東京醫科大學藥理學教授，並為本論文之指導教授。

*3 本論文係在澁谷健教授指導之下，於日本東京醫科大學藥理學教室完成。並曾於1979年3月29日在日本第52回藥理學總會發表。

藥株式會社所提供者。

本研究所使用之動物為 Sprague-Dawley 系雄性大白鼠(日本 Charles River)，以每個金屬網籠飼養 5 隻大白鼠，動物室溫度為 $22 \pm 1^\circ \text{C}$ ，濕度為 $55 \pm 5\%$ ，在實驗以前，購入飼養最少七天，以固型飼料(Oriental Yeast Co., Tokyo)及水自由攝取。其體重及使用隻數於各實驗項目中記述之。

三、實驗方法

1. 奇異行動之肉眼觀察：

用體重 190 ~ 220 g 之大白鼠，一組 6 隻。Cyclazocine 1, 3, 10, 30 mg/kg; pentazocine 10, 30 mg/kg 及 nalorphine 10, 100 mg/kg，各別於大白鼠背部皮下注射，上午 11 : 00 注射後連續以肉眼觀察其行動 5 小時，同時作攝影記錄。其觀察奇異行動之指標，依 Schneider 氏⁹⁾之方法為基準，加以觀察三種症狀：(1) lateral head movements：即頭部作水平左右迴動；(2) Pivoting on the hind paws：即以後肢為基點作左右半圓狀形之迴轉，及(3) walking backwards:即向後倒行之步行。又其奇異行動之典型的行動 pattern，係使用日本東京醫科大學藥理學教室所創設之「行動記錄·解析裝置」(Animal Behaviograph and Data Analyzing System: A.B.) 測定其行動軌跡並記錄之。

2 自發運動量之影響：

自發運動量之測定是使用 Varimex 裝置，及 A.B. 裝置。Varimex 法係使用體重 190 ~ 220 g 之大白鼠 1 組 6 隻；A.B. 法係使用體重 250 ~ 300 g 之大白鼠 1 組 10 ~ 15 隻。

Cyclazocine 1, 3, 10, 30 mg/kg, pentazocine 3, 10, 30 mg/kg 及 nalorphine 1, 10, 100 mg/kg，均分別於上午 11 : 00 在大白鼠背部皮下注射。Varimex 法是從注射後 5 分鐘開始連續 5 小時記錄觀察；A.B. 法是從注射後就開始連續 150 分鐘測定其行動活性。對照群係以生理食鹽水作皮下注射。又 Varimex 法另以 naloxone 10 mg/kg 同時皮下注射，而檢討對其之影響。

3 腦內 monoamine 濃度之影響

本項實驗使用體重 250 ~ 260 g 之大白鼠 1 組 6 隻。cyclazocine 3, 10, 30 mg/kg, pentazocine 10, 30 mg/kg 各別在上午 10 : 45 ~ 11 : 15 皮下注射，注射 65 分鐘後切下頭部，取出全腦，將此腦組織在冰粒中保持冷凍，直接使用 homogenizer 研勻之。dopamine (DA) 及 norepinephrine (NE) 之濃度係依 Anton 氏及 Sayre 氏¹⁰⁾方法；serotonin 之濃度係依 Bogdanski 氏¹¹⁾方法，以螢光光度計測定之。對照組係使用生理食鹽水作皮下注射。

四、實驗結果

1. 奇異行動之肉眼觀察

1) Cyclazocine 之情形：

Cyclazocine 1 mg/kg (S.C.) 組皆無發現任何一種奇異行動之症狀。其 3 mg/kg (S.C.) 組，

，從注射 10 分鐘前後即出現 head movements 之症狀，然後接著出現 pivoting 及 walking backwards，這些症狀於注射後 15～30 分鐘內最明顯，在 60～90 分鐘內始消失。其 10 mg/kg (S.C.) 組，從注射 5 分鐘前後即有出現 head movements 之症狀，然後再出現 pivoting，其 walking backwards 則注射 20 分鐘前後始出現，以上這些症狀於注射 120～180 分鐘內始漸消失。如 Fig. 1 所示係 10 mg/kg (S.C.) 注射後 34 分鐘所攝者，呈現 head movements 及隨伴著典型的 pivoting on the hind paws 之記錄例 (Fig. 1.)。又使用 A.B. 法所記錄之 10 mg/kg (S.C.) 代表性行動 pattern 的軌跡如 Fig. 2 所示。其 30 mg/kg (S.C.) 組，從注射 3 分鐘前後即出現橫轉之現象，注射 10～40 分鐘即出現側臥姿勢保持很久，這種狀態具有很明顯的 body shaking 症狀，注射 60 分鐘前後即開始出現自發運動活性之增大傾向，而且從注射後持續 90～240 分鐘，奇異行動之三種症狀均出現。

2) Pentazocine 之情形：

Pentazocine 10 mg/kg (S.C.) 組皆無出現任何一種奇異行動之症狀。其 30 mg/kg (S.C.) 組，則於注射 60～120 分鐘之間出現有 walking backwards 之症狀，但 pivoting 及 head movements 之症狀從未出現。

3) Nalorphine 之情形：

Nalorphine 10 mg/kg (S.C.) 組皆無出現任何一種奇異行動之症狀。其 100 mg/kg (S.C.) 組，則注射 90～180 分鐘之間，偶而出現 walking backwards 之症狀，但不很明顯。未見其他 2 種之症狀出現。

2 自發運動量之影響

1) 藥物單獨投與之影響：

由使用 Varimex 法及 A.B. 法，其自發運動量經時變化之結果各如 Fig. 3. 及 Fig. 4. 所示。Varimex 法是以每 30 分間之自發運動量數；A.B. 法是每 15 分間之解析數所統計之結果。

a) Cyclazocine 之情形：

Varimex 法：其 1 mg/kg (S.C.) 組之自發運動量有增加之傾向，但與對照組比較之，在統計上無顯著之意義。其 3 mg/kg (S.C.) 組之自發運動量數，於 30 分鐘有增加之傾向，於 60～150 分鐘即呈現顯著之運動量增加。其 10 mg/kg (S.C.) 組注射後於 60～180 分鐘呈現顯著之運動量增加，其 60 分鐘之運動量數約為對照群之 80 倍。其 30 mg/kg (S.C.) 組注射後 30 分鐘之運動量先有減少之現象，然後即有增加之傾向，注射後 90～240 分鐘呈現顯著之運動量增加。

A.B. 法：其 3 mg/kg (S.C.) 組注射後 30～75 分鐘；10 mg/kg (S.C.) 組注射後 60～135 分鐘，運動量均呈現顯著增加。其 30 mg/kg (S.C.) 組注射後 30～45 分鐘先有減少之現象，然後即呈現增加之傾向，其注射後 105 分鐘呈現最顯著之增加。

b) Pentazocine 之情形：

Varimex 法：其 3 mg/kg (S.C.) 組之自發運動量無變化。其 10 mg/kg (S.C.) 組注射後 60～90 分鐘；30 mg/kg (S.C.) 組注射後 90～150 分鐘，運動量均呈現顯著之增加。

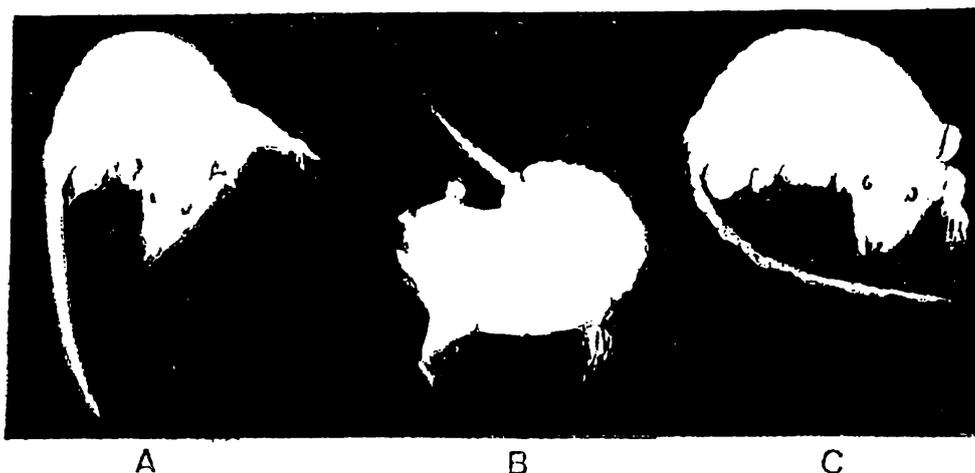


Fig. 1. Photograph of the bizarre behavior syndrome induced by cyclazocine in the rat. The patterns of lateral head movements and pivoting on the hind paws observed 34 minutes after s.c. administration cyclazocine (10 mg/kg) in a rat are represented continuously by the three pictures, A, B and C.

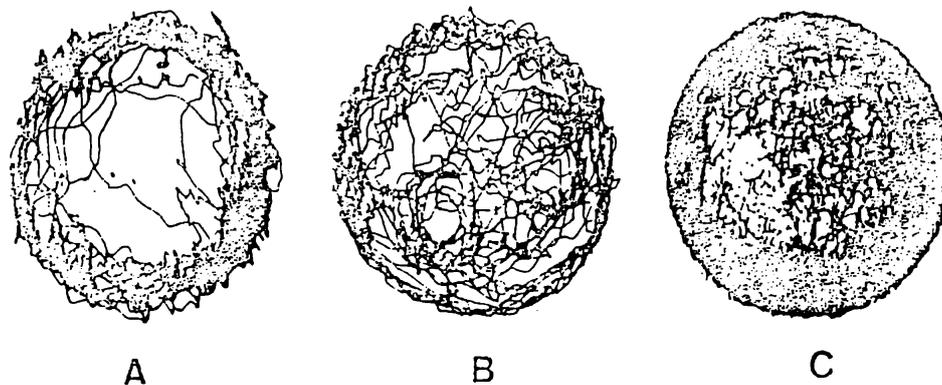


Fig. 2. Locus of the behavioral patterns induced by cyclazocine in the rat. (method of Animal Behaviograph & Data Analyzing System).
 A : behavioral patterns recorded 0-30 min after s.c. administration of saline in a rat
 B : behavioral patterns recorded 30-35 min after s.c. administration of cyclazocine (10 mg/kg) in a rat
 C : behavioral patterns recorded 30-60 min after s.c. administration of cyclazocine (10 mg/kg) in a rat
 The locus of pivoting on the hind paws induced by cyclazocine is recorded in the panel B, and the stimulant effects of cyclazocine in the rat is represented on the panel C.

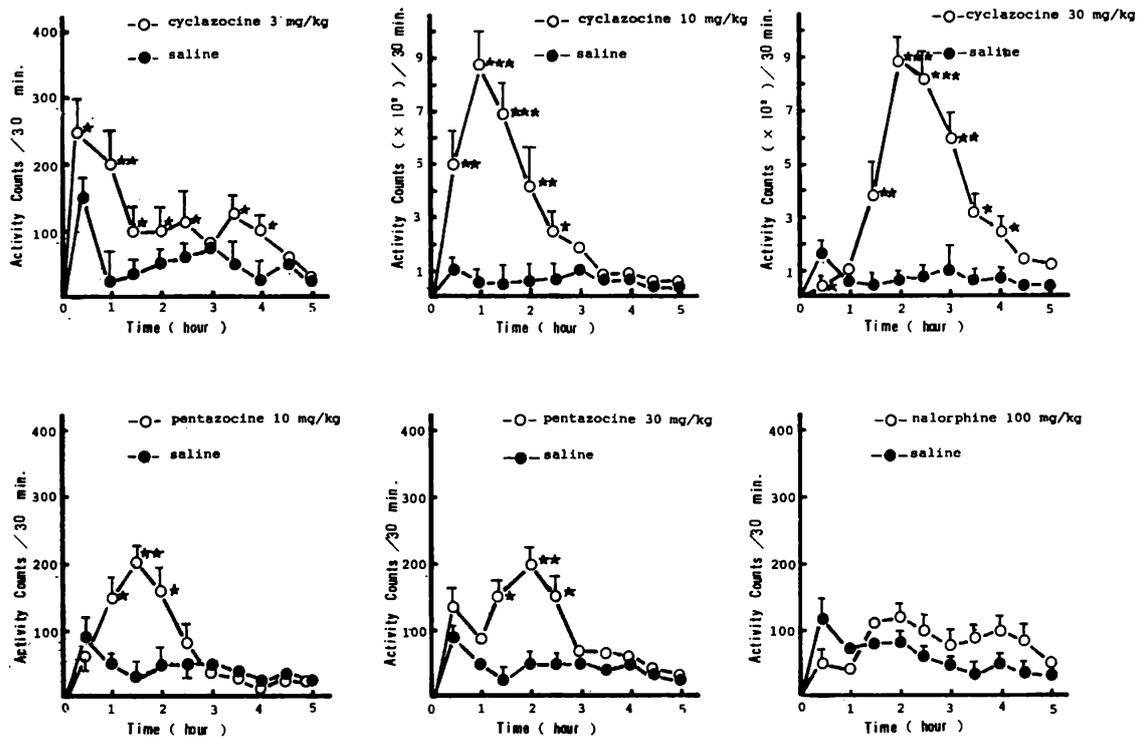


Fig. 3. Time course of the effects of cyclazocine, pentazocine, and nalorphine alone on motor activity in the rat (Varimex method). The doses of drugs (○) and saline (●) are represented on each panel. The values shown are the means and S.E. (vertical bars). Each point represents the mean of 6 independent observations. *, ** and ***, points are significantly different from each saline control at $P < .05$, $P < .01$ and $P < .001$ by student's t test, respectively.

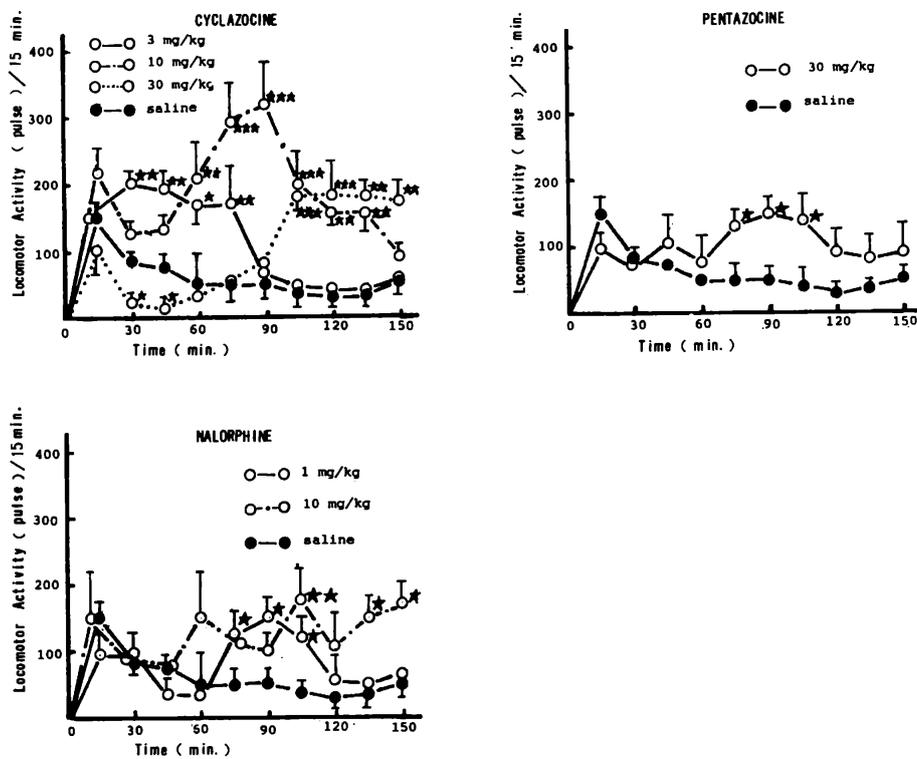


Fig. 4. Time course of the effects of cyclazocine, pentazocine, and nalorphine alone on motor activity in the rat (method of Animal Behaviorgraph & Data Analyzing System). The doses of drugs (○) and saline (●) are represented on each panel. The values shown are the means and S.E. (vertical bars). Each point represents the mean of 10 to 15 independent observations. *, ** and ***, points are significantly different from each saline control at $P < .05$, $P < .01$ and $P < .001$ by student's t test, respectively.

A.B. 法：其 30 mg/kg (S.C.) 組注射後 75 ~ 105 分鐘，運動量呈現顯著增加。

c) Nalorphine 之情形：

Varimex 法：其 10 mg/kg (S.C.) 組及 100 mg/kg (S.C.) 組之自發運動量均無變化。

A.B. 法：其 1 mg/kg (S.C.) 組注射後 75 ~ 105 分鐘；10 mg/kg (S.C.) 組注射後 105 分鐘及 135 ~ 150 分鐘，運動量均呈現增加。

2) 與 naloxone 同時投與之影響：

由使用 Varimex 法，藥物與 naloxone 同時皮下注射後之影響，其經時變化之結果如 Fig. 5 所示。

a) Naloxone + Cyclazocine 之情形：

Cyclazocine 3 mg/kg (S.C.) 單獨組所呈現之自發運動量增加現象，由於與 naloxone 10 mg/kg 之同時皮下注射者，於 60 分鐘則有抑制傾向，於 120 ~ 150 分鐘出現更明顯之抑制作用。其 10 mg/kg (S.C.) 單獨組所呈現之自發運動量增加現象，是於併用後 30 分鐘有輕度增加傾向，但 90 ~ 120 分鐘則出現明顯之抑制作用。其 30 mg/kg (S.C.) 單獨組注射後所呈現之自發運動量減少現象，併用後於 30 分鐘呈輕度減弱傾向，但 120 ~ 180 分鐘之運動量增加現象却呈現顯著之抑制作用。

b) Naloxone + Pentazocine 之情形：

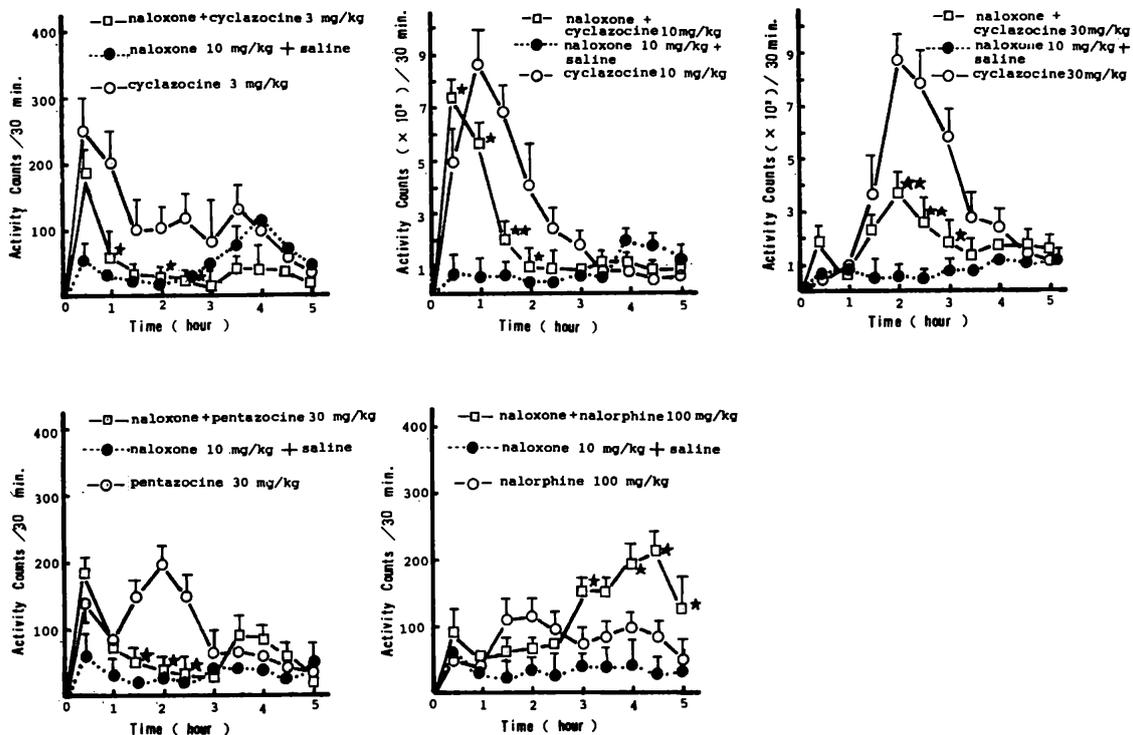


Fig. 5. Time course of the effects of cyclazocine, pentazocine, and nalorphine alone (○) and the combination of each drug and 10 mg/kg of naloxone (□) on motor activity in the rat (Varimex method). The effects on motor activity of naloxone + saline (●) are represented on each panel. The values shown are the means and S.E. (vertical bars). Each point represents the mean of 6 independent observations. * and **, points are significantly different from each drug alone at $P < .05$ and $P < .01$ by student's t test, respectively.

Pentazocine 30 mg/kg (S.C.) 單獨組所呈現運動量增加現象，於併用後 90 ~ 150 分鐘明顯之抑制作用。但是注射後 30 分鐘則出現微增加之傾向。

c) Naloxone + Nalorphine 之情形：

Nalorphine 100 mg/kg (S.C.) 單獨組之自發運動量無變化，但與 naloxone 同時併用注射後，於 180 分鐘以後出現輕度之增加傾向。

d) Naloxone + Saline 之情形：

Naloxone + Saline 皮下注射後與對照組 Saline 比較，其注射後 30 ~ 60 分鐘呈現輕度運動量減少傾向。

e) 對於奇異行動之影響：

由 Cyclazocine 所出現奇異行動之三種症狀，當與 naloxone 同時併用時，其症狀並無任何消失。而且 pentazocine 及 nalorphine 所出現 walking backwards 之症狀也不受影響

3. 對於腦內 monoamine 濃度之影響

Cyclazocine 及 pentazocine 單獨皮下注射 65 分鐘後，其對於動物腦內 dopamine (DA), norepinephrine (NE), 及 serotonin (5-HT) 濃度之影響，如 Fig. 6. 所示。

1) 腦內 DA 濃度：

Cyclazocine 3, 10 及 30 mg/kg (S.C.) 組，其 DA 濃度呈現顯明的用量依存性減少。

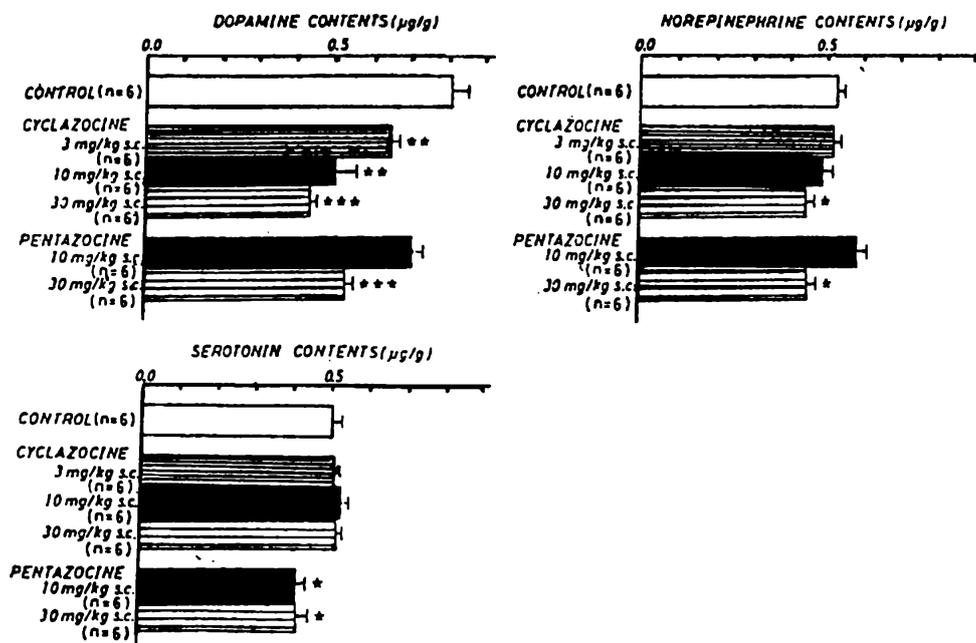


Fig. 6. Effects of cyclazocine and pentazocine on whole brain monoamine levels of rats. Rats were decapitated 65 minutes after s.c. administration of each drug alone or saline (control). The values shown are the means and S.E. (horizontal bars). Each bar represents the mean of one observation in each of 6 rats. *, ** and ***, points are significantly different from saline control at $P < .05$, $P < .01$ and $P < .001$ by student's *t* test, respectively.

Pentazocine 10 mg/kg(S.C.) 組，其 DA 濃度則呈現減少之傾向，30 mg/kg(S.C.) 群呈現更顯著之減少。

2) 腦內 NE 濃度：

Cyclazocine 3, 10 mg/kg(S.C.)組，其 NE 濃度無變化，30 mg/kg(S.C.)組呈現顯著減少。Pentazocine 10 mg/kg(S.C.)組，其 NE 濃度呈現輕度之增加傾向，但無有意差，然 30 mg/kg(S.C.) 組却呈現顯著之減少。

3) 腦內 5-HT 濃度：

Cyclazocine 3, 10 及 30 mg/kg(S.C.)組，其 5-HT 濃度均無變化。但 pentazocine 10 及 30 mg/kg(S.C.)組均呈現同程度顯著之減少。

五、討 論

本研究係針對 cyclazocine 之行動活性，尤以探討了解其刺激效果為目的，對於實驗動物大白鼠，用肉眼觀察記錄其奇異行動，及測定自發運動量，以及追求 cyclazocine 對於引起奇異行動及自發運動量，此兩者行動刺激活性之關連性，並以代表性麻醉藥拮抗性鎮痛藥 pentazocine 及 nalorphine 之作用，作為比較檢討。

Cyclazocine 3 mg/kg(S.C.)以上之諸劑量，以肉眼觀察其奇異行動之現象，均呈現 head movement, pivoting on the hind paws 及 walking backwards 等三種症狀。另外 pentazocine 及 nalorphine，其 head movements 及 pivoting 之症狀幾未出現，僅有發現輕度之 walking backwards 而已。本實驗之結果顯示 cyclazocine 比 pentazocine 及 nalorphine 具有更強之奇異行動。據 Schneider 氏⁸⁾及 Collier 氏，Schneider 氏¹²⁾之報告指出 cyclazocine 於 2.5 mg/kg(S.C.)時才發現有奇異行動之症狀；他們並觀察於 5 mg/kg(S.C.)時對於大白鼠奇異行動之症狀；又觀察 pentazocine 於 40 mg/kg(S.C.)時發現有 walking backwards 現象；然 nalorphine 於 320 mg/kg(S.C.)時並未發現有顯著之奇異行動。這些結果與本實驗所得的結果一致。

對於自發運動量之影響，使用 varimex 法及 A.B. 法等測定之結果，cyclazocine 3 及 10 mg/kg(S.C.) 呈現單相性之運動量有增加現象；另外 pentazocine 10 及 30 mg/kg(S.C.)亦呈現運動量增加現象，但比 cyclazocine 弱，且作用持續性亦較短；又 nalorphine 使用此二種方法測定之結果，亦呈現增加之傾向，但不甚顯著。從以上之結果，這三種藥物對於自發運動量增加作用以 cyclazocine 最強、pentazocine 次之、nalorphine 最弱；其作用持續性也以 cyclazocine 最強。Holtzman 氏，Jewett 氏^{13),14)}及 Holtzman 氏¹⁵⁾等亦曾提出研究報告，其結果指出使用大白鼠作一連串之實驗，cyclazocine 2-8 mg/kg(S.C.)，pentazocine 16-64 mg/kg(S.C.)，均出現自發運動量增加作用。這些結果與著者所實驗之結果近似。惟 Holtzman 氏等之實驗僅記述投與初期之效果，尤其對於作用時間持續性之考察全無記述。從此觀點視之，著者從事本實驗之結果具有實質之意義。

總之，這三種藥物中對於奇異行動症狀之出現暨對自發運動量之影響比較之，其行動刺激活性以 cyclazocine 最強、pentazocine 次之、nalorphine 最弱。又 cyclazocine 不僅在奇異行動出現顯著之症狀，而且在運動量亦呈顯著之增加；又其在運動量增加作用持續性也比奇異行動強。雖然 pentazocine 也同樣具有這種現象，於 10 mg/kg (S.C.) 雖運動量會增加，但未見奇異行動之出現。然而 cyclazocine 於 3 mg/kg (S.C.) 之同用量下，均會發現二種行動刺激活性。本實驗之結果顯示 cyclazocine 與 pentazocine 具有共同類似之作用，然其行動活性在本質上有所差異，乃奇異行動之症狀出現及自發運動量之增加作用，亦非完全由相同作用之機構所誘發者。因此，本實驗對於此二種行動刺激活性，也無法否定其具有間接的關連性，例如 cyclazocine 之情形，當發現奇異行動之症狀時，其運動量增加作用也會增強。

將 cyclazocine 及 pentazocine 單獨投與之結果及與麻醉性拮抗藥 naloxone 同時併用作皮下注射之結果比較之，顯示其自發運動量增加之作用部分被抑制，所謂部分被抑制即併用投與初期有增強作用，但隨即呈現顯著之抑制作用。本實驗之結果顯示 naloxone 10 mg/kg (S.C.) 對於 cyclazocine 及 pentazocine 所引起之運動量增加作用，未見呈現完全拮抗之效果。又 Holtzman 氏及 Jewett 氏^{13),14)}之實驗結果與本實驗之結果一致，即於併用投與初期運動量增加呈現顯著之增強效果。著者另觀察以 naloxone 1 mg/kg (S.C.) 併用投與，其增強之效果更顯著。因此 cyclazocine 及 pentazocine 與 naloxone 併用時，其拮抗效果頗受用量比 (dose-ratio) 之影響。另外奇異行動之症狀發現不因由於與 naloxone 之併用而消失。故由本實驗結果證實，誘發此二種行動刺激活性之機構並非完全由同一作用機構所誘發者。

本實驗之結果顯示 cyclazocine 對於腦內 monoamine 濃度之變化，為對 5-HT 之濃度無任何作用；對 catecholamines (CA) 尤其使 DA 濃度，產生用量依存的減少。然而 pentazocine 使 5-HT 及 CA 濃度均產生減少。因此這二種藥物對於腦內 monoamine 濃度之變化情形，具有類似性者為均會使 DA 濃度減少；但對於 5-HT 濃度之變化並無發現一致相似之情形，此結果和 Holtzman 氏及 Jewett 氏^{13),14)}之報告相同。而且就腦內 monoamines 與自發運動量增加作用之關連性視之，pentazocine 對於腦內 monoamines 濃度之變化情形，特別與 CA 濃度之變化有關。然而 cyclazocine 對於腦內 monoamines 濃度與自發運動量增加作用，兩者間之關連性，迄今尚未明瞭。故本實驗之結果顯示，此二種藥物所引起腦內 monoamine 濃度與行動活性之關連性具有差異，並非完全相同。

總之，cyclazocine 於一定量 (3mg/kg S.C.) 以上，即能顯著影響其二種行動刺激效果，包括有奇異行動之症狀出現及自發運動量增加，又對於腦內 monoamines，尤其是對於 dopamine 濃度使之減少。Cyclazocine 對於這些效果，亦具有與一般代表性麻醉藥拮抗性鎮痛藥 pentazocine 及 nalorphine 所呈現之效果相類似，但其作用較強，尤其有奇異行動症狀之出現，並以 cyclazocine 引起行動活性最顯著。又 cyclazocine 30 mg/kg (S.C.) 會產生雙相性之自發運動量變化，這種現象和 morphine 之效果相類似¹⁶⁾，但 morphine 却無奇異行動之症狀出現⁹⁾，故本實驗可以認定 cyclazocine 之行動刺激效果與 morphine 在本質上並不相同。尤以 cyclazocine 之自發運動

量增加作用，當與 naloxone 併用時，僅呈現部分之抑制作用，其出現奇異行動之症狀却無法消失。總之，此二種行動刺激效果各由其相異之作用機構所誘發引起者。

謝 辭

本研究之完成，承日本東京醫科大學藥理學教授澁谷健博士指導，又蒙藤田允信、遠藤任彥兩先生協助，陳博忠先生惠賜高見，及日本鳥居製藥株式會社提供藥品，特敬致由衷之謝忱。

文 獻

- 1) Lasagna, L. & Beecher, H. K.: The analgesic effectiveness of nalorphine and nalorphine-morphine combinations in man. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 112: 356 (1954).
- 2) Keats, A. S. & Terford, J.: Nalorphine, a potent analgesics in man. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 117: 190 (1956).
- 3) Isbel, H.: Attempted addiction to nalorphine. *Fed. Proc.*, 15: 442 (1956).
- 4) Archer, S., Albertson, N. F., Harris, L. S., Pierson, A. K., Bird, J. G., Keats, A. S., Terford, J. and Papadopoulus, C. N.: Narcotic antagonists as analgesics. *Science*, 137: 541 (1962).
- 5) Archer, S., Albertson, N. F., Harris, L. S., Pierson, A. K. and Bird, J. G.: Pentazocine. Strong analgesics and analgesics antagonists in the benzomorphan series. *J. Med. Chem.*, 7: 123 (1964).
- 6) Harris, L. S. & Pierson, A. K.: Some narcotic antagonists in the benzomorphan series. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 143: 141 (1964).
- 7) Keats, A. S. & Telford, J.: Studies of analgesic drug. VIII. A narcotic antagonist analgesic without psychotomimetic effects. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 143: 157 (1964).
- 8) Schneider, C.: Behavioral effects of some morphine antagenists and hallucinogens in the rat. *Nature*, 220: 586 (1968).
- 9) Endo, T. and Shibuya, T.: Experimental research by automatic recording and metrical analysis of animal behavior. *Folia Pharmacol. Japan.* 70, 175 (1974).
- 10) Anton, A. H. & Sayre, D. F.: A study of the factors affecting the aluminum oxide-trihydroxyindole procedure for the analysis of catecholamines. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 138: 360 (1962).
- 11) Bogdanski, D. F., Pletscher, A., Brodie, B. B. and Udenfriend, S.: Identi-

- fication and assay of serotonin in brain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 117: 28 (1956).
- 12) Collier, H. O. J. & Schneider, C.: Profiles of activity in rodents of some narcotic and narcotic antagonist drugs. *Nature*, 224: 610 (1969).
- 13) Holtzman, S. G. & Jewett, R. E.: Some actions of pentazocine on behavior and brain monoamines in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 181: 346 (1972).
- 14) Holtzman, S. G. & Jewett, R. E.: Stimulation of behavior in the rat by cyclazocine: Effects of naloxone. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 187: 380 (1973).
- 15) Holtzman, S. G.: Effects of nalorphine on avoidance behavior and locomotor activity in the rat. *Archs int. Pharmacodyn. Ther.*, 212: 199 (1974).
- 16) Buxbaum, D. M., Yarbrough, G. G. and Carter, M. E.: Biogenic amines and narcotic effects. I. Modification of morphine-induced analgesia and motor activity after alteration of cerebral amine levels. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 185: 317 (1973).

Summary

Psychopharmacological Effects of Cyclazocine

by

Ming-Tsuen Hsieh*¹Takeshi Shibuya*²

Graduate Institute of Chinese Pharmaceutical Sciences

China Medical College*³

Studies were made of the effects of the modulating mechanism of opiate receptor and/or brain monoamine system (MAS) on the characteristic bizarre behavior and hyperactivity induced by cyclazocine (C), pentazocine (P) and nalorphine (NP) in rats.

(1) Motor activity: Enhancement of motor activity was caused by C, P and NP, and the order of the intensity was $C > P > NP$. When combined with naloxone, no obvious antagonism was observed.

(2) Bizarre behavior: With C, appearance of bizarre behavior was observed in a high frequency, and it did not completely disappear with the treatment of naloxone.

(3) Brain monoamines: Dose-dependent decrease in dopamine concentration was observed with C and P, and decrease in serotonin concentration was observed with P.

These results suggest that such actions as (1) and (2) correlate indirectly with MAS through brain opiate receptor system and by partially different mechanisms.

*1 Director, Institute of Chinese Pharmaceutical Sciences, China Medical College.

*2 Professor of Pharmacology, Tokyo Medical College, Japan.

*3 91, Hsueh Shih Road, Taichung, Taiwan, Republic of China.