

## 海南轮环藤内生物碱的肌松作用

唐希灿 冯洁 王月娥 刘明章 (中国科学院上海药物研究所, 上海)

**提要** 4''-0-甲基右旋筒箭毒次碱碘甲烷盐的肌松作用比筒箭毒碱稍弱, 二甲基消旋筒箭毒次碱氯甲烷盐则比筒箭毒碱强1-2.5倍, 稍弱于二甲基左旋筒箭毒次碱氯甲烷盐。它们的作用性质类似于筒箭毒碱, 均属于非去极化型肌松剂。它们对颈交感神经节的抑制、组胺释放和降压作用均比筒箭毒碱明显减弱, 对小鼠和大鼠的治疗指数也比筒箭毒碱大。因此, 二甲基消旋筒箭毒次碱氯甲烷盐是一种颇有前途的新肌松剂。

**关键词** 海南轮环藤; 非去极化型神经肌肉阻滞药; 二甲基消旋筒箭毒次碱氯甲烷盐; 4''-0-甲基右旋筒

箭毒次碱碘甲烷盐; 二甲基左旋筒箭毒次碱氯甲烷盐; 氯化筒箭毒碱

临床麻醉需要辅用肌松剂, 因此, 各地广泛地开展了从植物资源中寻找肌松剂的研究。我所从毛叶轮环藤内曾分离到左旋筒箭毒次碱

---

1979年11月21日收稿 1980年1月14日修回  
本文于1979年9月在全国药理学会学术会议上宣读。

(*l*-curine), 并证明它的二甲基衍生物碘甲或氯甲烷盐均有很强的肌松作用<sup>(1,2)</sup>。与此同时, 我所从产于海南岛的轮环藤属植物内的一种新种——海南轮环藤(*Cyclea hainanensis*)内得到了有左旋筒箭毒次碱之外, 又分离出了消旋筒箭毒次碱(*dl*-curine)和4''-0-甲基右旋筒箭毒次碱(4''-0-methyl-*d*-curine)两种化合物。后两者经化学半合成制备成季铵盐或二甲基衍生物季铵盐后, 均具有明显肌松作用。本文报道它们的肌松药理研究结果, 并与筒箭毒碱及二甲基左旋筒箭毒次碱进行了比较。

### 材 料 和 方 法

**药物** 二甲基消旋筒箭毒次碱氯甲烷盐(简称氯甲消旋筒毒), 淡黄色结晶性粉末, 244-247°C分解。4''-0-甲基右旋筒箭毒次碱碘甲烷盐(简称右旋筒毒), 白色晶性粉末, 熔点250-255°C。二甲基左旋筒箭毒次碱碘甲或氯甲烷盐(简称碘甲或氯甲左旋筒毒), 淡黄色晶性粉末, 各为243°C和214-219°C分解(药物结构参见表1)。均为我所植化室提取精制。氯化筒箭毒碱(简称筒箭毒)针剂, 英国Burroughs Wellcome药厂出品。

**实验标本的制备** 家兔静注乌拉坦1g/kg及戊巴比妥钠5-10 mg/kg麻醉。猫则静注氯醛糖60-70 mg/kg麻醉。用矩形脉冲刺激神经, 参数为0.1-0.5 ms, 5-10 V, 每12秒刺激1次; 强直电刺激的频率为50-100/s, 持续5-8s, 直接电刺激肌肉时, 在胫前肌二端分别插入铂丝电极, 连接于刺激器阳极端, 另用一电极插在胫前肌中部, 并连接刺激器阴极端, 刺激波宽0.01 ms, 电压100V。在部分猫按文献报道分离胫前动脉<sup>(3)</sup>, 进行了乙酰胆碱直接注射。离体蛙腹直肌或豚鼠、兔回肠肌各放置在10 ml任氏或台氏液浴管内。小白鼠坐骨神经传导阻滞观察指标参照以前报道<sup>(4)</sup>。

**肌松作用观察** 家兔2-3 kg, 每组5-6只, 注射器连接于恒速马达, 药物按0.6 ml/min速度从耳静脉注入, 当轻叩兔头不能抬起

或轻搔鼻部无抬头反应(每隔5-10秒测试1次), 即作为垂头作用终点, 计算剂量。小鼠或大鼠, 每组5只, 腹腔给药后5分钟, 分别放置于60度倾斜铁丝网上, 记录5分钟内因无力抓攀掉落动物数, 按Litchfield & Wilcoxon法统计ED<sub>50</sub>。猫与狗每组3只, 交叉静注药物, 观察使动物出现卧倒的剂量。

**颈交感神经节试验** 猫以氯醛糖麻醉后, 分离一侧颈动脉和交感神经节前、节后纤维。矩形脉冲刺激节前或节后纤维, 记录瞬膜收缩于记纹鼓上。电刺激参数为0.1-0.5 ms, 2-5/s, 持续3-5 s。

**血内组胺测定** 狗以戊巴比妥钠30 mg/kg静注麻醉后, 分离股静脉并作一切口, 插入一细塑料管, 给药前后1分钟通过此管各快速取血5 ml, 草酸抗凝。用正丁醇提取血内组胺后, 以荧光法进行测定<sup>(5)</sup>。每只狗同时前后交叉比较筒箭毒的作用。

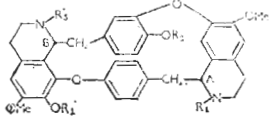
**急性毒性** 小鼠或大鼠, 每组5只, 按Litchfield & Wilcoxon法测定24小时的LD<sub>50</sub>。家兔以人工呼吸维持, 按1 ml/min速度连续推注药物, 同时记录II导联心电图, 观察大剂量耐受。按Jensen法<sup>(6)</sup>观察致畸胎作用。

### 结 果

**一、肌肉松弛作用** 从海南轮环藤内分离到的左旋、右旋和消旋筒箭毒次碱, 经化学半合成制备成季铵盐后, 经家兔垂头试验证实均有较明显肌松作用。它们的二甲基衍生物的平面结构虽相似, 但肌松作用差别较大, 以R构型的最强, 为筒箭毒的2.7倍, S构型的肌松作用比筒箭毒弱。RS构型的作用比R构型的弱但比S构型的强(表1)。

对5种清醒动物的肌松作用比较结果见图1。氯甲左旋筒箭毒的肌松作用最强, 比筒箭毒强0.5-4倍。氯甲消旋筒箭毒对兔、猫和狗的作用比筒箭毒强1-2.5倍, 对小鼠和大鼠的作用比后者弱。5种动物中以狗最敏感。右旋筒箭毒的作用比筒箭毒约弱0.5-4倍。

表 1 海南轮环藤内几种生物碱及其衍生物的肌松作用



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	绝对构型		家兔垂头作用强度
					A	B	
I	H	H	Me	Me	R	R	
II	H	H	(Me) <sub>2</sub>	(Me) <sub>2</sub>	R	R	177
III	Me	Me	(Me) <sub>2</sub>	(Me) <sub>2</sub>	R	R	268
IV	H	Me	Me	Me	S	S	
V	H	Me	(Me) <sub>2</sub>	(Me) <sub>2</sub>	S	S	69
VI	Me	Me	(Me) <sub>2</sub>	(Me) <sub>2</sub>	S	S	84
VII	H	H	Me	Me	R S	R S	
VIII	H	H	(Me) <sub>2</sub>	(Me) <sub>2</sub>	R S	R S	145
IX	Me	Me	(Me) <sub>2</sub>	(Me) <sub>2</sub>	R S	R S	194
X	H	H	(Me) <sub>2</sub>	-Me -H	S	R	100

- I 左旋筒箭毒次碱
- II 左旋筒箭毒次碱碘甲烷盐
- III 二甲基左旋筒箭毒次碱碘甲烷盐
- IV 4''-O-甲基右旋筒箭毒次碱
- V 4''-O-甲基右旋筒箭毒次碱碘甲烷盐
- VI 二甲基右旋筒箭毒次碱碘甲烷盐
- VII 消旋筒箭毒次碱
- VIII 消旋筒箭毒次碱碘甲烷盐
- IX 二甲基消旋筒箭毒次碱碘甲烷盐
- X 氯化筒箭毒碱

**二、肌松作用部位和类型分析** 麻醉兔静注氯甲消旋箭毒 0.15 mg/kg 或右旋箭毒 0.5 mg/kg 剂量，均能使间接电刺激坐骨神经产生的胫前肌最大颤搐 (maximal twitches) 完全阻断，此时直接电刺激胫前肌仍有正常收缩 (图2A)。猫在静注上述药物后，神经肌肉间兴奋传递出现全阻断或部分阻断时，从胫前动脉

内直接注入乙酰胆碱，不再兴奋肌肉产生收缩 (图 2B)。小鼠每组 5 只，各腹腔注射氯甲消旋箭毒 (0.15 mg/ml)，或右旋箭毒 (0.4 mg/ml) 0.05 ml，均产生明显肌松作用。将上述浓度各局部注射于坐骨神经周围，小鼠不出现神经干传导阻滞的症候群。氯甲消旋箭毒或右旋箭毒的神经肌肉传递阻滞作用，能被琥珀胆碱 0.1 mg/kg 或新斯的明 0.1 mg/kg 所拮抗 (图 3)。筒箭毒则有协同作用。在上述二药物的作用趋于逐渐恢复时，强直电刺激坐骨神经产生的胫前肌收缩不能维持，停止强直电刺激后，有短暂收缩增强现象 (图 4)。出壳 7 天的雏鸡，腹腔注射氯甲消旋箭毒 0.15-0.2 mg/只或右旋箭毒 0.75-1 mg/只后，均出现弛缓型麻痹。清醒家兔每组 3 只，各单次或连续 3 次静注氯甲消旋箭毒 0.21 mg/kg 或右旋箭毒 0.5-1.25 mg/kg 均出现明显肌松及呼吸明显抑制，此时静注胆碱酯酶抑制剂催醒宁 0.5 mg/kg 或新斯的明 0.1 mg/kg，均使呼吸抑制立即缓解，2-10 分后恢复正常呼吸和行走步态。将氯甲消旋箭毒  $2.5 \times 10^{-5}$  或右旋箭毒  $5 \times 10^{-5}$  加到腹直肌浴槽内，对腹直肌无直接兴奋收缩作用，它们均能拮抗乙酰胆碱或琥珀胆碱的兴奋腹直肌作用 (图 5)。上述结果表明，氯甲消旋箭毒或右旋箭毒的作用类似于筒箭毒，而不同于去极化型的琥珀胆碱，应属于非去极化型肌松剂。它们的作用部位是在神经肌肉接头突触膜乙酰胆碱受体，与乙酰胆碱产生竞争性拮抗。

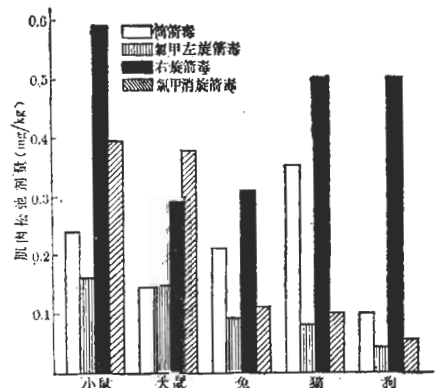


图 1 5 种动物的肌松作用比较

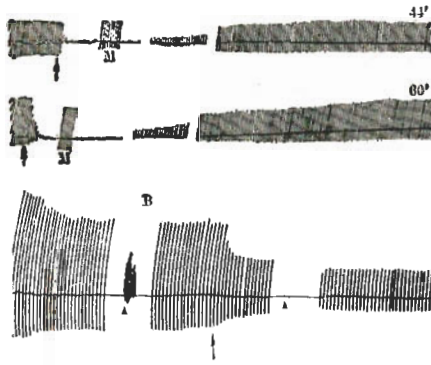


图 2

A: 麻醉兔间接电刺激神经产生的胫前肌最大颤搐。M处为直接电刺激胫前肌, ↑处静注药物。  
 上图: 氯甲消旋箭毒 0.15 mg/kg。  
 下图: 右旋箭毒 0.5 mg/kg。  
 B: 麻醉猫间接电刺激神经产生的胫前肌最大颤搐。  
 ▲处为停止电刺激, 胫前动脉注射乙酰胆碱 10 μg。  
 ↑处静注氯甲消旋箭毒 0.5 mg/kg。

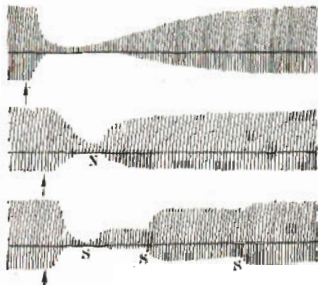


图 3 麻醉兔间接电刺激神经产生的胫前肌最大颤搐

N处新斯的明 0.1 mg/kg, S处琥珀胆碱 0.1 mg/kg, ↑处氯甲消旋箭毒 0.1 mg/kg。均为静脉注射。

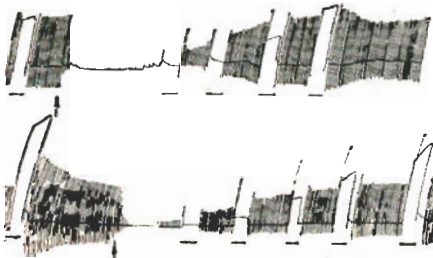


图 4 麻醉兔间接电刺激神经产生的胫前肌最大颤搐

“——”处为强直电刺激。↑处静注药物。  
 上图: 氯甲消旋箭毒 0.1 mg/kg。  
 下图: 右旋箭毒 0.5 mg/kg。

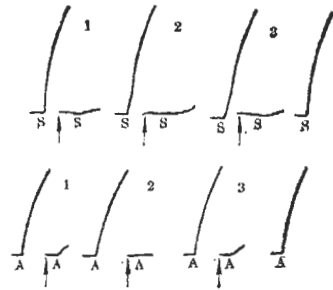


图 5 离体蛙腹直肌挛缩。药物直接加入到浴槽内, A处乙酰胆碱  $2 \times 10^{-6}$ , 作用30秒。S处加入琥珀胆碱  $2.5 \times 10^{-5}$  作用45秒。↑处为加入药物。均为最后浓度

上图 下图  
 1. 氯甲消旋箭毒  $2.5 \times 10^{-5}$   $2 \times 10^{-5}$   
 2. 右旋箭毒  $5 \times 10^{-5}$   $1 \times 10^{-4}$   
 3. 氯甲左旋箭毒  $2.5 \times 10^{-5}$   $2 \times 10^{-5}$

三、对颈交感神经节作用 结果见表 2。

肌松剂量的氯甲消旋箭毒或右旋箭毒对猫颈交感神经节没有明显影响。对猫的降血压作用也比氯甲左旋箭毒或筒箭毒为弱。

表 2 四种肌松剂对麻醉猫血压和颈交感神经节抑制作用比较

肌松剂	猫数	剂量 (mg/kg iv)	血压下降 (mmHg) ( $\bar{x} \pm SE$ )	电刺激节前纤维瞬膜收缩抑制 (% $\bar{x} \pm SE$ )
右旋箭毒	3	0.8	10 ± 6	0 (3)
氯甲消旋箭毒	4	0.1	37 ± 9	0 (5)
碘甲左旋箭毒	3	0.1	83 ± 15	0 (3)
筒箭毒	5	0.35	53 ± 13	23 ± 10(6)

括号内数字为试验次数。

四、对血内组胺浓度的影响 静注 3 倍肌松剂量的氯甲消旋箭毒 0.15 mg/kg 或右旋箭毒 1.5 mg/kg, 经 11 及 10 例次样本测定, 血内组胺浓度分别升高 22 ng/ml 和 20 ng/ml, 与给药前比较差异不显著 ( $P > 0.05$ ), 血压有轻微下降。静注氯甲左旋箭毒或筒箭毒后, 血内组胺均有明显升高 ( $P < 0.05$  及  $P < 0.001$ )。血压明显下降 (表 3)。

表 3 四种肌松剂对麻醉狗血压及血内组胺影响( $\bar{x} \pm SE$ )

肌松剂	狗数	剂 量 (mg/kg iv)	血压下降 (mmHg)	血内组胺浓度(ng/ml)	
				给药前	给 药 后
右旋箭毒	6	1.50	16 ± 9	201 ± 27	221 ± 38(10)
氯甲消旋箭毒	4	0.15	25 ± 18	174 ± 26	196 ± 21(11)
碘甲左旋箭毒	4	0.15	68 ± 21	168 ± 12	274 ± 57*(10)
筒箭毒	6	0.30	96 ± 16	153 ± 14	194 ± 17***(13)

括号内数字为测定样本例数。

与给药前比较 \* P < 0.05 \*\* P < 0.001。

**五、阿托品样作用** 将氯甲消旋箭毒或右旋箭毒加到盛放离体豚鼠或兔回肠的浴管内, 浓度在  $10^{-6}$  时, 对肠肌收缩无明显影响。此浓度对乙酰胆碱  $10^{-7}$  的兴奋肠肌作用仅有很弱的拮抗作用。

**六、急性毒性** 腹腔注射氯甲消旋箭毒或右旋箭毒测得的小鼠  $LD_{50}$  (95%可信限) 为 1.08(0.99—1.18) 和 1.9(1.70—2.13) mg/kg。大鼠各为 0.69(0.59—0.80) 和 1.21(0.90—1.62) mg/kg。其治疗指数各为 2.8 和 3.2(小鼠) 及 1.9 和 4.3(大鼠), 均比筒箭毒(1.7 和 1.5) 大。动物均因呼吸抑制窒息死亡。

家兔每组 3 只, 各连续静注累积达 50 倍垂头剂量的氯甲消旋箭毒和右旋箭毒, 在给药过程以及停药后 1 小时, 均未见 II 导联心电图有明显异常变化。3 只家兔各于 1 天内分次静注氯甲消旋箭毒累积达 0.69—0.74 mg/kg(垂头剂量的 6.4—7 倍)。另 3 只家兔各静注右旋箭毒累积达 2.8—3.6 mg/kg(垂头剂量的 9—11 倍)。停药后 48 小时放血处死。心、肺、脾、肾、肝组织切片检查, 均无明显病理异常。

给怀孕第 7 天(9 只) 和第 11 天(4 只) 大鼠各腹腔注射氯甲消旋箭毒 3 次, 累积剂量达 0.51—0.73 mg/kg。另用怀孕第 7 天(4 只) 和第 12 天(5 只) 大鼠各注射右旋箭毒, 累积剂量达 0.54—0.6 mg/kg。给药大鼠均出现明显呼吸抑制。除怀孕第 7 天大鼠到期解剖, 胎仔重量明显减轻外, 对胎仔数及胎仔骨骼成形均无影响。

## 讨 论

北京医学院及云南省药物所曾分别从云南的防己科植物亚乎鲁(锡生藤)(*Cissampelos pareira* L. 中先后分离到肌松效价很强的生物碱傣肌松<sup>(8,9)</sup>。印度人从此植物中也分离到一种肌松有效成份——海牙亭(hayadin)<sup>(9)</sup>。它们的化学结构直到最近才被确证均为消旋筒箭毒次碱<sup>(10)</sup>。从轮环藤属植物内找到此生物碱系首次。它将有助于进一步开辟补充药源。此一研究结果也提示从国内植物资源中发掘寻找筒箭毒碱类似结构的肌松剂, 仍有很大的潜力和许多工作可做。

消旋箭毒碱碘甲烷盐(傣肌松)的肌松作用虽有研究<sup>(7,9,11-13)</sup>, 但它的二甲基衍生物的药理作用迄今未见有报道。本文结果表明, 它的水溶性可提高几十倍, 肌松作用比傣肌松强, 为傣肌松的 1.5—5 倍, 其作用类似于筒箭毒碱, 属于非去极化型肌松剂。氯甲消旋箭毒对颈交感神经节几无抑制作用。对猫和狗的降压作用及释放组胺作用均比筒箭毒碱明显弱, 故推测它在临床应用时, 对心血管系统的付作用将比后者明显弱。因此, 氯甲消旋箭毒很可能是一种颇有前途的强效新肌松剂。

大多数筒箭毒碱的异构体经二甲基化后, 肌松作用增强, 二甲基筒箭毒碱对兔的肌松作用比之筒箭毒碱约提高 7.5—9 倍<sup>(14,15)</sup>。左旋、右旋和消旋筒箭毒次碱具有筒箭毒碱类似平面结构, 经二甲基化后也证实肌松作用增强, 但右旋筒箭毒次碱例外。本工作中观察到后者对兔、猫和狗的肌松作用增强不明显。对小鼠和大鼠的作用反而减弱。氯甲消旋箭毒对此二种动物的肌松作用很弱是与此有关。左旋、消旋和右旋筒箭毒次碱二甲基化后具有相同的平面结构(表 1), 然其肌松效价差异较大。Marshall 等对筒箭毒碱异构体的肌松作用比较中也曾获得类似结果。并认为肌松作用的差异是与绝对构型不同所造成的分子折迭大小更有关联<sup>(15)</sup>。

**致谢** 本工作得到胥彬教授指导。

## 参 考 文 献

- 1 中国科学院上海药物研究所. 科学通报 1979年6月30日; 24(12): 574
- 2 唐希灿、金国章、冯洁、张振德、韩怡凡. 药学学报 1980年9月; 15(9): 520
- 3 Brown GL. *J Physiol* 1938 Jan 15; 92(4): 22P
- 4 唐希灿、金国章、胥彬. 药学学报 1963年1月; 10(1): 30
- 5 Shore PA, Purkhalter A, Cohn VH. *J Pharmacol Exp Ther* 1959 Nov; 127(3): 182
- 6 Jensen NE. *Acta Pharmacol Toxicol* 1968; 26, Suppl 1: 55
- 7 北京医学院. 云南药品标准通讯 1976年3月; (21): 105
- 8 云南省药物研究所、昆明制药厂、昆明军区总医院. 中草药通讯 1973年8月; (4): 5
- 9 Pradhan SN, De NN. *Br J Pharmacol* 1953 Dec; 8(4): 399
- 10 陈仲良. 化学学报, 待发表
- 11 昆明军区总医院、云南药省药物研究所、昆明制药厂. 中草药通讯 1974年2月; (1): 27 和 1974年4月; (2): 42
- 12 杨钦照、徐科. 生理学报 1979年1月; 31(1): 79
- 13 Pradhan SN. *Br J Anaesth* 1964 Oct; 36(10): 604
- 14 Collier HOJ. *Br ed J* 1950 Jun 3; 1(4665): 1293
- 15 Marshall IG, Murry JB, Smail GA, Stenlake JB. *J Pharm Pharmacol* 1967 Dec; 19(22): 53S

*Acta Pharmacologica Sinica* 1980 Sep; 1(1): 17—22

## NEUROMUSCULAR BLOCKING ACTIVITY OF ALKALOIDS OF *CYCLEA HAINANENSIS*

TANG Xi-can, FENG Jei, WANG Yue-e, LIU Ming-zhang

(Shanghai Institute of Materia, Medica Chinese Academy of Sciences, Shanghai)

**ABSTRACT** The neuromuscular blocking activity of 4''-0-methyl-*d*-curine and *dl*-curine isolated from *Cyclea hainanensis* in Hai-nan Island were studied. It was found that the dimethyl *dl*-curine dimethochloride was 1-2.5 times more active than *d*-tubocurarine in conscious rabbits, cats and dogs, while 4''-0-methyl-*d*-curine dimethiodide was less potent than *d*-tubocurarine. Dimethyl *dl*-curine dimethochloride and 4''-0-methyl-*d*-curine dimethiodide had a non-depolarizing mode of action. In contrast to *d*-tubocurarine, its ganglion-blocking potency and histamine-

releasing properties were weak. Hence the side effect of hypotension seen with *d*-tubocurarine was less severe than that with dimethyl *dl*-curine dimethochloride and 4''-0-methyl-*d*-curine dimethiodide. In mice and rats dimethyl *dl*-curine dimethochloride and 4''-0-methyl-*d*-curine dimethiodide exhibited a higher therapeutic index than *d*-tubocurarine.

**KEY WORDS** *Cyclea hainanensis*; neuromuscular blocking agents; non-depolarising; dimethyl-*dl*-curine dimethochloride; 4''-0-methyl-*d*-curine dimethiodide; dimethyl-*l*-curine dimethochloride; *d*-tubocurarine