

咪达氟肌松作用的中枢作用部位

梅镇彤 朱天才 (中国科学院上海生理研究所, 上海)

提要 利用脑室分段给药的方法在家兔上探讨了咪达氟肌松作用的中枢作用部位。将咪达氟注于大脑皮层运动区(每侧各1 mg/0.1ml), 没有出现肌松作用, 如将咪达氟(0.5, 1, 2 和 4mg/0.1ml)注入侧脑室则出现明显的肌松作用, 兔头下垂, 翻正反射消失。中脑导水管堵塞后, 再将咪达氟注入侧脑室则不出现肌松作用, 而将咪达氟注入中脑导水管以下部位能引起明显

的肌松作用。可以认为, 咪达氟的中枢作用部位主要在中脑以下。

关键词 咪达氟; 肌松; 脑室分段; 作用部位

1980年1月30日收稿 1980年3月11日修回

Clark 等⁽¹⁾曾对咪达氟 midafur [化学名为 4-amino-2,2,5,5-tetrakis (trifluoromethyl)-3-imidazoline] 的药理作用进行了较系统的探讨,证明对小鼠、大鼠、豚鼠、猫和狗均有中枢性肌松作用和中枢抑制作用。临床报告⁽²⁾表明,咪达氟具有降低骨骼肌紧张性的作用,可用于解痉。然而,对咪达氟肌松作用的中枢作用部位迄今尚未见报道。本工作利用脑室分段给药的方法⁽³⁾在家兔上探讨了咪达氟的中枢作用部位,为进一步阐明咪达氟的作用机制提供了资料。

实验方法

实验用 2—3 kg 的家兔,雌雄混用。观察肌松的指标为颈肌自发肌电发放的减少和兔垂头,并且还进行了对抗去大脑僵直的试验。记录肌电的电极均为双极电极,套管内有 2 根直径为 0.07 mm 的不锈钢丝电极,电极间必须有良好的绝缘,套管外径为 0.4 mm。电极斜刺入颈部的斜角肌,用橡皮膏布将电极固定。肌电经放大后由 SBR-1 型双线示波器记录。

在进行脑室分段给药的实验前须在兔脑内安装导管。手术在普鲁卡因局麻(装皮层或侧脑室导管)或戊巴比妥钠全麻(装导水管插管)下进行。皮层和侧脑室导管均为用有机玻璃制成的带螺纹的盖小管(图 1)^(4,5)。皮层导管装于冠状缝上,离矢状缝 5 mm 处;侧脑室导管则根据 Sawyer 的图谱⁽⁶⁾装于 APO 平面, L4.5-5, H5。根据兔大小适当调整导管下插的深度,以导管内的液面能随呼吸搏动为准。导水管插管的位置须借助脑定位仪来确定。插管用 8 号注射针头制成,如图 1 所示,固定圈焊在针管上,插管插入导水管后使固定圈紧贴颅骨,以便固定。插管位于矢状缝 P12 处。插管的深度根据兔大小稍有变化,下方开口一般在 H2 处,变化范围不大于 ± 0.5 mm,以有脑脊液自然溢出或液面有搏动为准。为防止插管插入脑组织时前端堵塞,在插管内需插入一根金属细丝,当插管插到所需深度时将金属丝拔

出,以观察是否有脑脊液流出。将插管位置调整好后,用牙托粉固定在颅骨上。在实验过程中用 504 止血粘合剂堵塞导水管。

实验所用的咪达氟由中国科学院有机化学研究所提供,使其溶于 50% 的多聚乙二醇 400,配制成所需浓度的各种溶液。以注射等容积的生理盐水或 50% 的多聚乙二醇作为对照。

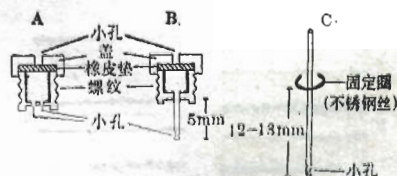


图 1 皮层和脑室导管

- A 皮层导管, B 侧脑室导管, C 导水管插管
(A 和 B 的外径均为 4 mm, 内径为 2 mm。
C 前端细管的外径为 1—1.5 mm)

实验结果

一、咪达氟对兔的肌松作用

1. 咪达氟对颈肌自发肌电的影响 实验在 10 只兔上进行。首先在清醒兔上记录颈肌的自发放电,待正常肌电发放比较稳定后,开始给兔静脉注射咪达氟(4 mg/kg)。1—2 min 后肌电发放开始减少,兔头下垂,10 min 后肌电发放减少到最低水平,30—40 min 后开始恢复,肌电发放增加,约 1 h 后可恢复到注射前水平(图 2)。

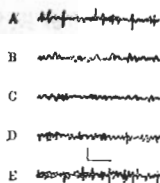


图 2 咪达氟对兔颈肌自发放电的影响(4 mg/kg, iv)

- A 注药前, B 注药后 2 min, C 注药后 10 min,
D 注药后 40 min, E 注药后 60 min

校正电压为 1 mV(垂直线), 时间为 20 ms
(横线)。

2. 咪达氟对抗去大脑僵直的作用 实验在 9 只兔上进行。首先造成去大脑僵直状态,记

录自发肌电, 这时颈肌的肌电发放较手术前增加, 同时也可以观察到前肢三头肌的肌电发放(图3)。约10 min后, 开始注射咪达氟(4 mg/kg, iv)。注射后30 s, 肌电发放即开始减少, 僵直症状减轻; 注射后10 min肌电发放减少更为明显, 兔头下垂, 四肢肌肉松弛, 30 min后肌电发放开始出现。

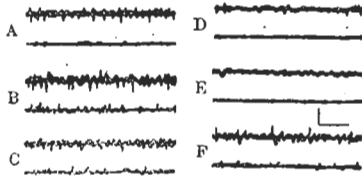


图3 咪达氟对抗去大脑僵直的作用: 肌电图的变化(4 mg/kg, iv)

- A 去大脑前, B 去大脑僵直时,
C 注药后30s, D 注药后2 min,
E 注药后10 min, F 注药后34 min。

上线为颈肌肌电, 下线为前肢肌电。
校正同图2。

以上结果表明, 在兔咪达氟同样能产生明显的肌松作用。

二、咪达氟肌松作用的中枢作用部位 首先观察了咪达氟直接注于大脑皮层表面对兔颈肌紧张性的影响。实验在5只兔上进行, 在每侧皮层运动区导管各注射0.1 ml的生理盐水作为对照, 兔头没有下垂, 行走正常。观察0.5—1 h后再注射咪达氟, 每侧各1 mg/0.1 ml, 同样没有出现肌松现象。

脑室分段给药的实验分2组进行。在1组兔上只装有一侧侧脑室导管; 而在另一组兔上除侧脑室导管外还装有导水管插管, 在注射咪达氟前先将0.02 ml的504止血粘合剂注入导水管处, 凝固后使导水管堵塞, 当药物注于侧脑室时不流入导水管以下的脑室(图4)。实验结束后, 在侧脑室注射0.1 ml的亚甲兰, 以检查堵塞是否完全, 在第IV脑室未发现蓝色, 则表明堵塞完全。注射方式如图4所示。

第1组实验在20只家兔上进行, 采用5种剂量, 即0.2, 0.5, 1, 2和4 mg, 手术后

注射0.1 ml的生理盐水或50%的多聚乙二醇400, 均未引起兔的肌肉松弛和行为异常。观察1 h后注射咪达氟, 实验结果见表1, 除兔头下垂作为肌松指标外, 同时还观察了翻正反射消失的情况。注射剂量大于0.5 mg时, 在所有实验兔上都出现明显的肌松作用, 兔头下垂, 持续时间最长可达5 h, 注射剂量为0.2 mg时, 没有出现明显的肌松现象, 因此可以认为, 引起兔肌松的最小有效脑室注射剂量在0.2—0.5 mg之间。

第2组实验在10只兔上进行, 手术后2—3天开始分别先用止血粘合剂堵塞导水管, 然后在侧脑室注射咪达氟1 mg/0.125 ml, 没有出现明显的肌松现象, 兔仍能行走。少数兔步态不稳, 但在10—15 min后即恢复正常, 这一结果说明, 咪达氟肌松作用的中枢作用部位主要在侧脑室和第III脑室周围的神经结构。

为了进一步探讨咪达氟的中枢作用部位,

表1 咪达氟注于兔侧脑室所引起的肌松作用

剂量 (mg)	兔数	垂头作用时间	翻正反射消失时间
4	1	5h	1h
2	5	3—4h	30 min
1	4	2—3h	20—30 min
0.5	5	30 min	10—15 min*
0.2	5	0	0

* 2只出现

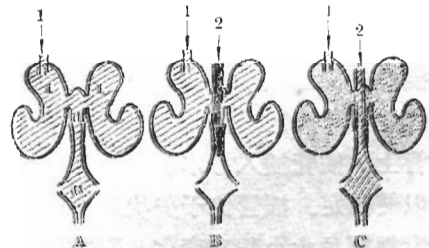


图4 脑室分段给药方式的示意图

A 全脑室系统注药, B 药局限于侧脑室(L)和III脑室, C 药局限于导水管以下部位。1 侧脑室导管 2 中脑导水管插管。斜条表示咪达氟, 黑色表示止血粘合剂, 黑点表示生理盐水。

6只兔上进行了从导水管注射咪达氟的实验。注射方式如图4C所示,在导水管插管注射咪达氟的同时在侧脑室导管徐徐注入生理盐水(总量不超过0.1ml),在侧脑室和第III室造成一定的压力,使咪达氟不流入第III室而只能向第IV脑室方向流动⁽⁷⁾。结果表明,在导水管注射咪达氟可造成明显的肌松状态,兔头下垂,腹部贴地。剂量为1mg时,肌松作用可持续约1h。说明咪达氟所引起的肌松作用主要是作用于导水管以下部位造成的。

讨 论

对中枢性骨骼肌松弛药物下一个确切的定义是比较困难的,主要因为这些药物作用的非专一性。喷吩生(mephenesin)是早期典型的中枢性骨骼肌松弛药物,它主要作用于脊髓,影响多突触反射,而对单突触反射影响较少⁽⁸⁾。中枢性肌肉松弛药的主要作用部位往往在皮层下中枢,这是它区别于中枢抑制剂药理作用的特点之一。

本文结果表明,当中脑导水管堵塞后将咪达氟注于侧脑室不出现明显的肌松,而将咪达氟注于中脑导水管以下部位能引起明显的肌松。因此可以认为咪达氟的中枢作用部位主要

在中脑以下部位,脊髓可能起着重要的作用。另一方面,咪达氟肌松作用的最小有效脑室注射剂量在0.2—0.5mg之间,相对来说是比较大的。较大的脑室注射剂量提示,该药物的作用专一性较差。

从作用部位较低和作用专一性较差这两点来看,咪达氟的作用性质和一般中枢性肌肉松弛药物如喷吩生和二氮杂茛类化合物的作用性质是十分相似的。

参 考 文 献

- 1 Clark R, Lynes TE, Price WA, Smith DH, Woodward JK, Marvel JP, Vernier VG. *Toxicol Appl Pharmacol* 1971 Apr; 18 (4) : 917
- 2 Levine IM, Jossman PB, Friend DG, DeAngalis V. *Clin Pharmacol Ther* 1968 Jul-Aug; 9(4) : 448
- 3 Herz A, Albus K, Metys J, Schubert P, Teschemacher HJ. *Neuropharmacology* 1970 Nov; 9 (6) : 539
- 4 Feldberg W, Sherwood SL. *J Physiol (Lond)* 1953 Apr 25; 120 (1, 2) : 3P
- 5 Мах ЧТ(梅镇彤), Чжао Лили(赵尚吉). *Sci Sin* 1962 Feb; 11 (2) : 241
- 6 Sawyer CH, Evertt JW, Green JD. *J Comp Neurol* 1954 Dec; 101 (3) : 801
- 7 Carmichael EA, Feldberg W, Fleischhauer K. *J Physiol (Lond)* 1964 Oct; 173 (3) : 354
- 8 Kaada BR. *J Neurophysiol* 1950 Jan; 13 (1) : 89

Acta Pharmacologica Sinica 1980 Dec; 1 (2) : 88—92

CENTRAL SITES FOR THE MUSCLE RELAXATION ACTIVITY OF MIDAFLUR

MEI Zhen-tong, ZHU Tian-cai

(Shanghai Institute of Physiology, Chinese Academy of Sciences, Shanghai)

ABSTRACT Midaflur is a potent, well absorbed, imidazoline derivative with central skeletal muscle relaxant and sedative properties in several species of animals. The present study on rabbits was

undertaken to obtain further informations regarding the sites of central action of midaflur.

The application of midaflur on cerebral cortex exerted no effect on the skeletal

muscle tonus. When the drug was injected into the entire ventricular system or into the separate parts below aqueduct, the skeletal muscle tonus was reduced. If the injected solution was restricted to lateral and III ventricles, there revealed no muscle

relaxation in rabbits. It was suggested that the most effective sites for the muscle relaxation activity of midafur were situated below the midbrain.

KEY WORDS midafur; muscle relaxation; ventricular system; action sites

* * *

* * *