

溴化二甲基轮环藤宁的降压机制

曹子恩 沈健藩 宋嘉振 胡正明 朱兴中 (南京医学院附属医院麻醉科, 南京 210024)

提要 麻醉犬 iv 环轮宁 1-3 mg/kg, 可明显减弱电刺激内脏大神经及迷走神经的升、降压反应, 表明对交感及付交感神经节有阻滞作用。给药后犬动脉全血组胺浓度升高, 其变化先于血压下降。环轮宁的降压机制主要通过交感神经节的阻滞, 组胺释放也可能起一定作用。

家兔 iv 环轮宁 0.75 mg/kg (3 s) 后, ECG 显示窦性心率减慢; 加大剂量或加快注药速度可发生心律失常, 停药后可自行恢复。

环轮宁 (200 mg/l) 灌注离体兔心, 心肌收缩振幅不削减; 灌注药液浓度为 2 或 4 g/l, 能增强心肌收缩振幅。

关键词 溴化二甲基轮环藤宁; 降压作用; 神经节阻滞; 组胺释放; 兔心灌注; 心电图

溴化二甲基轮环藤宁 (cycleanine dimethobromide, 简称环轮宁) 不仅有肌松作用⁽¹⁾, 且有降压作用⁽²⁾。临床上用于外科手术中控制性降压, 效果良好⁽³⁾。本文研究它的降压机制及对心脏的影响。

方法和结果

环轮宁系中国科学院上海药物研究所供给, 批号 770420。

一、降压机制的分析 犬 15 只 (♂ 9, ♀ 6), 体重 15 ± (SD) 3 kg, iv 硫喷妥钠 20-40 mg/kg 和氯胺酮 2.5-5.0 mg/kg 混合麻醉。行人工呼吸, 描记股动脉血压。

1. 降压效果 15 犬给药前血压 116 ± 23 mm Hg, iv 环轮宁 1 mg/kg (3 s 内注完), 30 s 内均有短暂的血压上升 (24 ± 19 mm Hg), 随即迅速下降, 注药后 1-3 min 降至 30-40 mm Hg, 个别降至 20 mm Hg, 然后缓慢上升, 历 20-25 min 恢复到 100 mm Hg (图 1)。

12 只麻醉兔 iv 环轮宁 0.75-1 mg/kg 后, 未见血压下降。

2. 组胺释放作用 上述 15 犬中, 有 9 犬在 iv 环轮宁 1 mg/kg 前和后, 从股动脉抽取血样 6-7 次, 用 Perkin-Elmer 1000 型荧光光度计测定全血组胺浓度⁽⁴⁾。iv 前为 19 ± 6 ng/ml, iv 后迅速升高, 1-4 min 升达峰值 227 ± 203 ng/ml, 最高者达 786 ng/ml。组胺的升高较血压下降为早。1 犬在血压上升时组胺浓度升达峰值, 余 8 犬峰值分布时间为: 4 犬在血压下降过程中, 当血压降到最低值时, 血中组胺浓度已回降; 另 4 犬在血压降到最低值时, 历 26-40 min 回至 21 ± 6 ng/ml。另 1 犬 iv 阿方那特 1 mg/kg, 其组胺释放情况与 iv 环轮宁中之 1 犬相似 (表 1)。

3. 腹腔神经节阻滞作用 实验中的 10 犬在血压恢复后, 经右 11 肋开胸, 切断内脏大神经。用 G6805 治疗仪电刺激内脏大神经远侧端 (13 Hz, 10 mV, 2-16 μA, 30 s), 引起升压反应 (37 ± 12 mm Hg)。然后 iv 环轮宁, 3 犬为 1 mg/kg, 7 犬为 1.5-2.0 mg/kg。再刺激内脏大神经, 升压反应明显削减或消失 (图 1)。随降压作用的减弱, 升压反应亦逐渐恢复 (表 2), 表明血压下降与内脏神经节的阻滞

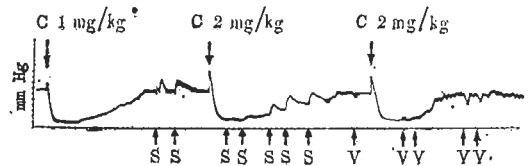


图 1. Effects of electrical stimulations of nervi splanchnicus major (S) and vagus (V) on blood pressure after iv cycleanine dimethobromide (C) in a ♂ dog 19 kg. Ordinate 10 mm Hg, abscissa 1 min.

1979年12月1日收稿 1981年2月2日修回
1979年8月在第一次全国麻醉会议(哈尔滨)上宣读。

表 1. Effect of iv cycleanine dimethobromide 1 mg/kg and iv Arfonad 1 mg/kg on BP and blood histamine in dogs

	minutes after iv medication												
	0	½	1	1½	2	3	5	6	9	10	15	23	30
arterial blood pressure (mm Hg)													
cycleanine	90	100	22		22		30			40			60
Arfonad	118	60	36		20		28			60			60
arterial blood histamine (ng/ml whole blood)													
cycleanine	15		722			216					63		41
Arfonad	17			851				896	454		206	34	22

两者有平行关系。由此可见，血压下降机制与交感神经节阻滞有关。

4. 副交感神经节阻滞作用 上述实验中的3犬，待血压恢复后，切断两侧迷走神经，电刺激左侧迷走神经远侧端(电刺激参数同上)，血压平均下降13 mm Hg，然后iv环轮宁2.0-3.0 mg/kg，再刺激迷走神经，2犬无降压，1犬仅下降2 mm Hg，历15-30 min降压反应可恢复到注药前水平(图1)，表明副交感神经节也受到阻滞。

5. 快速耐药性 15犬第1次iv环轮宁1.0 mg/kg，血压下降 80 ± 27 mm Hg，第2次iv 1.7 ± 0.6 mg/kg，血压下降 53 ± 27 mm Hg($P < 0.01$)，表明犬对环轮宁有快速耐药性。

二、对心脏的影响 家兔19只(♂14, ♀5)，体重 2.3 ± 0.5 kg。iv硫喷妥钠10 mg/kg麻醉，并用0.5%普鲁卡因5 ml局麻，切开气管行人工呼吸。

1. ECG变化 家兔12只描记股动脉血压及ECG。10兔iv环轮宁0.75 mg，3 s注完，均发生窦性心率减慢；其中6兔于5 min

后iv追加环轮宁0.75 mg/kg，3 s注完，均发生窦房阻滞，1兔伴I°房室传导阻滞及室性逸搏，1兔伴室性期前收缩；2兔于5 min后iv追加环轮宁1.25及1.50 mg/kg，20 min缓慢注入，除窦性心率进一步减慢外，未见其它异常。另2兔iv环轮宁1.0 mg/kg，3 s注完，除窦性心率减慢外，均发生II°窦房阻滞，1兔伴III°房室传导阻滞及室性逸搏节律，1兔出现房性期前收缩。心律失常均能自行恢复。

2. 离体兔心灌注 7兔iv肝素1 mg/kg，开胸，主动脉插管，结扎双侧肺门后，停人工呼吸，用充O₂乐氏液灌注(37-38°C，60 mm Hg)，其余操作按Langendorff法进行。用连有ECG导线的心夹夹住心尖，经定滑轮连至HB-3A多道生理记录仪，依次用乐氏液及含环轮宁(200 mg/l)乐氏液灌注，描记心肌收缩，取心率相同者进行比较，有3例在环轮宁灌注后用乐氏液回灌15 min以上，再行第2次环轮宁灌注。在7例10次乐氏液及环轮宁灌注中，心肌收缩振幅分别为 11 ± 6 及

表 2. Hypertensive effects of electrical stimulation of nervi splanchnicus major after iv cycleanine dimethobromide in 10 anesthetized dogs. ($\bar{x} \pm SD$)

	Minutes after iv cycleanine dimethobromide					
	0	½	1-3	4-7	8-15	16-25
BP (mm Hg)	114 ± 15	143 ± 27	52 ± 21	68 ± 27	87 ± 24	97 ± 39
Rise of BP after nerve stimulation (mmHg)	37 ± 12		3 ± 2	22 ± 15	31 ± 18	35 ± 15

12±7 mm, P>0.05.

另2只用高浓度(2及4 g/l)环轮宁乐氏液灌注, 心肌收缩振幅加大。

讨 论

本文证明环轮宁有较强的交感神经节阻滞作用, 表现在用药后电刺激犬内脏大神经, 升压反应明显削减或消失。有2犬第2次给药后, 血压仅降至90 mm Hg, 刺激内脏大神经升压反应仍明显削减, 并随时间的推延而逐渐恢复。Zaimis⁽⁶⁾认为, 机体对神经节阻滞剂产生快速耐药性的原因, 并非由于神经突触对药物的敏感性削弱, 而是由于外周对肾上腺素、去甲肾上腺素敏感性增强所致。本文2犬第2次给药后血压下降不多, 并非由于交感神经节阻滞不足, 而是由于快速耐药性所致, 所以刺激内脏大神经升压反应明显削减, 这就从另一角度证明环轮宁确有交感神经节阻滞作用。我们认为这是环轮宁降压的主要机制。

9犬iv环轮宁后, 动脉全血组胺浓度均升高, 其升高先于血压的下降, 证明不是血压下降的继发结果, 而是环轮宁触发了内源性组胺的释放。通过环轮宁与阿方那特对比, 我们认为组胺释放是环轮宁降压作用的机制之一, 但释放少者, 可能不起重大作用。

环轮宁引起窦性心率减慢及心律失常的机制可能有二: 1)阻滞心交感神经节, 使窦房结

起搏细胞第4位相坡度变平, 心率减慢; 并使心房肌兴奋性降低, 房室交界区传导能力削弱, 发生窦房阻滞和房室阻滞。2)直接抑制窦房结及房室交界区。兔心7例10次灌注, 心表ECG亦显示有窦房阻滞, 用乐氏液回灌15 min即消失, 证明环轮宁能直接抑制窦房结, 其抑制作用是可逆的。4犬在环轮宁降压后连续ECG观察, 仅见窦性心率略减慢, 12例病人用ECG监护, 未见心律失常。因此, 家兔实验资料仅可作为临床参考。

致谢 承中国科学院上海药物研究所金国章副教授和上海第一医学院附属中山医院吴珏教授审阅。组胺系由本院中心实验室万青萍同志协助测定

参 考 文 献

- 1 阳兴玉、孙周、卢琦华、戴中林、金国章、赵丹丹. 中麻通讯 1977年11月; (3):10
- 2 江苏新医学院第二附属医院、江苏新医学院针麻研究室、邱永军、梁玉萍. 同上 1979年5月; (2):16
- 3 曹子恩、沈健藩、王建新、宋嘉振、胡正明、朱兴中、万惠琴、庄鹂芬、高巧兰. 第一届全国麻醉学术会议资料选编. 哈尔滨; 1979年8月:56—7
- 4 Shore PA. *J Pharmacol Exp Ther* 1959 Nov; 127 (3):182
- 5 Zaimis EA. Possible explanation for the development of "tolerance" to ganglion-blocking substance. In: DiPalma JR, ed. *Drill's Pharmacology in medicine*. 4th ed. New York: McGraw-Hill, 1971:722

Acta Pharmacologica Sinica 1981 Sep; 2 (3) : 160—163

HYPOTENSIVE ACTION OF CYCLEANINE DIMETHOBROMIDE

CAO Zi-en, SHEN Jian-fan, SONG Jia-zhen, HU Zhen-ming, ZHU Xing-zhong
(Department of Anesthesia, Affiliated Hospital of Nanjing Medical College, Nanjing 210024)

ABSTRACT The nervi splanchnici major of 10 dogs were cut and the distal ends were stimulated. The hypertensive effect was markedly diminished or abolished after iv cycleanine dimethobromide 1—2

mg/kg. The hypotensive effect from the electrical stimulation at the distal ends of left vagi in 3 bilaterally vagotomized dogs was greatly diminished or abolished after iv 2—3 mg/kg.

The histamine levels in arterial blood of 9 dogs rose from $19 \pm (\text{SD}) 6$ ng/ml to 227 ± 203 ng/ml after iv 1 mg/kg.

Twelve rabbits were given iv the drug and monitored by ECG. In 2 rabbits SAB II° developed after 1 mg/kg (in 3 s), AVB III° and ventricular escape appeared in one and auricular extrasystole in the other rabbit. In 10 rabbits given 0.75 mg/kg in 3 s, only the sinus rates showed some diminution. Five min later an additional dose of 0.75 mg/kg was given iv in 3 s in 6 out of the 10 rabbits. All these 6 rabbits manifested SAB II°, while 1 rabbit showed AVB I° and ventricular escape, and another rabbit developed ventricular

extrasystole. In 2 rabbits the additional doses were 1.25 and 1.50 mg/kg, respectively and iv slowly in 20 min. The sinus rates decreased progressively.

The contraction amplitudes of 7 isolated rabbit hearts were not augmented or even diminished by cycleanine dimethobromide 200 mg/l.

So the ganglionic blocking effect plays an important role in the mechanism of the hypotensive action.

KEY WORDS cycleanine dimethobromide; hypotensive action; ganglionic blocking; histamine release; isolated rabbit heart; ECG