

溴化二甲基轮环藤宁对神经节和神经肌肉接头的阻滞作用

鲁映青 徐端正 茅玉康 魏湘 杨藻宸

(上海第一医学院基础部药理教研室, 上海 200032)

摘要 用兔离体颈上神经节和大鼠膈神经膈肌比较溴化二甲基轮环藤宁(环轮宁)与氯化筒箭毒碱的神经节阻断作用和肌松作用效价, 环轮宁的神经节阻断作用为氯化筒箭毒碱的 28.5%, 肌松作用仅为 2.3%。环轮宁神经节阻断作用的 EC_{50} 为 58 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 肌松作用的 EC_{50} 为 46 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。在氯化筒箭毒碱则分别为 15.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 及 1.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。

关键词 溴化二甲基轮环藤宁; 神经节阻断; 骨骼肌松弛; 颈上交感神经节; 膈神经膈肌标本; 筒箭毒碱

轮环藤宁(cycleanine)为防己科植物地不容(*Stephnia epigaea* H.S.Lo)所含生物碱之一, 化学结构类似右旋氯化筒箭毒碱, 经季铵化后成为溴化二甲基轮环藤宁(简称环轮宁)。此药除有骨骼肌松弛作用外, 尚有明显的短暂

降压作用, 临床试用于麻醉控制性降压, 认为有一定的优点。其降压机理可能包括神经节阻断作用和释放组胺等因素⁽¹⁾。

为了定量地比较环轮宁的肌松作用及神经节阻断作用, 我们采用与氯化筒箭毒碱对比法, 在兔离体颈上神经节和大鼠膈神经膈肌制备上对此药进行了实验。

方法和结果

一、环轮宁与氯化筒箭毒碱神经节阻断作

1980年11月22日收稿 1981年7月1日修回
1980年10月在全国神经药理学术会议(黄山)宣读

用的效价对比 家兔2-2.5 kg，早孕不拘。取出连同节前节后神经干的兔颈上神经节⁽²⁾，置于白金电极上，(如图1所示，S为刺激电极，R₁和R₂为记录电极)放入Krebs液(34℃)，通95% O₂和5% CO₂，稳定20 min后，开始实验。记录时，将营养液放尽，以方波脉冲刺激节前神经干(频率6/min，波宽0.5 ms，刺激强度以达最大节动作电位幅度为宜)，于神经节及节后末端电极引出的神经节动作电位经前置放大器显示在SBR-1示波器上，并照相记录动作电位(图1)。

以给药前动作电位幅度为对照，然后从低浓度到高浓度增加肌松剂剂量(所用环轮宁为中国科学院上海药物研究所制成)，每次用药后10 min记录动作电位幅度。以(药前幅度-药后幅度)/(药前幅度)计算每次用药后动作电位抑制%。根据5个神经节标本所得平均值，做抑制%-药物对数浓度曲线图(图2)，曲线呈抛物线，用抛物线检定法⁽³⁾比较环轮宁与氯化筒箭毒碱阻断神经节冲动传递作用的效价，若以氯化筒箭毒碱为标准，则环轮宁的相对效价R=28.5%，95%可信限为19.5-42.6%。氯化筒箭毒碱的EC₅₀为15.3 μg/ml，环轮宁为58 μg/ml。

二、环轮宁与氯化筒箭毒碱肌松作用的效价对比

将大鼠膈神经膈肌浸于Tyrode氏液⁽⁴⁾(37℃)，通95% O₂和5% CO₂，用超强方波脉冲(强度30 V，频率6-7/min，波宽0.2 ms)刺激膈神经，引起相应的膈肌收缩，用弹簧杠杆在记纹鼓上记录收缩幅度。待收缩幅度稳定后给药，以用药后收缩幅度抑制%作为药物作用强度的指标。用Tyrode氏液连续冲洗3次，收缩幅度可恢复至用药前幅度，再次给予不同浓度的药物。

根据6个膈肌标本所得检定结果，经统计作抑制%-药物对数浓度曲线图(图3)，呈直线关系，故可用平行线检定法比较环轮宁和氯化筒箭毒碱的作用强度。本实验用对称的6点法检定，并对每一标本的6次给药顺序，与6

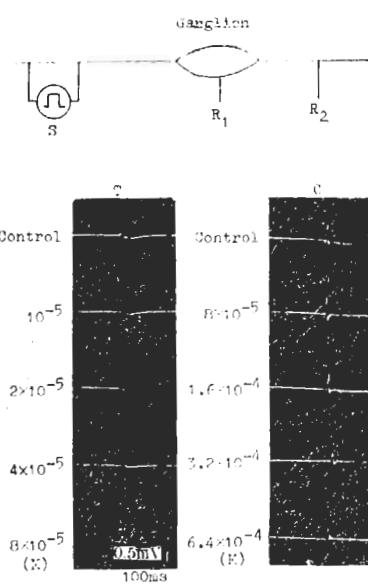


图1. Effect of *d*-tubocurarine (T) and cycleanine dimethobromide (C) on the evoked action potential (AP) of rabbit supracervical sympathetic ganglia.

个标本用拉丁方安排，以消除可能由给药顺序而产生的误差。根据简化计算法⁽⁵⁾得出以氯化筒箭毒碱为标准的环轮宁相对效价R=2.3%，95%可信限为1.9—2.8%，检定的精密系数λ=0.12。氯化筒箭毒碱的EC₅₀为1.1 μg/ml，环轮宁为46 μg/ml。

结 论 与 讨 论

本实验以免颈上神经节法比较环轮宁与氯

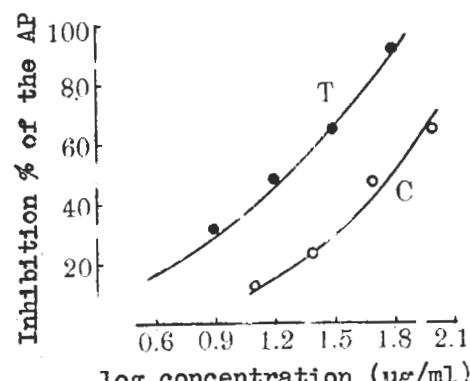


图2. Inhibition % of T and C on the evoked-AP of the rabbit supracervical sympathetic ganglia.

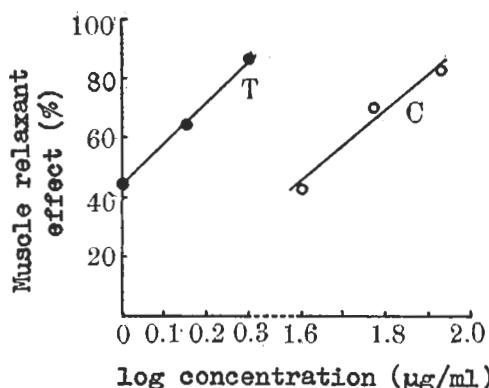


图 3. Muscle relaxant effect (%) of T and C on rat diaphragm

化筒箭毒碱阻断神经节冲动传递作用的效价，前者为后者的 28.5%，而以大鼠膈神经膈肌法比较此二药的肌松效价，环轮宁仅为氯化筒箭毒碱的 2.3%。此外，氯化筒箭毒碱神经节阻断作用的 EC₅₀ 与其本身的肌松作用的 EC₅₀ 之比为 13.9，而环轮宁的这个比值为 1.26。由此可见，环轮宁的作用较氯化筒箭毒碱为弱，而其肌松作用更弱。再者，从图 2 分析，环轮宁神经节阻断作用的 EC₂₀ 的对数约为 1.32，再于图 3 用外推法寻求这一浓度的肌松作用则接近于零。依同法得出筒箭毒碱神经节阻断作用的 EC₂₀ 药浓的肌松作用远大于 100%。进

而，如依同法环轮宁神经节阻断作用 EC₅₀ 药浓的肌松作用约为 70%，而筒箭毒碱神经节阻断作用 EC₅₀ 药浓的肌松作用则远远大于 100%。临床经验认为环轮宁肌松作用不足，而增加到适当剂量在未达到麻痹呼吸肌时可作控制性降压之用⁽⁸⁾，与本文结果相符。但应用时仍需注意其神经节阻断方面的副作用。当然，本实验主要是与氯化筒箭毒碱对照进行，神经节阻断作用并不完全代表临床的降压作用，且不能排除种属差异，离体实验与整体实验结果的不同等因素。根据文献报道⁽¹⁾，环轮宁对麻醉兔在一定剂量下未能得出降压作用，这都须进一步研究。

参 考 文 献

- 孙周、阳兴玉、戴中林、金国章、张振德. 中国药理学报 1980 年 9 月; 1(1):23
- Shand DG, Quilliam JP. Br J Pharmacol 1964 Oct; 23(2):273
- 徐端正. 中国药理学报 1981 年 6 月; 2(2):73
- Bülbbring E, Chou TC. Br J Pharmacol 1947 Mar; 2(1):8
- Gaddum JH. J Pharm Pharmacol 1953 Jun; 5 (6): 345
- 曹子恩、王建新、万惠琴、庄蟾芬、高巧兰. 麻醉学通讯 1979 年 8 月; (2,3):39

Acta Pharmacologica Sinica 1981 Dec; 2 (4) : 223—226

BLOCKING EFFECTS OF CYCLEANINE DIMETHOBROMIDE ON NERVE GANGLIA AND NEUROMUSCULAR JUNCTIONS

LU Ying-qing, XU Duan zheng, MAO Yu-kang, WEI Xiang, YANG Zao-chen
(Department of Pharmacology, Faculty of Basic Medical Sciences, Shanghai First Medical College, Shanghai 200032)

ABSTRACT Cycleanine is an active principle from *Stephania epigaeae* H. S. Lo. The potencies of the blocking effects of its derivative, cycleanine dimethobromide, were studied on the transmission of the

impulses through isolated rabbit supraventricular sympathetic ganglia and rat phrenic nerve-diaphragm preparations in comparison with those of *d*-tubocurarine. The relative potency of ganglionic blocking ef-

fect of this drug was found to be 28.5% of that of *d*-tubocurarine. As to the muscle relaxant effect, this value was only 2.3%. The EC₅₀ values for the ganglion blocking and muscular relaxant actions of *d*-tubocurarine were found to be 15.3 µg/ml and 1.1 µg/ml respectively; while those of cycleanine were 58 µg/ml and 46 µg/ml. The results show that the muscular relaxant action of cycleanine is much more weaker than *d*-tubocurarine. This is

consistent with the clinical report that cycleanine might preferably be used in controlled hypotension during surgical operation rather than as a muscular relaxant.

KEY WORDS cycleanine dimethobromide; ganglionic block; muscle relaxant; superior cervical sympathetic ganglia; phrenic nerve-diaphragm preparation; *d*-tubocurarine