

蚯蚓背肌胆碱能受体的药理学性质及索曼直接作用的进一步证实

周建群 周廷冲 (军事医学科学院基础医学研究所, 北京 100800)

提要 ACh 10^{-5} M 使蚯蚓背纵肌收缩的效应不被 Atr 10^{-4} M 和 C₆ 10^{-4} M 抑制, 但被 Tc 2.75×10^{-5} M 抑制, 并由 CBT 0.2 mg/ml 完全阻断. 阻断 AChR 后, soman 仍引起肌收缩. 蚯蚓背纵肌 AChR 的药理

学性质类似脊椎动物神经肌肉接头 N₂-AChR; soman 受体与 N₂-AChR 无关. soman 的肌收缩效应与其

1981年5月4日收稿 1981年7月15日修回

分解产物无关。

关键词 乙酰胆碱；阿托品；d-筒箭毒碱；眼镜蛇毒素；蚯蚓背肌 N-胆碱能受体；氟化钠；特己基甲磷酸酯；索曼受体

我们曾报道 Soman 在蚯蚓背纵肌上的肌收缩效应，可以通过生化膜处理方法或药理学受体阻断方法与乙酰胆碱(ACh)效应区别开。说明 soman 有一个与 ACh 受体(AChR)无关的特殊作用部位，假定为“soman 受体”⁽¹⁾。究竟蚯蚓背纵肌上这种与 soman 直接肌收缩效应无关的 AChR 具有什么样的药理学性质，是烟碱(N)-AChR，还是毒蕈碱(M)-AChR，或者是 N-M 混合型 AChR，目前尚无明确报道⁽²⁾。近几年有人认为 AChR 在 soman 中毒过程中起着重要作用。soman 在抑制乙酰胆碱酯酶(AChE)的同时也不可逆地与 AChR 结合⁽³⁾。有些中毒症状，如神经肌肉接头的作用和中枢性呼吸麻痹，是由 soman 与 AChR 直接作用的结果^(4,5)。所以，系统研究蚯蚓背纵肌上这种 AChR 的药理学性质对认识 soman 的肌缩作用究竟与哪一种 AChR 无关是非常必要的，而对以后的 soman 作用机制研究也是有益的。前文⁽¹⁾中用来阻断 AChR 的银环蛇原毒中含有大量酶类(如 AChE，磷酸脂酶 A₁，A₂，C 等)和其它生物活性物质，它们可能影响实验结果，故须用纯蛇毒素进一步验证 soman 与 AChR 之间的关系。另外，soman 是较易分解的有机磷酸酯化合物，配成水溶液放于室温即自行分解，游离出 F⁻ 和特己基甲磷酸酯(PMP)。Soman 的肌收缩效应能否是其分解后释放的 F⁻ 或 PMP 所致，也是必须证明的问题。

材 料 和 方 法

氯化乙酰胆碱(ACh)，上海新华制药厂；氧化震颤素(Oxo)；硝酸毛果芸香碱(Pil)；天津人民制药厂；槟榔碱(Are)；烟碱(Nic)；硫酸阿托品(Atr)，北京市制药厂；氟化钠(NaF)，北京化工试剂厂；PMP, Ba 盐；六羟

季胺(C₆)，天丰化学制药厂；d-氯化筒箭毒碱(Tc)；眼镜蛇毒素(cobratoxin, CBT)；soman。

蚯蚓(*Eisenia foetida*)背纵肌标本制备、仪器和基本操作见前文⁽⁶⁾。实验化合物均用修正任氏液(用 0.01 M NaHCO₃ 溶液稀释任氏液到 65%) 配制。ACh, Oxo, Are, Pil, Nic, NaF 和 PMP (预先将 Ba 盐转成 Na 盐) 和 soman 试液都以微量注射器吸取 0.05 ml，注入浴池。在冲灌药液实验中，C₆，Tc 和 CBT 都分别配在冲灌液(修正任氏液)中，浓度分别为 10⁻⁴ M；2.75 × 10⁻⁵ M 和 0.2 mg/ml。冲灌药液前为对照。

结 果 和 讨 论

蚯蚓背纵肌没有 M-AChR 反应 一般认为，Pil, Are 和 Oxo 是典型的 M 作用药物。Pil, Are 和 Oxo 都不使蚯蚓背纵肌收缩，实验得类似图型，以 Pil 为例示于图 1 I。在冲灌 Atr 时，ACh 的反应不受影响(图 1 II)。结果表明，蚯蚓背纵肌可能不存在 M-AChR。

蚯蚓背纵肌存在 N₂-AChR Nic 是典型的 N-AChR 激动剂。Nic 使蚯蚓背纵肌收缩(图 1 III)。在冲灌 C₆, Tc 或 CBT 实验中，C₆ 不能抑制 ACh 反应(图 1 IV)，而 Tc 则能可逆性地抑制(图 V) 或 CBT 完全阻断(图 1 VI) ACh 反应。C₆ 是典型的神经节 N-AChR(N₁-AChR) 阻断剂，而 Tc 和 CBT 是神经肌肉接头 N-AChR(N₂-AChR) 阻断剂，所以认为，蚯蚓背纵肌 AChR 与脊椎动物骨骼肌 N₂-AChR 具有相同的药理学性质。这与 *Lumbricus* 蚯蚓上的电镜观察结果⁽⁷⁾一致。

蚯蚓背纵肌存在 soman 的非 AChR 作用部位 在冲灌 CBT 的条件下，N₂-AChR 已被阻断，而蚯蚓背纵肌则仍显示 soman 的肌收缩效应(图 1 VI)。这与用银环蛇原毒实验所得结果⁽¹⁾完全一致。

soman 的肌收缩效应与其分解产物无关 NaF 或 PMP 都不象 soman 那样使蚯蚓背纵

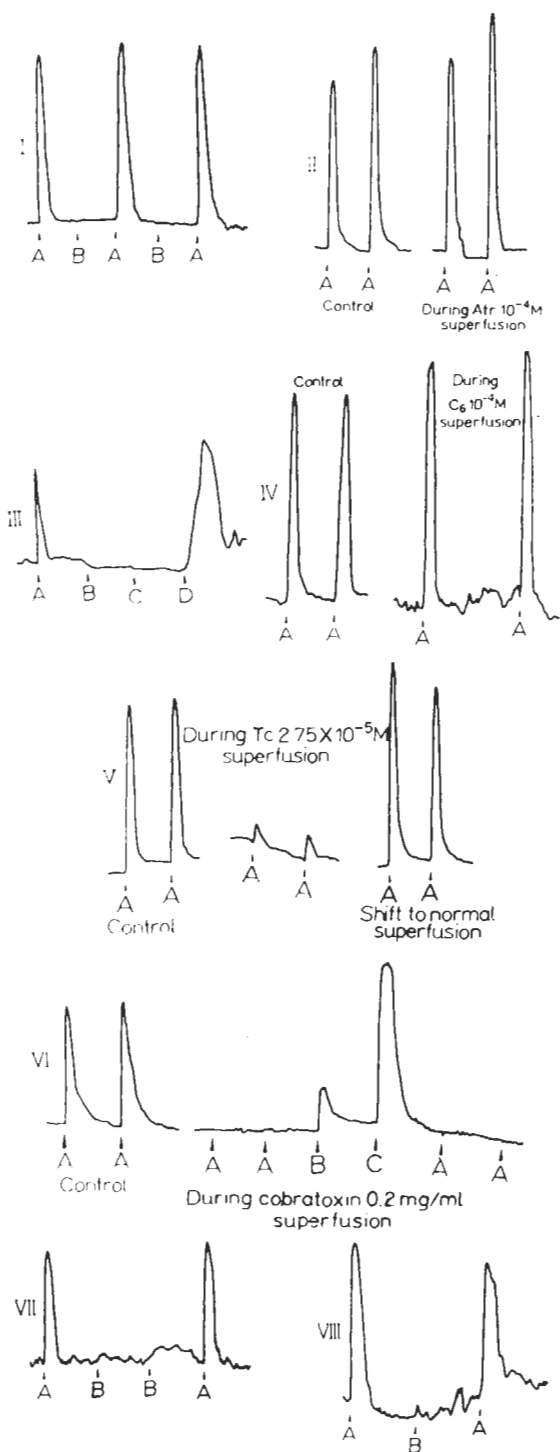


Fig 1. Effects of drugs on earthworm dorsal longitudinal muscles.

I. A) ACh 10^{-4} M; B) Pfl 10^{-3} M.

II. A) ACh 10^{-5} M.

III. A) ACh 3×10^{-6} M; B) Nic 10^{-4} M;

C) Nic 4×10^{-4} M; D) Nic 10^{-3} M.

IV. A) ACh 10^{-5} M.

V. A) ACh 10^{-5} M.

VI. A) ACh 10^{-6} M; B) soman 5.5×10^{-6} M;

C) soman 5.5×10^{-5} M.

VII. A) soman 5.5×10^{-6} M;

B) NaF 5.5×10^{-6} M.

VIII. A) soman 5.5×10^{-6} M;

B) NaF + PMP 5.5×10^{-6} M.

肌收缩, 以 NaF 为例示于图 1VII. 将 NaF + PMP 等克分子浓度 (5.5×10^{-6} M) 试液和相同浓度 soman 对背纵肌的影响进行比较, 可见 soman 有明显而重复性很好的肌缩效应, 而 NaF + PMP 等克分子浓度试液则没有反应 (图 1VIII). 说明 soman 在蚯蚓背纵肌上的肌缩效应并非 soman 分解产物 F⁻ 和 PMP 所致, 而是 soman 本身的直接作用.

综上所述, 蚯蚓 (*Eisenia foetida*) 背纵肌不存在 M-AChR 和 N₁-AChR, 仅存在 N₂-AChR. 当阻断 N₂-AChR 后, soman 仍有肌缩效应. 此效应是 soman 本身的作用, 与其分解产物无关. 结果证实, 蚯蚓背纵肌存在一个与整个 AChR 系统无关的 soman 特定作用部位——“soman 受体”.

致谢 天津饲料研究所赠蚯蚓, 贾永和同志赠 Oxo, 连玉树同志赠 Are 和 Nic, 阎敬初同志赠 Tc, 徐浩鹏同志赠 CBT, 本院药理毒理研究所提供 soman, 孙曼舜同志赠 PMP.

参 考 文 献

- 1 周廷冲、周建群. 中国药理学报 1981 Dec; 2 (4):
- 2 Gardner CR. *Biol Rev* 1967 Feb; 51 (1):25
- 3 Bullock JO, Farquharson DA, Hoskin FCG. *Biochem Pharmacol* 1977 Feb 15; 26 (4):337
- 4 Bartels E, Nachmansohn D. *Arch Biochem Biophys* 1969 Aug; 133 (1): 1
- 5 Adams GK III, Yamamura HI, O'Leary JF. *Eur J Pharmacol* 1976 Jul; 38 (1):101
- 6 周廷冲、周建群. 中国药理学报 1981 年 9 月; 2 (3):145
- 7 Rosenbluth J. *J Cell Biol* 1972 Sep; 54 (3): 566

PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF CHOLINERGIC RECEPTOR AND FURTHER EVIDENCES OF DIRECT ACTION OF SOMAN ON EARTH-WORM DORSAL MUSCLE

ZHOU Jian-qun, ZHOU Ting-chong (T C Chou)

(Institute of Basic Medical Sciences, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100800)

ABSTRACT The pharmacological properties of the cholinergic receptor on the earthworm (*Eisenia foetida*) dorsal longitudinal muscle were studied and the non-cholinergic receptor effect of soman was confirmed. Pilocarpine 10^{-3} M, arecoline 10^{-2} M and oxotremorine 10^{-2} M did not, while nicotine 10^{-3} M did, induce contractions of the muscle. The contraction elicited by ACh 10^{-5} M was not abolished by atropine 10^{-4} M nor by hexamethonium 10^{-4} M, but could be strongly inhibited by *d*-tubocurarine 2.75×10^{-5} M and blocked by cobratoxin 0.2 mg/ml. The hydrolytic products of soman, fluoride and pinacolyl methyphosphonate did not show any ef-

fect on the muscle preparation. On the preparation poisoned by cobratoxin, as ACh effect disappeared entirely, soman still caused a contraction of the muscle. The results indicate that the ChR on the earthworm dorsal longitudinal muscle resembles the N-ChR in the neuromuscular junction of vertebrate animals. We surmise that the contraction of the muscle elicited by soman does not relate to the hydrolytic products of soman and that the "soman-receptor" does not relate to N-ChR.

KEY WORDS ACh; atropine; *d*-tubocurarine; cobratoxin; earthworm dorsal muscle N-ChR; NaF; pinacolyl methyphosphonate; soman receptor