

二甲基消旋筒箭毒次碱氯甲烷盐对神经肌肉阻滞作用的分析

杨钦照 林乐儒 (中国科学院上海生理研究所, 上海 200031)

唐希灿 (中国科学院上海药物研究所, 上海 200031)

提要 用大鼠离体膈神经膈肌标本和小鸡颈二腹肌标本试验, *dl*-DCD 2.5-2.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 能可逆地阻滞神经肌肉接头间的传递, 新斯的明(1 $\mu\text{g}/\text{ml}$)能拮抗 *dl*-DCD 的阻滞作用. *dl*-DCD 降低 *epp*, *mep* 振幅和肌肉的 ACh 敏感性, 对肌肉静息膜电位无影响. 结果表明 *dl*-DCD 属非去极化型肌松剂, 主要作用于接头后, 封闭了终板区的 ACh 受体, 导致神经肌肉间兴奋传递的阻滞.

关键词 二甲基消旋筒箭毒次碱氯甲烷盐; 氯化筒箭毒碱; 小终板电位; 终板电位; 神经肌肉阻滞作用

从锡生藤(*Cissampelos pareira* L.)⁽¹⁾及海南轮环藤(*Cyclea hainanensis*)⁽²⁾中分离到的消

旋筒箭毒次碱(*dl*-curine)⁽³⁾, 其碘甲烷盐有较强的肌松作用^(4,5), 并已证明是一种作用于突触后的非去极化型肌松剂⁽⁶⁾, 在其 *O, O'* 位进一步甲基化后, 即制备成 *O, O'*-二甲基消旋筒箭毒次碱氯甲烷盐 (*dl*-DCD). *dl*-DCD 的溶解度及肌松作用均明显提高, 但对颈交感神经节的抑制和组胺释放作用均比筒箭毒碱(*d*-tubocurarine, *d*-tc)弱⁽⁷⁾. 临床经近 300 例应用,

1981年12月15日收稿 1982年1月16日修回

观察到 *dl*-DCD 的肌松效价比 *d*-tc 稍弱。为阐明 *dl*-DCD 阻滞神经肌肉接头传递的作用机制, 本文作了初步分析。

材 料 和 方 法

dl-DCD 系中科院上海药物研究所中间工厂针剂(5 mg/ml, 批号 800207-2), *d*-tc 系德国 Carl Roth-Karisruhe 厂的结晶, 硫酸新斯的明系上海第七制药厂的针剂, 用前分别用蒸馏水溶解和稀释。

离体神经肌肉标本制备 将大鼠断头放血后打开胸腔, 从左侧分离膈神经膈肌⁽⁸⁾。出壳 3-7 d 小鸡, 以巴比妥钠麻醉后, 分离颈二腹肌⁽⁹⁾。放于 Krebs 液肌槽内, 通 95% O₂-5% CO₂, 37°C, 用超强方形脉冲(波宽 0.2 ms)刺激神经。肌肉收缩记录于烟鼓, 或通过换能器把肌肉收缩张力转换成电信号, 输入 XWT-204 型平衡记录器中描记。

玻璃微电极细胞内记录 微电极以 3 M KCl 溶液灌充, 内阻为 6-20 MΩ, 尖端直径小于 1 μm, 经 Ag-AgCl₂ 细丝联到阴极输出器, 用微操纵器将电极插入表面肌纤维的终板区, 以引导出小终板电位(mepp)和终板电位(epp), 通过阴极射线示波器照相记录。

结 果 和 讨 论

对神经肌肉传递的阻滞作用 在肌槽内加入 *dl*-DCD 2.5-2.7 μg/ml 后, 单个电刺激神经(6 c/min)引起膈肌收缩波幅迅速减小, 12.8 ± (SD)1.6 min (n=9)后消失。加入新斯的明 1 μg/ml, 可使膈肌收缩重又出现, 并使其波幅迅速恢复至对照高度的 85 ± 11% (n=8)。用 Krebs 液冲洗标本后, 膈肌收缩振幅迅速恢复到加药前水平。当 *dl*-DCD 使膈神经膈肌兴奋传递完全阻滞时, 直接电刺激膈肌仍可记录到与用药前大小相似的收缩振幅。从膈神经干上仍可记录到与对照相似的复合动作电位, 表明阻滞作用主要发生在神经肌肉接头处。当 *dl*-DCD 引起神经肌肉部分阻滞时, 给与 50 c/s

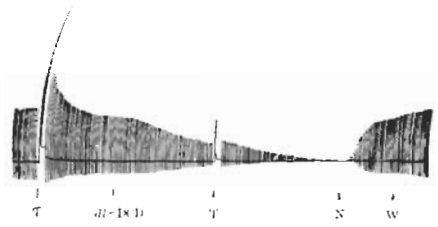


Fig 1. Neuromuscular blocking activity of *dl*-DCD on isolated rat's phrenic nerve-diaphragm preparation. D = *dl*-DCD 2.5 μg/ml; N = neostigmine 1 μg/ml; T = tetanic stimulation (50 c/s, 10 s) W = washout

刺激, 膈肌强直收缩不能维持, 停止刺激后有强直后增强现象(图 1)。此作用与在体神经肌肉标本观察到的结果⁽⁷⁾相似。*d*-tc 2.5-2.7 μg/ml 使膈神经膈肌兴奋传递完全阻滞仅需 9.3 ± 2.1 min (n=6), 新斯的明 1 μg/ml 仅能使 *d*-tc 的阻滞作用恢复仅至原收缩高度的 52%, 后者的阻滞作用比 *dl*-DCD 强。

对膈肌细胞静息膜电位的影响 将微电极直接插入肌细胞内, 测得正常膜电位为 71 ± 8 mV (n=50)。加入 *dl*-DCD 16 μg/ml 后, 直至膈肌对间接电刺激已不能给出反应, 在此期间测得肌细胞终板区和非终板区的静息电位为 72 ± 7 mV (n=50), 与加药前比较差异不显著 (P>0.05)。上述结果表明 *dl*-DCD 应属于非去极化型肌松剂。

对小鸡颈二腹肌的作用 在肌槽内加入 *dl*-DCD 2 μg/ml 后, 电刺激神经引起的颈二腹肌收缩于 5 ± 2 min 后完全阻滞, 此时停止电刺激, 加入 ACh 5 μg/ml 同样也不再引起肌肉收缩(图 2), 以 Krebs 液冲洗肌槽 4-5 次后, 肌肉对电刺激神经及加入 ACh 的收缩反应均又恢复。

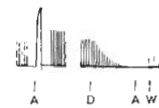


Fig 2. Neuromuscular blocking activity of *dl*-DCD on isolated chick's biventer cervicis preparation. A = ACh 5 μg/ml; D = *dl*-DCD 2 μg/ml; W = washout



Fig 3. High frequency (160 c/s) tetanic stimulation on rat's phrenic nerve produced a decrease in amplitude of epp



Fig 4. Antagonism of neostigmine against *dl*-DCD on epp. A = *dl*-DCD 4 μ g/ml; B = neostigmine 1 μ g/ml

对 epp 和 mepp 影响 *dl*-DCD 2-4 μ g/ml 可使电刺激膈神经引起的膈肌细胞的动作电位很快消失。通过微电极插入终板区细胞内，可以记录到一定大小的终板电位，随着 *dl*-DCD 作用时间的延长，终板电位振幅亦递减，最后记录不到。若在终板电位还未消失之前，给膈神经一串(160 c/s)刺激，则可记录到一串递减的 epp(图 3)，与在 *d*-tc 处理的标本所记录的一串递减的 epp 相同。当 epp 减小时，若在肌槽内加入新斯的明 1 μ g/ml 后，可使 epp 振幅增大，时程延长(图 4)。

加入 *dl*-DCD 1 μ g/ml 后，随着时间的延长，mepp 的振幅逐步减小，直至记录不到。*dl*-DCD 使 mepp 和 epp 振幅逐步减小，以及小鸡颈二腹肌试验中观察到的 ACh 敏感性的明显下降，均说明 *dl*-DCD 对神经肌肉接头的作用部位主要是突触后，通过可逆地占据和封闭突触后 ACh 受体，使末稍释放的或外加的

ACh 不能与受体结合。前文⁽¹⁰⁾观察到低浓度二甲基左旋筒箭毒次碱氯甲烷盐(*l*-DCD)，对 mepp 频率有影响。本文对 *dl*-DCD 未进行低浓度的观察，故不能排除 *dl*-DCD 也具有一些突触前作用。

本文结果表明 *dl*-DCD 对离体神经肌肉的阻滞作用比 *l*-DCD 弱，但其肌松作用的类型与部位均与 *l*-DCD 相似⁽¹⁰⁾。表明具有相似平面结构，但其二个不对称中心绝对构型不同的这类肌松剂，由于构型不同所造成的分子折迭可以影响肌松强度⁽⁷⁾，但不影响其肌松作用机理。

参 考 文 献

- 1 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
- 2 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
- 3 陈仲良。化学学报 1980 年 12 月；38 (6):567
- 4 昆明军区总医院、云南省药物研究所、昆明制药厂。中草药通讯 1974 年 2 月；(1):27, 1974 年 4 月；(2):42
- 5 Pradhan SN. *Br J Anaesth* 1964 Oct; 36 (10): 604
- 6 杨钦照、徐科。生理学报 1979 年 1 月；31 (1):79
- 7 唐希灿、冯洁、王月娥、刘明章。中国药理学报 1980 年 9 月；1 (1):17
- 8 Bulbring E. *Br J Pharmacol* 1946 Jan; 1 (1):38
- 9 Ginsborg BL, Warriner J. *ibid* 1960 Sep; 15(3): 410
- 10 杨钦照、林乐儒。中国药理学报 1981 年 3 月；2 (1):19

Acta Pharmacologica Sinica 1982 Jun; 3 (2): 87-90

ANALYSIS OF BLOCKING ACTION OF DIMETHYL *dl*-CURINE DIMETHOCHLORIDE ON NEUROMUSCULAR TRANSMISSION

YANG Qin-zhao, LIN Le-ru

(Shanghai Institute of Physiology, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031)

TANG Xi-can

(Shanghai Institute of Meteria Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031)

ABSTRACT Using rat's phrenic nerve-diaphragm and chick's nerve-muscle

(biventer cervicis) preparations, the neuromuscular blocking activity of *O,O'*-dimethyl *dl*-curine dimethochloride (*dl*-DCD) was studied. *dl*-DCD 2.5–2.7 $\mu\text{g/ml}$ blocked the indirectly elicited maximal twitches of diaphragm muscle. The blocking action was antagonized by neostigmine. During the block of the indirectly twitches, direct stimulation of the muscle elicited produced normal contractions, and the nerve action potentials remained unaffected. During partial block of the maximal twitches produced by *dl*-DCD, the tension of an indirectly elicited tetanus (50/s for 10 s) was poorly sustained and the post-tetanic facilitation was observed. *dl*-DCD also abolished the response of the biventer to ACh after its indirectly elic-

ited maximal twitches was blocked. In rat's phrenic nerve-diaphragm preparation, *dl*-DCD 2–4 $\mu\text{g/ml}$ produced no significant change in miniature end-plate potential (mepp) frequency but reduced the end-plate potential (epp) and mepp amplitudes. Neostigmine enhanced the amplitude and duration of epp induced by *dl*-DCD. *dl*-DCD 16 $\mu\text{g/ml}$ produced no effect on resting membrane potential of diaphragm muscle fibers. These results indicate that *dl*-DCD is a nondepolarizing blocking drug like tubocurarine and produced a muscular relaxation by blocking the cholinergic receptors.

KEY WORDS dimethyl *dl*-curine dimethochloride; *d*-tubocurarine chloride; mepp; epp; neuromuscular blocking activity