

# 麻黄碱对神经肌肉传递的作用<sup>1</sup>

束怀德、张丽华<sup>2</sup>、钟志端、沈德莉<sup>3</sup>、杨藻宸

(上海医科大学基础医学部药理教研室, 上海 200032)

**提要** 在离体大鼠膈神经-膈肌制备, Eph 在低浓度 (80  $\mu\text{mol/L}$ ) 时可拮抗高  $\text{K}^+$  去极化所致神经肌肉麻痹; 1  $\text{mmol/L}$  时对刺激膈神经所致膈肌收缩有短暂兴奋, 3-10  $\text{mmol/L}$  时则表现为浓度依赖性抑制。Eph 不明显影响静息膜电位。浓度 1  $\text{mmol/L}$  时使 mepp 频率短暂增加, epp 量子含量呈现先增加后降低的双相变化; 浓度 7  $\text{mmol/L}$  时使 mepp 幅度明显降低。

**关键词** 麻黄碱; 膈神经; 膈; 神经肌肉传递; 肾上腺素; 异丙肾上腺素; 普萘洛尔; 酚妥拉明; 4-氨基吡啶

麻黄碱(Eph)对神经肌肉接头的作用早在卅年代就引起注意, 因为临床单独应用 Eph 或与其它药物合用时, 可使重症肌无力病人的症状缓解<sup>(1,2)</sup>。以后的研究发现, Eph 可增强取自重症肌无力患者的离体肋间肌肌张力<sup>(3)</sup>; 但却抑制正常人的神经肌肉传递<sup>(4)</sup>。文献中曾有 Eph 对青蛙和豚鼠骨骼肌终板电位(epp)和小终板电位(mepp)作用的报道<sup>(5,6)</sup>, 但结果颇不一致。为了进一步阐明 Eph 对骨骼肌和神经肌肉传递的作用部位及其机理, 本工作在离体大鼠膈神经-膈肌制备, 就 Eph 的作用进行了研究。

## 方法和材料

**方法** 大鼠, 体重  $160 \pm \text{SD } 25 \text{ g}$ ,  $\text{♀} \text{♂}$  兼用。取左侧带膈神经的膈肌, 固定在含有修改台氏液的浴管中(记录肌收缩)或肌槽中(记录电活动)。连续通  $95\% \text{O}_2 + 5\% \text{CO}_2$ ,  $37^\circ\text{C}$ 。膈神经或膈肌给以超强方波刺激, 波宽 0.3 ms, 频

率 0.1 Hz。膈肌收缩通过张力换能器, 记录在台式自动平衡记录仪上。细胞内电活动的引导, 用充盈  $\text{KCl } 3 \text{ mol/L}$  溶液的玻璃微电极, 通过 FW-2 型微电极放大器(中国科学院上海生理研究所产品)。显示于 SBR-1 型示波器上, 摄影记录。膜电位变化在晶体管数字电压表上直接读出。

**药品** 盐酸麻黄碱(ephedrine hydrochloride, 上海信谊药厂产品); 盐酸肾上腺素(adrenaline hydrochloride, 上海第十制药厂产品); 异丙肾上腺素(isoprenaline, 北京制药厂产品); 甲基磺酸酚妥拉明(phentolamine mesylate, 上海第十制药厂产品); 普萘洛尔和普拉洛尔(propranolol 和 practolol, 北京制药厂产品); 甲基硫酸新斯的明(neostigmine methylsulfate, 上海第七制药厂产品); 4-氨基吡啶(4-aminopyridin, 美国 Aldrich 制药厂); 氯化筒箭毒碱(d-tubocurarine chloride, 美国 Sigma 产品)。

## 结果

**对 KCl 所致神经肌肉麻痹的拮抗作用** 提高溶液中 KCl 浓度达 15  $\text{mmol/L}$  可使膈肌对间接或直接电刺激均产生先兴奋后抑制的双相反应。当高  $\text{K}^+$  使膈肌收缩效应抑制 50% 左右时, 给予 Epi 0.4  $\mu\text{mol/L}$  或 Iso 0.8  $\mu\text{mol/L}$  均可明显拮抗高  $\text{K}^+$  的抑制效应, 但作用维持时间较短暂, 最终神经肌肉完全麻痹。增加 Epi 或 Iso 浓度, 对高  $\text{K}^+$  抑制效应的拮抗作用并不进一步增强。Eph 80  $\mu\text{mol/L}$  也有类似拮抗高  $\text{K}^+$  抑制效应的作用, 但增加药物浓度, 作用反不明显。浓度达 1  $\text{mmol/L}$  时, 作用消失(图 1, 表 1)。普萘洛尔 1  $\mu\text{mol/L}$  可完全阻断上述 3 种拟交感胺的作用; 但普拉洛尔

1986年2月7日收稿 1986年12月13日修回  
本文在全国第二届神经药理学学术会议(南宁, 1985)交流

<sup>1</sup> 中国科学院科学基金资助的课题 No 365

<sup>2</sup> 现在山东医科大学药理教研室

<sup>3</sup> 现在江西医学院药理教研室

50-75  $\mu\text{mol/L}$  和酚妥拉明 1-320  $\mu\text{mol/L}$  均无此作用。

利血平 3  $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d}) \times 3 \text{ d ip}$ , 不影响 Eph 和 Epi 拮抗高  $\text{K}^+$  抑制效应的作用。

**对电刺激膈神经所致膈肌收缩的影响**

Eph 在 1  $\text{mmol/L}$  时, 对间接刺激所致膈肌收缩有短暂兴奋作用, 浓度增加 (3-10  $\text{mmol/L}$ ) 则表现为浓度依赖性抑制。Eph 的抑制效应不被普萘洛尔 1  $\mu\text{mol/L}$  和酚妥拉明 1  $\mu\text{mol/L}$  拮抗; 提高普萘洛尔 (40  $\mu\text{mol/L}$ ) 和酚妥拉明 (300  $\mu\text{mol/L}$ ) 的浓度, 则能增强 Eph 的抑制效应。当 Eph 引起神经肌肉传递部分阻遏时, 给予高频刺激 (100/s, 10 s), 收缩反应不能维持, 也无强直后增强现象。

4-AP 50  $\mu\text{mol/L}$  处理对 Eph 的抑制效应有一部分保护作用 (图 2); 当神经肌肉传递受 Eph 作用而完全阻断时, 4-AP 0.1-0.2  $\text{mmol/L}$  可使部分膈肌标本的收缩完全或部分恢复



Fig 1. Antagonistic effect of ephedrine (80  $\mu\text{mol/L}$ ) on the neuromuscular paralysis induced by KCl (15  $\text{mmol/L}$ ).

N; nerve stimulation; M; muscle stimulation.

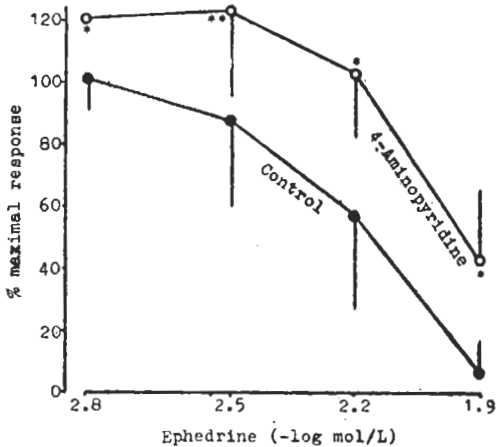


Fig 2. Effect of 4-aminopyridine (50  $\mu\text{mol/L}$ ) on the inhibitory action of ephedrine on the neuromuscular junction.  $n=6$ ,  $\bar{x} \pm \text{SD}$ . \* $p > 0.05$ , \*\* $p < 0.05$

Tab 1. Antagonism of epinephrine (0.4  $\mu\text{mol/L}$ ), isoprenaline (0.8  $\mu\text{mol/L}$ ) and ephedrine (80  $\mu\text{mol/L}$ ) on the neuromuscular paralysis induced by KCl 15  $\text{mmol/L}$ . \*\*\* $p < 0.01$  compared with control

n	Twitch response of diaphragm (% maximum, $\bar{x} \pm \text{SD}$ )		
	Nerve stimulation	Muscle stimulation	
Control	6	50 $\pm$ 6	63 $\pm$ 9
Epinephrine	6	115 $\pm$ 15***	140 $\pm$ 34***
Control	6	50 $\pm$ 14	52 $\pm$ 10
Isoprenaline	6	108 $\pm$ 25***	104 $\pm$ 29***
Control	7	54 $\pm$ 6	59 $\pm$ 8
Ephedrine	7	102 $\pm$ 20***	102 $\pm$ 18***

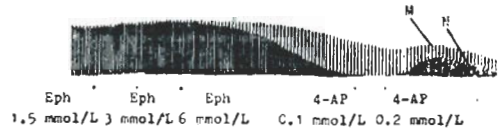


Fig 3. Inhibitory action of ephedrine on the neuromuscular junction and the antagonism of 4-aminopyridine.

N; nerve stimulation; M; muscle stimulation.

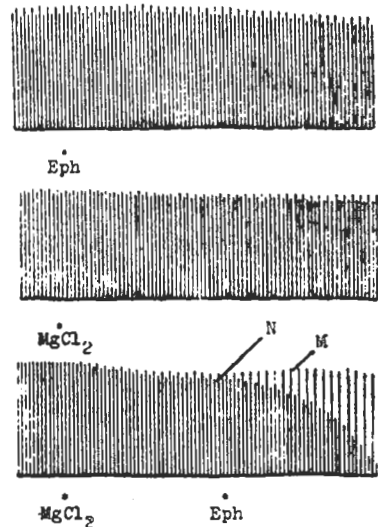


Fig 4. Synergistic inhibitory action of ephedrine (3  $\text{mmol/L}$ ) and  $\text{MgCl}_2$  (4  $\text{mmol/L}$ ) on the neuromuscular transmission.

(图3)。新斯的明  $1-7 \mu\text{mol/L}$  和  $\text{CaCl}_2$   $4-6 \text{ mmol/L}$  对 Eph 的抑制效应无明显拮抗作用。

Eph 和  $\text{Mg}^{2+}$  对神经肌肉传递的阻遏具有协同作用。Eph  $3 \text{ mmol/L}$  和  $\text{MgCl}_2$   $4 \text{ mmol/L}$  单独应用时, 均不足以引起神经肌肉传递的明显抑制, 但两者合用则使间接刺激所致膈肌收缩产生明显抑制(图4)。

### 电生理学研究

1. 对静息膜电位的影响 Eph 对膈肌静息膜电位无明显影响, 给药前静息膜电位为  $73 \pm 8 \text{ mV}$ ; Eph  $7 \text{ mmol/L}$  时为  $71 \pm 6 \text{ mV}$  ( $n=68, p>0.05$ )。

2. 对 mepp 的影响 Eph 在  $1 \text{ mmol/L}$  时, 可引起 mepp 频率轻度增加, 给药前  $3 \pm 3/\text{s}$ , 给药后  $5 \pm 6/\text{s}$ ,  $p<0.05$ 。而 mepp 幅度则逐渐降低,  $7 \text{ mmol/L}$  时表现为明显的 mepp 幅度降低, 终至消失(图5)。

3. 对 epp 的影响 Eph 在浓度为  $5 \text{ mmol/L}$  时可阻遏电刺激膈神经引起的膈肌收缩, 此时从终板区膈肌细胞可引导出 epp, 以后随着神

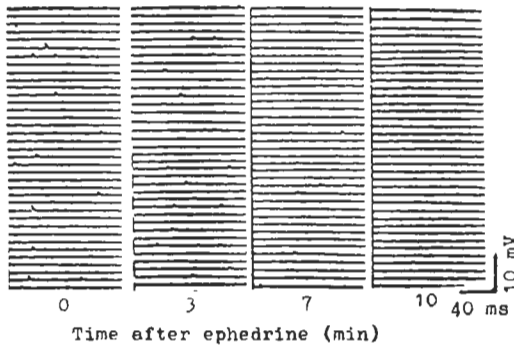


Fig 5. Effect of ephedrine ( $7 \text{ mmol/L}$ ) on mepp.



Fig 6. Effect of ephedrine ( $7 \text{ mmol/L}$ ) on the amplitude of epp induced by high frequency tetanic stimulation ( $50/\text{s}$ ).

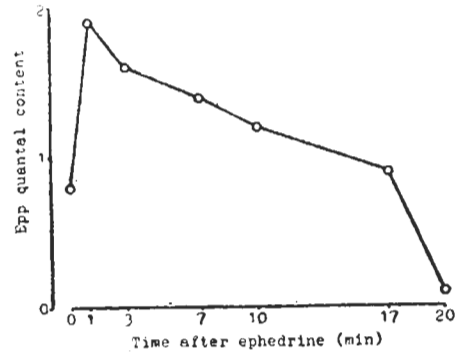


Fig 7. Effect of ephedrine ( $1 \text{ mmol/L}$ ) on the number of relative epp quantal content.

经肌肉传递阻遏的加深, epp 幅度逐渐降低, 甚至于消失。给予高频刺激( $50/\text{s}$ )所得到的一串 epp, 幅度有类似 d-TC 的递减现象(图6)。如果标本预先以 d-TC  $1 \mu\text{g/ml}$  处理, 阻遏神经肌肉传递, 从终板区也可引导出稳定的 epp, 加入 Eph  $1 \text{ mmol/L}$  后, 迅即导致 epp 幅度降低, 最后消失。4-Ap  $0.1 \text{ mmol/L}$  可使部分膈肌标本已消失的 epp 重新出现。

4. 对 epp 量子含量的影响 提高浴液中  $\text{MgCl}_2$  浓度达  $16 \text{ mmol/L}$ , 使重复刺激( $1/\text{s}$ )膈神经引起的 epp 幅度变小, 并出现部分脱落。根据下式计算 epp 量子含量 M 值:  $M = \log_e(\text{刺激次数}/\text{脱落次数})^{(7)}$ 。Eph 浓度为  $1 \text{ mmol/L}$  时可使 M 值发生先增加后降低的双相变化。图7示其中 1 例; 浓度  $5 \text{ mmol/L}$  时则使 M 值迅速降低, 到给药  $6 \text{ min}$  时, M 值已降低至零。

### 讨 论

本工作表明, 低浓度 Eph ( $80 \mu\text{mol/L}$ ) 与 Epi 和 Iso 的作用相似。能拮抗高  $\text{K}^+$  去极化所引起的神经肌肉麻痹, 此作用不受利血平化处理所影响, 提示可能是其直接作用。目前认为骨骼肌并不接受节后交感神经的支配, 但骨骼肌细胞及运动神经末梢都存在肾上腺素受体, 循环中儿茶酚胺与上述受体相互作用, 则可影响和调节骨骼肌的活动<sup>(8)</sup>。普萘洛尔能完全阻断 Eph、Epi 和 Iso 拮抗高  $\text{K}^+$  去极化的抑制效应, 而对  $\beta_1$  受体有相对选择性的普拉洛

尔(50-75  $\mu\text{mol/L}$ )无明显阻断作用,似说明这三种拟交感胺通过选择性激动  $\beta_2$  肾上腺素受体而发挥作用。因此, Eph 拮抗高  $\text{K}^+$  对膈肌的抑制效应,可能由于 1) 肌肉的  $\beta_2$  受体激动可激活腺苷酸环化酶,使肌浆网中 cAMP 浓度增高。而 cAMP 水平的增高,又能进一步刺激肌膜的钠泵活性,使高  $\text{K}^+$  去极化肌肉的跨膜离子分布和膜电位恢复正常;增加  $\text{Ca}^{2+}$  跨浆膜内流及肌浆网和线粒体对  $\text{Ca}^{2+}$  的摄取,而为肌肉提供更多可利用的  $\text{Ca}^{2+}$  在受刺激时释放<sup>(8)</sup>。2) 运动神经末梢膜上  $\beta_2$  受体的激动和轴浆内 cAMP 增高,则能增加 ACh 合成、储存以及释放<sup>(8)</sup>。

较高浓度 Eph 对神经肌肉的阻遏作用,似不通过  $\alpha$  或  $\beta$  受体机制,因为其作用不被  $\alpha$  或  $\beta$  受体阻断剂所拮抗。高浓度普萘洛尔和酚妥拉明增强 Eph 抑制效应,可能是由于它们非特异性抑制作用。

Eph 1 mmol/L 对刺激膈神经所致膈肌收缩的增强作用可能是促进运动神经末梢释放 ACh 的结果,因为在相同浓度时, Eph 可使 mepp 频率短暂增加, epp 量子含量也有先增加后降低的现象。Eph 对神经肌肉传递的阻遏作用与 d-TC 既有相似又有相异之处。与 d-TC 相同之处:均不引起静息膜电位的明显变化;可使 mepp 和 epp 幅度降低;高频刺激引起的一串 epp 幅度有递减现象;与  $\text{Mg}^{2+}$  有协同作用。不同的是: Eph 对 epp 量子含量有明显抑制作用,其作用不被新斯的明和  $\text{CaCl}_2$  所拮抗。文献报道 Eph 在低浓度时可抑制离体的缝匠肌的 mepp 频率,而不影响其幅度;高浓度可抑制 epp 的幅度<sup>(5)</sup>。Eph 对离体豚鼠肋间肌的 mepp 和 epp 幅度均有抑制作用;0.1 mmol/L 时能增加 mepp 频率,而不影响 epp 量子含量<sup>(6)</sup>。这些结果与本文报道的大鼠膈神经-膈肌制备的结果不尽相同,可能由于所用神经肌肉标本和药物浓度不同所致。根据本文的上述结果,

可以认为 Eph 对神经肌肉的阻遏作用,主要是抑制运动神经末梢释放 ACh,同时也降低终板区肌膜对 ACh 的敏感性。4-AP 拮抗 Eph 的作用在接头前水平,是由于它能延长神经末梢的动作电位时程,促进  $\text{Ca}^{2+}$  内流,从而增加 ACh 的释放<sup>(9)</sup>。

## 参 考 文 献

- 1 Edgeworth H. A report of progress on the use of ephedrine in a case of myasthenia gravis. *JAMA* 1930; 94 :1139
- 2 Viets HR, Schwab RS. The diagnosis and treatment of myasthenia gravis with special reference to the use of prostigmine. *Ibid* 1939; 113 : 559
- 3 Jacobs R, Karczmar AG, Brumlik J. Theophylline compounds and myasthenia gravis. *Clin Pharmacol Ther* 1973; 14 : 374
- 4 Gallagher JP, Shinnick-Gallagher P, Moser RP, Brumlik J. Ephedrine effects on neuromuscular transmission in normal mammalian and human myasthenia muscle. *Fed Proc* 1976; 35 : 2702
- 5 Holmes CR, Jacobs RS. The effects of l-ephedrine on miniature end plate potentials and end plate potentials in frog sartorius muscle. *Pharmacologist* 1976; 18 : 194
- 6 Shinnick-Gallagher P, Fallagher JP. Ephedrine: a postsynaptic depressant drug at the mammalian neuromuscular junction. *Neuropharmacology* 1979; 18 : 755
- 7 Del Castillo J, Katz B. Quantal components of the endplate potential. *J Physiol (Lond)* 1954; 124 : 560
- 8 Bowman WC. Effect of adrenergic activators and inhibitors on the skeletal muscles. In: Szekeres L, ed. *Adrenergic activators and inhibitors*. Berlin: Springer, 1981 : 97-128 (Born GVR, Farah A, Herken H, Welch AD, eds. *Handbook of experimental pharmacology*; vol 54/II)
- 9 Molgo J. Effects of aminopyridines on neuromuscular transmission. In: Lechat P, Thesleff S, Bowman WC, eds. *Aminopyridines and similarly acting drugs. Effects on nerves, muscles and synapses*. Oxford: Pergamon, 1982: 95-115

**Effects of ephedrine on the neuromuscular transmission *in vitro***

SHU Huai-De, ZHANG Li-Hua, ZHONG Zhi-Duan, SHEN De-Li, YANG Zao-Chen  
(Dept Pharmacology, Faculty of Basic Medical Science, Shanghai Medical University, Shanghai 200032)

**ABSTRACT** In isolated rat phrenic nerve-diaphragm preparations, ephedrine (80  $\mu\text{mol/L}$ ) antagonized the neuromuscular paralysis induced by high  $\text{K}^+$  depolarization. This excitatory effect of ephedrine was blocked by propranolol (1  $\mu\text{mol/L}$ ). The fact that pretreatment with reserpine did not affect the action of ephedrine indicated that this action was probably not involved in released catecholamines. Ephedrine (1  $\text{mmol/L}$ ) slightly and temporarily augmented the twitch response of diaphragm to the electric stimulation of phrenic nerve. At higher concentrations (3-10  $\text{mmol/L}$ ), ephedrine inhibited the twitch response in a concentration-dependent manner. The inhibitory effect of ephedrine was not antagonized by either propranolol or phentolamine. Ephedrine did not change the resting membrane potential of rat diaphragm muscle cells significantly. Ephedrine 1  $\text{mmol/L}$  increased mepp frequency temporarily, 7  $\text{mmol/L}$  markedly decreased the mepp amplitude and abolished it finally. Ephedrine (1  $\text{mmol/L}$ )

increased the quantal content of epp at first, and then decreased. At 5  $\text{mmol/L}$ , ephedrine decreased the quantal content rapidly. 4-Aminopyridine partially antagonized the inhibitory effect of ephedrine on the neuromuscular junction, and restored the epp which has been abolished by ephedrine. These results suggest that the augmentative action of ephedrine at 1  $\text{mmol/L}$  on the twitch response to indirect stimulation may be related to its presynaptic action. The inhibitory action of ephedrine on neuromuscular transmission is a direct action at neuromuscular junction that is independent of adrenoceptors, and involves both presynaptic and postsynaptic actions.

**KEY WORDS** ephedrine; phrenic nerve; diaphragm; neuromuscular transmission; epinephrine; isoproterenol; 4-aminopyridine; propranolol; phentolamine