

中国药理学报 1987年9月; 8(5): 405-408

碘化二甲基木防己碱对离体兔颈上神经节的作用

曹永孝、车锡平、袁秉祥 (西安医科大学药学系药理教研室, 西安 710033)

提要 用蔗糖-间隙法研究了碘化二甲基木防己碱(DTI)对离体兔颈上神经节的作用, 并与箭毒作了比

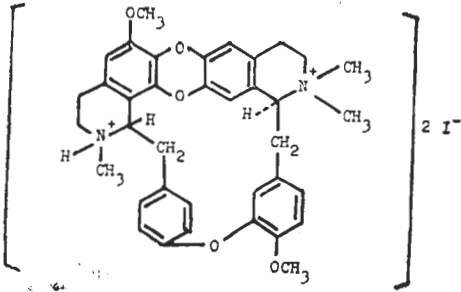
较。DTI对神经节的动作电位产生浓度依赖性抑制作用, IC_{50} 为 $82 \mu\text{g/ml}$ 。其作用在高 Ca^{2+} 溶液中减弱, 在低 Ca^{2+} 溶液中加强。新斯的明能拮抗DTI的作用。DTI对神经节的N波、P波和LN波均有不同程度的

1986年1月31日收稿 1987年2月23日修回

抑制作用。

关键词 交感神经节；动作电位；新斯的明；箭毒；碘化二甲基木防己碱；蔗糖-间隙法

木防己碱(trilobine)是防己科植物木防己 *Cocculus trilobus*(Thunb) DC 所含的一种生物碱，经碘甲烷化后制成的碘化二甲基木防己碱(dimethyltrilobine iodide, DTI)，可抗心律失常⁽¹⁾，松弛骨骼肌⁽²⁾和降血压^(3,4)，其降压机理与阻断神经节有关^(3,5)。本文用蔗糖-间隙法，进一步研究了 DTI 对离体兔颈上神经节的作用，并对其机理作了初步分析。



Dimethyltrilobine iodide

药 物

DTI 由西安医科大学第二附属医院药剂科傅章才提取⁽⁶⁾，纯度 99%。箭毒(curare)系德国 Carl Roth-Karlsruhe 厂生产。均用生理盐水配成母液，冰箱保存。六甲溴铵(hexamethonium bromide)和新斯的明(neostigmine)均系上海第七制药厂注射剂。氯化乙酰胆碱(ACh)为北京化工厂产品，临用前配制。蔗糖(西安化学试剂厂)AR。用重蒸馏水配成等渗溶液。

方法和结果

标本制作 兔 56 只，体重 $2.3 \pm SD 0.4$ kg，♀♂兼用。按文献(7)法制作离体兔颈上神经节(superior cervical ganglion, 简称 SCG)标本。气栓致死，分离出 SCG 及其节前、节后纤维，于显微镜下剥离 SCG 和节后纤维的鞘膜。

装置 仿文献(8)法，蔗糖-间隙装置由 P

室、1 室、2 室和 3 室组成，将 SCG 放在 1 室，节后纤维放在 2 和 3 室。1 和 3 室用 Krebs 液灌流，通 95% O₂ + 5% CO₂。2 室用等渗蔗糖液灌流。实验时，药物加在灌流 1 室的 Krebs 液中， $28 \pm 0.5^\circ\text{C}$ ，pH 7.2-7.4。将节前纤维放在 P 室的铂电极上，以液体石蜡浸盖。用 JSD-731-C 型刺激器，方波脉冲刺激节前纤维，单刺激波宽 0.2 ms，最大刺激强度；重复刺激，频率 40 Hz，持续 500 ms。用 Ag-AgCl 无极化电极引导 1 和 3 室之间的电位差(1 室接地)，放大后，在 SBR-I 型示波器显示，并照像记录。

对 SCG 动作电位(AP)的抑制作用 SCG 标本平衡 30 min 后，以等比级数分别给予不同累加浓度的 DTI 或箭毒，每次用药后 10 min 记录 AP 幅度(图 1)。以(药前幅度-药后幅度)/药前幅度，计算每次用药后 AP 抑制%⁽⁸⁾。将 6 个标本的平均值转换成概率单位，做概率单位-药物对数浓度曲线图(图 2)。回归计算

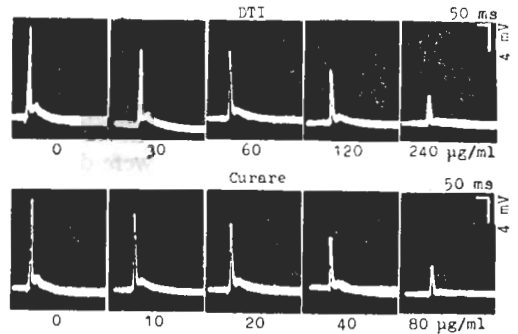


Fig 1. Effects of dimethyltrilobine iodide(DTI) and curare on the action potentials of isolated superior cervical ganglion of rabbits.

得 DTI 和箭毒的 IC₅₀ 分别为 82 µg/ml 和 30 µg/ml，相差显著(p < 0.01)。

对 SCG 节前纤维的作用 为了排除药物对 SCG 节前纤维的作用，观察了 DTI 对节前纤维的作用。DTI 250 µg/ml 作用 10 min，刺激诱发的 AP 为给药前的 $100 \pm 7\%$ (n = 6)。给药前、后比较无明显差异(p > 0.5)。表明，DTI 对节前纤维的兴奋和传导无明显影响。

Ca²⁺ 对 DTI 抑制神经节 AP 的影响 用

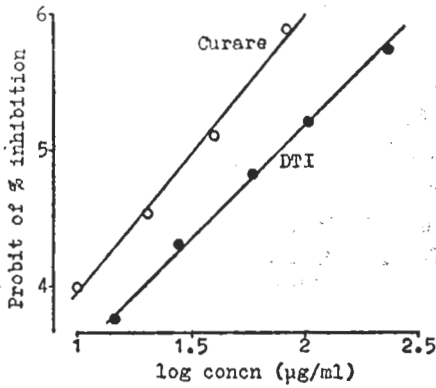


Fig 2. Probits of % inhibition of DTI and curare on ganglionic action potentials ($n=6$).

同一标本,先记录 DTI 30 $\mu\text{g/ml}$ 在正常 Krebs 液中对刺激诱发神经节 AP 的作用。冲洗 3 次后,换上 2 $[\text{Ca}^{2+}]$ Krebs 液,记录 DTI 作用前后的 AP 变化。再按同法分别记录在 $\frac{1}{2}[\text{Ca}^{2+}]$ 和无 Ca^{2+} Krebs 液中 DTI 的作用。DTI 在 $[\text{Ca}^{2+}]$ 、2 $[\text{Ca}^{2+}]$ 、 $\frac{1}{2}[\text{Ca}^{2+}]$ 和无 Ca^{2+} 液中对神经节 AP 分别抑制 20 ± 6 , 7 ± 7 , 24 ± 5 和 $57 \pm 13\%$ 。经 t 检验,正常 $[\text{Ca}^{2+}]$ 与 2 $[\text{Ca}^{2+}]$ 和无 Ca^{2+} 液比较均差异显著 ($p < 0.01$)。正常 $[\text{Ca}^{2+}]$ 与 $\frac{1}{2}[\text{Ca}^{2+}]$ 液比较无显著差异 ($p > 0.05$)。以(在不同 $[\text{Ca}^{2+}]$ 液中的抑制%)/(在正常 $[\text{Ca}^{2+}]$ 液中的抑制%)为指标,DTI 在 2 $[\text{Ca}^{2+}]$ Krebs 液中对神经节 AP 的抑制作用为正常 $[\text{Ca}^{2+}]$ Krebs 液中的 33%,在 $\frac{1}{2}[\text{Ca}^{2+}]$ Krebs 液中为正常 $[\text{Ca}^{2+}]$ Krebs 液中的 120%,在无 Ca^{2+} Krebs 液中为正常 $[\text{Ca}^{2+}]$ Krebs 液中的 285% ($n=10$)。结果表明,DTI 对神经节 AP 的抑制作用在高 $[\text{Ca}^{2+}]$ 溶液中减弱,在低 $[\text{Ca}^{2+}]$ 溶液中加强。

新斯的明对 DTI 抑制神经节 AP 的影响
按上法,先记录 DTI 60 $\mu\text{g/ml}$ 对刺激节前纤维诱发的神经节 AP 的作用。冲洗 3 次后,换以含新斯的明 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 的 Krebs 液,再同样记录 DTI 的作用。加新斯的明前、后,DTI 对神经节 AP 分别抑制 28 ± 15 和 $9 \pm 8\%$ ($n=7$),两者差异显著 ($p < 0.05$)。表明新斯的明有拮抗 DTI 的作用。

对神经节 P 波和 LN 波的作用 用最大强度的重复刺激^(10,11),诱发神经节的 P 波⁽¹²⁾,观察累加浓度的药物对它的影响,发现 DTI 对 P 波产生浓度依赖性抑制,其 IC_{50} 为 159 $\mu\text{g/ml}$ ($n=8$)。累加浓度的箭毒,亦对 P 波产生抑制作用,但浓度加至 80 $\mu\text{g/ml}$ 时,其抑制%还不到 50%。箭毒对 P 波抑制时, LN 波增强,而 DTI 对 P 波抑制时,无 LN 波增强。

对突触电位(N 波)的作用 按文献(8)法,SCG 的离心端部分及与其相连的节后纤维同时用蔗糖液灌液。30 min 后,刺激节前纤维,记录 SCG 的 N 波。观察累加浓度的药物对它的作用。结果表明,DTI 对 N 波产生浓度依赖性抑制作用(图 3)。DTI 和六甲溴铵的 IC_{50} 分别为 284 $\mu\text{g/ml}$ 和 50 $\mu\text{g/ml}$ 。六甲溴铵的 IC_{50} 与文献报道(8)相近。

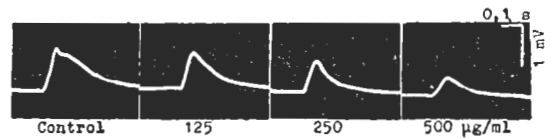


Fig 3. Effects of DTI on synaptic potentials of isolated superior cervical ganglion of rabbit.

讨 论

用表明电极记录的电位与实际电位有如下关系⁽⁸⁾:

$$V = \frac{R_o}{R_o + R_i} \times E_m$$

式中 R_i 和 R_o 分别是细胞内、外液单位长度的电阻, V 和 E_m 分别为测得电位和实际电位。显然,当 $R_o \gg R_i$ 时, V 就接近 E_m 。由于细胞外液低电阻形成的短路,使得传统的表面电极记录的 SCG 电位只是实际电位的一小部分。高阻抗的蔗糖液能有效地增大 R_o , 可用于交感神经节的研究。我们用此法记录到的 AP 为 5-20 mV, 比表面电极记录法提高幅度数十倍。

DTI 对 SCG 的 AP 产生浓度依赖性抑制作用, Ca^{2+} 拮抗 DTI 的作用,可能与其促进

突触前膜释放 ACh 有关。新斯的明拮抗 DTI 的作用, 可能与其抑制胆碱酯酶, 增加突触间隙 ACh 浓度有关, DTI 对神经节 AP 的抑制作用弱于箭毒。

兔 SCG 存在着 M 和 N 两种胆碱能受体⁽¹¹⁾。激活 N 受体产生 N 波, 激活 M 受体产生 P 波和 LN 波。DTI 抑制 N 波, 表明它可阻断 N 受体。箭毒对 P 波抑制时, LN 波增大, 由于 P 波和 LN 波相互重叠, LN 波的增大是由于 P 波的降低, 减少了对 LN 波的重叠影响所致。DTI 亦对 P 波产生抑制作用, 但无 LN 波增大现象。提示 DTI 对 M 受体似有抑制作用。

参 考 文 献

- 1 明 祯、赵更生。碘化二甲基木防己碱对实验性心律失常及心肌电活动的作用。药理学报 1984; 19 : 12
- 2 梁颖彬、王莉芳、张丽英。碘化二甲基木防己碱肌松作用的研究。陕西新医药 1984; 13(5) : 55
- 3 刘军保、车锡平。碘化二甲基木防己碱的降压作用。药理学报 1984; 19 : 338
- 4 刘军保、车锡平。碘化二甲基木防己碱对清醒

及急性肾型高血压大鼠的降压作用。同上 1984; 19 : 790

- 5 袁秉祥、车锡平。碘化二甲基木防己碱对兔在体颈上交感神经节动作电位的影响。西安医学院学报 1985; 6 : 16
- 6 傅章才。陕西产木防己有效成分的分离和注射剂的配制。陕西新医药 1981; 10 (6) : 55
- 7 Dun NJ, Karczmar AG. A comparison of the effect of theophylline and cyclic adenosine 3':5'-monophosphate on the superior cervical ganglion of the rabbit by means of the sucrose-gap method. *J Pharmacol Exp Ther* 1977; 202 : 89
- 8 Wallis DI, Lees GM, Kosterlitz HW. Recording resting and action potential by the sucrose-gap method. *Comp Biochem Physiol [C]* 1975; 50 : 199
- 9 鲁映青、徐端正、茅玉康、魏 湘、杨藻宸。溴化二甲基环藤宁对神经节和神经肌肉接头的阻滞作用。中国药理学报 1981; 2 : 223
- 10 Eccles RM. Responses of isolated curarized sympathetic ganglia. *J Physiol (Lond)* 1952; 117 : 196
- 11 Eccles RM, Libet B. Origin and blockade of the synaptic responses of curarized sympathetic ganglia. *Ibid* 1961; 157 : 484
- 12 Eccles JC. Slow potential waves in the superior cervical ganglion. *Ibid* 1935; 85 : 464

Acta Pharmacologica Sinica 1987 Sep; 8 (5) : 405-408

Effects of dimethyltrilobine iodide on isolated superior cervical ganglion of rabbits

CAO Yong-Xiao, CHE Xi-Ping, YUAN Bing-Xiang

(Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Xi-an Medical University, Xian 710033)

ABSTRACT The effects of dimethyltrilobine iodide (DTI) were studied by the sucrose-gap method using curare for comparison. DTI at cumulative concentration inhibited ganglion action potentials. IC_{50} of DTI and curare were 82 and 30 $\mu\text{g/ml}$, respectively. The effects of DTI were antagonized by neostigmine, enhanced under Ca^{2+} -free or

$\frac{1}{2}[\text{Ca}^{2+}]$ and reduced under $2[\text{Ca}^{2+}]$. DTI inhibited ganglionic N wave, P wave and LN wave.

KEY WORDS sympathetic ganglia; action potentials; neostigmine; curare; dimethyltrilobine iodide; sucrose-gap method