

二甲基左旋筒箭毒次碱氯甲烷盐的神经肌肉阻滞作用动力学

黄圣凯 (南京药学院药理研究室, 南京 210009)

王月娥 唐希灿 (中国科学院上海药物研究所, 上海 200031)

摘要 对 *l*-DCD 产生的神经肌肉阻滞的程度和持续时间进行了动力学分析。结果表明 *l*-DCD 的作用部位在中央室。给大鼠 iv *l*-DCD 0.375, 0.50, 0.75 和 1.0 mg/kg 后, 神经肌肉阻滞后恢复 10, 50 和 90% 的中央室药量分别为 0.11, 0.12 和 0.14 mg/kg, 其效应为剂量非依赖性。神经肌肉阻滞作用的衰减速率随剂量增加而递减。

关键词 二甲基左旋筒箭毒次碱氯甲烷盐; 神经肌肉阻断剂; 药代动力学; 剂量反应关系

筒箭毒碱 (*d*-tubocurarine) 在人体内消除过程及其对肌松作用的动力学关系已有报道^(1,2)。二甲基左旋筒箭毒次碱氯甲烷盐 (*l*-DCD) 具有较强的肌松作用⁽³⁾, 它在大鼠体内的分布和消除的动力学具有三房室线性模型特性⁽⁴⁾, 本文从体内量效和量时两者之间关系, 以阐明其药理作用的动力学性质。

方 法

大鼠体重 283±(SD) 24 g, ♀♂不拘, iv 戊巴比妥钠 30 mg/kg 麻醉后, 分离右侧胫前肌及坐骨神经, 在切断的胫前肌肌腱上结扎丝线, 并连于记录杠杆。用矩形脉冲刺激坐骨神经离心端, 刺激参数为 1—1.5 ms, 5—10 V, 1/10 s, 记录超强刺激神经引起的胫前肌颤搐反应于记纹鼓上。药物从另侧股静脉注入, 用人工呼吸机维持呼吸。待肌肉收缩幅度恒定后, iv 不同剂量的 *l*-DCD, 分别记录产生全阻滞后恢复 10, 50 和 90% (或阻滞 90, 50 和 10%) 的持续时间 (图 1), 作为效应-时间的观察指标。



Fig 1. Neuromuscular blocking effect of *l*-DCD in rat (tibialis-sciatic preparation *in situ*). A = 10% recovery (23 min), B = 50% recovery (30 min), C = 90% recovery (39 min).

l-DCD 系上海药物研究所植化室精制的白色结晶, 214—9℃ 分解。用前以蒸馏水溶解配制。

结 果 和 讨 论

不同剂量对大鼠神经肌肉全阻滞后的恢复

时间 给大鼠分别 iv *l*-DCD 0.375, 0.50, 0.75 和 1.0 mg/kg 剂量, 分别测得神经肌肉间兴奋传递全阻滞后恢复 10, 50 和 90% 的持续时间, 结果见表 1。

从表 1 看出选用的 *l*-DCD 各剂量使达到全阻滞的时间均很短暂, 大约在 23—26 s, 但经阻滞后恢复 10, 50 和 90% 的持续时间均随着剂量增大而延长。将该 4 种剂量所得的不同效应和持续时间作描点 (图 2), 看出曲线的斜率随着剂量增加而减少, 提示该药物在体内消除和转运具有多房室模型的特性⁽⁵⁾。

Table 1. Effects of *l*-DCD on recovery time of paralysis to % of control level (± SD)

Dose (mg/kg)	0.375	0.50	0.75	1.0
Rats	5	4	5	3
Time(s) from first depressed twitch to peak effect				
	26±9	25±6	24±5	23±15
Recovery time (min) to % of control level				
10%	23±6	31±6	44±7	68±6
50%	28±5	41±16	54±11	84±18
90%	35±5	51±20	74±11	109±18

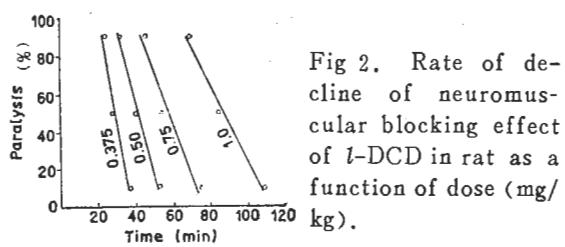
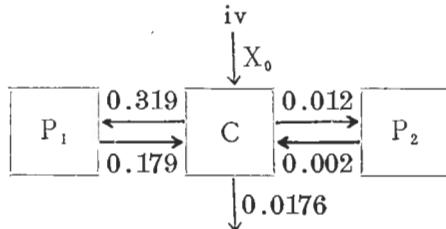


Fig 2. Rate of decline of neuromuscular blocking effect of *l*-DCD in rat as a function of dose (mg/kg).

1982年2月10日收稿 1982年6月19日修回
1982年9月在全国第一届数学药理学术讨论会上宣读

作用部位的房室性质 前报⁽⁴⁾所示l-DCD

在大鼠体内分布和消除作用具有三房室线性模型的动力学性质。房室间转运速率常数和中央室消除速率常数单位为 min^{-1} ，于是三房室模型中 l-DCD 的药量分数-时间的动力学的表达式分别为



中央室

$$\begin{aligned} \frac{X_C}{X_0} &= \frac{(k_{21} - \pi)((k_{31} - \pi)}{(\alpha - \pi)(\beta - \pi)} e^{-\pi t} \\ &\quad + \frac{(k_{21} - \alpha)(k_{31} - \alpha)}{(\pi - \alpha)(\beta - \alpha)} e^{-\alpha t} \\ &\quad + \frac{(k_{21} - \beta)(k_{31} - \beta)}{(\pi - \beta)(\alpha - \beta)} e^{-\beta t} \\ &= 0.667 e^{-0.517 t} + 0.304 e^{-0.0111 t} \\ &\quad + 0.029 e^{-0.00116 t} \end{aligned} \quad (1)$$

浅表外周室

$$\begin{aligned} \frac{X_{P_1}}{X_0} &= \frac{k_{12}(k_{31} - \pi)}{(\alpha - \pi)(\beta - \pi)} e^{-\pi t} + \frac{k_{12}(k_{31} - \alpha)}{(\beta - \alpha)(\pi - \alpha)} \\ &\quad \cdot e^{-\alpha t} + \frac{k_{12}(k_{31} - \beta)}{(\pi - \beta)(\alpha - \beta)} e^{-\beta t} \\ &= -0.630 e^{-0.517 t} + 0.577 e^{-0.0111 t} \\ &\quad + 0.052 e^{-0.00116 t} \end{aligned} \quad (2)$$

深部外周室

$$\begin{aligned} \frac{X_{P_2}}{X_0} &= \frac{k_{13}(k_{21} - \pi)}{(\alpha - \pi)(\beta - \pi)} e^{-\pi t} + \frac{k_{13}(k_{21} - \alpha)}{(\beta - \alpha)(\pi - \alpha)} \\ &\quad e^{-\alpha t} + \frac{k_{13}(k_{21} - \beta)}{(\pi - \beta)(\alpha - \beta)} e^{-\beta t} \\ &= -0.016 e^{-0.517 t} - 0.401 e^{-0.0111 t} \\ &\quad + 0.416 e^{-0.00116 t} \end{aligned} \quad (3)$$

式中 X_C/X_0 为中央室在时间 $t(\text{min})$ 的药量分数值, k_{12} , k_{13} , k_{31} 和 k_{21} 分别表示相应房室间的转运速率常数, (1)式的两端各乘以剂量 X_0 和除以表观分布容积 V_C , 即得中央室的血药浓度-时间的公式。前报⁽⁴⁾分布容积 $V_C = 0.216 \text{ l/kg}$, 并经拟合已确定为三房室模

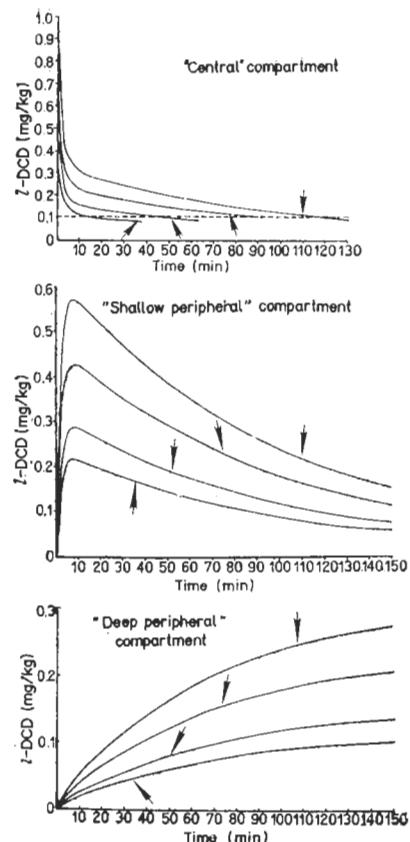


Fig 3. Simulated time courses of amount of l-DCD in the body after different iv doses. The arrows indicate the time of the 90% recovery of neuromuscular blocking effects (10% of neuromuscular block).

型。

l-DCD iv 后, 迅速产生全阻滞, 提示作用部位在中央室, 那么中央室内阻滞后恢复某一效应的药量应为剂量非依赖性。

本实验中 l-DCD 的剂量 X_0 为 0.375, 0.50, 0.75 和 1.0 mg/kg 分别代入 (1)(2) 和 (3) 式, 模拟出中央室, 浅表和深部外周室内药量-时间曲线, 见图(3)所示, 并将表 1 中阻滞后恢复 90% 的持续时间分别用箭头指出, 从图 3 中看出, 中央室恢复 90% 效应的药量为剂量非依赖性, 即不论剂量大小, 达到 10% 阻滞时中央室内药量基本一致; 而浅表和深部外周室均为剂量依赖性, 至于阻滞后恢复 50% 和 10% 所得的结果, 亦有此种性质, 据此, 从药

代动力学角度证明 *l*-DCD 的作用部位——胫前肌可归属于中央室。

***l*-DCD 效应的衰减速率和表观消除速率常数 Kapp 的估算** 上述 4 种剂量分别 iv 后，效应的持续时间代入(1)式，算得阻滞 10%，50 和 90% 时的中央室药量，见表 2 所示，其平均值分别为 0.11，0.12 和 0.14 mg/kg。

根据传统的受体动力学理论⁽⁶⁾，效应和药物浓度(或药量)呈下列关系式

$$\log\left(\frac{E}{E_{\max} - E}\right) = s \log C + \log Q \quad (4)$$

式中 E 表示药物浓度 C(或药量)引起的效应强度为最大效应 E_{\max} 的%，s 和 $\log Q$ 分别表示 $\log E/(E_{\max} - E)$ 对 $\log C$ 作图的斜率和截距。我们将表 2 内阻滞效应 E 为 10%，50 和 90% 与相应的平均药量代入(4)式，经最小二乘法算得 $s = 16.6$ ， $\log Q = 15.2$ 。从而得到效应-对数药量曲线。见图 4，呈 S 型，但在 20~80% 效应之间近似于直线，用(5)式表达，算得该直线的斜率 $m = 824\%$ 。 m 指单位对数药量所产生的阻滞%。

$$E = m \log C + e \quad (5)$$

又已知效应-时间的关系为

$$E = E_0 - \frac{k_{app} m}{2.303} t \quad (6)$$

k_{app} 表示在最大效应 20~80% 范围内这段时间的表观消除速率常数，根据表 3 中效应衰减速率 $R = \frac{k_{app} m}{2.303}$ 可分别算出 4 种剂量 iv 后的 k_{app}

Table 2. Amounts of *l*-DCD in the central compartment of body when neuromuscular activity was blocked 10, 50 and 90%

<i>l</i> -DCD in central compartment (mg/kg)			
Dose (mg/kg)	90% block	50% block	10% block
0.375	0.10	0.09	0.09
0.50	0.12	0.11	0.10
0.75	0.16	0.15	0.12
1.0	0.17	0.15	0.12
Mean	0.14	0.12	0.11
Coefficient of variation	23.9%	21.8%	14.5%

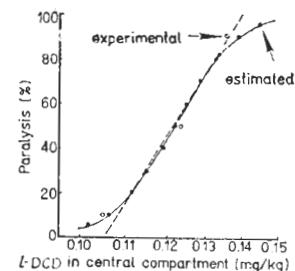


Fig 4. Approximately linear relationship between neuromuscular blocking effect of *l*-DCD and the logarithm of the amount of drug in the central compartment of the body in the 20—80% effect range.

值。此外，根据模拟的阻滞效应 20% 和 80% 的时间 $t_{20\%}$ 和 $t_{80\%}$ 与药量 X_c 关系中由(7)式直接估算出近似值。

$$k_{app} = \frac{2.303(\log X_c 80\% - \log X_c 20\%)}{t_{20\%} - t_{80\%}} \quad (7)$$

由表 3 所示，两种方法算得的结果基本一致，表明在最大效应 20% 和 80% 范围内，*l*-DCD 的效应衰减速率 R 和表观消除速度常数 k_{app} 具有剂量依赖性，剂量递升，R 值和 k_{app} 值均相应递减。

表 3 中 R 表示在 20~80% 之间的衰减速率，其计算法⁽⁵⁾根据表 2 内 10%，50% 和 90% 阻滞作用的药量分别代入(4)式中，得联立方程组，经最小二乘法求解，得 s 和 $\log Q$ 值。例如：剂量为 0.75 mg/kg 组， $s = 14.6$ ； $\log Q = 12.4$ 。然后再将参数值代入(4)式，算出阻滞效应 80% 和 20% 时，中央室的药量分别为 0.15 mg/kg 和 0.13 mg/kg。根据(1)式分别算出其相应的时间 t 为 48 min 和 67.4 min。再把相应的 t 代入(6)式，解得 $R = 3.09\%/\text{min}$ 。已知 $m = 824\%$ ，求得 $k_{app} = 0.0086 \text{ min}^{-1}$ ，其它数值仿此计算。

效应衰减速率 R 具有剂量依赖性，为多房室模型药物的动力学特征。筒箭毒碱和潘寇罗宁(pancuronium)对人体的拇指内收肌的阻滞作用⁽⁵⁾及 SKF-5516 对缩瞳作用⁽⁷⁾的衰减速速

Table 3. Utility of linear approximations of the rate of decline of neuromuscular blockade (tibialis anterior muscle of rat) to estimate apparent elimination rate constants

<i>l</i> -DCD dose (mg/kg)	Rate of decline %/min*	$k_{app} \text{ min}^{-1}$	
		From rate of decline** R	From <i>l</i> -DCD levels***
0.375	7.32	0.0204	0.0100
0.50	4.72	0.0132	0.0100
0.75	3.10	0.0086	0.0097
1.0	3.00	0.0084	0.0091

* Rate of decline estimated in the 20—80% effect;

** Based on rate of decline of effect = $k_{app} m / 2.303$, where $m = 824\%$; *** Based on $k_{app} = 2.303 (\log X_C 80\% - \log X_C 20\%) / (t_{20\%} - t_{80\%})$, where X_C and t were the amount of drug in the central compartment and the time, respectively, when the neuromuscular blocking effect was 80% or 20% of maximum.

率存在剂量依赖性，本实验根据 *l*-DCD 对大鼠的胫前肌引起阻滞效应的动力学与上述药物对人体内动力学性质很相似，故 *l*-DCD 作为动物实验结果的一种验证。

参 考 文 献

- 1 Gibaldi M, Levy G, Hayton W. *Anesthesiology* 1972 Mar; 36 (3):213
- 2 Walts LF, Dillon JB. *Ibid* 1969 May-Jun; 39 (3):499
- 3 唐希灿、冯洁、王月娥、刘明章. 中国药理学报 1980年9月; 1 (1):17
- 4 唐希灿、王月娥、冯洁、张雨龙、庄道玲. 同上 1982年3月; 3 (1):64
- 5 Gibaldi M, Levy G. *J Pharm Sci* 1972 Apr; 61 (4):567
- 6 Wagner JG. *Fundamentals of clinical pharmacokinetics*. 1st ed. Hamilton:Drug Intelligence Publ, 1975:322
- 7 Levy G. *J Pharm Sci* 1964 Mar; 53 (3):342

Acta Pharmacologica Sinica 1983 Mar; 4 (1) : 17—20

KINETICS OF NEUROMUSCULAR BLOCKING EFFECT OF DIMETHYL *l*-CURINE DIMETHOCHLORIDE

HUANG Sheng-kai

(Department of Pharmacology, Nanjing College of Pharmacy, Nanjing 210009)

WANG Yue-e, TANG Xi-can

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

ABSTRACT Dimethyl *l*-curine dimethochloride (*l*-DCD) distribution and elimination in rats exhibited marked three-compartment characteristics. A pharmacokinetic analysis of the data describing the degrees and duration of the *l*-DCD-induced neuromuscular blockade in rats showed that the site of action of *l*-DCD was identified pharmacokinetically with the central compartment. The amounts of *l*-DCD in the central compartment of the body in rats upon 10, 50 and 90% recovery,

respectively, from the neuromuscular blocking effect after iv 0.375, 0.5, 0.75 and 1.0 mg/kg were estimated and were dose-independent.

The rate of decline of the pharmacological effect was dose-dependent, decreasing with increasing dose.

KEY WORDS dimethyl *l*-curine dimethochloride; neuromuscular blocking agents; pharmacokinetics; dose-response relationship