

溴化N-丁基东莨菪碱对脑电和神经肌肉接点的作用

鲁士民¹、陈先瑜 (中国医学科学院药物研究所, 北京 100050)

提要 给兔 iv 丁基东莨菪碱(HNB) > 20 mg/kg, EEG 棘波增多, 但无惊厥, 个别因呼吸抑制死亡. icv 0.5-1 mg/兔 EEG 有间歇棘波; 3 mg/兔 EEG 出现频发性痫样放电并有阵挛惊厥, iv 毒扁豆碱 0.3 mg/kg 无对抗作用, 给 HNB 前或后 iv 安定 1.5-3 mg/kg 均能拮抗 HNB 所致痫样放电和惊厥发作. HNB 0.5 mmol/L 后 5 min 内阻断电刺大鼠膈神经的膈肌收缩, 同浓度阿托品等均无明显阻断.

关键词 丁基东莨菪碱; 毒扁豆碱; 安定; 脑电描记术; 神经肌肉接点

溴化N-丁基东莨菪碱(hyoscine-N-butyl bromide, HNB)系东莨菪碱氮原子丁基取代生成的季铵类化合物. 文献(1,2)中报道它具有明显的外周抗胆碱作用, 临床上作为解痉药常用于内窥镜检插管. 本文观察 iv 和 icv 给药对兔 EEG 和行的影响, 以进一步了解该药的中枢作用. 由于 iv HNB 可引起严重呼吸抑制, 又采用了大鼠膈神经膈肌标本观察对神经肌肉接头的阻滞作用.

材料和方 法

兔, 体重 $2.0 \pm SD 0.3$ kg, ♀♂兼用, 在颅骨两侧额、顶、枕部位安置皮层钢针电极, 用 ALVAR 牌墨水描记脑电仪记录⁽³⁾, 声刺激频率 3 kc/s, 刺激时间 5 s, 给药前记录 EEG 30 min, 给药后记录 1 h. icv 部位在人字缝上矢状缝左右 3 mm 处, 从顶骨平面垂直往下 7 mm 处给药, 给药容量 0.1 ml, iv 由耳缘静脉注入. 行为观察以兔表现安静、躁动、惊厥为指标. 在所有实验中, 兔一次给药后不再重复使用.

膈神经膈肌实验, 将大鼠断头处死, 从左胸分离膈神经膈肌⁽⁴⁾, 置于 37°C Krebs-Henseleit

液肌槽内, 通入 95%O₂ + 5%CO₂. 电刺参数: 频率 0.2 s, 波宽 0.5 ms, 强度 3.5 V. 膈肌收缩经换能器转为电信号输入 SCF-2 型三用误差分选仪放大, 用 1 mV 记录仪描记. 以给药后 5 min 内阻断电刺神经引起的收缩为指标, 同时比较了阿托品、山莨菪碱和樟柳碱对膈神经膈肌标本的影响.

溴化丁基东莨菪碱为本所药厂合成. 水杨酸毒扁豆碱为 BDH 产品. 苯甲二氮革针剂为上海第十三制药厂产品. 氯化筒箭毒碱针剂为上海第十制药厂产品. 硫酸阿托品、氢溴酸山莨菪碱和樟柳碱皆为成都制药一厂产品. icv 给药时药物均用生理盐水溶解或稀释.

结 果

对兔 EEG 及行为影响 正常兔在安静环境中 EEG 波幅以 50-200 μ V 节律 3-6 c/s 的慢波为主, 间有 α 节律出现. 对声刺激可产生波幅降低的 EEG 惊醒反应, 如对声刺激 EEG 惊醒反应不明显的兔则弃去不用. 当 iv 2.5 mg/kg (n=4) 或 5 mg/kg (n=6), 兔 EEG 和行为均无明显变化; iv 10 mg/kg (n=6) EEG 间歇出现少量 50-220 μ V 尖波, 声刺激 EEG 惊醒反应仍存在, 兔偶有躁动不安; iv 15 mg/kg (n=4), EEG 间歇性棘波增多, 兔躁动明显, 并有呼吸抑制紫绀; iv 20 mg/kg (n=5), EEG 中 50-250 μ V 棘波增多更为明显, 但无持续性痫样放电及惊厥, 兔出现明显运动障碍, 四肢肌张力降低, 1 兔因呼吸抑制在给药后立即死亡; iv 25 mg/kg (n=2), EEG 与 iv 20 mg/kg 类似, 其中 1 兔 iv 后立即死亡(表 1).

icv 共进行 18 次实验. 在 6 兔当药物剂量为 0.5-1 mg/兔时 EEG 中 250 μ V θ 节律增多,

Tab 1. Effects of iv hyoscine-N-butyl bromide on electroencephalography (EEG) and behaviour in rabbits

Dose (mg/kg)	n	EEG		Behaviour		Died
		Sharp Spikes	Quiet	Restless	Restless	
2.5	4	0	0	4	0	0
5.0	6	0	0	6	0	0
10.0	6	3	0	2	4	0
15.0	4	2	2	1	3	0
20.0*	5	1	3	0	4	1
25.0*	2	0	1	0	1	1

* Without continuous seizure discharge and convulsion in higher dose.

声刺激 EEG 惊醒反应消失, 其中 1 兔出现痫样放电, 持续 11 s, 并有唇面肌抽动; 在 icv 2 mg/兔 (n=6) 的实验中 4 兔给药后 10-15 min 内开始出现持续性痫样放电及反复发作的阵挛性惊厥, 在另 6 兔 3 mg/兔 icv 后 10 min 左右全部出现频发的痫样放电和全身阵挛性惊厥, 每次发作时间为 20 s-2 min (图 1)。

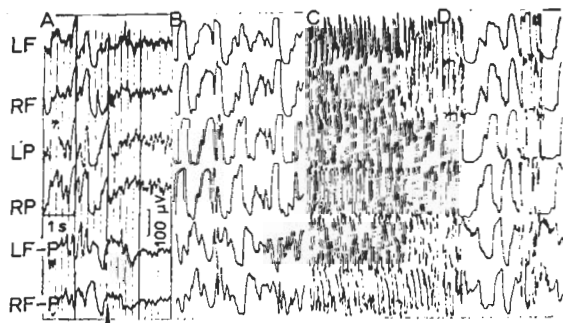


Fig 1. EEG recording after icv HNB 3 mg in rabbits. A) Before, B-D) after 15, 30 and 60 min, respectively. LF = left frontal, RF = right frontal, LP = left parietal, RP = right parietal, LF-P = left frontal-parietal, RF-P = right frontal-parietal. Arrow indicates sound stimulus.

毒扁豆碱及安定对 HNB 惊厥的影响 在 4 兔单独 iv 毒扁豆碱 0.3 mg/kg, 3 min 后 EEG 出现低幅 30-100 μ V θ - α 混合节律 (6-9 c/s), 作用持续约 60 min。在 2 兔当 icv HNB 引起痫样放电和阵挛性惊厥后, iv 毒扁豆碱

累积增加剂量达 1 mg/kg 时, 不仅无拮抗作用, 反而使痫样放电及惊厥发作时间延长约 4-6 倍, 流涎明显增多, 呼吸抑制加重。iv 毒扁豆碱 0.3 mg/kg (n=2), 10 min 后再 icv HNB 3 mg/兔, 同样可出现频发痫样放电和阵挛惊厥 (图 2-I, II)。

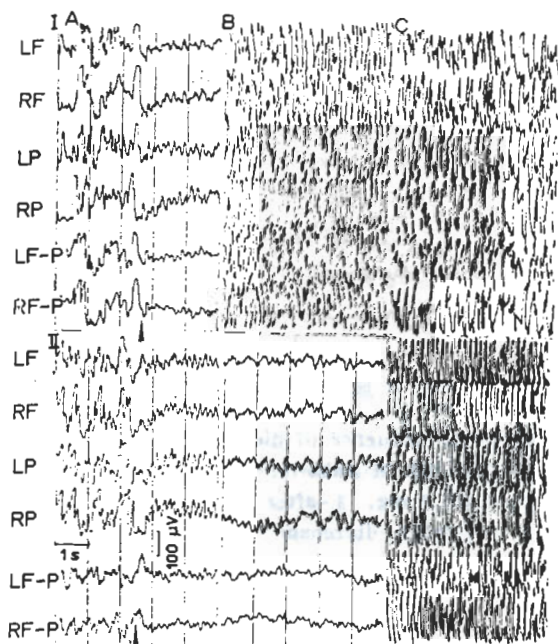


Fig 2. Influence of physostigmine on EEG induced by icv HNB in rabbits. A) Before, B) I-after icv HNB 3 mg, II-iv physostigmine 0.3 mg/kg, C) I-after iv physostigmine 0.3 mg/kg, II-after icv HNB 3 mg.

单独给兔 iv 苯甲二氮莖 1.5-3 mg/kg (n=4), 10 min 后 EEG 以 50-270 μ V δ - θ 混合节律 (1-4 c/s) 为主, 兔安静似睡, 作用持续 2 h 以上。在 icv HNB 3 mg/兔 (n=2) 10 min, EEG 记录到痫样放电并有全身阵挛性惊厥出现后, iv 苯甲二氮莖 1.5-3 mg/kg, 10 min 后记录到的 EEG 与单独给苯甲二氮莖时类似 (图 3-I), 兔安静呼吸正常。另 2 兔先 iv 苯甲二氮莖 1.5-3 mg/kg, 10 min 后再 icv HNB 3 mg/兔, EEG 基本无显著改变, 仍以 50-270 μ V, 1-4 c/s 波为主 (图 3-II), 兔安静似睡。

HNB 对神经肌肉阻滞作用 在肌槽内 HNB 浓度达 0.1 mmol/L 时, 可使刺激膈神经

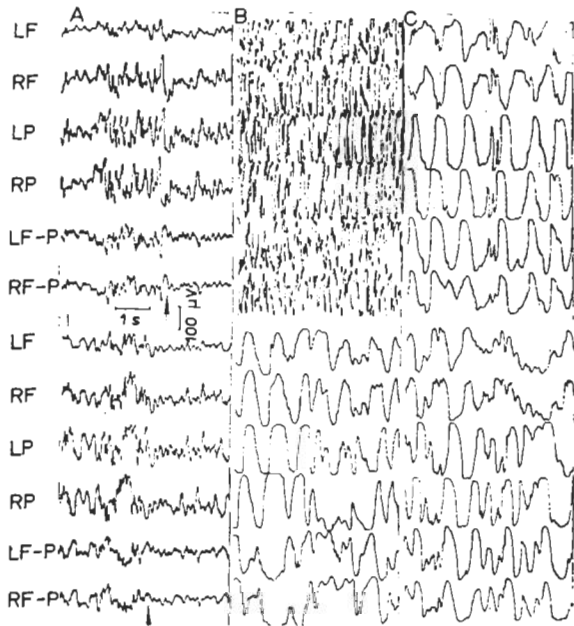


Fig 3. Influence of diazepam on EEG induced by icv HNB in rabbits. A) Before, B) I-after icv HNB 3 mg, II-after iv diazepam 2 mg/kg, C) I-after iv diazepam 2 mg/kg, II-after icv HNB 3 mg.

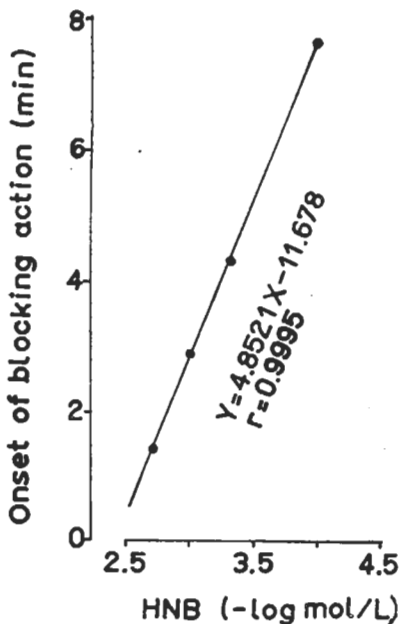


Fig 4. Blocking action of HNB on isolated rat phrenic nerve-diaphragm preparation,

引起的膈肌收缩减弱, 在 $7.7 \pm 1.0 \text{ min}$ ($n = 4$) 后收缩停止; 浓度 0.5 mmol/L 可在 5 min 内完全阻断膈肌收缩。HNB 的阻断作用强度与药物浓度间有明显量-效关系, 数据经直线回归处理, 以药物浓度负对数对完全阻断膈肌收缩所需时间作图, 显示良好的线性关系(图 4)。当电刺神经引起的肌肉收缩被阻断后, 直接电刺膈肌仍可记录到与给药前相似的收缩振幅。在同样条件下 2 mmol/L 阿托品仅使电刺膈神经引起的膈肌收缩振幅减弱 $22 \pm 2.3\%$ ($n = 6$); 山莨菪碱 2 mmol/L 为 $11 \pm 0.8\%$ ($n = 6$)(图 5) 樟柳碱 2 mmol/L 对膈肌收缩幅度几乎没有影响。HNB 2 mmol/L 完全阻断膈肌收缩时间较氯化筒箭毒碱 $76 \mu\text{mol/L}$ 提前约 1 min ; 两药合用使完全阻断电刺神经的膈肌收缩时间(以筒箭毒碱计)缩短为 $1.1 \pm 0.3 \text{ min}$ ($n = 6$)(图 6)。

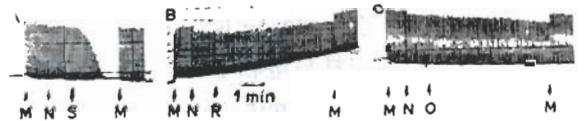


Fig 5. Blocking action of HNB, atropine and anisodamine on electric stimulation of phrenic nerve-diaphragm preparation. M=electric stimulation of muscle; N=electric stimulation of phrenic nerve. S=HNB 2 mmol/L ; R=Atropine 2 mmol/L ; O=Anisodamine 2 mmol/L .

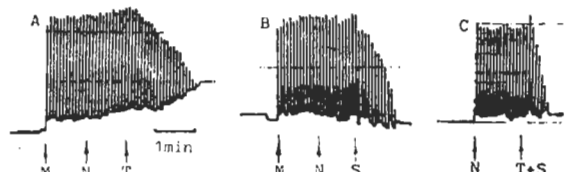


Fig 6. Blocking action of HNB and d-tubocurarine on diaphragm contraction induced by electric stimulation of phrenic nerve. T=Tubocurarine $76 \mu\text{mol/L}$.

用浸有 HNB 溶液(40 mg/ml)的脱脂棉包裹一段大鼠坐骨神经或腓总神经干, 作用 2 min 再电刺神经干上段, 实验中均见到胫前肌明显收缩($n = 4$), 说明 HNB 不影响神经干的传导功能。

讨 论

由上述实验结果看到, 当 iv HNB 剂量增加到出现明显毒性反应时, EEG 中仅记录到少量尖波和棘波, 兔表现躁动不安, 但无惊厥发生, 这说明外周给药在很大剂量时才有一定中枢兴奋作用, 因 HNB 系一季铵化合物不易透过血脑屏障, 其发生原因尚有待研究。当 icv 时能引起强烈的 CNS 反应, 主要表现在 EEG 记录到频发的痫样放电, 兔出现全身阵挛性惊厥。胆碱酯酶抑制剂毒扁豆碱不能拮抗 icv HNB 所致的 EEG 痫样放电和惊厥发作, 这一结果与已报道的山莨菪碱及阿托品性质⁽³⁾相似。实验还进一步表明, 苯甲二氮莨无论作为预防或治疗给药均能明显地拮抗 HNB 所致 EEG 的痫样放电和惊厥发作。已知 GABA 是 CNS 重要抑制性递质, 苯甲二氮莨的作用机理包括使受体对 GABA 敏感性增高^(5,6)这提示 HNB 引起的痫样放电和惊厥可能不属于胆碱能系统, 而与阻滞脑内 GABA 能神经系统功能有一定关系。

在大鼠膈神经膈肌实验看到, HNB 0.5 mmol/L 对电刺神经引起的膈肌收缩有明显阻断作用, 但不影响直接电刺肌肉的收缩; 而在坐骨神经腓总神经胫前肌对神经传导的实验又

看到对神经干传导功能无影响, 实验结果提示 HNB 主要是对神经肌肉接头有阻滞作用。HNB 与筒箭毒碱合用可使完全阻断电刺神经引起的肌肉收缩时间缩短, 说明 HNB 对神经肌肉接头的阻断作用可能与筒箭毒碱作用性质类似。因此 iv HNB 引起兔死亡的原因可能系抑制膈神经膈肌接头所致。

参 考 文 献

- 1 谢晶曦, 贾效先, 乔桂珍, 等. 解痉药 *N*-正丁基东莨菪碱溴盐(解痉灵). 中国医学科学院年报 1982: 20
- 2 Takenaga H, Magaribuchi T, Nakajima H. Effects of timepidium bromide, hyoscine-*N*-butylbromide and atropine on the isolated guinea pig gallbladder and sphincter of Oddi. *Jpn J Pharmacol* 1980; 30: 317
- 3 彭建中, 金丽容, 陈先瑜, 陈增幸. 脑室注射山莨菪碱、阿托品、樟柳碱和东莨菪碱的中枢作用. *中国药理学报* 1983; 4: 81
- 4 Bülbring E. Observations on the isolated phrenic nerve diaphragm preparation of the rat. *Br J Pharmacol Chemother* 1946; 1: 38
- 5 Möhler H, Okada T. GABA receptor binding with ³H(+)-bicuculline-methiodide in rat CNS. *Nature* 1977; 267: 65
- 6 Goto M, Ono H, Matsumoto K, Kondo M, Fukuda H. Effects of zopliclon and benzodiazepine on spinal reflexes, anemic decerebrate rigidity and benzodiazepine binding. *Jpn J Pharmacol* 1983; 33: 1241

Acta Pharmacologica Sinica 1987 Jan; 8 (1): 26-30

Effects of hyoscine-*N*-butyl bromide on electroencephalography and neuromuscular junction

LU Shi-Min¹, CHEN Xian-Yu

(Inst Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100050)

ABSTRACT After iv hyoscine-*N*-butyl bromide (HNB) 20 mg/kg, the rabbits became restless without convulsion, and the EEG showed discrete sharp waves and spikes, without epileptic discharges. It suggested that iv HNB possesses some stimulating

effect on CNS.

Epileptic discharges of EEG and repeated clonic convulsion induced by icv HNB 3 mg were antagonized by diazepam, but not by physostigmine. It suggested that the effect of HNB be related to the GABAergic,

not cholinergic, modulating function.

HNB (0.1-2 mmol/L) produced a concentration-dependent blocking the neuromuscular junction on rat phrenic nerve-diaphragm preparation. This result indicates that iv HNB inhibits respiration probably via the blocking of neuromuscular junction.

KEY WORDS N-butyl scopolamine; physostigmine diazepam; electroencephalography; neuromuscular junction

¹Now in Dept Pharmacology, Inner Mongolia Medical College, Huhehaote 010035

* * * * *