

罗库溴铵和顺式阿曲库铵对分娩期大鼠离体子宫平滑肌收缩的影响

Effect of rocuronium and cis-atracurium on contraction of isolated uterine smooth muscle in rat of labor stages

仲伟国¹, 朱海²

1. 上海市普陀区妇婴保健院妇产科, 上海 200060

2. 上海市普陀区妇婴保健院麻醉科, 上海 200060

[摘要] **目的** 研究非去极化肌松药罗库溴铵和顺式阿曲库铵对分娩期 SD 大鼠离体子宫平滑肌收缩功能的影响。**方法** 脱颈椎法处死分娩期 SD 大鼠, 取子宫平滑肌组织, 放置离体实验装置中, 浴槽中给予去极化肌松药, 通过换能器转换, 将平滑肌收缩情况记录于多道生理信号分析仪; 然后分别用缩宫素和肌松药拮抗剂新斯的明作用于平滑肌, 并分别记录收缩值。数据采用 SPSS 17.0 处理, SigmaPlot 作图, 比较药物作用下平滑肌收缩抑制情况。**结果** 罗库溴铵和顺式阿曲库铵对分娩期 SD 大鼠离体子宫平滑肌收缩具有抑制作用 ($P < 0.05$), 罗库溴铵和顺式阿曲库铵组间差异无统计学意义; 加入缩宫素和新斯的明后, 被抑制的平滑肌收缩力增强 ($P < 0.05$)。**结论** 罗库溴铵和顺式阿曲库铵对分娩期 SD 大鼠离体子宫平滑肌收缩功能可产生抑制作用, 缩宫素和新斯的明可缓解非去极化肌松药对离体子宫平滑肌的收缩抑制。

[关键词] 神经肌肉非去极药; 子宫平滑肌; 收缩; 缩宫素; 新斯的明

[中图分类号] R 971.8 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 0258-879X(2011)06-0677-03

非去极化肌松药又称竞争性肌松药, 这类药物能与 ACh 竞争神经肌肉接头的 N 和 M 胆碱能受体; 但不激动受体, 能竞争性阻断 ACh 的去极化作用, 使骨骼肌松弛。通过对气管及心脏平滑肌功能研究表明, 非去极化肌松药具有 M2 和 M3 受体的拮抗剂作用^[1-2]。Eglen 等^[3]研究证实子宫平滑肌存在 M 受体, 然而非去极化肌松药对子宫平滑肌收缩功能的影响尚不清楚。本实验通过测量非去极化肌松药罗库溴铵和顺式阿曲库铵对 SD 大鼠离体子宫平滑肌收缩功能的改变, 及神经肌肉阻断药对其功能的影响, 为这类药物的妇产科临床应用提供参考。

1 材料和方法

1.1 动物 清洁级 SD 雌性孕鼠 40 只, 体质量 (287.4 ± 18.1) g (213.8~311.2 g), 购自第二军医大学实验动物中心。

1.2 药品及试剂 氯化乙酰胆碱 (Sigma 公司, 配制成 0.01 mol/L 溶液); 罗库溴铵 (欧加农公司, 5 ml : 50 mg, 401759, 2011.07); 顺式阿曲库铵 (江苏恒瑞公司, 10 mg 粉剂, 09050993, 2010.11.8); 缩宫素 (信谊公司, 1 ml : 2 μg, 081209, 2010.11); 新斯的明 (信谊公司, 2 ml : 1 mg, 081203, 2011.11.21)。克氏液 (mmol/L): pH 7.4, NaCl 118, KCl 4.7, MgSO₄ 1.2, NaHCO₃ 2.5, CaCl₂ 2.5, Glucose 11.1。

1.3 仪器及软件 本实验实施场所为第二军医大学药学院药理学实验室。ALC-T3 离体组织器官实验装置, 上海奥特科特生物科技有限公司; 四通道 MPA2000-ALCB10 多道生

物信号分析仪; Windows XP 操作系统。

1.4 实验分组 实验共分 5 组: 空白组, 即乙酰胆碱组 ($n = 40$); 罗库溴铵 + 缩宫素组 ($n = 40$); 罗库溴铵 + 新斯的明组 ($n = 40$); 顺式阿曲库铵 + 缩宫素组 ($n = 40$); 顺式阿曲库铵 + 新斯的明组 ($n = 40$)。

1.5 子宫平滑肌取材与收缩功能测定 分娩 24 h 内 SD 雌性大鼠, 颈椎脱臼法处死, 取子宫组织并分离去除周围脂肪及结缔组织。每只 SD 鼠取子宫平滑肌标本 10 mm 组织块 4~5 块。子宫平滑肌组织块悬挂于 ALC-T3 离体组织器官实验装置上, 浴槽中注入 pH 7.4 克氏液 20 ml, 温度 37℃, 并通入混合氧 (95% O₂ + 5% CO₂), 下端固定, 上端与张力换能器相连, 换能器连接多导信号记录仪, 信号转录于电脑中^[4]。标本给予 2 g 前负荷, 平衡后, 给予 0.01 mol/L 乙酰胆碱 20 μl, 平稳 15 min 后记录平滑肌收缩平均值。分别由浓度从低到高的顺序给药: 罗库溴铵 10⁻⁵~10⁻² mol/L, 顺式阿曲库铵 10⁻⁶~10⁻³ mol/L, 缩宫素 10⁻⁸~10⁻⁶ mol/L, 新斯的明 10⁻⁵~10⁻³ mol/L。每次给药 20 μl, 间隔 2 min, 分别记录各加药时间内平滑肌收缩平均值。

1.6 统计学处理 数据采用 SPSS 17.0 进行处理, Sigma-Plot11 作图。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 各组间比较采用可重复测量资料的方差分析; 应用 LSD 法对各组间差异进行差异比较, 检验水平 (α) 为 0.05。

2 结果

2.1 罗库溴铵和顺式阿曲库铵对子宫平滑肌收缩力的影

[收稿日期] 2011-02-27 **[接受日期]** 2011-05-19

[基金项目] 2008 年上海市普陀区卫生系统自主创新科研项目。Supported by Self-innovation Program of the Health System of Putuo District of Shanghai(2008)。

[作者简介] 仲伟国, 硕士, 副主任医师。E-mail: zhongweiguog66@yahoo.cn

响 子宫平滑肌经乙酰胆碱孵育后,给予罗库溴铵和顺式阿曲库铵均可使子宫平滑肌收缩力下降(图1)。数据经平滑肌收缩幅度百分比 = 实验组收缩幅度/对照组收缩幅度 × 100%处理,取收缩幅度百分比为 Y 轴,时间为 X 轴作图(图2),可见罗库溴铵组和顺式阿曲库铵组收缩幅度百分比均明显下降,组内比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。

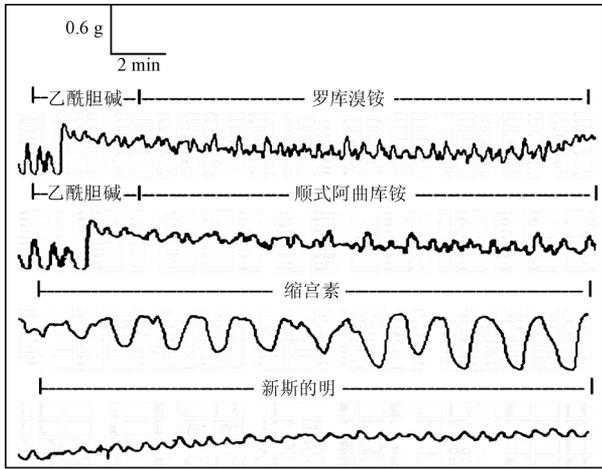


图1 各种药物对子宫平滑肌收缩力的影响

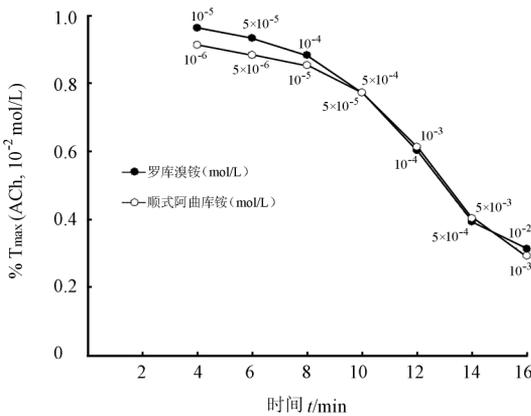


图2 罗库溴铵和顺式阿曲库铵对平滑肌收缩力的影响

2.2 缩宫素和新斯的明对非去极化肌松药作用的影响 经乙酰胆碱及非去极化肌松药作用于子宫平滑肌后,分别给予缩宫素和新斯的明,实验结果如图1所示。将缩宫素和新斯的明对平滑肌收缩力的影响数据分开处理,以平滑肌收缩幅度百分比为 Y 轴,时间为 X 轴作图(图3),可见缩宫素与新斯的明均能使子宫平滑肌收缩力升高,组内比较差异有统计学意义($P < 0.01$),且缩宫素的作用更强,组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

肌松药即骨骼肌松弛药,在临床上常作为全身麻醉辅助剂,减少全麻药的用量^[4-5]。按其作用机制,可分为去极化肌松药和非去极化肌松药。非去极化肌松药能与 ACh 竞争神经肌肉接头的 N 和 M 胆碱能受体;但不激动受体,能竞争性阻断 ACh 的去极化作用,使骨骼肌松弛。N 和 M 胆碱能受体拥有同一种内源性配基 ACh;并且两种受体在多种组织中

共存,两者之间存在着多种相互作用。副交感神经节后神经 N 受体可通过刺激胆碱能神经纤维末梢释放 ACh 来调节组织中 M 受体的功能;而胆碱能神经元突触后 N 受体的活性也可被突触前膜上 M 和 N 的自受体通过反馈调节节前纤维 ACh 的释放来调节。另外,N 受体被阻断或失敏后不同组织中 M 受体的功能会发生不同的变化,使机体胆碱能神经系统维持在一个稳定状态。

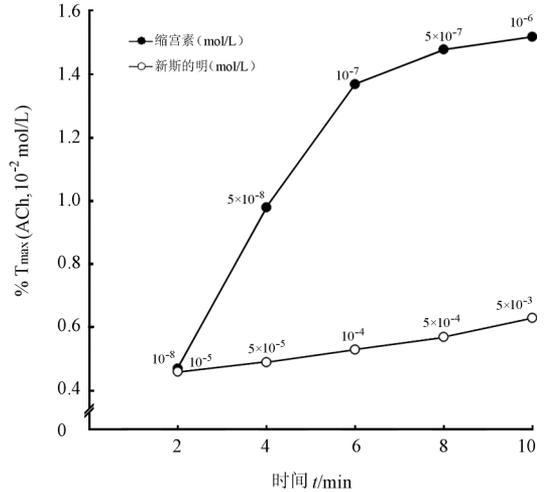


图3 缩宫素和新斯的明对平滑肌收缩力的影响

罗库溴铵和顺式阿曲库铵均属于中效非去极化肌松药,顺式阿曲库铵与阿曲库铵属于同分异构体,在临床使用过程中组胺释放作用较弱。本次实验根据人罗库溴铵和顺式阿曲库铵 ED_{95} 和 ED_{50} 剂量,按徐淑云等^[4]的方法进行折算,并换算为摩尔浓度。结果表明这两种药物均可使子宫平滑肌收缩力减弱,提示非去极化肌松药对存在于平滑肌组织中的 M 型胆碱受体产生拮抗作用,此结论与以往对气管、心肺组织和输尿管平滑肌的研究结果一致^[6-10]。

新斯的明属于抗胆碱酯酶药物,可与胆碱酯酶结合,形成新斯的明和胆碱酯酶的复合物,但水解速度较乙酰化胆碱酯酶慢,故胆碱酯酶被抑制的时间较长,突触间隙的乙酰胆碱堆积,激动胆碱受体,表现为 M 和 N 样作用^[11]。其中对骨骼肌的兴奋作用最强,因为它除通过抑制胆碱酯酶而发挥作用外,还能直接激动骨骼肌运动终板上的 N_2 胆碱受体以及促进运动神经末梢释放乙酰胆碱;其次对胃肠道和膀胱平滑肌也有较强的兴奋作用,但对血管、腺体、眼和支气管平滑肌作用较弱。

目前所知,非去极化肌松药主要作用于 N_2 胆碱受体^[5]。但是,越来越多研究表明,肌松药具有 M 型受体拮抗作用^[1,6-7]。且 M 和 N 受体之间存在相互作用。目前明确平滑肌上存在 M 受体,子宫不同部位受体可能存在差异,尚没有找到 N 受体^[3]。

缩宫素和血管加压素是垂体后叶激素的两种主要成分,都先在下丘脑的视上核与室旁核的神经元内合成大分子的前激素,然后与载体——后叶激素运载蛋白(neurophysin)结合成为复合体。已证明在人子宫平滑肌有缩宫素受体,故认为缩宫素通过与受体结合而发挥作用。妊娠期间缩宫素受

体数量增加。钙通道的开放引起 Ca^{2+} 的内流也参与缩宫素的作用机制。也有认为缩宫素作用于蜕膜的受体,促进 $\text{PGF}2\alpha$ 及 $\text{PGF}2\alpha$ 的代谢物,13,14-二氢-15-酮 $\text{PGF}2\alpha$ (PG-FM)的合成。前列腺素,尤其是 PGFM 能兴奋子宫并使子宫颈变软、展平及扩张。也发现在缩宫素引产成功的孕妇血浆中 PGF 和 PGFM 含量明显升高^[12]。

Dittrich 等^[13]研究表明 M 受体激动剂、缩宫素和前列腺素系统参与子宫平滑肌的收缩,本实验结果提示缩宫素和新斯的明均可增强子宫平滑肌收缩,后者作用相对较弱。此结论支持 Kitazawa 等^[14]的研究结果。考虑新斯的明较缩宫素对子宫平滑肌作用弱的原因,推断可能是两者收缩机制的差异,缩宫素-缩宫素受体是公认的子宫平滑肌收缩的最主要机制之一。氨甲酰胆碱介导收缩是近年探讨的新的子宫收缩途径,而新斯的明间接通过阻止胆碱酯酶水解乙酰胆碱来实现收缩作用,其在子宫收缩中的作用可能相当有限。

本研究中顺式阿曲库铵与罗库溴铵,可导致 SD 大鼠子宫平滑肌收缩功能抑制。其效应与 M 受体的强效拮抗剂作用类似。原因可能是 N 受体与 M 受体存在相互调节作用^[15]。非去极化肌松药导致 N 受体失敏,失敏态 N 受体通过 M 受体作用使平滑肌收缩抑制。乙酰胆碱与缩宫素对子宫平滑肌收缩作用不完全相同;新斯的明在离体子宫平滑肌实验中,可增强平滑肌收缩功能。子宫不同部位可能存在 M 受体分布的差异。

综上所述,本研究结果表明实验状态下,罗库溴铵和顺式阿曲库铵对分娩期 SD 大鼠离体子宫平滑肌产生收缩抑制作用。这种抑制作用可通过胆碱酯酶抑制剂(新斯的明)和缩宫素来改变,在临床应用中,尤其妇产科急重症全麻患者应考虑避免肌松药的残余作用造成的宫缩乏力可能。但由于条件受限,对于这些内容的研究还有待进一步在体实验和分子机制探讨并证实。

(志谢 本实验得到了第二军医大学药学院药理学教研室缪朝玉主任、管云枫教员和卫生勤务学系医学统计学教研室马修强教授的大力支持,在此一并表示感谢!)

[参考文献]

[1] Jooste E, Zhang Y, Emala C W. Rapacuronium preferentially antagonizes the function of M2 versus M3 muscarinic receptors in guinea pig airway smooth muscle[J]. *Anesthesiology*, 2005, 102:117-124.

[2] Milchert M, Spassov A, Meissner K, Nedeljkov V, Lehmann C, Wendt M, et al. Skeletal muscle relaxants inhibit rat tracheal smooth muscle tone *in vitro*[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2009, 60

(Suppl 8):5-11.

- [3] Eglén R M, Hegde S S, Watson N. Muscarinic receptor subtypes and smooth muscle function[J]. *Pharmacol Rev*, 1996, 48:531-565.
- [4] 徐淑云,卞如谦,陈修.药理学实验方法学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2001:1584-1585.
- [5] Miller R D.米勒麻醉学[M].6版.曾因明译.北京:北京大学医学出版社,2006:525,646,657.
- [6] Jooste E H, Sharma A, Zhang Y, Emala C W. Rapacuronium augments acetylcholine-induced bronchoconstriction *via* positive allosteric interactions at the M3 muscarinic receptor[J]. *Anesthesiology*, 2005, 103:1195-1203.
- [7] Okanlami O A, Fryer A D, Hirshman C. Interaction of nondepolarizing muscle relaxants with M2 and M3 muscarinic receptors in guinea pig lung and heart[J]. *Anesthesiology*, 1996, 84:155-161.
- [8] Habre W, Adamiczka A, Lele E, Novák T, Sly P D, Petak F. The involvement of histaminic and muscarinic receptors in the bronchoconstriction induced by myorelaxant administration in sensitized rabbits[J]. *Anesth Analg*, 2008, 107:1899-1906.
- [9] Klockgether-Radke A P, Haemmerle A, Kettler D, Hellige G. Do muscle relaxants influence vascular tone in isolated coronary artery segments? [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2000, 17:481-484.
- [10] Schneider T, Fetscher C, Krege S, Michel M C. Signal transduction underlying carbachol-induced contraction of human urinary bladder[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2004, 309:1148-1153.
- [11] Caldwell J E. Clinical limitations of acetylcholinesterase antagonists[J]. *J Crit Care*, 2009, 24:21-28.
- [12] Oxytocin receptor. http://en.wikipedia.org/wiki/Oxytocin_receptor. 2010. 03. 23.
- [13] Dittrich R, Mueller A, Oppelt P G, Hoffmann I, Beckmann M W, Maltaris T. Differences in muscarinic-receptor agonist-, oxytocin-, and prostaglandin-induced uterine contractions [J]. *Fertil Steril*, 2009, 92:1694-1700.
- [14] Kitazawa T, Hirama R, Masunaga K, Nakamura T, Asakawa K, Cao J, et al. Muscarinic receptor subtypes involved in carbachol-induced contraction of mouse uterine smooth muscle[J]. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2008, 377(4-6):503-513.
- [15] Bafor E E, Sanni U, Nworgu Z A. *In vitro* determination of the mechanism of the uterine stimulatory effect of Newbouldia laevis[J]. *Pharm Biol*, 2010, 48:808-815.

[本文编辑] 孙岩