



神经肌肉阻滞

[英] S. 费尔德曼 著

科学出版社

神 经 肌 肉 阻 滞

〔英〕S. 费尔德曼 著

吴新民 译

科 学 出 版 社

1998

内 容 简 介

本书介绍了肌肉松弛药的发展历史、神经肌肉传导的生理学以及肌肉松弛药产生神经肌肉传导阻滞的特点等。作者主要根据自己的研究成果,特别是根据孤立前臂实验结果,以临床麻醉医师容易理解的方式,解释了神经肌肉传导阻滞的概念,肌肉松弛药产生神经肌肉传导阻滞的特点,神经肌肉传导的监测、预注法、对第二个剂量的敏感性以及低温对神经肌肉传导的影响等临床应用肌肉松弛药时易出现的问题,特别强调了那些鲜为人知、尚未得到圆满解释的问题,并且以独到的见解提出了非去极化肌肉松弛药生物相结合的理论。

本书适合麻醉医师、重症治疗专业医师以及生理学和药理学工作者阅读。

Stanley Feldman

Neuromuscular Block

First Published

A division of Reed Educational & Professional Publishing Ltd, 1996

图字:01-97-2007 号

图书在版编目(CIP)数据

神经肌肉阻滞/[英]S. 费尔德曼(Feldman S.)著;吴新民译.-北京:
科学出版社,1997.11

书名原文 Neuromuscular Block

ISBN 7-03-006340-X

I. 神… I. ①费… ②吴… II. 神经肌肉-神经阻滞麻醉
IV. R614.4

中国版本图书馆 CIP 数据核字(97)第 21948 号

科学出版社出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

中国科学院印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

1998年4月第 一 版	开本:787×1092 1/16
1998年4月第一次印刷	印张:9 1/4
印数:1-5 000	字数:205 000

定价:22.00 元

译者的话

突触药理学和生理学领域的研究,始于 Claude Bernard 关于箭毒对神经肌肉传导的影响的研究工作。神经肌肉结合部现已成为研究细胞间交流和阻滞剂作用机制的模型,而且已经成为神经学和药理学,包括药物在麻醉中作用的一个研究热点。

肌肉松弛药用于临床麻醉已半个世纪,它的临床应用开创了麻醉学的新纪元。从此,便不再需要靠深麻醉来满足外科手术对肌肉松弛的要求,从而减少了深麻醉给机体带来的诸多弊端。临床麻醉医师独具使用肌肉松弛药的专门知识。

在我国,由于临床麻醉中大量应用椎管内阻滞,肌肉松弛药的临床应用及其可能产生的并发症相对较少。因此,一定程度地影响着我国临床麻醉医师全面深入地掌握和应用肌肉松弛药。随着现代外科学的发展,肌肉松弛药的使用相对增加。不断进入市场的肌肉松弛药又要求我们必须正确地对此加以评价,并根据临床实际情况(病人状况和手术需要)合理地选用肌肉松弛药。国内现在也确实缺少一本能够系统地介绍神经肌肉传导阻滞的专著。

英国伦敦大学西敏斯特医学院的麻醉学教授 Feldman S. 以他渊博的学识,敏锐的思路,丰富的临床经验和 35 年的科学研究,特别是孤立前臂实验的结果,为我们详尽地介绍了肌肉松弛药的发展历史、神经肌肉传导的生理学以及肌肉松弛药产生神经肌肉传导阻滞的特点。以临床麻醉医师易于接受的方式解释了应用肌肉松弛药出现的问题,特别阐述了那些鲜为人知、尚未得到圆满解释的问题,并且以他独到的见解提出了非去极化肌肉松弛药生物相结合的理论。我深信,这本书所传播的知识对于我国麻醉学界各位同仁进一步研究肌肉松弛药以及合理使用肌肉松弛药是大有裨益的。

在美国西南大学的一次毕业庆典上,校长祝贺毕业生圆满完成学业的同时,告诫他们“在今后 10~15 年里,我们期待着你们发现,已经学到的东西有一半是错误的或错误导向的,现在的问题是我们现在并不知道你们所学到的东西哪些是属于这一半的。”Feldman S. 教授就是以这个格言来写这本书的。无疑,现在所讲授的神经肌肉传导阻滞经典药理学也有错误的部分。因此,我们有责任鼓励学生对所传授给他的知识绝不持盲从的态度,并且指出那些许多传统观念无法解释的现象。科学研究的任务就在于去寻求这些问题的答案。

Feldman S. 教授期望这本书能够激起对已经确立的神经肌肉传导及传导阻滞理论的深入讨论,使每一位麻醉医师和相关的医学工作者对神经肌肉传导阻滞有更新的认识。他说:“书中许多资料都是全新的概念,许多解释都是有争议的,如果这本书能使读者认识到我们知识的局限性,它的目的也就达到了。如果它能引起大家对已经确立的某些理论产生疑问,那将是这本书成功之处。

本书的出版得到阿克苏·诺贝尔中国有限公司的大力帮助,在此我表示衷心的感谢。

吴新民

1996 年 12 月北京

前 言

我开始对肌肉松弛药感兴趣是在 1956 年。那时候,在我的几位老师(Geoffrey Organe,他将十烃溴铵介绍到临床麻醉;J. B. Wyman,他和 Bill Paton 研究了五烃溴铵和六烃溴铵;Cyril Scurr,他将琥珀胆碱介绍到英国)的影响下,我认识到肌肉松弛药的作用并不是可以完全预测的。1957 年,我在西雅图华盛顿大学作为研究学者时,与 Lucien E. Morris 和 Evan Frederickson 一起工作了一年。在这一年中所完成的工作使我认识到,我们所理解的神经肌肉传导阻滞及拮抗的机制中还有一些不清楚的空白点。1962 年,我观察到给一个患者注射加拉碘铵后,新斯的明并不能拮抗其少量残留的骨骼肌松弛作用,只有使用血液透析才能使其神经肌肉的传导完全恢复。而且,我还认识到这个简单的现象不可能仅用受体竞争理论得到解释,其他的一些因素也一定起作用。问题是,在低的亚麻痹水平的非去极化肌肉松弛药存在时,为什么新斯的明不能逆转残留的神经肌肉传导阻滞作用呢?在过去 35 年里,我的大部分研究工作就在于回答这个问题,这也是我们理解怎样阻断神经肌肉的传导以及怎样重新建立神经肌肉传导的基础。在这些年里我们像探求奥秘的侦探,已经逐渐地积累了一定的证据,并检验了这些证据,从而提出了我认为是对许多迷惑不解现象的解释。

读者现在可能比较容易理解,为什么我的许多早期实验是用今天已经很少用的加拉碘铵呢?

我必须承认我的研究受到了两个重要方面的影响。首先是,1975 年在伦敦西敏斯特医院召开的第一届国际肌肉松弛药会议上,我初次受到了几位学者的友情和鼓励,看到了 David Savage 和 Sandor Agoston 的论著以及在会上我结识了 Bill Bowam、Francis Foldes、Ron Miller、Jan Crul 和其他许多位肌肉松弛药领域的专家。其次是,最近伦敦西敏斯特医院麻醉科里,我的同事的热情帮助和大力合作,他们是 Nick Fauvel、Nick Campkin、Jeavon Hood、Adrian England、Imre Redai 和 Katrina Richards,在过去的 5 年里,如果没有他们的热情帮助,我所取得的研究成果有可能还需要花几十年才能得到。

就像一本好的侦探小说,我们已经明确了 35 年前我第一次观察到的问题的原因。我们已经减少了加拉碘铵可能产生作用中的原因的可能。在最终结束我们的研究,并获得所有的证据以前,我们现在唯一剩下的就是确定其产生作用的实际机制。

我还必须特别感谢我的妻子 Carole 和 Simone Bird 女士帮助我完成本书的底稿。

目 录

译者的话

前言

第一章	历史.....	(1)
第二章	神经肌肉结合部.....	(5)
第三章	神经肌肉的传导	(13)
第四章	乙酰胆碱的合成和代谢	(16)
第五章	神经肌肉传导阻滞——非去极化阻滞	(26)
第六章	孤立上臂实验	(33)
第七章	根据生物相结合理论解释临床现象	(47)
第八章	药代动力学和药代动力学模型	(56)
第九章	非去极化肌肉松弛药的作用起效	(58)
第十章	突触前烟碱样受体	(69)
第十一章	拮抗非去极化肌肉松弛药的作用	(73)
第十二章	对第二个剂量的敏感性	(78)
第十三章	预注法原则	(86)
第十四章	去极化神经肌肉阻滞	(90)
第十五章	低温和神经肌肉传导阻滞.....	(100)
第十六章	神经肌肉传导的监测.....	(110)
第十七章	理想的肌肉松弛药.....	(118)
第十八章	肌肉松弛药.....	(128)
索引		(137)

第一章 历史

根据拉丁文记载,意大利的修道士 Peter Martyr d'Anghera 在 1516 年首先描述了南美印地安人使用有毒的箭,并将有关箭毒的消息带到西班牙的费迪男和伊丽莎白朝廷以及欧洲的其他地方^[1]。他描述,这是用蝎刺、毒蚁头和从某种植物中蒸馏汁的调制品去浸泡箭,仅少数老妇人知道制造这种毒药的秘密配方,她们常常在吸了有这种毒药的烟后死去。他还描述了印地安人治疗这种毒药有害作用的方法是,避免过分饮食享受和禁止性欲两年。

他出版的“De Orbe Novo”和西班牙医生 Monardes 的“Joyfull Newes out of the Newe Founde Worlde”1577 年由拉丁文译成了英文,在这两本书中叙述了许多关于箭毒想象出来的神奇故事,其目的在于吸引好奇的、易受影响的当地读者^[2]。

较准确地描述使用有毒的箭是在 Sir Walter Raleigh 访问几内亚(1594 ~ 1595)的记事里^[3]。Hakluyt 报道了那些被毒箭击中人的惨死状态^[4],死者经受了最可怕和最可悲的死亡过程。他证实,尽管许多印地安人遭受了痛苦和折磨,但并没有较好的办法医治箭毒导致的死亡。不过,他相信牧师们对此有拯救的办法,只是他们仅将拯救的办法从父亲传给儿子。Hakluyt 将这种毒药叫做 ourari,他描述这种毒药的可怕作用是引起惊厥和内脏破裂。

有趣的是,在早期的记载中都写道,这种毒品致伤所引起的是痉挛性死亡而不是麻痹性死亡。这可能是由于这种毒药里混杂了土的宁,因为马钱子(*Strychnos toxifera*)的树皮和根常常被混到这种致命的毒药里(图 1.1)。



图 1.1 马钱子的素描(Bentham 收藏)

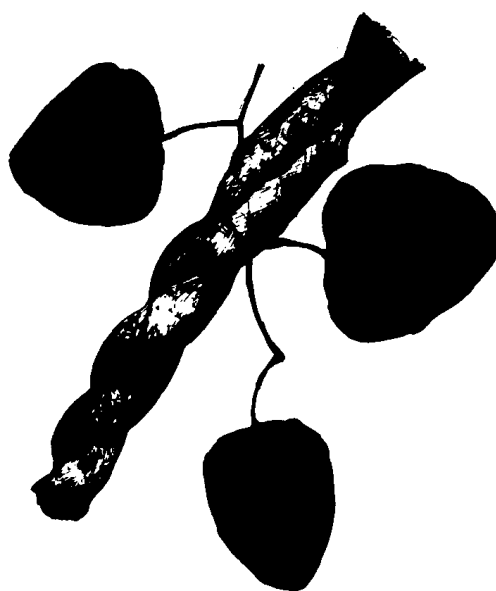


图 1.2 *Chondodendron tomentosum* 的茎和叶

后来知道不是所有南美毒箭都具有相同的成分。这就导致了德国化学家 Boehm 根据箭毒的不同配制方法而将其进行分类。在赤道几内亚和秘鲁,这种毒药是从匍匐植物 (*Chondodendron tomentosum*) (图 1.2) 树皮中提取的汁——各种生物碱的混合物——并储存在竹筒中,因此将其叫做筒箭毒;而在 Orinoco 和圭亚那常常是将马钱子的提取汁和其他植物的根混合在一起,并将这种毒药储存在葫芦里,故名为葫芦箭毒^[5]。

在 1879 年出版的《漫游南美洲》一书中,Charles Waterton 客观、详尽地描述了 Demerara 和 Essequibo 的印地安人^[6],并且第一次科学地对箭毒的作用进行了解释。返回英国后,他说服了英国外科医师 Benjamin Brodie,在驴和鸡的实验中使用箭毒。他们的结论是:“箭毒影响神经系统,破坏生命功能。但是,这种药物只要不和血液接触,就是无害的。不过可以肯定,只要足量的箭毒进到血液中,就不可避免地引起死亡,而且血的颜色并没有改变,血和肉可以安全地食用。”他细致地叙述了藤本箭毒的制作过程,是将藤本植物提取汁和浆果、灌木、红蚁以及蛇的粘性提取汁混合而成的。

早期对南美洲箭毒的研究是在寻求解救其致命作用的办法,并且确定它的烟是否有毒。1745 年,一位早期南美洲旅行者 de la Comdamine 在巴黎发表了关于他的南美洲之行的文章,其中描述了一些有关箭毒的内容^[7]。这就导致了 Abbe Felix Fontanna^[8]和荷兰莱顿等人从著名的英国医师 Heberden 那里获取了一些箭毒的样品,并将其加热,让动物暴露在所产生的烟雾中。结果证实,这种药物吸入或服用是无害的,而注入肌肉里则是致命的。

这种毒药由 Charles Waterton 带回英国并交给了 Bancroft EN 医师,并且征得 Benjamin Brodie 的同意进行实验。在 1811 年和 1812 年,他们向英国皇家学会报告了他们所进行实验的结果^[9,10]。Brodie 明确地证实,箭毒引起的死亡是使呼吸停止,如果动物的肺能用风箱进行人工通气,生命将能维持。并且,他公开表演了将一头驴给予箭毒后完全麻痹了 2 个小时,其间使用一个插入气管的风箱施行人工通气,这头驴一直活着,而且在试验结束后仍活了许多年,从而证明了箭毒是怎样使动物致死的。

不过,最终是 Claude Bernard 阐明了这种毒药对神经肌肉传导的作用。在 1857 年和 1866 年间,他发表了著作“Lecons sur les effects des substances toxiques et medicamentueuses”,其中报道了他简单的、无可置疑的实验。Bernard 使用青蛙,第一次进行了绝无仅有的孤立肢体实验。在全身给药以前,他勒紧了后肢动脉。在书中他是这样叙述的:“当勒紧后肢并将这种毒药注入青蛙后,所看到的药物毒性作用仅仅表现为前肢麻痹,针刺前肢皮肤能产生反射性的后肢运动,表明感觉系统是完整的,因此,药物只是麻痹了运动神经。那么,这种引起从外周到中枢运动神经的麻痹是仅停止于前后根的结合处还是扩展到了脊髓呢?”^[11]。

Bernard 观察到,全身肌肉已经麻痹但隔离于全身血液循环的后肢,对其神经的刺激仍然有反应。同时,他观察到,在麻痹的动物直接刺激前肢肌肉仍能引起反应。他证实了刺激麻痹肢体的神经能引起非麻痹肢体的运动,说明感觉神经系统不受影响(图 1.3)。他的结论是,这种药物阻碍了神经刺激向肌肉的传导,并仅作用于运动神经系统。不过,他认为这种药物的作用部位是脊髓或脊髓的运动神经根。他的观察揭示了箭毒毒性的可怕结局,即中毒者神志清醒而不能运动。Bernard 的描述是十分深刻的:“一个不动的身躯静静地死去,而情感和智力一直存在。牺牲者始终具有意识,但他的器官却封闭在躯体中一个

个地死去。”^[11]



图 1.3 Claude Bernard 向他的学生们实验演示

但是, Bernard 没有能正确说明他所观察到现象的精确机制, 这个任务留给了他的学生 Vulpian^[9]。Vulpian 提出了箭毒作用于神经肌肉结合部的运动终板。最近 Kuhne 已经将运动终板的形态学作了阐述。

关于肌肉松弛药历史的最后一部分, Langley 证实了化学递质烟碱能引起肌肉收缩, 其作用能被箭毒阻断^[12]。1921 年, Otto Loewi 证明了刺激迷走神经时产生一种化学递质^[13]; 1934 年, Dale^[14]以及 Dale 和 Feldberg^[15]观察到了在神经肌肉的传导中释放乙酰胆碱, 并且在靠近肌肉的动脉内注射乙酰胆碱可引起该肌肉收缩。此后不久, 在 1936~1937 年, Dale 和他的同事们^[16]以及 Bacq 和 Brown^[17]证实了箭毒能阻断这种作用。这样, 南美洲箭毒的奥秘最终被伦敦大学药学院的这些药理学专家们揭开了。

直到 1942 年, Harold Griffith 和 Enid Jonhson 发表了他们在环丙烷和乙醚麻醉中给 25 例病人使用箭毒制剂 Intocostarin 的经验后, 才确立了箭毒能够用于临床治疗。

以前曾多次试图将箭毒的初制品用于病人。1859 年, Grosvenor Place 学校的一位外科讲师 Spencer Wells 使用箭毒治疗了三名术后破伤风的病人, 不幸的是, 这三名病人都死去了^[18]。不过, 他对这三名病人的情况作了说明, 其中一名病人明显地是因为咳痰有困难, 另外二名病人的痉挛已经被解除。在文章中, Spencer Wells 还提到了意大利都灵的 Vella 以及巴黎的 Manec 和 Chassaignac 使用箭毒治疗了破伤风的病人。

1869 年已有记载, 箭毒用于治疗一位 23 岁的男性癫痫病人。到了 1941 年, 箭毒已被推荐用于治疗肌肉痉挛和土的宁中毒的惊厥状态、子痫以及癫痫大发作的抽搐状态。自从听说了箭毒对缓解疼痛性肌肉痉挛有效, Richard Gill 医师就从厄瓜多尔印地安人那里获取这种药^[19], 尽管有许多困难, Gill 医师仍在 1948 年将从许多不同植物中提取的样品带到 Squibb 公司的研究室里。内布拉斯加大学的 McIntyre 教授从这些样品中提取出了纯的箭毒, 并将提取出来的箭毒提供给了 Harold Griffith 医师。McIntyre 教授还将箭毒提供给了他所在大学的 Bennett 教授。后来, Bennett 教授使用箭毒成功地缓解了五甲烯四

氮唑休克疗法引起的惊厥状态^[20]。

Squibb 公司预见到,箭毒有可能在麻醉中减低肌肉张力,并且说服纽约的 Rovenstein 医生在麻醉中使用箭毒。由于 Rovenstein 医生已经在他的医院里看到 Papper 医生将箭毒用于麻醉的病人,引起了病人呼吸停止,因此,他认为箭毒引起麻痹太危险,不能用于麻醉的危重病人。结果是,Griffith 和 Johnson 医师第一次在蒙特利尔 Homeopathic 医院给 25 例病人麻醉中使用了箭毒制剂 Intocostrin(从厄瓜多尔获得的植物提取物的精制品)^[21]。Griffith 医师认识到,给予箭毒后,病人很快就出现麻痹,此时应给病人气管插管并进行人工通气。Griffith 医师谈到他不愿意看到这个药被广泛应用,“不应该没有差别地使用箭毒,因为没有经验的麻醉医师对于普通的手术是没有能力获得肌肉松弛的。”不幸的是,今天的临床麻醉已经很少遵循他的警言。现在,几乎是没有区别地使用肌肉松弛药去掩盖麻醉的不完全,并且对于不需要肌肉松弛的手术也都全部地、无选择地频频使用肌肉松弛药。

参 考 文 献

1. Martyr d'Anghera P. (1516) *De Orbe Novo*. English translation by MacNutt FA. New York: Putnam, 1912
2. Monardes N. (1571) *Joyfull Newes out of the Newe Founde Worlde*. Curare and its Usage. K Bryn Thomas. London: Pitman, 1964
3. Raleigh SW. *The Discovery of the Large, Rich and Beautiful Empire of Guinea* (1596)
4. Hakluyt A. (1598) *Relation of the second voyage to Guinea*. Curare and its Usage. K Bryn Thomas. London: Pitman, 1964
5. Boehm R. (1886) *Chemische Studien über das Curare*. Leipzig
6. Waterton C. (1879) *Wanderings in South America*. London: MacMillan
7. de la Condamine F. (1745) *Relation abrégée d'un voyage fait dans l'intérieur de l'Amérique Méridionale*. Paris: Ballière
8. Fontanna F. *Memoire; sur le poison Americain appeler Ticunas et sur quelques autres poisons vegetaux*. Mem Acad R Sci 1745
9. Brodie BC. Experiments and observations on the different modes in which death is produced by certain vegetable poisons. *Phil Trans R Soc Lond* 1811; 194~195
10. Brodie BC. Further experiments and observations on the action of poisons on the animal systems. *Phil Trans R Soc Lond* 1812; 207~209
11. Bernard C. (1856~1857) *Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses*. Paris: Baillière
12. Langley JN. On the reaction of cells and of nerve endings to certain poisons, chiefly as regards the reaction of striated muscle to nicotine and to curare. *J Physiol* 1905; 33: 374~413
13. Loewi O. Über humorale Übertragbarkeit der Herenvenwirkung. *Pflügers Archives*. 1921; 189: 239~246
14. Dale HH. Chemical transmission of effects of nerve impulses. *Br Med J* 1934; 1: 835~840
15. Dale HH & Feldberg W. Chemical transmission at voluntary nerve endings in muscle. *J Physiol* 1934; 81: 39~42
16. Dale HH, Feldberg W & Vogt M. Release of acetylcholine at voluntary motor nerve endings. *J Physiol* 1936; 86: 353~380
17. Bacq ZM & Brown GL. Pharmacological experiments on mammalian voluntary muscle in relation to the theory of chemical transmission. *J Physiol* 1937; 89: 45~670
18. Wells ST. Three cases of tetanus in which woorara was used. *Proc R Med Chir Soc Lond* 1859; 3: 142~157
19. Gill RC. Curari, the flying death. *Natural History* 1935; 36: 279~286
20. Bennett AE. Preventing traumatic complications in convulsive shock therapy by curare. *JAMA* 1940; 144: 322~324
21. Griffith HR & Johnson GE. The use of curare in general anaesthesia. *Anesthesiology* 1942; 3: 418~420

第二章 神经肌肉结合部

关于运动神经末梢终止在它所支配的肌肉的表面并形成终板区域的大体形态学,早在 100 年前就已被 Kuhne 加以阐明了。

以后,这个区域的详细形态学已经得到了阐述,人们也认识到了这个区域的生理学意义。在 20 世纪 30 年代末,伦敦大学学院(UCL)的 Dale 和他的同事们获得了充分的证据,证实了运动神经末梢所释放的乙酰胆碱放大和调控着运动神经对肌肉的作用^[1]。Dale 将这种作用定为烟碱样作用。1906 年,Langley 首先提出了在突触后膜存在着对乙酰胆碱敏感的特异受体^[2~6]。1961 年,Koelle 首先提出了突触前运动神经末梢存在有乙酰胆碱受体的药理学证据^[7]。后来,其他学者也证实了突触前运动神经末梢乙酰胆碱受体的存在,从而能更好地理解神经肌肉的传导是怎样被控制的^[8~13]。这个领域的科学家们,幸运地获得了理想的、对突触后受体有高度特异性的结合物,如从银环状孟加拉毒蛇中提取的 α -银环蛇毒素(图 2.1)。在自然界中存在着明显变异的终端器官,例如鲮鱼的电器官(torpedo

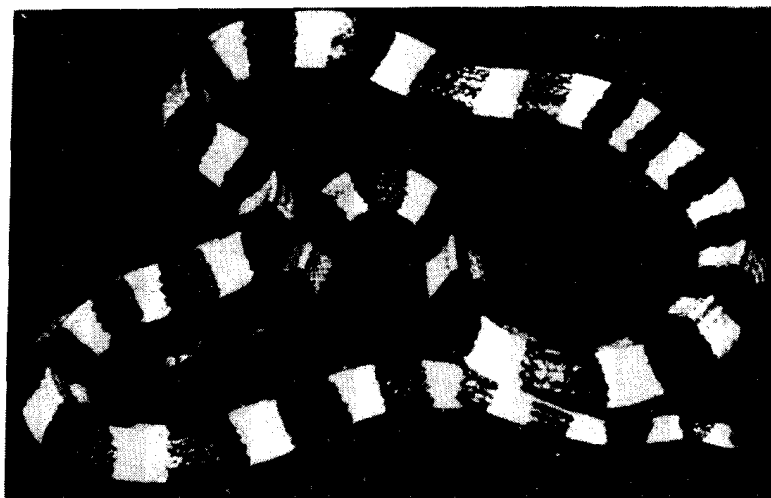


图 2.1 银环状孟加拉毒蛇,其毒液是 α -银环蛇毒素的来源

mar morata)和电鳗(eleotropax electrophus),其中鲮鱼电器官中约 50%的电器官蛋白是受体,这些终端器官都具有放大大胆碱能机制的能力。不幸的是,既没有发现对公认的突触前受体有高度特异性的结合物,也没有任何大的、相似于突触前受体的模型可供利用。因此,目前我们对突触前受体结构的认识仍然仅仅是一种推测,认为突触前受体和植物神经节以及中枢神经系统中发现的乙酰胆碱受体是相似的,这些受体都是一个五角形体结构,但是可能仅有两种亚单位。已经证实了这些突触前受体和植物神经节以及中枢神经系统中发现的乙酰胆碱受体具有高度氨基酸序列的同源性^[14,15]。

一、神经肌肉结合部

当运动神经到达肌肉时,便失去髓鞘并分出许多纤维,在神经肌肉结合部神经纤维大



图 2.2 运动神经纤维终止于肌纤维
中部的浅凹陷中
 H^3 标记箭毒的放射自显影

约在肌纤维的中部突入肌外膜,并进入肌肉表面的浅凹陷中(图 2.2)。这个肌肉凹陷部位含有一组平行的皱襞,并在肌肉中凹入很深形成次级裂隙。当神经纤维突入肌肉时,包裹神经的神经膜和肌纤维膜融合,突触或结合部裂隙将神经末梢(突触前带)和肌肉的突触后膜隔开,该结合部裂隙是约 60 ~ 100nm 的间隙。整个结合部的结构被帐样许旺细胞膜包绕。含有乙酰胆碱特异识别部位的胆碱能受体在突触后膜次级裂隙开口周围皱壁凸起的肩部特别密集(图 2.3)。

包绕神经肌肉结合部的许旺细胞膜在解剖上是神经膜的延续,它将突触裂隙与细胞外液隔开。仍没有证据说明这层膜能够阻碍水溶液或肌肉松弛药进出突触裂隙。不过,这层膜能保留胶体液和突触裂隙中所形成的结构成分,并且这层膜将突触裂隙中的这些成分与浸浴肌肉细胞膜的细胞外液隔开。水溶性药物借助弥散,从细胞外液进入突触裂隙,作用于乙

酰胆碱受体。在突触裂隙中药物的浓度决定着药物的作用强度。

在鸟类、爬行动物和两栖动物,肌肉可能受多个神经支配,同一个运动神经纤维支配着两个或更多的终板。这种肌肉的反应与单一神经支配的肌肉反应不同。在乙酰胆碱和协同药物存在时,这种肌肉将出现持续收缩。人的眼外肌就是这种受多个神经支配的肌肉,给予琥珀胆碱后观察到的眼内压升高,就是眼外肌强直收缩“挤压”眼球的结果。在更原始的动物(例如甲壳类双壳动物)没有任何证据能说明它们的内收肌有神经支配,乙酰胆碱能引起其内收肌收缩(人们难于打开牡蛎正是由于这种内收肌的收缩作用)。

一个运动神经支配的所有肌肉纤维和该运动神经原构成一个运动单位。一个神经支配肌肉纤维的数目决定着这个神经所能产生反应的灵活性。这样,一个神经纤维支配着大量肌纤维的肌肉,如腓肠肌和其他的姿势肌就不能够像手的蚓状肌那样完成精细的运动,手的蚓状肌的大小仅为姿势肌的十分之一到二十分之一。

单个神经支配的肌肉遵循“全或无”定律,因此,每一个肌纤维对刺激的反应是收缩或不收缩。这种肌肉收缩的程度取决于肌肉中不能产生收缩反应的不敏感肌纤维的数量。通常生理条件下,一个运动单位中所有的肌纤维具有相似的兴奋阈值,它们将同时收缩。不

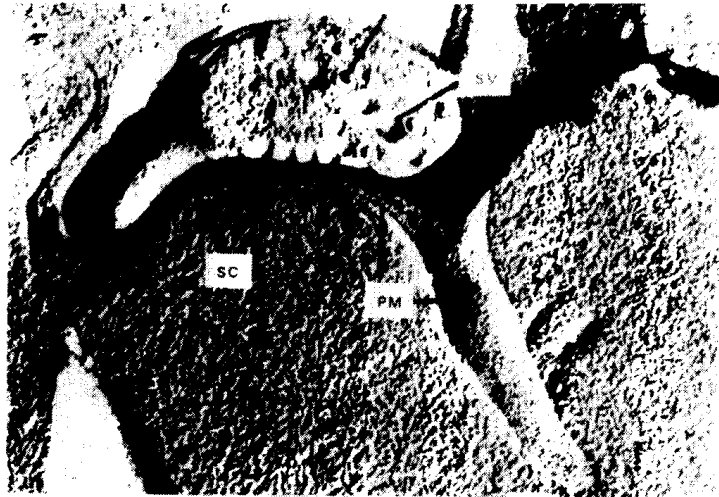


图 2.3 神经肌肉突触显示含有突触囊泡(SV)的神经末梢(NT),突触裂隙(SC)和次级裂隙胆碱能受体(PM)位于次级裂隙的肩部

过,在退行性改变时,情况可能完全不是这样。为了测定不同阻滞条件下的神经肌肉传导功能,必须在所有时间里保证给予的是超强刺激,使得最不敏感的肌纤维亦能产生收缩反应,从而保证了所测定反应的一致性。

虽然循环血液对于将药物释放到突触裂隙中是很重要的,但对运动终板的血液供应还没有得到认真地研究。运动神经的伴行血管(vasa comitantes)发出分支到达终板区,并且似乎是对突触给予明显的奢侈灌注(图 2. 4)。根据肌肉活动程度不同,整个肌肉的血液供应差异较大。但是,在静息状态下,例如给予肌肉松弛药的麻醉病人,将不可能提供给运动终板足够的血流,以使像琥珀胆碱这样的药物能够迅速起效。



图 2.4 运动终板的血液供应来自运动神经的伴行血管(b)

二、神经肌肉结合部的超微解剖结构

神经肌肉结合部含有运动神经末梢(突触前膜)、突触裂隙即一级裂隙和在肌肉横切面看到的肌膜皱折形成的次级裂隙(突触后膜,图 2.5)。神经肌肉结合部被许旺细胞膜包绕。突触裂隙内包含有细胞外液和基底膜。基底膜是由具有皱折的薄层粘多糖结构构成,从横切面看,似乎是一个不规则的格子,一组长尾状的乙酰胆碱酯酶分子突出其间。



图 2.5 神经肌肉结合部显示含有线粒体(M)和突触囊泡(SV)的运动神经,突触前膜(PRM)、突触裂隙和突触后膜(PM)肌纤维(Mf)位于突触后膜下

神经末梢上的突触前膜形成许多增厚的嵴,嵴间存在有乙酰胆碱囊泡——释放乙酰胆碱的活动带。活动带的超微解剖显示,它们像四排成对的颗粒,每一排是乙酰胆碱囊泡将乙酰胆碱释放到突触裂隙前乙酰胆碱囊泡的限定部位。这个活动带与突触前膜的跨膜钙转运紧密相关^[16]。肌肉上的突触后膜所形成的皱折成为次级裂隙,从横切面看次级裂隙很像一个具有狭窄颈口的囊,在次级裂隙开口处密布着乙酰胆碱的五角形受体。这个部位很容易被硫代乙酸金(gold thioacetate)着色,表明该部位的基质中存在有胆碱酯酶。

三、五角形胆碱能受体

我们对突触后膜胆碱能受体的基本认识主要是对电鳗和电鳗的研究。对孤立受体的研究证实,胆碱能受体由 4 个不同的亚单位 α 、 β 、 γ 、 δ 构成,其中 α 亚单位是两个,从而成为一个五角形体(图 2.6)。通过在非洲蟾蜍卵母细胞和人胚肾细胞重建受体表达的研究证实,除了 β 亚单位外,其他的亚单位对保

证完成乙酰胆碱反应都是必不可少的。膜片钳制实验已经证实,这个五角形体对乙酰胆碱的反应是产生微电流,箭毒可以阻断这种效应^[17~19](图 2.7)。

在突触后膜,这个五角形体是一个直径为 6.5nm 并且中央具有 2.5nm 开口的环状结构。每个亚单位像一个圆柱体穿过突触后膜伸入肌细胞胞浆内达 1.5 ~ 2.0nm,突出到细胞外 5.5 ~ 6.5nm。它的表面形状被比拟为形似面包圈。由于这 5 个亚单位中有 2 个 α 亚单位,所以,这个五角形体是不对称的。在一侧 α_1 有 β 和 γ 亚单位(或 ϵ),另一侧 α_2 有 δ 和 β 亚单位与它相邻。这种不对称的结构使得每一个乙酰胆碱受体对乙酰胆碱和非去极化肌肉松弛药有不同的亲合力和略为不同的反应时间^[20,21]。

这 5 个亚单位所形成的圆柱体穿过突触后膜的部分有一个狭窄的峡部,2 个 α 亚单位位于不同的位置(图 2.8)。箭毒与乙酰胆碱受体的亲合力对于受体迅速结合部位与缓

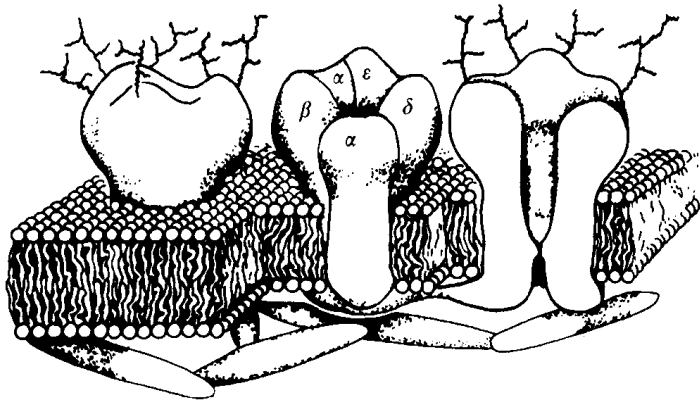


图 2.6 胆碱能受体的五角形体结构
成人体内,用 ϵ 亚单位替代 γ 亚单位

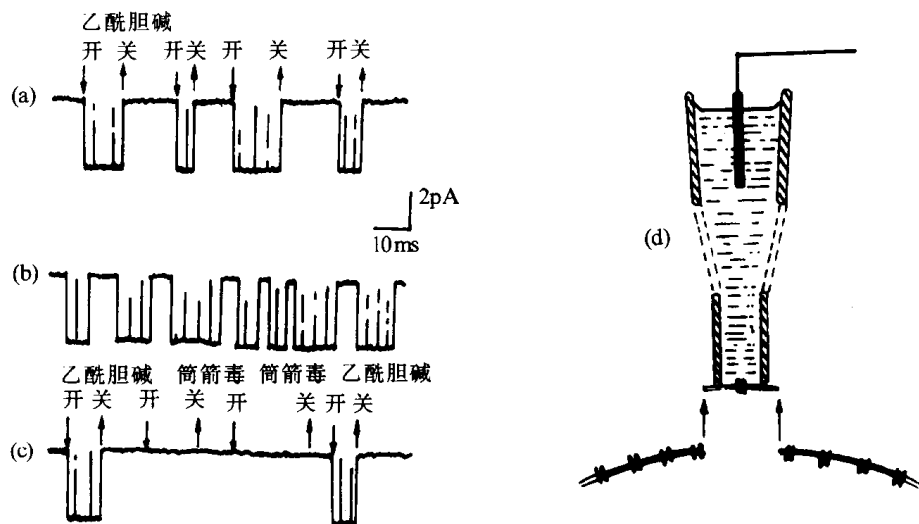


图 2.7 (a)一个胆碱能受体对乙酰胆碱(ACh)膜片钳的反应;(b)当通道开放,产生 1pA 电流;
(c)筒箭毒(Tc)阻断这个反应;(d)一个胆碱能受体被微管末端吸引并离开突触后膜

慢结合部位的比几乎达 100 倍,这提示受体的缓慢结合部位可能涉及离子相(ionophore)的关闭。五角形体内峡部之间的通道和细胞外的开口部分被认为是离子通道,峡部是离子通道闸门。当通道关闭时,阻止 Na^+ 进入,同时激活乙酰胆碱受体的 2 个 α 亚单位,使五角形体的峡部扩张,这可能是由于 α 亚单位缩短使五角形体扭曲(像七巧板)或亚单位的开放像鲜花开放时的花瓣打开那样(图 2.9)。峡部的扩张使离子闸门开放,增加了 Na^+ 的传导性。

构成 α 亚单位螺旋结构的氨基酸序列有 4 个疏水区,即 $M_1 \sim M_4$,是这个螺旋结构重复穿过突触后膜的部分。乙酰胆碱识别的区域位于 α 亚单位上 172 ~ 201 这 30 个氨基酸之间 M_2 区和膜外带结合部形成的二硫化物环上,具有面向外羧基终末残基的半胱氨酸的两个硫化键连接着这个氨基酸序列。螺旋结构的发针状环对于乙酰胆碱的激活是必

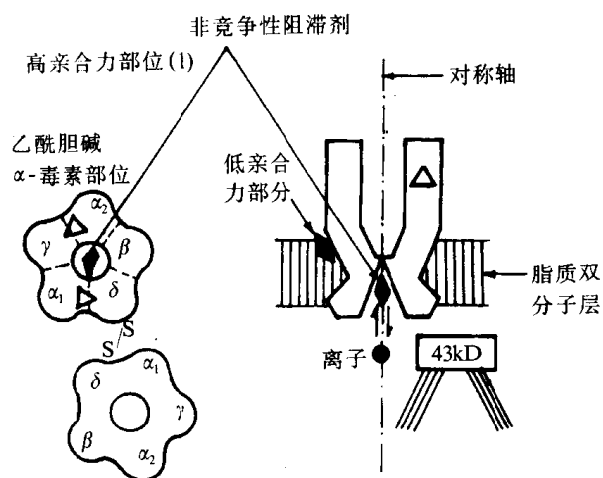


图 2.8 胆碱能受体纵切面示意图

其受体具有狭窄的峡部和两个结合部位,由于五角形体的不对称性,
每个结合位置具有不同的亲和力

(1)表示高亲和力的通道阻滞部位[Galzi 等, Ann Rev Pharmacol 1991,(31),37~72]

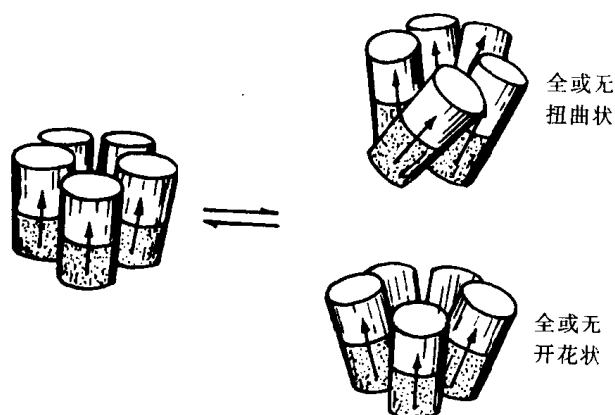


图 2.9 两个乙酰胆碱受体上识别部位被激活引起 5 个亚单位旋转,
像七巧板或鲜花开放使中间通道开口打开

[Galzi 等. Ann Rev Pharmacol 1991,(31):37~72]

不可缺的,它引起离子控制闸门开放及 Na^+ 的传导增强。 γ 和 ϵ 亚单位的残基有可能同样构成受体的基本部分。已经证实,不同亚单位构成的这些受体嵌合体对箭毒具有不同的亲和力^[21]。在一个 α 亚单位上乙酰胆碱识别部位被激活后,加速另一个 α 亚单位上第二个乙酰胆碱识别部位的协同加速激活。

哺乳动物的乙酰胆碱受体和电鳗的极为相似,仅是 γ 亚单位为 ϵ 亚单位替代,在胎儿期仍然是 γ 亚单位。 ϵ 亚单位的氨基酸序列 60% 都与 γ 亚单位相似。这种结构变化减低了受体对乙酰胆碱的敏感性,并且缩短了离子通道开放的时间。借助膜片钳制技术证实,成人单个离子通道平均开放时间是 10ms,开放时产生大约 3 ~ 4pA 和 0.5 μV 的细胞膜去

极化。胎儿和去神经肌肉的非终板区肌细胞膜上乙酰胆碱受体含有 γ 亚单位,具有 γ 亚单位的离子通道平均开放时间为100ms,不过,其离子通道平均开放时间和所产生的电流同样取决于静息膜电位^[22]。

五角形体的生命周期约4~6d,正常神经支配的肌肉乙酰胆碱受体的替换更新是恒定的。创伤和失去神经支配后,突触后膜上乙酰胆碱受体的局部集中变慢,肌细胞膜上出现神经肌肉结合部外的乙酰胆碱受体(非终板区受体),这些神经肌肉结合部外的受体具有胎儿期的受体结构,生命周期短(2d)。现在认为,降钙素基因相关肽的营养性影响正常状态时,在突触后膜上形成了受体的高密度。已经证实,这种降钙素基因相关肽存在于乙酰胆碱囊泡内,在正常神经活动时释放出来,然后结合到肌肉的糖蛋白上^[23]。

失去运动神经支配后,结果是失去了功能性运动神经的营养性影响,突触后膜的解剖出现退行性改变,正常突触后膜上的次级裂隙变紊乱,乙酰胆碱受体以随意的方式出现在肌细胞膜的表面。这些神经肌肉结合部外的烟碱样受体,无论在成分上还是在分布上都与胎儿的烟碱样受体非常相似。它首先成丛状排列,然后几乎是扩散到失去神经肌肉的整个肌细胞膜上。这些神经肌肉结合部外的乙酰胆碱受体比神经肌肉结合部的受体替换更新快得多。神经肌肉结合部外的乙酰胆碱受体对乙酰胆碱的敏感性增加了,受到神经递质刺激后,受体离子通道的平均开放时间延长^[24]。这可能是因为其受体五角形体中, γ 亚单位替代了正常成人受体中的 ϵ 亚单位。在某些动物,筒箭毒能作为协同剂作用于这些结合部外的受体,引起肌细胞膜去极化^[25]。协同剂例如琥珀胆碱能引起这些受体离子通道长时间的开放,促进大量 K^+ 漏出,这在神经系统损伤的病人中已经被证实^[26]。

重症肌无力时,受体蛋白抗体引起突触后膜退行性改变,减少了受体的数量。各种受体抗体包括缺乏某个 α 亚单位的受体抗体都已经得到了证实。重症肌无力时并不出现神经肌肉结合部外的乙酰胆碱受体。

研究了动物出现长时间部分肌肉麻痹时的受体上调的原因后,证实长时间肌肉麻痹后动物神经肌肉结合部受体的密度增加了,但这种现象在膈肌最重要的神经肌肉结合部并不明显,只有可能在长时间机械通气后或大面积创伤的病人,这种受体上调的现象才会出现。

参 考 文 献

1. Dale HH. The actions on certain esters and ethers choline and their relation to muscarine. *J Pharmacol Exp Ther* 1914; 6: 147~190
2. Waser PG. & Luthi U. Autoradiographische lokalization von c-calabessen. Curarin I und c-decamethonium in der motarischen end platte. *Arch Pharpmacodyn Ther* 1957; 112: 272~296
3. Waser PG. Receptor localisation by autoradiographic techniques. *Ann NY Acad Sci* 1967; 144: 737~755
4. Ceccarelli B & Clementi F. Neurotoxins acting at postsynaptic sites. In: *Neurotoxin Tools in Neurobiology*, vol. 3. Ceccarelli B & Clementi F (eds) New York: Raven Press (1979) pp. 141~152
5. Langley JN. On nerve endings and on special excitable substances in cells (Croonian lecture). *Proc R Soc (ser B)* 1906; 78: 170~194
6. Langley JN. On the contraction of muscle, chiefly in relation to the presence of "receptive" sustances. *J Physiol* 1907; 36: 347~384
7. Koelle GB. A proposed dual role of acetylcholine; its functions at the pre and post-synaptic sites. *Nature* 1961; 190: 208~211
8. Hubbard JI, Wilson DF & Miyamoto M. Reductin of transmitter release by d-tubocurare. *Nature* 1969; 22: 531