



中麻通讯

内部资料

(专刊)

一九七四

毛主席语录

路线是个纲，纲举目张。

应当积极地预防和医疗人民的疾病，推广人民的医药卫生事业。

中国医药学是一个伟大的宝库，应当努力发掘，加以提高。

把医疗卫生工作的重点放到农村去。

把中医中药的知识和西医西药的知识结合起来，创造中国统一的新医学新药学。

人类总得不断地总结经验，有所发现，有所发明，有所创造，有所前进。

备战、备荒、为人民。

目 录

1. 中药肌肉松弛剂“汉肌松”的研究工作总结.....	1
2. 汉肌松原料标准规格.....	26
3. 汉肌松制剂标准规格（汉肌松注射液）.....	27
4. 汉肌松原料工艺.....	28
5. 汉肌松注射液工艺.....	29
6. 汉肌松研究成果鉴定书.....	30
7. 汉肌松对离体兔心脏的影响.....	32
8. 汉肌松肌松作用原理的实验探讨.....	37
9. 汉肌松的临床应用.....	40
10. 汉肌松用于针麻腹部手术效果观察.....	43
11. 汉肌松应用于针麻及中麻33例小结.....	47
12. 汉肌松肌肉松弛剂临床应用小结.....	48
13. 汉肌松在针刺麻醉和中药麻醉腹腔手术中的应用.....	54
14. 汉肌松在针刺麻醉中药麻醉中的观察.....	61
15. 汉肌松临床应用七例.....	64
16. 编后语.....	

中药肌肉松弛剂“汉肌松” 的研究工作总结

济南部队第88医院
上海中药制药一厂

上海医药工业研究院
上海药材公司中药研究室

一九七四年三月

中西医结合是无产阶级革命卫生路线的重要组成部分。早在工农红军时期毛主席就指示“用中西两法治疗”。1958年又发出了“中国医药学是一个伟大的宝库，应当努力发掘，加以提高”的号召，我们遵照毛主席的教导，用现代科学知识和方法整理提高祖国医学遗产，在开展针刺麻醉和中药麻醉的工作中于1971年7月进行了中药汉防己肌松作用的研究工作。

文献报告①，中药汉防己的主要成分为汉防己甲素（汉防己碱，Tetrandrine）和汉防己乙素（Demethyl tetrandrine），属双苄基四氢异喹啉类叔胺型生物碱，其化学结构中有两个甲亚氨基，我们根据一般季铵化合物常有横纹肌松弛作用的特点及汉防己乙素在碱性条件下与碘甲烷进行甲基化反应时能转化为汉防己甲素等文献资料 and 现代科学知识，从汉防己中提取总生物碱，然后在碱性条件下进行季铵化反应，直接得到了汉防己碱的季铵化衍生物——碘化二甲基汉防己碱（Tetrandrine Dimethiodide），定名汉肌松。随着季铵化反应条件的改进，汉肌松的纯度不断提高，当反应条件在PH为11时，可以得到单体汉肌松。经实验研究及临床应用证明汉肌松有明显的肌松作用，当腹肌已达松弛时对呼吸肌无明显影响，改善鼓肠的作用尤为显著，提高了针麻腹部手术的成功率，较好地克服了针麻和中麻腹部手术肌松不足的问题，配合醚麻、腰麻、硬膜外及普鲁卡因静脉麻醉均见肌松作用。与乙醚及箭毒类非去极化肌松剂有显著的协同作用。研究资料表明，汉肌松是具有箭毒类肌松剂的某些特点。但又有别于箭毒的一种新肌肉松弛剂，无论在临床使用或理论研究方面都有一定的价值。

汉肌松的研究过程中得到了济南军区后勤部卫生部、济字245部队、江苏省卫生局、徐州市卫生局、上海市卫生局的热情支持和鼓励。我们对汉肌松的生产工艺制剂质量、药物化学、药理研究及临床应用等方面进行了较为全面深入的研究，积累了一定的数据，摸清了一些规律。徐州、南京两个中麻协作组、山东医学院附院、南通医学院附院、江苏医院、上海第二医学院附属瑞金医院及新华医院、上海铁路局中心医院、总后字236部队、第四军医大学、北京军区总医院、江苏省如皋县人民医院、上海中医学院附属曙光医院、上海生理研究

所、浙江宁波地区卫生局及所属医院、济南军区第九十一医院及第141医院等20多个单位发扬了社会主义大协作的精神，先后参加了研究，使汉肌松的研究工作不断向前发展，为中西医结合作出了贡献。

为“认真总结经验”，今将汉肌松的研究工作分药化研究、工艺制剂、药理研究及临床应用等四个部分总结如下：

一、汉肌松的药化研究：

汉肌松初期的制备方法②系取汉防己粗粉用5%碳酸钠溶液湿润后用醚—氯仿(3:1)混合溶剂浸渍提取3—4次，至生物硷提尽为止，提取液减压回收溶剂后得粗制总硷，加甲醇使溶解，用1%甲醇制氢氧化钾溶液调整PH为8.5，然后加碘甲烷于水浴回流加热2小时，减压浓缩至干，得粗制碘化二甲基汉防己总碱，称为汉肌松初期制品，(以下简称汉肌松初品)。

(一) 薄板层析法测定汉肌松初品的组成成分

薄层条件：氧化铝(中性，160目，100℃烘干1小时)，干板厚度：约0.5毫米。展开剂：氯仿—甲醇—36%醋酸(17:3:0.2)或(17:4:0.3)。显色剂：改良碘化铋钾试剂，或在紫外灯(波长254nm)观察。

在室温操作，用纯汉防己甲素、汉防己乙素，碘化二甲基汉防己甲素和碘化二甲基汉防己乙素作对照品。各样品都用甲醇溶解成10mg/ml浓度，点样量均约为10微升。以碘化铋钾试剂显色呈橙色斑点(见图1)。

样品1汉防己甲素，2汉防己乙素，3汉肌松初品，4碘化二甲基汉防己甲素，5碘化二甲基汉防己乙素。

层析结果表明：游离汉防己甲素，汉防己乙素在上述规格的氧化铝和溶媒系统中展开时原点不动，经与碘甲烷反应后所得汉肌松初品中主要含碘化二甲基汉防己甲素及碘化二甲基汉防己乙素以及微量的两种其它生物硷，在原点有非生物硷显荧光性的杂质，前两种主要生物硷的季铵盐在药理上证明有肌松作用，其它两种微量生物硷约占总硷的1%左右，经混合后作药理实验，也有肌松作用(见表1)。

按汉肌松初品制备方法所提取的总生物硷其中汉防己甲素及乙素比例约为1:1(见表4)，当与碘甲烷反应后所生成的碘化二甲基汉防己甲素与碘化二甲基汉防己乙素的比例却以前者为主，初步说明了汉防己乙素在硷性情况下与碘甲烷反应后可转化为碘化二甲基汉防己甲素，因此又进行了反应条件的比较试验。另外从薄层层析图谱结果分析，汉肌松初品中原汉防己甲素及汉防己乙素的斑点均消失，说明甲基化反应已完全，总碱中的几种生物硷均已形成季铵盐。

图一、薄层层析图谱(示意图)

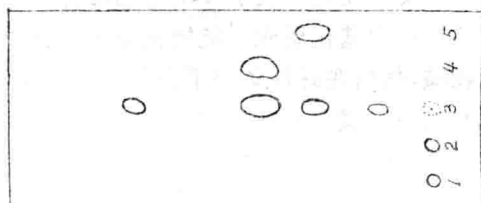


表1 汉肌松初品中各组分分析结果及其药理作用

组 分	薄 层 (R _f 值)	药 理
碘化二甲基汉防己 甲 素	0.41	家兔垂头量 1.42mg/kg 半数致死量 4.91mg/kg
碘化二甲基汉防己 乙 素	0.29	
其它生物硷	0.75 0.15	家兔垂头量 2.94mg/kg 半数致死量 18.1mg/kg

(二) 反应条件的比较试验

取汉防己乙素纯品0.2克共三份,各加甲醇10毫升,使溶解后,其中两份分别用10%氢氧化钾甲醇溶液调节PH,使成8.5和11.0,而后每份中各加碘甲烷1毫升,于水溶加热回流反应时间分别为15分钟、30分钟、1小时及2小时,然后用薄层层析检查反应产物,结果见表2。

表2 反应条件与产物的关系

反应时间	薄 层 层 析 结 果			备 注
	不调PH	PH=8.5	PH=11	薄板上未出现与汉防己乙素R _f 值相同的斑点。 原点都有非生物硷的荧光物质。
15 分 钟	R _f = 0.29	R _f = 0.41 R _f = 0.29	R _f = 0.41	
30 分 钟	"	" "	"	
1 小 时	"	" "	"	
2 小 时	"	" "	"	

所用对照品碘化二甲基汉防己甲素及碘化二甲基汉防己乙素,乃从汉防己总硷中用氧化铝铝柱层法分得汉防己甲素及汉防己乙素纯品,分别与碘甲烷反应后,用乙醇重结晶而得。

上表说明汉防己乙素与碘甲烷能迅速进行反应,在加热回流条件下,小量样品在15分钟即能定量完成,生成碘化二甲基汉防己乙素。当PH调节到8.5时所得反应物从层析谱来看有两种物质,其中之一为碘化二甲基汉防己乙素,另一斑点R_f值为0.41与碘化二甲基汉防己甲素的R_f值一致。当PH调节到11,加热回流15分钟后仅出现一个与碘化二甲基汉防己甲素R_f值一致的斑点,说明在此条件下能使乙素完全转变成碘化二甲基汉防己硷,用95%乙醇或水重结晶,可得到白色鳞片状结晶,经80℃真空干燥后,熔点为261.5℃(同时分解),与碘化二甲基汉防己甲素混合测熔,熔点不下降,因此选定PH11进行总硷反应的条件,并用水重结晶可得单一组分的汉肌松精品。

(三) 汉肌松的理化性质及化学鉴定

汉肌松晶体可用水或无水乙醇重结晶，为白色鳞片状结晶或结晶性粉末，熔点为261.5℃(同时分解)，经60~80℃真空干燥20小时后，干燥品用卡氏试剂测定水分一般为0.4~0.8%。能溶于甲醇中、微溶于水，乙醇与丙酮，不溶于乙醚、氯仿、醋酸乙酯等有机溶媒，无臭，味极苦，极易吸潮，见光易变色，在乙醇中放置较不稳定。 $[\alpha]_D^{25} = +180^\circ$ (1%甲醇)紫外吸收 $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}} 280\text{nm}$

汉肌松元素分析 (%)

C = 52.60 H = 6.29 N = 3.08 I = 28.83 —OCH₃ = 13.99

理论值: (C₄₀H₄₈O₆N₂I₂)

C = 52.99 H = 5.34 N = 3.091 I = 28.00 —OCH₃ = 13.69

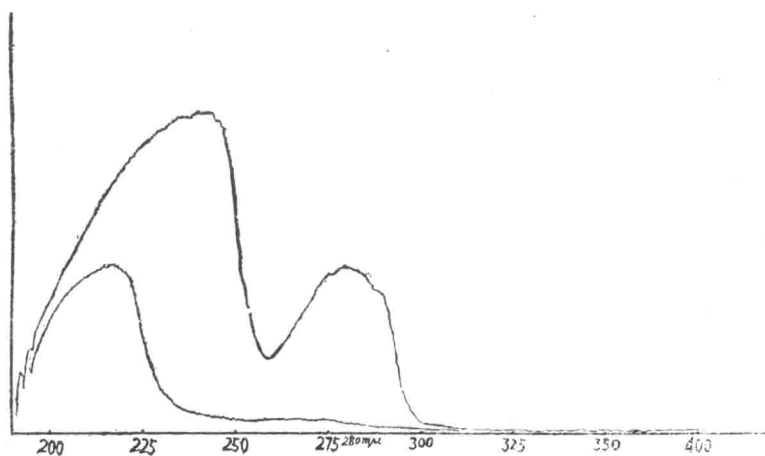
汉肌松遇雷氏试剂形成沉淀，具有生物硷一般反应，遇碘化汞钾，碘—碘化钾等生物硷沉淀剂能形成沉淀，且能与钼硫酸、硝酸等呈色，遇三氯化铁醇液无反应。加四苯硼钠溶液(0.5%)形成白色沉淀。

为了证实汉肌松结晶即为碘化二甲基汉防己甲素，我们测定了二者的理化常数进行鉴定见表3。

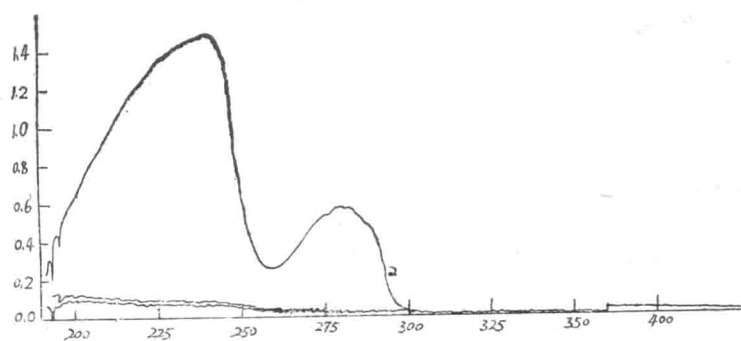
表3 汉肌松与碘化二甲基汉防己甲素的物理常数及分析结果比较

名 称	汉 肌 松	碘化二甲基汉防己甲素	备 注
分子式	C ₄₀ H ₄₈ O ₆ N ₂ I ₂	C ₄₀ H ₄₈ O ₆ N ₂ I ₂	
熔 点	261.5℃ (分解)	261.5℃ (分解)	
比旋度	$[\alpha]_D^{25} = +180.3^\circ$	$[\alpha]_D^{25} = +179.5^\circ$	均制成1%甲醇液
薄层层析	一个斑点 Rf = 0.41	一个斑点 Rf = 0.41	中性氧化铝，氯仿—36%醋酸17:3:0.2
分子量 (中和法)	906.64	906.64	
紫 外	$\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}} 280\text{nmE} \frac{1\%}{1\text{cm}} = 73.30$	$\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}} 280\text{nmE} \frac{1\%}{1\text{cm}} = 73.30$	见图二(1)(2)
红 外	6.2—6.9微米芳香环； 3.55微米—OCH ₃ ； 7.90—8.10微米C—O—C； 7.02微米—N—CH ₃	与汉肌松相同	见图三(1)(2)(3)
核磁共振	汉防己甲素二个N—CH ₃ (τ 7.4—7.7)，反应后移向 低磁场(τ 6.67附近)	同汉肌松	见图四(1)(2)并附汉防己甲素之核磁共振图(3)

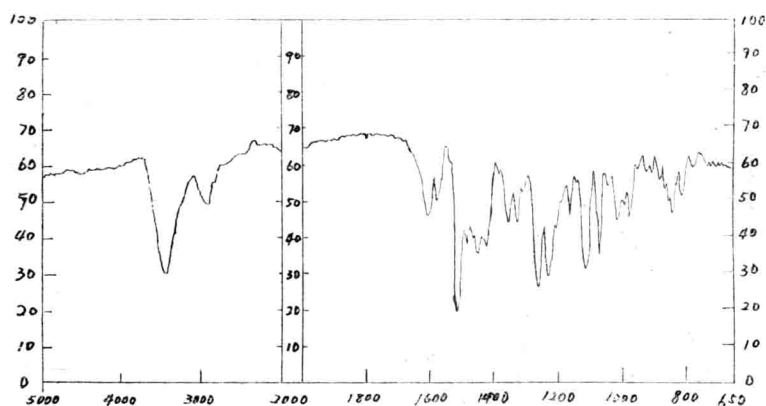
图二 ① 碘化二甲基汉防己碱紫外吸收光谱图



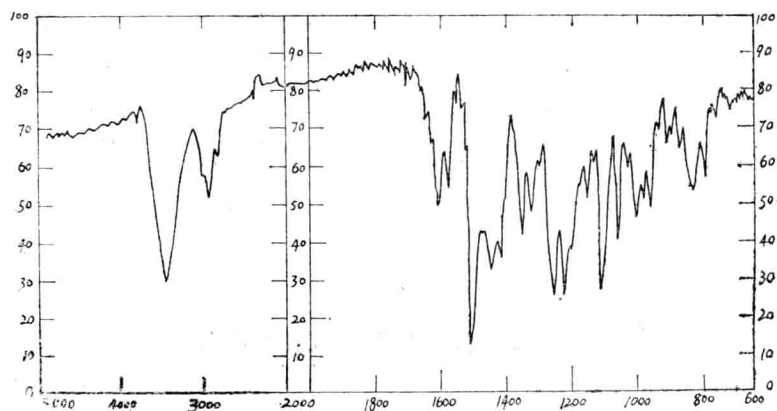
图二 ② 汉肌松紫外吸收光谱图



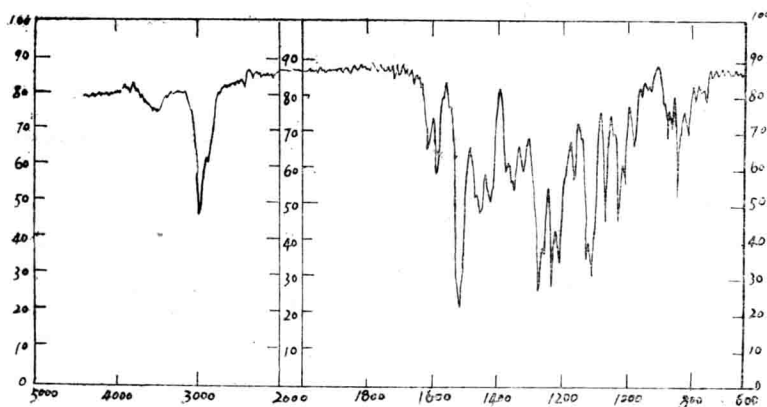
图三 ① 汉肌松红外吸收光谱图



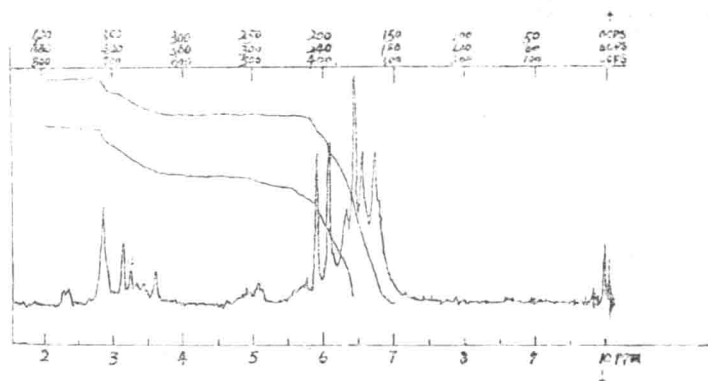
图三 ② 碘化二甲基汉防己碱红外吸收光谱图



图三 ③ 汉防己碱红外吸收光谱图

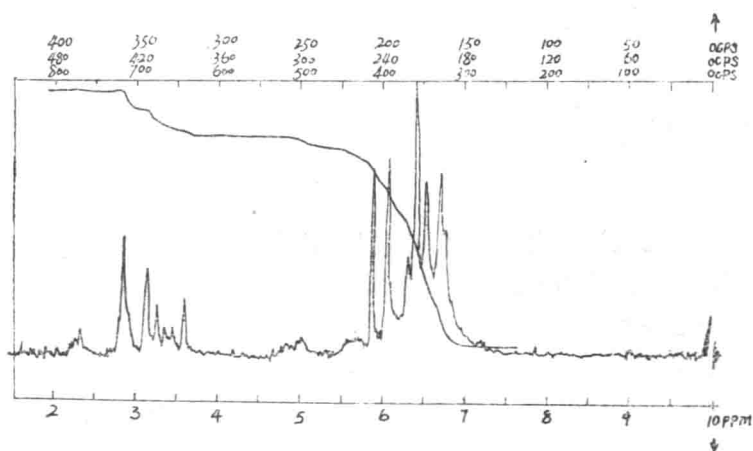


图四 ① 汉肌松核磁共振图



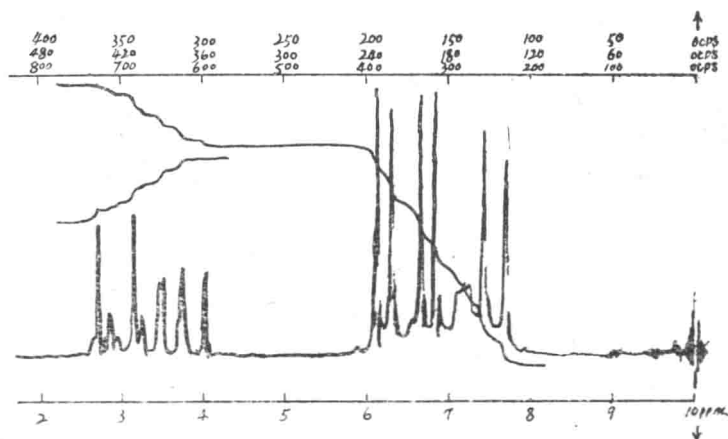
频率 100MC
核 H'
室温 23℃
样品 汉肌松
溶剂 CF_3COOH
浓度 130mg/0.5mg
温度 室温
参考标准 T.M.S.
射频幅度 37db
射频增益 3
记录器增益 4—6
频率响应 1
扫场宽度 $9 \times 1 \text{ PPM}$
扫场时间 2.5分

图四 ② 碘化二甲基汉防己碱核磁共振图



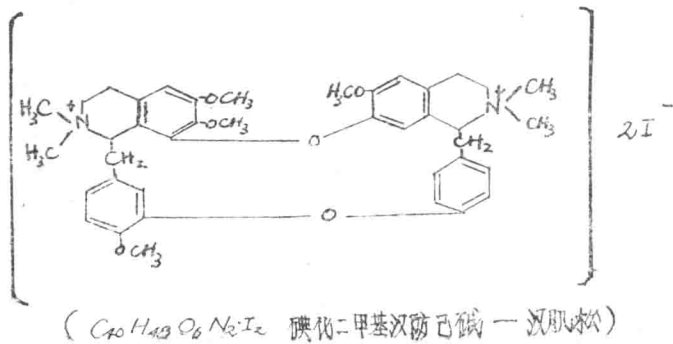
频率 100MC
核 H'
室温 22℃
样品 碘化二甲基汉防己碱
溶剂 CF_3COOH
浓度 85mg/0.4mg
温度 室温
参考标准 T.M.S.
射频幅度 37db
射频增益 3
记录器增益 4—6
频率响应 1
扫场宽度 $9 \times 1 \text{ PPM}$
扫场时间 2.5分

图四 ③ 汉防己碱核磁共振图



频率 100MC
核 H'
室温 23℃
样品 汉防己碱
溶剂 CDCl_3
浓度 130mg/0.5mg
温度 室温
参考标准 T.M.S.
射频幅度 40db
射频增益 3
记录器增益 4—2
频率响应 1
扫场宽度 $9 \times 1 \text{ PPM}$
扫场时间 2.5分

由以上结果可以证明汉肌松与碘化二甲基汉防己甲素是同一化合物，分子式应为： $C_{40}H_{48}O_6N_2I_2$ ，并根据差热分析结果证明不含结晶水，其结构式：



二、汉肌松的工艺及制剂

(一) 汉防己总碱的提取：

原汉肌松初品制备中提取汉防己总碱需用大量乙醚和氯仿，不适应工业生产的要求，而我们改用了乙醇渗漉，酸硷沉淀，醋酸乙酯提取，所得总碱经分析与原提取成分相同，主要为汉防己甲素、汉防己乙素及其它两种微量生物硷。

两种工艺所得总硷中汉防己甲素及汉防己乙素比例的测定：

取新华滤纸(中速)用缓冲液(以0.2M磷酸氢二钠与0.1M柠檬酸配制，PH为6.4或6.8的溶液)浸过，风干后点样，以正丁醇用水饱和和后作为展开剂，改良型碘化铋钾为显色剂，分别各得两个斑点，汉防己甲素 $R_f = 0.35$ ，汉防己乙素 $R_f = 0.13$ 。用光密度计在485nm测定结果见下表所示：

表4 不同工艺的汉防己总硷的组成
(甲、乙素的相互比例)

工 艺 组 成	乙醚：氯仿(3：1)提取工艺 批号：730924—88	新 工 艺 批号：730914—(2)
汉防己甲素%	48	60
汉防己乙素%	52	40
备 注	薄层层析*：除上述两种主要生物硷外仍含有其它微量生物硷	

*薄板层析条件：氧化铝干板法。展开剂：氯仿：醋酸乙酯(2：1)。

改进后的汉防己总硷提取工艺流程:

汉防己粗粉

↓ 85% 乙醇渗漉, 收集相当于生药 8 倍量之渗漉液。

渗漉液

↓ 减压浓缩

浓缩液 (相当于生药量 1:1)

↓ 稀盐酸调节 PH1~2, 过滤。

滤液

↓ 加浓氨水调节 PH9~10 有大量黄色沉淀物析出, 过滤, 沉淀物用蒸馏水洗至中性, 60℃ 真空干燥。

沉淀物 (粗制总生物硷得率 1.48%)

↓ 加醋酸乙酯回流提取三次 (每次用醋酸乙酯量约为干燥物的 5 倍量, 回流 1 小时), 合并提取液, 放冷, 过滤。

醋酸乙酯提取液

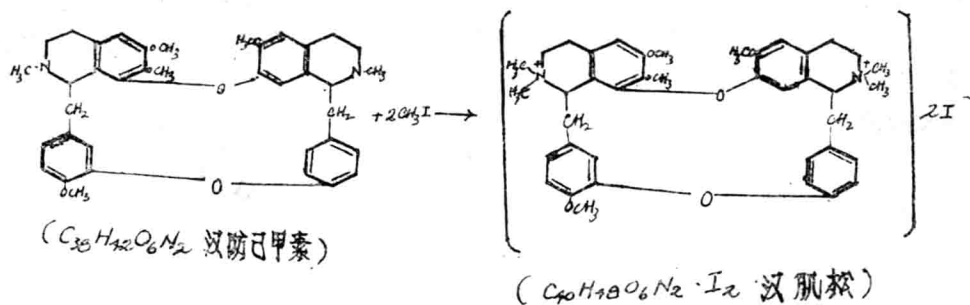
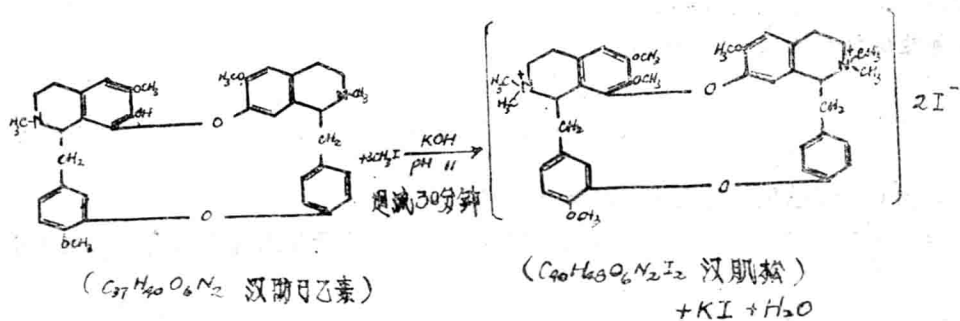
↓ 减压蒸馏回收溶剂

汉防己总硷 (得率一般约为 0.74%)

(二) 转化工艺: (碘化二甲基汉防己硷的制备)

取甲醇 3000 毫升, 加入氢氧化钾 36 克全溶后, 加入汉防己总硷 150 克 (PH 约为 11) 水浴加热回流使溶解, 缓缓加入碘甲烷 300 毫升回流 30 分钟, 减压除去溶媒至干, 将抽干物溶于近沸蒸馏水中使成 3~4% 的溶液, 加入活性炭 (为干物的 50%) 于 80℃ 保温脱色 20 分钟, 趁热过滤, 滤液置冰箱中, 待结晶析出后, 收集结晶, 用水按同样方法再重结晶二次, 每次加入活性炭 10~15%, 第三次重结晶物用冷蒸馏水洗涤数次, 减压抽干置 60~80℃ 真空干燥即得汉肌松的结晶体。

化学反应式:



(三) 制剂工艺:

汉肌松结晶在冷水中溶解度不大,一般在室温条件下为3.5毫克/毫升左右,为了增加其在水中溶解度加入10%葡萄糖助溶,趁热灌封可以制成5毫克/毫升的注射液,并加入焦亚硫酸钠有助于制剂的稳定性防止变色。

制剂制备:

汉肌松 5.0克
焦亚硫酸钠 1克
葡萄糖 100克
活性炭 1克
注射用水加至1000毫升

将葡萄糖配成50%的溶液,加入汉肌松使充分溶解,加注射用水到800毫升左右,加入活性炭(0.1%)加热至60~80℃保持20分钟,加焦亚硫酸钠待全溶后,用注射用水加到总量1000毫升,通过4号砂心漏斗,灌封于2毫升安瓿,100℃30分钟灭菌即得。

(四) 汉肌松含量测定方法

从国内具体情况出发,我们对含量测定曾用过多种方法进行比较如银量法、碘量法、比色法、非水溶液滴定法及紫外分光光度法,目前我们采用非水溶液滴定法及紫外分光光度法,今叙述如下:

1. 非水滴定法:适用于原料的测定,快而准确。

方法:精密称取0.8—1.0克汉肌松,溶于30毫升冰醋酸中,加10毫升醋酸汞试液,混合,微微加热,促使其溶解,冷到室温,加2滴结晶紫,用N/10高氯酸标准溶液滴定并作空白,扣除空白消耗之高氯酸体积(每毫升N/10高氯酸标准与0.04533克汉肌松相当)。几批样品测定结果见表5。

表5 非水滴定测定几批样品含量结果

名 称	几次测定的百分含量			含 量 平均量(%)
	一次	二次	三次	
碘化二甲基汉防己甲素(74—2)	99.56	99.45		99.50
碘化二甲基汉防己甲素(金—2)	98.40	98.04		98.22
临床样品(7301212)	98.19	98.40	98.88	98.49
临床样品(740212)	98.22	98.45	98.35	98.34

2. 紫外分光光度法,适用于原料及制剂

利用汉肌松的紫外最高吸收峰的波长为280nm,测量样品的吸收强度,进行定量分析。

方法:精密称取汉肌松样品20—25毫克,用蒸馏水溶解使成250毫升,置1cm石英比色池中,以蒸馏水为空白,在280nm,用紫外分光光度计测定,按碘化二甲基汉防己砒的吸

收系数 ($E_{1\text{cm}}^{1\%280\text{nm}} = 73.30$) 计算含量。计算公式如下:

$$\text{汉肌松}\% = \frac{250 A}{E_{1\text{cm}}^{1\%} W}$$

式中: W = 样品重量, 以克为单位。

A = 样品的光密度。

制剂测定方法:

精密吸取 2 毫升注射液用蒸馏水稀释到 200 毫升后, 用紫外分光光度法测定光密度后换算其含量 (毫克/毫升)。

计算公式:

$$\text{注射剂中汉肌松含量 (毫克/毫升)} = \frac{10 A}{E_{1\text{cm}}^{1\%}} \times \text{稀释倍数}$$

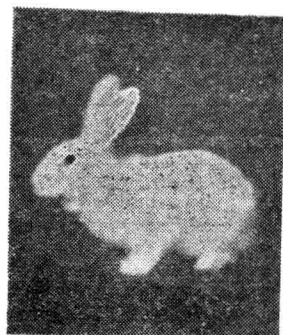
注射剂辅料经实验证明在所测定浓度范围内没有干扰, 可用蒸馏水稀释到适当浓度 (一般在 80 微克/毫升左右) 后即可测定。

三、药理研究

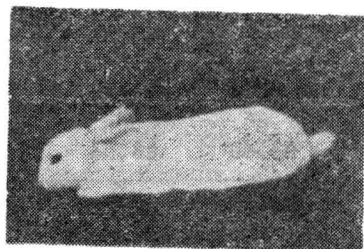
(一) 家兔垂头试验:

健康家兔, 雌雄不拘, 自耳静脉缓慢滴注汉肌松, 浓度为 0.25mg/ml, 滴速 1ml/分, 以兔颈着桌面, 轻叩兔头不能抬起或虽挣扎抬起但不能持久又复下垂作为垂头终点停止滴药。每批实验动物六只, 最小垂头量 $\pm$ 标准误为 $1.326 \pm 0.036\text{mg/kg}$ 。在接近终点时家兔前肢出现踏步现象。即达终点停止给药, 家兔肌松作用继续加深, 四肢松软, 呼吸减慢, 一般 10—15 分钟内恢复 (图五)。实验中同时以管箭毒素为对照, 共用动物 7 只, 测得最小垂头量 $\pm$ 标准误为 $0.371 \pm 0.024\text{mg/kg}$

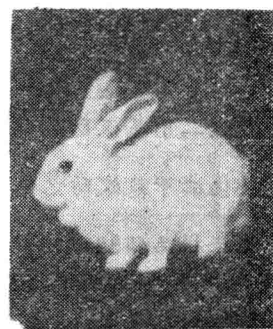
图五 家兔垂头试验



给药前



汉肌松 15. mg/kg iv 2 分钟肌肉松弛



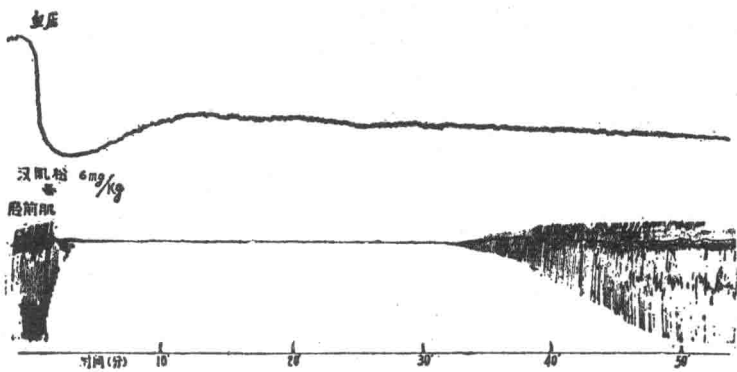
给药后 16 分钟完全恢复

(二) 家兔在体胫前肌试验:

家兔用乌拉坦麻醉, 分离胫前神经, 以方波刺激器超强刺激胫前神经, 每分钟 6 次, 波宽 0.2 毫秒, 用记纹鼓描记胫前肌的等张收缩曲线。同时描记颈动脉血压, 静脉汉肌松 6mg/kg

胫前肌收缩完全抑制，持续40分钟左右逐渐恢复（图六）。

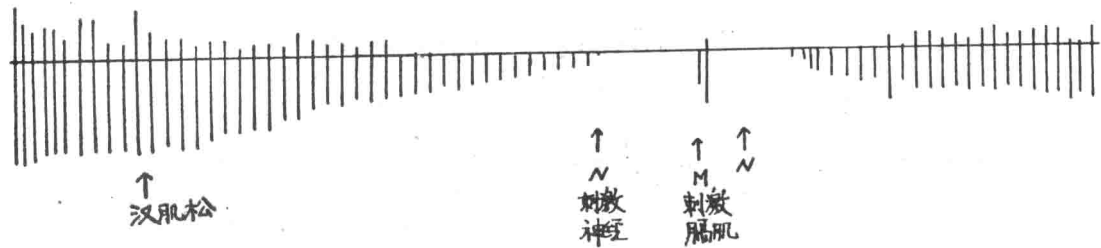
图六 汉肌松对家兔血压及胫前肌的作用



（三）大白鼠离体膈神经标本试验

膈神经膈肌标本装置妥当后以方波刺激器刺激膈神经引起膈肌收缩，待稳定后于麦氏浴槽内加入汉肌松2mg，膈肌收缩反应逐渐减弱终至停止，此时以相同条件刺激膈肌仍可引起收缩（图七）。说明汉肌松的作用部位在神经肌接头。

图七 汉肌松对大白鼠离体，膈神经膈肌的影响



（四）雏鸡麻痹试验

文献报导⁽³⁾，给小鸡静脉注射神经肌肉阻断剂，可根据其不同表现区分为去极化和非去极化两类。我们用雏鸡9只，分三组，分别注射非去极化类肌肉松弛剂氯化管箭毒0.1ml（1.0mg），去极化类肌松剂司可林0.1ml（4.5mg）和汉肌松0.1ml（1.0mg）。注射司可林后雏鸡迅速出现痉挛性麻痹，两腿挺直，头极度背屈死亡（图八一1）。注射箭毒后雏鸡迅速出现松弛性麻痹，头颈及腿极其松软死亡（图八一2）。注射汉肌松后雏鸡的表现与箭毒一致（图八一3）。

图八 汉肌松雏鸡试验



1. 静注司可林后出现痉挛性麻痹死亡



2. 静注箭毒后出现弛缓性麻痹死亡



3. 静注汉肌松后出现弛缓性麻痹死亡

(五) 神经节阻断试验

猫用异戊巴比妥钠麻醉后手术分离出颈交感神经，用方波刺激器刺激节前纤维，每分钟90—100次，波宽0.2毫秒，连续刺激一分钟，用记纹鼓描记同侧瞬膜的收缩曲线。同时记录血压，刺激后见血压上升，瞬膜收缩。静脉注射汉肌松2mg/kg后5分钟以相同条件刺激节前纤维，可见血压明显下降但瞬膜收缩幅度稍见减弱（图九）。说明汉肌松对神经节有一定的阻断作用，但其作用强度较弱。

图九 汉肌松对猫神经节的阻断作用

