

4-氨基吡啶解救镁盐中毒

郑伟、章元沛、方瑞英 (浙江医科大学药理学系药理教研室, 杭州 310006)

提要 4-AP能解除高镁所致骨骼肌麻痹、呼吸抑制及低血压, 可提高sc $MgSO_4$ 对小鼠的 LD_{50} , 与钙有协同作用, 能使镁中毒而瘫痪的家兔迅速站起并免于死亡。与镁的常规拮抗剂 $CaCl_2$ 相比, 4-AP有较多优点。高镁引起呼吸麻痹是神经肌接头阻滞的结果, 而非呼吸中枢抑制所致。4-AP解除呼吸麻痹亦赖其促进神经肌接头传递作用。

关键词 4-氨基吡啶; 硫酸镁; 氯化钙; 神经肌接头; 膈神经放电

镁中毒之机制为妨碍运动神经末梢 ACh 的释放, 引起呼吸肌麻痹及抑制心血管系统⁽¹⁾。以钙剂解救镁盐中毒已有近八十年历史⁽²⁾, 但有心脏副作用等缺点。4-氨基吡啶(4-AP)对多类神经突触皆有促进递质释放、改善传递的作用, 对神经肌接头的作用尤为突出⁽³⁾。在神经肌肉制备上能逆转高镁所致终板电位降低^(4,5)。但以4-AP解救镁中毒的整体动物试验, 尚未见诸文献, 故此一试。

材 料

药物 4-AP为美国Aldrich化学制药厂出品, 纯度99%。 $MgSO_4$ 与 $CaCl_2$ 为AR试剂, 均系无水盐。戊巴比妥钠和乌拉坦分别为上海试剂二厂及北京化工厂出品。各药溶于生理盐水供用。

动物 大鼠、小鼠与家兔由本校动物科繁殖, 猫自市场购得, ♀♂兼用。实验前供水禁食。

方法与结果

4-AP对整体动物镁中毒的拮抗作用

1. 麻醉猫iv和ip $MgSO_4$ 试验 猫16只, ip戊巴比妥钠30-40 mg/kg麻醉。水银检压计

记录颈动脉血压, Marey氏气鼓记录呼吸。以波宽0.4 ms、频率0.4 Hz的超强方波脉冲刺激膈总神经, 等长杠杆记录胫前肌收缩。

A组猫8只, $2.8 \pm SD 0.4$ kg。4只iv $MgSO_4$ 52 mg/kg后立即出现血压下降、呼吸抑制、胫前肌收缩停止等现象, 不作处理, 任其发展。其中2只3 min后心脏停搏, 2只血压一度回升后又再剧降, 分别于5及7 min后死亡。另4只iv同剂量 $MgSO_4$, 出现中毒症状后iv 4-AP 0.6 mg/kg, 1 min内血压回升到接近注射 $MgSO_4$ 前的水平, 脉压差增大; 呼吸频率加快、幅度变大; 胫前肌收缩逐渐恢复到原水平(图1)。此种状态可保持20 min以上。

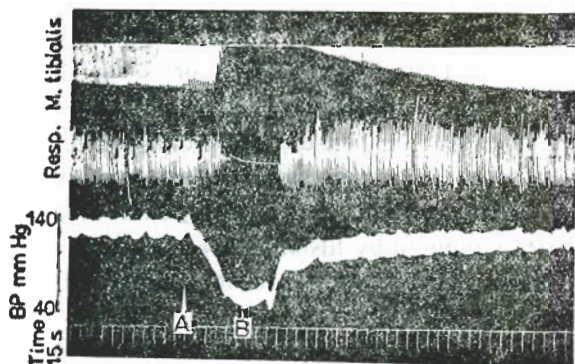


Fig 1. Antidotal effect of 4-aminopyridine against $MgSO_4$ in anesthetized cat, 3.4 kg, sodium pentobarbital anesthesia. A) $MgSO_4$ 52 mg/kg iv. B) 4-AP 0.6 mg/kg iv.

B组猫4只, 2.7 ± 1.6 kg, 实验步骤同上, 唯改为ip $MgSO_4$ 1000 mg/kg(致死量)。23±4 min后血压下降63±8%, 呼吸微弱, 胫前肌收缩停止。iv 4-AP 1.3 mg/kg后, 产生与A组相似的拮抗效果, 但5-10 min后血压又稍下降, 呼吸与胫前肌收缩亦有减弱。再iv 4-AP 0.6 mg/kg仍能使情况改善。

C组猫4只, 2.7 ± 0.6 kg, 实验步骤同

Tab 1. ECG (Lead II) changes during $MgSO_4$ (1 g/kg, ip) intoxication and after 4-aminopyridine or $CaCl_2$ (in comparable antagonizing doses) in anesthetized cats. $n = 4$, $\bar{x} \pm SD$

| | 4-Aminopyridine (1.3 mg/kg iv) | | | $CaCl_2$ (50 mg/kg iv drip) | | |
|-------------------|--------------------------------|-----------------|----------------|-----------------------------|-----------------|----------------|
| | Before $MgSO_4$ | During $MgSO_4$ | After antidote | Before $MgSO_4$ | During $MgSO_4$ | After antidote |
| Heart rate (bpm) | 176 ± 33 | 108 ± 30 | 116 ± 28 | 195 ± 33 | 116 ± 30 | 147 ± 38 |
| PR interval (ms) | 66 ± 8 | 90 ± 14 | 90 ± 12 | 68 ± 9 | 98 ± 5 | 102 ± 23 |
| QRS duration (ms) | 43 ± 6 | 56 ± 7 | 52 ± 8 | 41 ± 8 | 58 ± 9 | 80 ± 7 |
| QT interval (s) | 0.23 ± 0.04 | 0.27 ± 0.05 | 0.28 ± 0.06 | 0.22 ± 0.02 | 0.29 ± 0.10 | 0.30 ± 0.10 |

上。ip $MgSO_4$ 1000 mg/kg 出现与 B 组相似的中毒症状后, iv drip $CaCl_2$ 50 mg/kg 获得与 iv 4-AP 1.3 mg/kg 相仿的拮抗效果。但 3-4 min 后, 血压、呼吸与胫前肌收缩又降低到与给拮抗药前相仿的水平, 生理情况急剧恶化。

2. 麻醉猫给 $MgSO_4$ 及拮抗药前后的 ECG 变化 于上节 B 组 4 只猫身上, 于给 $MgSO_4$ 之前, ip $MgSO_4$ 1000 mg/kg 后血压下降 50% 左右时, 及 iv 4-AP 后 1.5 min 各项生理指标明显好转时三个阶段, 记录 II 导联 ECG。镁中毒时有心动过缓, PR 间期、QRS 时间与 QT 间期延长、P 波压低等异常表现。iv 4-AP 使上述变化减轻, 但未恢复到给 $MgSO_4$ 前的水平(表 1)。

于上节 C 组 4 只猫身上, 也于给 $MgSO_4$ 之前, ip $MgSO_4$ 1000 mg/kg 后血压下降 50% 左右时, 及 iv drip $CaCl_2$ 50 mg/kg 后 1.5 min 各项生理指标明显好转时三个阶段记录 II 导联 ECG。结果表明 $CaCl_2$ 可使心率略加快, 但使 QRS 时间与 QT 间期进一步延长, 并普遍出现

T 波倒置(冠状 T), 提示给 $CaCl_2$ 后有心肌缺血缺氧症候, 且有轻度室内传导阻滞。1 只猫出现房性与室性早搏(表 1)。

3. 小鼠 LD_{50} 的测定 取 20 ± 2 g 的小鼠, 按性别、体重, 随机分配到各组, sc $MgSO_4$ 给药。给拮抗药各组于注完 $MgSO_4$ 后 2 min 左右 ip 4-AP 或/及 $CaCl_2$ 。48 h 后清点死亡数, 按加权直线回归法计算 LD_{50} 值及其可信限。以 u 检验考核 LD_{50} 之间差异的显著性。

结果表明 ip 4-AP 0.8 mg/kg 已能非常显著地提高 $MgSO_4$ 的 LD_{50} 值。4-AP 单用时的最适剂量解毒效果超过 $CaCl_2$ 单用时的最适剂量解毒效果。而 ip 4-AP 3.0 mg/kg + $CaCl_2$ 70 mg/kg 则能获得更好的解毒效果, 使 $MgSO_4$ 的 LD_{50} 提高 110% (表 2)。

4. 清醒家兔试验 家兔 8 只, 2.6 ± 0.4 kg, 按性别、体重均分两组。A 组 4 兔 im $MgSO_4$ 650 mg/kg, 20-30 min 后, 陆续出现肌肉松弛、呼吸减弱、翻正反射消失及发绀等

Tab 2. Subcutaneous LD_{50} (95% fiducial limits) of $MgSO_4$ given alone or followed by antidote (ip, 2 min later). 40 mice/group. ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$

| Antidote (mg/kg) | LD_{50} of $MgSO_4$ (mg/kg) | LD_{50} increase (%) |
|---------------------------|-------------------------------|------------------------|
| — | 645 (571—730) | — |
| 4-AP 0.8 | 925 (847—1011) | 43 |
| 4-AP 3.0 | 1062 (1007—1120) | 65 |
| $CaCl_2$ 70.0 | 902 (857—949) | 40 |
| $CaCl_2$ 100.0 | 951 (876—1034) | 47 |
| $CaCl_2$ 150.0 | 885 (785—998) | 37 |
| 4-AP 0.8 + $CaCl_2$ 100.0 | 850 (769—939) | 32 |
| 4-AP 3.0 + $CaCl_2$ 70.0 | 1356 (1245—1476) | 110 |

中毒症状, 51±7 min 后相继死亡。B 组 4 兔 MgSO_4 出现明显中毒症状, 翻正反射消失后, iv 4-AP 1 mg/kg, 呼吸立即增强加快, 肌张力迅速恢复, 能站立行走。但此后各兔又出现不同程度的呼吸减弱与轻瘫现象, 因而又各 iv 4-AP 0.5 mg/kg 1-2 次。重复给予 4-AP 能再次改善动物生理情况, 1 兔曾出现轻度抽搐。3 h 后 4 兔均恢复常态, 并长期存活。

高镁所致呼吸衰竭及 4-AP 解救作用的机理分析

1. 兔膈神经放电与呼吸运动的平行观察

兔 8 只, 2.4±0.2 kg。乌拉坦 1 g/kg 麻醉。作气管插管, 插管的侧支连接呼吸换能器, 将管道内的气压变化换成电信号, 经放大器显示于示波器荧屏。分离膈神经, 剥去附着的结缔组织鞘膜, 浸在含 37℃ 液体石蜡的人工小囊中, 用银电极(ϕ 0.28 mm)引出电位, 经放大器显示于示波器荧屏, 照相记录。

A 组 4 兔 iv MgSO_4 70 mg/kg, 1-2 min 内呼吸运动减弱, 以至停止, 膈神经放电明显增加, 出现严重紫绀。 iv 4-AP 1 mg/kg 后, 立即出现呼吸运动, 其频率超过对照; 中枢的呼吸发放有所减小, 但仍大于对照水平(图 2)。B 组 4 兔实验过程基本同上, 唯在给 4-AP 之前未注射 MgSO_4 。 iv 4-AP 1 mg/kg 后 1 min 膈神经放电加强, 呼吸运动亦增强。

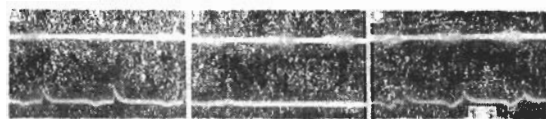


Fig 2. Effects of MgSO_4 and 4-AP on phrenic nerve discharge (upper tracing) and respiratory movement (lower tracing). Rabbit, 2.2 kg, urethane anesthesia. A) Control. B) 2 min after iv MgSO_4 70 mg/kg. C) 1 min after iv 4-AP 1 mg/kg.

2. 离体大鼠膈神经膈肌制备试验 大鼠断头放血, 作成膈神经膈肌制备, 置含 Krebs-Henseleit 液, 37℃ 的肌槽中, 通 95% O_2 + 5% CO_2 。以波宽 0.3 ms、频率 0.2 Hz 的超强方波

脉冲, 及波宽 1 ms、频率 0.2 Hz、适当强度 (40-50 V) 的方波脉冲分别刺激膈神经和直接刺激膈肌。等张杠杆及烟鼓描记膈肌收缩。

共试制备 6 份。肌槽内加 MgSO_4 12 mM (终浓度, 下同) 后, 间接刺激诱发的膈肌收缩逐渐减弱, 12.6±2.6 min 后收缩停止。此时直接刺激诱发的肌缩亦减至对照的一半左右, 但未完全抑制。再在肌槽中加 4-AP 0.1 mM, 1 min 内间接刺激诱发的肌缩重新出现, 17.5±2.0 min 后达到最大幅度(超过对照值); 直接刺激诱发的肌缩亦增大, 但未完全恢复到对照水平(图 3)。

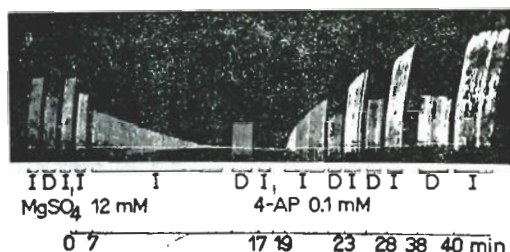


Fig 3. Antagonistic effect of 4-AP against Mg^{2+} on rat phrenic nerve-diaphragm preparation.

I) Indirect stimulation with rectangular pulses of supramaximal strength. D) Direct stimulation with 45 V rectangular pulses. The kymograph worked in snatches, so the time scale is not uniform.

讨 论

急性镁中毒致死原因之一是呼吸衰竭。本研究表明高镁引起呼吸衰竭主要由于外周的呼吸肌麻痹。此时中枢方面不仅没有出现抑制, 反有呼吸冲动的发放增强现象。后者实系血中 Pco_2 升高、 Po_2 降低之后果。虽然我们的观察与文献报道⁽⁶⁾均证明 4-AP 有兴奋呼吸中枢作用, 但在解救高镁所致呼吸麻痹的过程中应不占重要地位。4-AP 能阻滞神经肌接头前膜的 K^+ 外流, 延长动作电位复极时程^(3,7), 有利于 Ca^{2+} 克服 Mg^{2+} 的阻滞而进入前膜内, 使运动神经末梢的 ACh 释放恢复正常; 加之它亦能拮抗 Mg^{2+} 对肌纤维本身的抑制, 这可能就是 4-AP 解救高镁所致呼吸肌麻痹的机理。我们关

于 Mg^{2+} 没有呼吸中枢抑制作用的观察与 Somjen 关于 Mg^{2+} 缺乏中枢性麻醉作用的观察⁽⁸⁾ 颇为相符。 Mg^{2+} 的中枢抑制作用并不明显。

4-AP 能迅速纠正高镁所致低血压, 可能与其交感神经增强作用、血管收缩作用及对心脏的正性肌力作用有关^(9,10)。又由于 4-AP 也可能增强迷走神经对窦房结的抑制⁽¹⁰⁾ 及升压对心率的反射性影响, 因而其纠正心动过缓作用不著。4-AP 在麻醉猫身上对 iv $MgSO_4$ 的拮抗作用颇为持久, 而在麻醉猫和清醒家兔身上对 ip 或 im $MgSO_4$ 的拮抗作用较为短暂, 想系在后两种情况尚有 Mg^{2+} 源源进入血流所致。

以钙盐解救急性镁盐中毒的效果虽较确实, 但有所需剂量大、须 iv 给药、可冲击心血管系统及维持时间短等缺点。从本研究结果看, 以 4-AP 解救镁盐中毒似较钙剂为优, 因其所需剂量小, 提高 $MgSO_4$ LD_{50} 值的幅度大, 对镁的拮抗作用比钙剂持久, 且不易引起心律失常。鉴于国外在临床上用 4-AP 拮抗箭毒类药物等已十余年^(11,12), 对其安全性有较多了解, 因而也可考虑在临床上试用 4-AP 来解救急性镁盐中毒。或许 4-AP 配合小剂量钙剂将会构成镁盐中毒的最佳解毒剂。

致谢 承本校附属一院王美观医师和生理教研室熊心培老师热情指导。

参 考 文 献

- 1 Mordes JP, Wacker WEC. *Pharmacol Rev* 1978; 29: 273
- 2 Meltzer SJ, Auer J. *Am J Physiol* 1908; 21: 400
- 3 Agoston S. Basic pharmacology and possible therapeutic application of 4-aminopyridine. In: Apierdijk J, Feldman SA, Mattie H, Stanley TH, eds. *Developments in drugs used in anaesthesia*. 1st ed. The Hague: Leiden University Press, 1981: 204-18
- 4 Molgo J, Lemeignan M, Lechat P. *J Pharmacol Exp Ther* 1977; 203: 653
- 5 Lundh H. *Brain Res* 1978; 153: 307
- 6 Folgering H, Rutten J, Agoston S. *Pfluegers Arch* 1979; 379: 181
- 7 Lundh H, Leander S, Thesleff S. *J Neurol Sci* 1977; 32: 29
- 8 Somjen G, Hilmy M, Stephen CR. *J Pharmacol Exp Ther* 1966; 154: 652
- 9 Glover WE. *Br J Pharmacol* 1978; 63: 577
- 10 Bowman WC, Marshall RJ, Rodger IVV, Savage AC. *Br J Anaesth* 1981; 53: 555
- 11 Пасков ДС, Стоянов НА, Мицов ВЭ. *Экспер Хирург Анест* 1973; 18: 48
- 12 Miller RD, Booij LHDJ, Agoston S, Crul JF. *Anesthesiology* 1979; 50: 416

Antidotal effect of 4-aminopyridine on acute poisoning induced by magnesium sulfate

ZHENG Wei, ZHANG Yuan-pei, FANG Rui-ying

(Dept Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang Medical University, Hangzhou 310006)

ABSTRACT In anesthetized cats, the toxic effects, such as hypotension, respiratory failure and depression of anterior tibialis muscle twitches, induced by $MgSO_4$ were promptly antagonized by iv 4-aminopyridine 0.6-1.3 mg/kg. In mice, 4-AP (3.0 mg/kg, ip) increased the LD_{50} of sc $MgSO_4$ from 645 to 1062 mg/kg. Concurrent injections of 4-AP and $CaCl_2$ in suitable dose levels showed a synergistic antidotal effect. 4-AP (1.5-2.0 mg/kg iv in divided doses) protected the conscious rabbits, which had been given lethal dose (650 mg/kg, im) of

$MgSO_4$, from death. Experiments on phrenic nerve discharge in anesthetized rabbits and rat phrenic nervediaphragm preparations revealed that the occurrence of respiratory failure during Mg^{2+} intoxication was due to neuromuscular blockade, not due to respiratory center depression, and the respiratory recovering effect of 4-AP chiefly resulted from its neuromuscular transmission facilitating effect.

KEY WORDS 4-aminopyridine; $MgSO_4$; $CaCl_2$; neuromuscular junction; phrenic nerve discharge