

氯化钙和阿托品对抗乌头碱的作用

刘世芳 杨毓章 (内蒙古医学院药理教研组, 呼和浩特 010035)

提要 0.05% 乌头碱(Ac)连续 iv, 累积剂量为0.06-0.08 mg/kg 使兔呼吸频率明显减慢, 约持续 10 s, 剂量为 0.33-0.35 mg/kg 时呼吸深度受到抑制, 通气量减少一半。Ca 能对抗 Ac 产生的上述呼吸抑制; 能对抗 Ac 引起的豚鼠致颤。Ca 与 Ac 的 LD₅₀ 曲线平行, Ca 能增加 Ac LD₅₀, 使 Ac 的 LD₅₀ 曲线平行向右移。阿托品(Atr)能增加 Ac LD₅₀, 也能增加 Ca 的 LD₅₀。Atr 与 Ca 并用增加 Ac LD₅₀ 不比单用其中任一药物的效果增加; 并用后 Atr 可以取消 Ca 对抗大剂量 Ac 产生的呼吸抑制。

关键词 氯化钙; 阿托品; 乌头碱; 心室颤动; 呼吸通气量

附子、乌头及草乌等乌头属为中药常用的剧毒药, 其毒性成分为乌头碱或其同类生物碱,

1981年11月17日收稿 1982年8月5日修回

中毒病例屡见, 临床用阿托品来治疗⁽¹⁾。乌头碱引起离体心脏心律失常, CaCl₂ 和阿托品能对抗⁽²⁻⁵⁾。我们进一步在整体动物研究 CaCl₂ 与阿托品以及它们联合应用对乌头碱产生毒性作用的影响。

药 物

CaCl₂ 系国产的 CaCl₂·2H₂O(AR), (简称 Ca); 阿托品系国产的硫酸盐; 乌头碱系 E. Merck 厂出品, 以适量的稀 HCl 溶解。

方法与结果

Ca 和 Atr 对抗 Ac 的致室颤作用 体重 0.61±(SD) 0.12 kg 的 ♂ 豚鼠, ip 乌拉坦

1.5 g/kg 麻醉, 取仰卧位单极左心前导联, 描记 ECG, 并以示波器进行监视。从前肢外侧浅静脉给药。实验分成 6 组: Ac 对照组, 每次 iv Ac 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 每 3 min 1 次, 直至心电图活动停止。算出出现 A-V 阻滞、室性心动过速及心室颤动的豚鼠数和剂量。其它 5 组是联合用药组, 先 iv 不同剂量的不同对抗药, 然后按 Ac 对照组要求再 iv Ac, 算出出现心律失常的豚鼠数及剂量, 以与对照组比较。此 5 组是: Ca 100 mg/kg + Ac 组; Ca 200 mg/kg + Ac 组; Atr 25 mg/kg + Ac 组; Atr 50 mg/kg + Ac 组; Atr 25 mg/kg + Ca 100 mg/kg + Ac 组。联合用药组各药之间的给药间隔约为 5 min。主要实验结果见表 1。实验过程中两个 Ca 对抗组 iv 时, 为防止 Ca 的急性中毒, 用 10% 的 Ca 10 或 20 mg/kg 的剂量, 每 min 1 次, 分 10 次注完。然而 iv 过程中仍出现窦性心律不齐或室性早搏, 例如 Ca 的剂量达 100 mg/kg 时, 8 只豚鼠有 4 只产生心律失常, 但停药 5 min 除个别外均能恢复到正常。Atr 25 mg/kg 或 Atr 50 mg/kg 有不同程度使心率减慢, 例如, Atr 25 mg/kg 时心率平均抑制 11%。

从表 1 中看出大剂量的 Ca 和 Atr 对 Ac 产生的 A-V 阻滞、室性心动过速和心室颤动均有不同程度的对抗作用, Atr 虽然在 8 只豚鼠中只有 5 只产生心室颤动, 但对抗 Ac 引起心室颤动的剂量未见增加, 其抗颤效果不够显

著。小剂量的 Ca 和 Atr 已难看到对抗 Ac 的作用, 即或联合应用与原来单用组比较亦几无区别, 但联合用药中先给 Atr 后给 Ca 时, 已不见单独给 Ca 时所发生的心律失常。

Ca 和 Atr 对抗 Ac 的呼吸抑制作用 体重 1.42 ± 0.22 kg 的家兔, 乌拉坦麻醉 (iv 1 g/kg), 耳静脉给药, 按 Gaddum 氏法⁽⁶⁾描记由气管连通气鼓的呼吸曲线, 以呼吸幅度与频率的乘积作为单位时间的通气量。实验分成 4 组: Ac 对照组连续 iv 0.05% Ac 0.02 ml/2-3 s, 记录累积剂量的 10 s 通气量的改变, 算成 % = (给药后通气量/正常通气量) \times 100。其它 3 组是按上述要求在给 Ac 之前分别给不同的对抗药, 此 3 组是 Ca 200 mg/kg + Ac 组, Atr 50 mg/kg + Ac 组及 Atr 50 mg/kg + Ca 200 mg/kg + Ac 组。其中 Ca 的剂量是分 5 次连续缓慢注完的。联合用药组各药之间的给药间隔约为 5 min。

实验结果见表 2, Ac 对照组在连续给药当中, 小剂量 (0.06—0.08 mg/kg) 出现暂短的呼吸频率显著减慢, 组中 4 只兔呼吸暂停 10 s, 全组 10 s 平均通气量下降到 9%; 大剂量 (0.33—0.35 mg/kg) 时出现以幅度下降为特点的呼吸抑制, 此时约下降到原有幅度的 1/2, 通气量下降到 54%。Ca, Atr 及 Ca + Atr 均能对抗小剂量 Ac 的呼吸抑制作用, P 值均 < 0.001, 仅有 Ca 能对抗大剂量 Ac 的呼吸抑制作用, 此时由 Ac 对照组的 54% 恢复到 109%,

Table 1. Effects of iv $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (Ca) or atropine sulfate (Atr) on arrhythmia induced by iv aconitine

Aconitine +	guinea pigs	A-V block	Ventricular tachycardia		Ventricular fibrillation	
		guinea pigs	guinea pigs	Dose ($\mu\text{g}/\text{kg}$) $\bar{x} \pm \text{SD}$	guinea pigs	Dose ($\mu\text{g}/\text{kg}$) $\bar{x} \pm \text{SD}$
—	10	6	10	30 ± 11	10	47 ± 20
Ca 100 mg/kg	8	1	8	$51 \pm 10^{***}$	8	$78 \pm 27^*$
Ca 200 mg/kg	8	0	8	$54 \pm 9^{***}$	7	$91 \pm 32^{***}$
Atr 25 mg/kg	8	1	8	$36 \pm 9^*$	6	$48 \pm 17^*$
Atr 50 mg/kg	8	3	6	$53 \pm 13^{***}$	5	$57 \pm 7^*$
Atr 25 mg/kg + Ca 100mg/kg	8	1	8	$49 \pm 10^{***}$	6	$72 \pm 32^*$

* $P > 0.05$, ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$

Table 2. Effects of iv aconitine (Ac) combined with CaCl₂ (Ca) and atropine (Atr) on respiratory volume

Aconitine	Rabbits	Respiratory volume %	
		Ac 0.06—0.08 mg/kg $\bar{x} \pm SD$	Ac 0.33—0.35 mg/kg $\bar{x} \pm SD$
—	6	9 ± 15	54 ± 19
Ca 200 mg/kg	7	126 ± 39***	109 ± 56**
Atr 50 mg/kg	7	122 ± 30***	39 ± 16*
Atr 50 mg/kg + Ca 200 mg/kg	6	140 ± 9***	46 ± 29*

* $P > 0.05$, ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$

$P < 0.05$, Atr 对大剂量的 Ac 无对抗作用, 与 Ca 并用能取消 Ca 对大剂量 Ac 的对抗作用, 因为 Ca + Ac 的通气量是 109%, 当 Atr + Ca + Ac 时却下降到 46%, 且 $P < 0.05$.

Ca 和 Atr 对抗 Ac 的急性中毒 体重 18—22 g 的小鼠, ♂ ♀ 皆有, 按文献⁽⁷⁾测定不同给药组 24 h 的 ip LD₅₀. 有关实验组并做强度比较. 实验结果见表 3. 不同用药组的 LD₅₀ 曲线经测验都是互为平行的, 以 Ac 组的 LD₅₀ 为 1, Ca 的 3/5 LD₅₀ + Ac, Ca 的 2/5 LD₅₀ + Ac 和 Atr 的 2/5 LD₅₀ + Ac, 3 组 Ac LD₅₀ 与之比较分别为 1.44、1.55 及 1.67, 差别均显著, 说明 Ca 与 Atr 都有对抗 Ac 的急性毒性作用. Atr 的 2/5 LD₅₀ + Ca 的 2/5 LD₅₀ + Ac 与 Ca 的 2/5 LD₅₀ + Ac, Atr 的 2/5 LD₅₀ + Ac 两组 Ac 的 LD₅₀ 比值分别为 1.07 和 1.0, 差别都不显著, 说明联合应用 Atr 与 Ca 并不比单用任一药物对抗 Ac 的效果增加; 以 Ca 组的 LD₅₀ 为 1, Atr 的 2/5 LD₅₀ + Ca 组 Ca 的 LD₅₀ 为

Ca 组 LD₅₀ 的 1.3 倍, 差别显著, 说明 Atr 却有对抗 Ca 的作用. 此外, Ac 组及其联合用药组当小鼠急性中毒死亡时绝大多数伴有呼吸困难和惊厥发生.

讨 论

呼吸实验指出, 小剂量 Ac 出现约 10 s 的呼吸频率明显减慢; 大剂量 Ac 呼吸深度受到抑制. 两种不同剂量对呼吸的影响均能被 Ca 所对抗. 大剂量对呼吸的影响可能由于膈肌受到抑制, 因离体实验已知 Ac 能抑制膈肌收缩, 且也能被 Ca²⁺ 所对抗⁽⁹⁾. 小剂量 Ac 对呼吸的影响可能与颈动脉体 N 胆碱系统受到抑制有关. Atr 对 Ac 的作用是否因其抗胆碱性质或中枢作用, 值得进一步探讨.

Ac 与 Ca 的两条 LD₅₀ 曲线是平行的, Ca 对抗 Ac 的 LD₅₀ 曲线也是平行向右移, 可以设想它们在同一药理作用中有拮抗作用. 以前的工作证明⁽¹⁰⁾ Ac 亦有对抗 Ca 的特点, 这就

Table 3. LD₅₀ of various combinations of Ac and Ca, and their potency ratios. * LD₅₀ of Atr (250 mg/kg, ip in mice) is quoted from literature⁽⁸⁾

Group	LD ₅₀ and 95% confidence limits	Potency ratio and 95% confidence limits
A) Ac	0.09(0.1—0.08) mg	1.0
B) Ca 3/5 LD ₅₀ + Ac	0.13(0.14—0.12)mg	1.44(1.68—1.23)
C) Ca 2/5 LD ₅₀ + Ac	0.14(0.15—0.12)mg	1.55(2.94—0.82)
D) Atr 2/5 LD ₅₀ * + Ac	0.15(0.16—0.13)mg	1.67(1.94—1.44)
E) Atr 2/5 LD ₅₀ + Ca 2/5 LD ₅₀ + Ac	0.15(0.17—0.14)mg	1.07 ^{△△} , 1.0 ^{△△△}
F) Ca	0.41(0.44—0.37) g	1.0
G) Atr 2/5 LD ₅₀ + Ca	0.54(0.58—0.50) g	1.3(1.52—1.11)

^{△△}, ^{△△△} $P > 0.05$ for C~E and D~E, respectively

说明 Ca^{2+} 与 Ac 之间有一种竞争性对抗关系。膜电位实验指出⁽³⁾除 Ca^{2+} 外 K^+ 和 Na^+ 亦能影响 Ac 的作用, 认为 Ac 能促进细胞膜对 Na^+ 的通透性, 当研究 Ac 与 Ca^{2+} 的上述作用时, 应回忆这一复杂情况。

Atr 的抗颤效果不显著, Atr 对大剂量 Ac 产生的呼吸抑制无作用。Ca 对抗 Ac 的作用较全面, 但对心脏的毒性大。Ca 与 Atr 合用虽然 Atr 能减轻 Ca 的心脏毒性, 但势必也减弱 Ca 对抗 Ac 的作用。

参 考 文 献

1 李伯坝. 中华内科杂志 1962 年 7 月; 10 (7):450

- 2 Lucchesi BR. *J Pharmacol Exp Ther* 1962 Sep; 137 (3):291
- 3 今永一成、川内康二. 日本生理学杂志 1966 年 2 月; 28 (2):88
- 4 王道生、张安中、张昌绍. 上海第一医学院学报 1964 年 1 月; 2(1):91
- 5 Tanz RD, Kloka A, Harwood B, Rightmire D. *Circ Res* 1978 Apr; 42 (4):467
- 6 Gaddum JH. *J Physiol (Lond)* 1941 Jan; 99(2):257
- 7 Litchfield JT, Wilcoxon F. *J Pharmacol Exp Ther* 1949 Jun; 96 (2):99
- 8 Spector WS, ed. *Handbook of toxicology*, vol 1. 1st ed. Philadelphia: Saunders, 1956:32
- 9 施玉梁、魏仁榆、周念辉、王文萍. 生理学报 1980 年 4 月; 32 (2):135
- 10 刘世芳、杨毓章. 药学报 1980 年 9 月; 15 (9):520

Acta Pharmacologica Sinica 1983 Jun; 4 (2): 110—113

ANTI-ACONITINIC EFFECTS OF CaCl_2 AND ATROPINE

LIU Shi-fang, YANG Yu-zhang

(Department of Pharmacology, Inner Mongolia Medical College, Huhehaote 010035)

ABSTRACT In anesthetized rabbits continuous iv infusion of 0.05% aconitine 0.06-0.08 mg/kg slowed the respiration rate significantly for about 10 s, while 0.33-0.35 mg/kg decreased the depth of breathing by 50%.

Slow iv of CaCl_2 200 mg/kg antagonized the fibrillating effect of aconitine on guinea pigs and its respiratory depression action on rabbits. The LD_{50} curve of CaCl_2 was parallel to that of aconitine. CaCl_2 (ip 2/5 LD_{50} /kg) increased the LD_{50} of aconitine to 1.55-fold.

Atropine increased the LD_{50} of aconitine or CaCl_2 . Atropine and CaCl_2 used in combination increased the LD_{50} of aconitine no more than they did separately. Atropine counteracted the antagonistic effect of CaCl_2 against the shallow respiration caused by large dose of aconitine (0.33-0.35 mg/kg)

KEY WORDS CaCl_2 ; atropine; aconitine; ventricular fibrillation; lung volume measurements