

待翻正反射消失(模型成功率 100%)后 1 min 各组再分别尾静脉注射氨茶碱 25 mg/kg 氟马西尼 0.8 mg/kg 生理盐水 0.1 ml/g 观察小鼠翻正反射消失的持续时间(睡眠时间, sleeping time), 并记录结果。

1.4 统计学处理 实验数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 各组之间的比较采用 *t* 检验, 检验水准: $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

见表 1。氨茶碱组的睡眠时间明显大于氟马西尼组 ($P < 0.01$)。

表 1 不同药物对咪唑安定小鼠睡眠时间的影响 (n=10, $\bar{x} \pm s$ min)

组别	睡眠时间
氟马西尼组	4.6 ± 1.4*
氨茶碱组	48.6 ± 7.4
生理盐水组	49.4 ± 6.6

与生理盐水组比较: * $P < 0.01$

3 讨论

从实验结果可以看出, 在小鼠咪唑安定的睡眠模型中, 氟马西尼可明显缩短小鼠睡眠时间, 但氨茶碱和生理盐水 2 组之间无显著性差异 ($P > 0.05$), 表明氨茶碱对咪唑安定小鼠无催醒作用。

咪唑安定是苯二氮₇受体激动药, 其镇静催眠作用是激动苯二氮₇受体的结果^[3]。研究发现, 苯二氮₇受体结合位点的分布情况与中枢抑制性神经递质 γ -氨基丁酸受体 (GABA_A) 的分布基本一致^[3]。氟马西尼是苯二氮₇受体拮抗剂, 可特异性拮抗苯二氮₇类药物与 GABA_A 上苯二氮₇位点的

特异性结合, 使苯二氮₇类药物失去效应^[4]。本实验结果也表明其对咪唑安定小鼠有明显的催醒作用, 而氨茶碱与生理盐水对睡眠小鼠无催醒作用 ($P > 0.05$)。氨茶碱是中枢兴奋药, 可增强延脑化学感受器对 CO₂ 的敏感性, 使呼吸频率和深度增加, 改善肺的通气功能, 其作用机制可能是因为其阻断了腺苷受体的兴奋作用^[5]。

另外, 本实验还有一个现象: 睡眠小鼠注射氨茶碱后有平均 2 min 的明显肢体反应, 而注射氟马西尼的小鼠肢体反应与翻正反射同时恢复, 时间平均为 2.1 min 这表明氨茶碱对中枢确有一定兴奋作用, 但为什么不能恢复小鼠的翻正反射? 这个问题有待于进一步的探讨。

本次实验结果表明: 氨茶碱对咪唑安定无催醒作用, 氨茶碱对地西洋的催醒作用可能在苯二氮₇类药物中不具有普遍性。

参考文献:

[1] 阎文正, 杨文天, 杨艳明, 等. 氟马西尼拮抗全麻术后咪唑地西洋残余作用 40 例 [J]. 实用医药杂志, 2006, 23(4): 512.
 [2] 王 亢, 孙 玲, 刘 彬, 等. 不同药物对地西洋小鼠的催醒作用 [J]. 徐州医学院学报, 2006, 26(2): 139-140.
 [3] 颜光美. 镇静催眠药 [M] / 杨宝峰. 药理学. 第 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 130-135.
 [4] 周江生. 氟马西尼拮抗咪唑安定所致术后烦躁矛盾性激动 [J]. 中国民康医学, 2006, 18(1): 15.
 [5] 陈仕平. 小剂量氨茶碱佐治早产儿呼吸暂停效果观察 [J]. 右江民族医学院学报, 2006, 28(3): 425.

收稿日期: 2006-09-30 修回日期: 2006-10-20

本文编辑: 宋成洁

不同比例利多卡因-布比卡因合剂的毒性比较*

王 卿¹, 戴体俊^{2*}, 郭忠民²

(1. 徐州医学院华方学院 2002 级麻醉班, 江苏 徐州 221002; 2. 徐州医学院麻醉药理学教研室)

摘要:目的 比较不同比例利多卡因-布比卡因合剂的毒性。方法 用清醒小鼠测定了不同比例的利多卡因 (2%) -布比卡因 (0.75%) 合剂的惊厥半数有效量 (ED₅₀)、半数致死量 (LD₅₀) 和使呼吸停止的耐受量。结果 各合剂组、利多卡因 (L) 组和布比卡因 (B) 组的惊厥 ED₅₀ 是相似的 ($P > 0.05$)。5:1 组的 LD₅₀ 大于 B、L、1:1 和 1:2 组 ($P < 0.01$); 2:1 组的 LD₅₀ 大于 B 和 1:1 组 ($P < 0.01$); 其他各组的 LD₅₀ 的差别无显著性 ($P > 0.05$)。各 L-B 组的耐受量均大于 B 组而小于 L 组 ($P < 0.01$)。结论 将利多卡因和布比卡因按适当比例混合可使毒性降低。

关键词: 利多卡因; 布比卡因; 合剂; ED₅₀; LD₅₀; 耐受量; 毒性

中图分类号: R614; R973 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-2065(2007)01-0008-03

* 通讯作者, E-mail: daitijun@163.com

局麻药的毒性早已引起人们的注意^[1-2]。为完善部位麻醉效果、减少不良反应,临床上早就将2种不同的局麻药混合使用^[3],但局麻药混用后其毒性的相互作用如何则众说纷纭,增强、相加、拮抗均有。本实验将利多卡因(lidocaine L)和布比卡因(丁哌卡因,bupivacaine B)按不同比例混合,配制成一系系列利多卡因-布比卡因合剂(简称L-B液)。测定、比较了给清醒小鼠静脉注射(iv)或静脉输注不同比例的L-B液的惊厥半数有效量(ED₅₀)、半数致死量(LD₅₀)以及呼吸停止时间(耐受量),以期对L-B液的毒性有进一步的了解。

1 材料和方法

1.1 材料 2%盐酸利多卡因注射液,上海海普药厂(批号:0501204);0.75%盐酸布比卡因注射液,上海天丰药厂(批号:0500101)。用以上二药原注射液,按不同容积比例(利多卡因:布比卡因)混合,配成5:1、3:1、2:1、1:1和1:2液。各混合液和二药原注射液分别用蒸馏水按等比浓度稀释备用。WZS-50双道微量注射泵,浙江医科大学医学仪器厂生产。昆明种健康小鼠由徐州医学院实验动物中心提供。

1.2 方法

1.2.1 惊厥 ED₅₀和 LD₅₀测定 小鼠(体重18~22g)按性别、体重进行分层随机区组设计,使各组小鼠的平均体重和性别比例相似。给小鼠 iv 稀释后的各混合液或原注射液,注射容积均为0.1 ml·10g⁻¹,注速10 s。为避免时辰影响,各组小鼠在同一天上午交叉注射,用序贯法^[4]测定、比较各组的惊厥 ED₅₀和 LD₅₀。为便于进行 t 检验,以原液(即未稀释的各混合液和原注射液)的浓度为1,各组 ED₅₀和 LD₅₀均折算成原液的相对浓度。同时计算出各 ED₅₀、LD₅₀中所含 L、B 的剂量。由于一般认为 B 的局麻强度和毒性均为 L 的4倍^[5],再按此比例把各 ED₅₀、LD₅₀分别折算成 L 和 B。如5:1液的 ED₅₀(见表1)为0.070,即可使半数实验小鼠惊厥的5:1液浓度为5:1原液浓度的0.07。此 ED₅₀含 L 11.7 mg·kg⁻¹,另含有 B 0.87 mg·kg⁻¹,若全部折算为 L 即“相当于 L”11.7+0.87×4=15.1 mg·kg⁻¹;若全部折算为 B 即“相当于 B”11.7÷4+0.87=3.80 mg·kg⁻¹。其他 ED₅₀、LD₅₀的折算方法与此相同。

1.2.2 小鼠呼吸耐受量的测定 小鼠70只,随机分

为7组,每组10只,将上述各原液稀释40倍,用WZS-50双道微量注射泵以0.3 mg·10g⁻¹·min⁻¹的速度恒速注入小鼠尾静脉,记录、比较各组小鼠从注药到呼吸停止的时间(t检验),再根据此时间计算出导致呼吸停止所需要的局麻药剂量(耐受量),并按4:1的比例分别折算成相当于L、B的剂量。

2 结果

2.1 各组的惊厥 ED₅₀ 见表1。由表1可以看出,2:1液的惊厥 ED₅₀最大,1:1液最小,但此二组分别与其他各组的 ED₅₀相比,差异均无显著性(P>0.05)。这表明各组致惊作用相似。

表1 L-B混合液的致惊作用(小鼠, iv n=18)

组别	ED ₅₀ 之相对浓度 (95%可信限)	ED ₅₀ (mg·kg ⁻¹)			
		含 L	相当于 L	含 B	相当于 B
L	0.070 (0.0581~0.0842)	14	—	0	3.50
B	0.049 (0.0407~0.0589)	0	14.6	3.66	—
5:1	0.070 (0.0449~0.1089)	11.7	15.1	0.87	3.80
3:1	0.076 (0.0657~0.0892)	11.5	16.9	1.43	4.34
2:1	0.084 (0.0611~0.1149)	11.1	19.5	2.10	4.88
1:1	0.041 (0.0180~0.0937)	4.1	10.2	1.54	2.56
1:2	0.064 (0.0549~0.0746)	4.3	18.7	3.60	4.68

2.2 各组的 LD₅₀ 见表2。表2的结果表明,5:1液的 LD₅₀最大,与L、B、1:1及1:2液相比,差异均有非常显著的意义(P<0.01)。其次为2:1和3:1液,但因3:1的标准差较大,仅2:1液与B、1:1液的差异有非常显著的意义(P<0.01)。其余各组之间差异无显著性(P>0.05)。这表明5:1的液毒性最小,其次为2:1液,而B、1:1液毒性较大。

2.3 各组的呼吸停止时间 见表3。表3的结果显示,各混合液组小鼠的呼吸停止时间均比L组短而比B组长,差别均有非常显著的意义(P<0.01),各混合液组之间的差别则无显著性(P>0.05)。这表明,在L中加入B后,呼吸抑制作用增强;而在B中加L则可减弱呼吸抑制作用。

表 2 L-B混合液的 LD₅₀ (小鼠, iv, n=18)

组别	ED ₅₀ 之相对浓度 (95%可信限)	ED ₅₀ (mg·kg ⁻¹)			
		含 L	相当 于 L	含 B	相当 于 B
L	0.174** (0.148~0.205)	34.8	—	0	8.7
B	0.162** ^{##} (0.138~0.191)	0	48.8	12.2	—
5:1	0.249 (0.212~0.293)	41.5	53.9	3.1	13.5
3:1	0.203 (0.161~0.257)	30.4	45.6	3.8	11.4
2:1	0.203 (0.192~0.214)	27.1	47.5	5.1	11.8
1:1	0.162** ^{##} (0.138~0.191)	16.2	40.6	6.1	10.1
1:2	0.174** (0.148~0.205)	11.6	46.4	8.7	11.6

与 5:1 比较: ** P<0.01; 与 2:1 液比较: ^{##}P<0.01

表 3 小鼠对 L-B混合液的耐受量 (n=10)

组别	呼吸停止时间 (s)	耐受量 (mg·kg ⁻¹)			
		含 L	相当 于 L	含 B	相当 于 B
L	390±47	97.5	—	0	24.38
B	194±54	0	72.8	10.28	—
5:1	270±44** ^{##}	57.0	74.2	4.28	18.52
3:1	310±48** ^{##}	58.0	87.0	7.25	21.75
2:1	312±50** ^{##}	52.0	91.0	9.75	22.75
1:1	278±54** ^{##}	34.8	86.8	31.26	21.70
1:2	286±22** ^{##}	23.5	94.0	17.6	23.50

与 L 组比较: ** P<0.01; 与 B 组比较: ^{##}P<0.01

3 讨论

综合以上结果可以看出, L、B液混合后, 致惊作用无明显改变。5:1、2:1液的 LD₅₀增大, 但呼吸抑制作用比 L强, 其原因可能是由于 L可拮抗 B的心脏毒副反应之故^[6], 故其呼吸抑制虽增强, 但作为综合毒性指标的 LD₅₀却较大。加上麻醉医师对管理呼吸有着丰富的经验和切实有效的措施, 将 L、B以 5:1及至 2:1、3:1混合 (注意: L为 2%、B以 0.75%) 是合理的。而 1:1液的 ED₅₀、LD₅₀均较小, 表明其致惊作用、毒性均较强, 故虽为临床常用而实不适宜。当然, 此小鼠实验结果是否适用于人, 尚待临床上验证。

参考文献:

- [1] 黄文起, 刘宽智. 局麻药物对神经及心血管的毒性 [J]. 广东医药, 2006, 27(11): 1597-1599.
- [2] 董锡臣, 黄宇光. 局麻药心脏毒性研究进展 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2005, 10(5): 481-484.
- [3] 庄心良, 曾因明, 陈伯銮. 现代麻醉学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003, 624-628.
- [4] 孙瑞元. 定量药理学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1987, 203-205.
- [5] 戴体俊. 麻醉药理学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005, 90.
- [6] 王爱忠, 王中峰, 赵惠君, 等. 罗哌卡因和布比卡因对新生大鼠心室肌细胞钠通道电流的影响 [J]. 中华麻醉学杂志, 2005, 25(1): 56-57.

收稿日期: 2006-11-02 修回日期: 2007-01-10

本文编辑: 程春开

戊巴比妥钠麻醉对分离培养大鼠心肌细胞的影响*

张 洋, 常爱民, 孙 红*

(徐州医学院生理学教研室, 江苏 徐州 221002)

摘要:目的 探讨戊巴比妥钠常用麻醉剂量对分离培养成年大鼠心肌细胞的直接作用。方法 分对照组和戊巴比妥钠组 (30 mg/kg腹腔注射), 分离心肌细胞测细胞存活率和单个细胞收缩幅度。结果 与对照组相比, 戊巴比妥钠组心肌细胞存活率下降 (P<0.01), 单个细胞收缩幅度降低 (P<0.05)。结论 常用剂量下戊巴比妥钠即可降低心肌细胞存活率, 直接抑制心肌细胞收缩幅度。

关键词:戊巴比妥钠; 心肌细胞; 分离培养; 大鼠

中图分类号: R971⁺.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-2065(2007)01-0010-03

The effects of pentobarbital on isolation and culture of adult rat cardiomyocytes

ZHANG Yang CHANG Ai-min SUN Hong

* 基金项目: 江苏省教育厅自然科学基金 (02KJB310008); 徐州市社会发展项目 58号