

氨基糖苷类抗生素对兔神经肌肉功能的抑制作用

刘明姬¹, 吴昌彬¹, 袁宝龙¹, 加藤正人², 桥本保彦²

(1. 中山大学附属第一医院黄埔院区麻醉科, 广东 广州 510700;

2. 日本东北大学医学部麻醉学研究室, 仙台 9808574, 日本)

摘要:【目的】研究麻醉下兔的活体内氨基糖苷类抗生素阿贝卡星(ABK)、阿司霉素(ASM)、异帕咪星(ISP)和奈替咪星(NTL)对神经肌肉接头的抑制作用。【方法】成年家兔30只,游离左前胫骨肌并切断远端肌腱并与肌张力换能器系统固定连接。游离左胫神经固定电刺激电极,刺激频率为0.1 Hz,持续0.1 ms,间隔10 s的超强刺激单相矩形波,记录4种抗生素神经刺激下引起的肌肉单次肌颤收缩抑制的强度。【结果】静脉内分别注射 $D_{ABK} = 40 \sim 200$ mg/kg, $D_{ASM} = 80 \sim 400$ mg/kg, $D_{ISP} = 80 \sim 480$ mg/kg和 $D_{NTL} = 20 \sim 60$ mg/kg后,依赖剂量增加前胫骨肌单次肌颤抑制强度进行性减弱。半数有效量 ED_{50} 值大小顺序为 $D_{ED_{50}, NTL} = 30.2$ mg/kg < $D_{ED_{50}, ABK} = 78.3$ mg/kg < $D_{ED_{50}, ASM} = 215.2$ mg/kg < $D_{ED_{50}, ISP} = 359.7$ mg/kg。这些抗生素引起的神经肌肉抑制作用均被新斯的明和钙剂所拮抗。【结论】本研究表明4种抗生素常用治疗剂量所产生的神经肌肉抑制作用相当于0.6 mg以内右旋筒箭毒碱效应,因此在临床常用治疗剂量的上述4种抗生素,不会出现明显的神经肌肉功能抑制作用。但这些抗生素并用非去极化肌松药或某些吸入性麻醉药时,仍然可以产生这些麻醉药物的协同效应。

关键词:氨基糖苷类/副作用;氨基糖苷类/药理学;氨基糖苷类/生理学;神经肌肉阻滞药;前胫骨肌

中图分类号:R614.2

文献标识码:A

文章编号:1672-3554(2003)06-0573-04

The Effects of Aminoglycoside Antibiotics on Neuromuscular Blockade in Rabbits

LIU Ming-ji¹, WU Chang-bin¹, YUAN Bao-long¹, KATO Masato², HASHIMOTO Yasuhiko²

(1. Department of Anesthesiology, Huangpu Division, The First Affiliated Hospital, SUN Yat-sen University, Guangzhou 510700, China; 2. Department of Anesthesiology, Tohoku University School of Medicine, Sendai 9808574, Japan)

Abstract: 【Objective】 To investigate the effects of aminoglycoside antibiotics arbekacin sulfate (ABK), astromicin sulfate (ASM), isepamicin sulfate (ISP), netilmicin sulfate (NTL) on neuromuscular blockage in rabbit. 【Methods】 30 rabbits were studied and were anesthetized with pentobarbital. The left tibialis anterior tendon was cut and secured to a force-displacement transducer. The left tibial nerve was directly stimulated by electrodes with supermaximal square waves of 0.1 ms duration at a frequency of 0.1 Hz. The resultant force of twitch tension were recorded. 【Results】 The intravenous administration of $D_{ABK} 40 \sim 200$ mg/kg, $D_{ASM} 80 \sim 400$ mg/kg, $D_{ISP} 80 \sim 480$ mg/kg or $D_{NTL} 20 \sim 60$ mg/kg induced in dose-dependent decreases in twitch tensions. The mean effective dose ED_{50} values of 4 antibiotics were $D_{ED_{50}, NTL} = 30.2$ mg/kg < $D_{ED_{50}, ABK} = 78.3$ mg/kg < $D_{ED_{50}, ASM} = 215.2$ mg/kg < $D_{ED_{50}, ISP} = 359.7$ mg/kg, respectively. These antibiotics-induced blockades were antagonized by calcium or by neostigmine. 【Conclusion】 The neuromuscular blocking potencies of above 4 antibiotics in the dose studies could be under the 0.6 mg of dTc. They would not induced neuromus-

收稿日期:2003-07-26

基金项目:日本东北大学医学部研究室研究基金(1997)

作者简介:刘明姬(1960-),女,朝鲜族,吉林辽源人,医学博士,主治医师;桥本保彦与加藤正人均日本东北大学医学部麻醉科教授

E-mail: mingji0815@yahoo.com.ac.jp

cular blockade while they were used with therapeutic dose in clinical practices. But the neuromuscular blocking action of these antibiotics may be increase potencies of neuromuscular blocking agents or inhalational anesthetics.

Key words: aminoglycosides/adverse effects; aminoglycosides/pharmacology; aminoglycosides/physiology; neuromuscular blocking agents; tibialis anterior

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2003, 24(6): 573 ~ 576]

氨基糖苷类抗生素对革兰氏阴性杆菌,特别是对结核杆菌、大肠杆菌、肠杆菌属变形杆菌属有强大抗菌作用,至今仍使用于临床。目前也正在不断地研究抗菌效果强、毒副作用小的氨基糖苷类抗生素^[1];因而,对新一代氨基糖苷类抗生素毒的副作用深入研究仍具有重要的临床意义。常用氨基糖苷类抗生素对神经肌肉接头具有功能抑制作用早有报道^[2];术前或术中使用这类抗生素可以增强全麻病人非去极化肌松药或某些吸入性麻醉药的作用时效^[3]。本研究旨在麻醉家兔体内,观察新一代氨基糖苷类抗生素——阿贝卡星(arbekacin, ABK)、阿司霉素(astromicin, ASTM)、异帕咪星(isepamicin, ISP)和奈替咪星(netimicin, NTL)对骨骼肌(前胫骨肌)神经肌肉接头功能传递作用的影响,对钙剂(Ca^{2+})和新斯的明(Neo)的拮抗作用也进行了记录;为了正确估计这4种抗生素的神经肌肉抑制作用的强度,以右旋筒箭毒碱(*d*-tubocurarine, dTC)作为对照进行了相对均衡抑制强度的比较,现报告如下。

1 材料与方 法

1.1 实验准备

选择健康成年雄性家兔30只,体质量2.5~3.0 kg,随机分成5组,分别为右旋筒箭毒碱组和4种不同抗生素组,每组6只家兔,每只家兔接受1种抗生素或右旋筒箭毒碱。所有家兔均经氟烷吸入麻醉睡眠后,耳缘动、静脉穿刺置管,开放动静脉通路并分别连接固定动脉压力换能器装置和静脉输液管,静脉维持液体为平衡液10 mL/(kg·h)。随即静脉注射戊巴比妥25 mg/kg,气管内插管(气管导管内径3.0~3.5 mm),机械通气(480-6动物呼吸机),纯氧吸入,潮气量6~8 mL/kg(根据PaCO₂维持35~45 mmHg之间调节潮气量)通气频率30 min⁻¹。麻醉维持用戊巴比妥25 mg/(kg·h),麻醉减浅时适量加注戊巴比妥加深麻醉。持续食管内体

温监测。

1.2 实验药物

戊巴比妥(Dainippon Pharmaceutical Co., Osaka, Japan),氟烷(Takeda chemical Industries, Osaka, Japan),阿贝卡星(Meiji seika Co., Tokyo, Japan),阿司霉素(Kyowa Hakko Kogyo Co., Tokyo, Japan),异帕咪星(Asahi kasei Co., Tokyo, Japan),奈替咪星(Sankyo Pharmaceutical Co., Tokyo, Japan)。

1.3 神经肌肉的制备

手术游离左前胫骨肌,切断远端肌腱并固定于肌张力换能器系统(TH-601T力量换能器)。游离左侧坐骨神经,并在神经分支下方前胫神经处固定神经电刺激电极(SEN-3301电刺激仪)。手术操作过程中,保持动作轻柔、细致,避免周围神经、血管和肌肉的损伤,使被游离的神经肌肉供血充分,保持细胞机能的完整性。暴露创面用盐水纱布覆盖,并用电热毯和暖灯维持动物食道温在37~38℃。神经电刺激设定频率0.1 Hz、持续时间0.1 ms、间隔10 s的超强刺激单相矩形波(此设定参数可以避免连续刺激所产生肌肉疲劳后肌张力抑制反应),通过多频显示器监测系统(Polygraph System, Made in Japan)持续监测并记录神经刺激后所诱发的单次肌颤收缩强度,确定被测药品注药前肌颤强度的参照值,并至少稳定15~20 min。

1.4 实验过程

在持续监测动脉血压、心率、体温的同时,持续监测和记录神经电刺激下的前胫骨肌单次肌颤肌张力强度,间断进行血气分析(ABL-3血气分析仪),保持细胞酸碱平衡稳定的内环境。被测药品均采用累积剂量给药法静脉注射,注药剂量分别为 D_{ABK} 40~200 mg/kg, D_{ASTM} 80~400 mg/kg, D_{ISP} 80~480 mg/kg, D_{NTL} 20~60 mg/kg和 D_{dTC} 0.1~0.3 mg/kg。当一次静脉投药后,在前胫骨肌单次肌颤抑制达到最大强度时进行下次的投药(剂量)注射,直到前胫骨肌肌张力抑制达到注药前(参照值)

的 90% 以上为止。待肌肉最大肌张抑制恢复到参照值的 25% 时静脉注射新斯的明 0.036 mg/kg 或氯化钙 7.9 mg/kg 相当于钙剂 200 mg/70 kg (4 种抗生素组各分 2 个亚组, 每个亚组 3 只家兔, 新斯的明组和氯化钙组), 记录肌颤抑制的拮抗效果。

1.5 统计学处理

将每次静脉注射的药物剂量所产生的最大前胫骨肌单次肌颤抑制强度数据, 通过设定的注药前肌张力参照值为标准, 换算出每次剂量最大肌张抑制强度的百分比, 并计算出相同剂量 6 只家兔的平均值和标准误差 ($\bar{x} \pm s$)。获得的平均值和标准误差通过计算机统计学软件 (Stat View 5, Abacus Concepts, Berkeley, Calif., USA, 1966) 绘制出对数累积剂量 - 效应曲线图, 纵轴设定为注药前前胫骨肌肌张力强度 (100%), 横轴为对数静脉注药剂量。同时, 采用线图提供的对数直线回归方程计算出药物半数有效量 (ED_{50}) 值。

2 结果

氨基糖苷类抗生素 ABK, ASTM, ISP, NTL 和 dTD 对前胫骨肌单次收缩肌张力均呈现为剂量依赖性抑制作用增加 (图 1)。计算的药物半数有效量 ED_{50} 值以其大小顺序分别为 $D_{ED_{50}, NTL} = 30.2 \text{ mg/kg} < D_{ED_{50}, ABK} = 78.3 \text{ mg/kg} < D_{ED_{50}, ASTM} = 215.2 \text{ mg/kg} < D_{ED_{50}, ISP} = 359.7 \text{ mg/kg}$, dTC 的 ED_{50} 值为 $D_{ED_{50}, dTC} = 0.18 \text{ mg/kg}$ 。

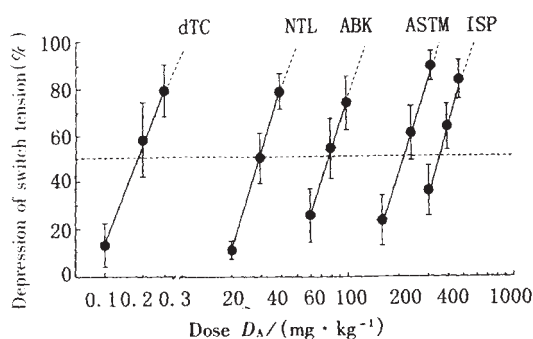


图 1 4 种抗生素肌松剂量 - 反应曲线

Fig. 1 The dose-response curves for 4 antibiotics

Dose-response relationships for 4 aminoglycoside antibiotics and dTC.

The values were represented with $\bar{x} \pm s$ ($n = 6$)

$D_A / (\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1})$: doses of 4 antibiotics

在 4 种抗生素中 NTL 的 ED_{50} 值最小, 但其肌张力抑制作用最强, 而 ISP 的 ED_{50} 值最大, 肌张力

抑制作用最弱。这 4 种抗生素所引起的肌张力收缩抑制作用均可被新斯的明和钙剂所拮抗, 拮抗效果均达到参照值的 90% 以上恢复 (图 2)。

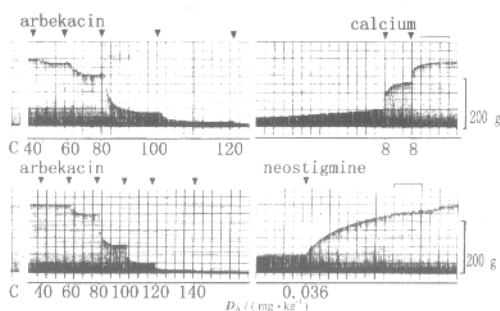


图 2 钙、新斯的明对 ABK 的肌松作用拮抗效应

Fig. 2 The potencies of calcium or neostigmine for neuromuscular blockade induced by ABK

The neuromuscular blockade induced by arbekacin was reversed by neostigmine or calcium on the tibialis anterior. When the twitch tension of tibialis anterior were restored to 25% of control tension, neostigmine (0.036 mg/kg) or calcium (8 mg/kg) were administered by i. v.

▼: injected drug i. v.; C: control value; $D_A / (\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1})$: doses of arbekacin (ABK)

3 讨论

到目前为止, 对氨基糖苷类抗生素的神经肌肉接头功能传递抑制作用在家兔的前胫骨肌进行研究的抗生素共有 15 种^[4, 5], 将这些抗生素研究结果 ED_{50} 值大小进行排列 $D_{ED_{50}, A} / (\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1})$: 西梭霉素 (sisomicin, SISO) = 23.5 < NTL = 30.2 < 新霉素 (neomicin, NM) = 30.6 < 庆大霉素 (gentamicin, GM) = 37.9 < 链霉素 (streptomycin, SM) = 44.8 < 妥布霉素 (tobramycin, TOB) = 54.4 < 小诺米星 (micronomicin) = 58.2 < 卡那霉素 B (bekenamycin) = 62 < 地贝卡星 (dibekacin) = 70.5 < ABK = 78.3 < 卡那霉素 (kanamycin, KM) = 85.7 < 丁胺卡那霉素 (amikacin, BBK8) = 98.1 < ASTM = 215.2 < 核糖霉素 (ribostamycin) = 219.3 < ISP = 359.7。

早在 1970 年 Pittinger 等^[4] 报告中总结到了一些氨基糖苷类抗生素在临床使用中导致呼吸抑制的病例数分别为 NM 56 例, 居首位, SM 27 例, KM 7 例。这个结果于上述所示的顺位来看, SISO 和 NTL 的肌松强度会更强。然而在这一点我们认为并不是绝对的, 因为这些抗生素的临床常用治疗剂量是不同的。从抗生素的 ED_{50} 值和 dTC 的 ED_{50} 可以通过

如下公式^[5]计算出抗生素的临床常用治疗剂量,一次静脉注射后相当于 dTC 的肌松强度剂量。

$$D_x = \frac{0.18}{D_{ED50,A}} \times D_{A,C}$$

式中, A : 抗生素的种类; D_x : A 的临床常用剂量相当于 dTC 的剂量; $D_{A,C}$: 抗生素的临床常用剂量。按公式可计算出 NM 的临床常用剂量 1 000 mg, 一次静脉注射相当于 dTC 6.5 mg, SM 1 000 mg 相当于 dTC 4.5 mg, KM 1 000 mg 相当于 dTC 2.3 mg。而 SISO 和 NTL 临床常用治疗剂量均为 100 mg, 相当于 dTC 剂量分别为 0.8 mg 和 0.6 mg。由此可见, 这些抗生素的 ED_{50} 值大小顺序要结合实际临床使用剂量才能正确估计其对神经肌肉接头抑制作用的强度大小。临床上使用这 4 种抗生素, 通常分次肌肉注射给药。显然, 分次肌肉注射血药浓度峰值远不如一次静脉注射所达到的血药峰值; 加上动物与人之间存在差异等原因, 临床使用这些抗生素, 一般不会出现明显的呼吸抑制作用。这些抗生素与某些吸入性麻醉药和非去极化肌松药的合用具有明显的协同作用^[3]。另外, 我们还发现, 氨基糖苷类抗生素对膈肌的抑制作用要比对外周肌的抑制作用更强^[6]。因此, 全麻病人术前或术中不主张使用氨基糖苷类抗生素, 若近期曾经用过者必需进行有效的呼吸管理。

早在 1946 年就有动物实验的报告, 链霉素具有骨骼肌松弛作用; 1956 年 Pridgen 等发表 4 例小儿手术中应用 1 g/L 新霉素进行腹腔内冲洗, 导致严重的呼吸抑制, 其中包括 1 例术后 8 h 死亡病历报告后, 引起麻醉界学者的广泛关注。1957 年 Vital 等研究发现链霉素的肌松作用可被新斯的明和钙剂所拮抗, 与高浓度的镁离子肌肉松弛作用相类似, 认为链霉素的肌松作用是在神经肌肉接头通过阻碍神经末梢细胞膜钙离子内流, 减少或完全阻止突触前膜释放乙酰胆碱。近期研究证实, 氨基糖苷类抗生素, 例如新霉素, 对运动神经肌肉接头的阻滞作用与神经末梢细胞膜抑制信息在突触前、后膜的跨膜传递有关, 阻碍第二信使(1,4,5-三磷酸肌醇, inositol 1, 4, 5-trisphosphate, IP3 和甘油二酯, diacylglycerol, DG)的产生, 从而抑制神经细胞膜的兴奋性, 使突触前膜乙酰胆碱释放减少, 同时也降低

突触后膜对乙酰胆碱的敏感性^[7]。另外, 本研究中我们发现在抗生素引起神经肌肉抑制最大到肌松恢复 25% 时, 使用新斯的明和钙剂观察拮抗作用效果, 结果均获得 90% 以上肌张力恢复。已有研究证实, 在非去极化肌松药产生深度的肌松作用时新斯的明的拮抗作用不明显^[8]。本研究中根据上述研究机理的推理, 抗生素导致神经肌肉接头抑制作用在恢复到 25% 时给拮抗剂新斯的明和钙剂获得满意的拮抗效果所示, 4 种抗生素产生神经肌肉接头抑制作用特点, 符合上述所阐明的机理。

参考文献:

- [1] Hotta K, Sunada A, Ikeda Y, *et al.* Double stage activity in aminoglycoside antibiotics[J]. *J Antibiot (Tokyo)*, 2000, 53 (10): 1168
- [2] Sokoll M D, Gergis S D. Antibiotics and neuromuscular function[J]. *Anesthesiology*, 1981, 55(2): 148.
- [3] Tsusaki H, Nishimura M, Kurebe M. Effect of repeated administrations of neomycin on the neuromuscular functions and the enhancement of d-tubocurarine action in mice[J]. *J Toxicol Sci*, 1995, 20 (4): 395.
- [4] Pittinger C B, Eryasa Y, Adamson R. Antibiotic-induced paralysis[J]. *Anesth Analg*, 1970, 49 (3): 487.
- [5] Matsukawa S, Suh J H, Hashimoto Y, *et al.* Neuromuscular blocking action of the aminoglycoside antibiotics sisomicin and micromonicin in the rabbits[J]. *Tokyo Exp Med*, 1997, 181 (4): 471.
- [6] Liu M, Kato M, Hashimoto Y. Neuromuscular blocking effects of the aminoglycoside antibiotics arbekacin, astromycin, isepamicin and netilmicin on the diaphragm and limb muscles in the rabbit[J]. *Pharmacology*, 2001, 63 (3): 142.
- [7] Murphy R L, Smith E. Effect of diacylglycerol and phorbol ester on acetylcholine release and action at the neuromuscular junction in mice[J]. *Br J Pharmac*, 1987, 90 (2): 327.
- [8] Donat F, Smith C E, Bevan D R. Dose-response relationships for edrophonium and profound atracurium block[J]. *Anesth Analg*, 1989, 68 (1): 13.

(编辑 张敏瑞)