

综 述

链霉素的神经肌肉阻滞作用机理研究进展

陈 学 韶

(黑龙江省药品检验所药理室, 哈尔滨)

自 Waksman 发现链霉素(下简称 SM)迄今已三十余年。近年因临床应用更为广泛, 中毒症状的观察也较详细, 除慢性听神经毒性和过敏反应外, SM 还有神经肌肉阻滞和神经节阻滞作用^(1~3)。早年 Molitor 等⁽⁴⁾曾观察一些恒温动物用致死量的 SM 后皆死于呼吸麻痹, 两栖动物的急性中毒症状是全身瘫痪和呼吸停止。这一问题, 当时并未引起注意。直至 1957 年 Vital, Brazil 和 Corrado^(5~7)重新系统地探索了上述现象, 发现 SM 有类似 Mg^{2+} 产生的神经肌肉阻滞作用。这一发现, 为研究 SM 等抗生素的毒理开辟出另一条途径。此后, 许多文献报告, SM 在不同动物, 不同类型肌肉, 不同剂量, 实验室和临床均可产生神经肌肉阻滞作用。并发现不仅 SM, 多种其他抗生素^(8a, b, 9)亦有不同程度, 不同性质和机理的神经肌肉阻滞作用。本文仅就 SM 神经肌肉阻滞作用的构效关系, 阻滞类型, 阻滞机理, 协同拮抗, 钙盐解毒等研究进展, 特别着重对近年 SM 神经肌肉阻滞作用机理研究的一些新概念和新认识择要综述如下。

构 效 关 系

现知有神经肌肉阻滞作用的抗生素的结构类型主要有四^(8a, b); (一) 氨基糖甙类(二) 多粘菌素族(三) 四环素族(四) 林可霉素和氯林可霉素。SM 属(一)型, 为有机碱分子所含非碱性糖与链霉胍上的一个羟基相结合。现已确认, SM 的水解产物链霉胍与链霉胺和完整的 SM 分子一样, 都有神经肌肉阻滞作用⁽⁶⁾。链霉胺的氨基由胍基取代能增强这种作用⁽⁶⁾。链霉胍是 SM 分子中的活性成分, 与细胞膜的某些成分如磷脂酰肌醇脂(Phosphatidylinositid)的结构非常类似, 后者与 Ca^{2+} 有高度亲合力, 可能在胆碱能神经传递过程中起重要作用⁽¹⁰⁾。链霉胍可能以其阳离子端在磷脂酰肌醇脂受体处与 Ca^{2+} 相互竞争, 或链霉胍与磷脂酰肌醇脂共同竞争与 Ca^{2+} 结合⁽¹⁰⁾。在生产过程中, 两分子 SM 的醛基与一分子氨脱水缩合形成的杂质二链霉胺[Bis-(α -hydroxy-streptomycyl)-amine], 毒性大大增加, 神经肌肉阻滞作用比 SM 强十几倍⁽¹¹⁾。

实验药理学评价

不同类型的肌肉标本出现肌麻痹作用所需 SM 的剂量不同。如 对离体蛙坐骨神经-缝匠

肌, SM 100 mg/ml 使肌收缩力减弱, 小终板膜电位振幅及终膜敏感性降低⁽¹²⁾。离体小鼠和大鼠膈神经-膈肌, SM 的神经肌肉阻滞作用浓度分别是 $1.9 \text{ mM} \pm 0.1$ ⁽¹³⁾ 和 1 mg/ml ⁽¹¹⁾。对离体人肋间神经-肋间肌, SM 0.2 mg/ml 即产生类箭毒样作用⁽¹⁴⁾。在体猫坐骨神经-腓肠肌和狗坐骨神经-胫前肌, 静注 SM 产生神经肌肉阻滞作用的剂量分别为 15 mg/kg ⁽¹¹⁾ 和 25 mg/kg ⁽⁷⁾。SM 的兔最小垂头量为 $140.5 \pm 7.5 \text{ mg/kg}$, 与呼吸停止量之间的剂量范围较小, 二者比值为 1:1.1⁽⁹⁾。健康人静注 1 g SM 则手指肌张力降低, 眼球肌无力致视力急剧减退, 电刺激尺神经, 手掌肌电活动大为降低⁽⁹⁾。SM 肌麻痹强度可用肌收缩抑制或颌-舌反射抑制半数效量 (ED_{50}) 以及半数致死量 (LD_{50}) 为评价指标^(15~17)。利用 Соловьев 的药物动力学数学模型在猫身上可分析 SM 肌麻痹与血药浓度之间的关系^(18,19)。猫的 SM 肌麻痹作用半数有效血药浓度 (C_{50}) 平均为 $236 \mu\text{g/ml}$ ($191 \sim 376 \mu\text{g/ml}$)⁽⁹⁾。其肌麻痹强度随剂量及血药浓度的增加而加强⁽²⁰⁾。为预防肌麻痹作用, 确定 SM 血药浓度与肌麻痹之间的关系, 有重要的临床意义。

阻 滞 类 型^(5,6,8a,b,9,21~27)

SM 对实验动物和人体均产生进行性弛缓性肌麻痹, 竞争型肌松剂能增强其肌麻痹作用; 钙盐、抗胆碱酯酶剂、去极化型肌松剂与高频强直刺激均可不同程度地恢复其阻滞; 阻滞期间, 间接刺激无肌收缩反应, 但对直接刺激仍有反应且不降低。以上表明, SM 的神经肌肉阻滞类型系属非去极化型。但 SM 与双氢链霉素 (DSM) 的神经肌肉阻滞作用的某些特征, 还不完全与非去极化型的肌松剂相同。如细胞内微电极法记录蛙坐骨神经-缝匠肌的终板电位变化, 观察到 DSM 产生阻滞作用后, 终板对外源性的乙酰胆碱 ACh 仍敏感, 而筒箭毒碱 ($d\text{-TC}$) 则否⁽²¹⁾。麻醉猫坐骨神经-胫前肌, SM 的急性 (2 h 内) 和亚急性 (22~28 h) 神经肌肉阻滞作用的电生理学特征表明, SM 产生肌收缩振幅抑制率为 50% 的急性阻滞期: 连续四个 (2 Hz、2 s) 单刺激 (Train-of-four) 和高频 (50 Hz、5 s) 强直刺激的肌收缩振幅, 不产生 $d\text{-TC}$ 样的渐降 (Fade) 现象; 较高频 (10 和 20 Hz、2 s) 和高频 (50 Hz、5 s) 刺激组的强直收缩幅高, 有部分和全部超出了空白对照组的正常高度; 强直后挛缩 (Post tetanic twitch) 的幅高亦超越正常对照。Lee 概括描述谓 Sparing 现象。以上特征, 在性质上均与 $d\text{-TC}$ 不同⁽²²⁾。细胞内微电极法测定 $d\text{-TC}$ 、 Mg^{2+} 及 SM 等抗生素, 对间接刺激小鼠膈神经-膈肌的多个终板电位 (e. p.p) 的局量子容量均值 (Mean quantal content) 和小终板电位 (m.e.p.p) 自发性频率及振幅的影响, 结果表明, SM 在降低 m.e.p.p 自发性频率及振幅和减少 e.p.p 局量子容量均值方面不同于 $d\text{-TC}$, 而与 Mg^{2+} 相似, 说明 SM 的阻滞特征和类型有别于 $d\text{-TC}$, 它有 Mg^{2+} 样的抑制接头前膜自发和激发性的 ACh 释放, 以及降低接头后膜敏感性的双重机理⁽²³⁾。

阻滞机理的两种解释^(8a, 9)

目前认为, SM 的神经肌肉阻滞作用与 Ca^{2+} 及 Mg^{2+} 之间有特殊关系。

Keller 等⁽²⁸⁾首先报告兔静注链霉素硫酸盐 (下简称 SMS) 与 MgSO_4 引起的中枢抑制作用的症状十分相似, 并注意到葡萄糖酸钙对两药均有解毒作用。SM 对血凝的影响与镁也相似, Mg^{2+} 的抗血凝作用是在血凝过程中排斥了 Ca^{2+} , 因而推测 SM 有络合 Ca^{2+} 的能力。但 Keller 等在当时并未提出神经肌肉阻滞作用是 SM 急性中毒呼吸肌麻痹的原因。嗣后, 由 Vital Brazil 等⁽⁵⁾所证实。

近年,对 SM 等抗生素在神经肌肉接头前膜和接头后膜的类似 Mg^{2+} 作用及与 Ca^{2+} 之间的关系有两种解释。第一,系 Corrado 最先提出,而后由 Pittinger 等命名的 SM 与 Ca^{2+} 结合的«络合说»(Chelation hypothesis); 第二,系 Vital Brazil 和 Prado-Franceschi 正式提出的 SM 与 Ca^{2+} 的«竞争说»(Competitive hypothesis)。以下简介两说。

络合说 早期以 Corrado 为代表,认为 SM 神经肌肉阻滞作用机理,主要有二:其一,强调 SM 等抗生素络合 Ca^{2+} 形成复合物,使血 Ca^{2+} 降低,为主要作用;其二,强调 SM 对神经肌肉接头后膜的作用。但也不否定 SM 类似 Mg^{2+} 的接头前膜作用的可能性。该说早期受到一些旁证资料的支持。如,有报告 Ca^{2+} 降低可致运动终板电位减少。钙盐拮抗 SM 的神经肌肉阻滞作用和降低 SM 毒性方面均相符。枸橼酸钠则与 SM 的神经肌肉阻滞作用协同。又如,SM 的络合力;抗凝血作用;毒性与 SM 杂质钙残留量成反比关系;McLean & Hastings 蛙心法测定 SM 有降低林格氏液中 Ca^{2+} 浓度作用等亦与该说符合。故有人支持该说,重申 SM 的神经肌肉阻滞作用机理,主要系由于它结合了钙,继发地使 Ca^{2+} 浓度降低,神经肌肉接头部位的离子平衡受到破坏,相应地 Mg^{2+} 的效应增大所致。国内工作亦表明,SM 及其有关杂质二链霉素有与钙结合作用⁽²⁹⁾和小鼠急性毒性可为钙盐拮抗^(30~32)。

综上所述,SM 确有与钙结合的能力,但早期«络合说»对 SM 神经肌肉阻滞作用的某些现象不能完全解释,证据也不够充分。

竞争说 以 Vital Brazil 为代表的则认为,SM 等抗生素的神经肌肉阻滞作用机理,不是由于 SM 络合了 Ca^{2+} 使血 Ca^{2+} 减少而间接导致。他们强调,SM 与 Mg^{2+} 的作用类似,直接作用在神经肌肉接头前膜部位,与 Ca^{2+} 相互竞争受体,形成复合物,使 ACh 不能释放。同时也抑制接头后膜对递质的敏感性。

Del Castillo 等⁽³³⁾曾提出神经肌肉接头前膜特殊受体的“X”部位,与 Ca^{2+} 结合成“CaX”复合物,这是 ACh 释放的必需条件; Mg^{2+} 在同一“X”部位,亦能形成“MgX”复合物,其解离常数大于“CaX”者,从而竞争性抑制接头前膜 ACh 的释放。Vital Brazil 等⁽⁵⁾在狗坐骨神经-胫前肌实验证明:钙盐和新斯的明均可显著拮抗 SM 与 Mg^{2+} 的神经肌肉阻滞作用;SM 或 Mg^{2+} 阻滞,高频强直收缩的张力能维持;SM 与 Mg^{2+} 的强直后容易化(Post tetanic facilitation)作用立即达高峰等,均与 *d*-TC 不同。由此引申,SM 等抗生素与 Mg^{2+} 的作用相似,亦与同一受体“X”部位相结合,形成“SM-X”复合物,阻滞了接头前膜 ACh 的释放。彼等进一步观察,大剂量 SM 产生神经肌肉阻滞作用的同时,并抑制动脉内注入 ACh 所致肌收缩反应⁽⁷⁾,提示 SM 也有直接的接头后膜作用。狗去神经胫前肌,SM 抑制直接刺激引起的肌收缩, Ca^{2+} 虽能拮抗 SM 所致低血压和呼吸抑制,但反增强 SM 的肌收缩抑制作用^(8a)。根据上述事实,Vital Brazil 强调 SM 的神经肌肉阻滞作用,是直接作用;以阻滞接头前膜作用为主,同时也有稳定接头后膜的作用。后者可能通过两种机理:使终膜对 ACh 去极化作用降敏和使靠近终膜周围的肌膜兴奋性降低。

作者等⁽¹¹⁾在离体大白鼠膈神经-膈肌曾证实,主要以 SM 的直接作用可能性较大。SM 产品所含高毒性杂质二链霉素的阻滞作用较 SM 强十几倍,但与钙结合力反不如 SM⁽²⁹⁾。实验结果也不支持 SM 的神经肌肉阻滞作用,是通过结合钙而造成缺钙所致的«络合说»。

«络合说»实际上是认为 SM 与 Ca^{2+} 之间在化学上拮抗。Pittinger^(8a)曾应用钙选择电极法研究 SM 对体外人血清和体内兔血清 Ca^{2+} 浓度的影响。体外人血清分析结果,对照组:正常人血清 Ca^{2+} 浓度平均值为 1.17 ± 0.20 mM/l。SM 组:试管内每 ml 血清含 SM 3.3 mg (该剂量系选择 SMS 灌流整体兔和狗产生肌麻痹时的血药浓度),pH 值变化范围不超出 0.04

单位, 血清 Ca^{2+} 浓度平均值为 $1.15 \pm 0.15 \text{ mM/l}$ 。对照及 SM 组计 29 个样本, 统计学处理, 两组无显著差别 ($P > 0.2$)。未麻兔整体试验, 对照组: 正常兔血清 Ca^{2+} 浓度平均值为 $1.60 \pm 0.43 \text{ mM/l}$ 。用 SMS 110 mg/kg 灌流未麻兔产生肌麻痹时, 抽血测兔血清 Ca^{2+} 浓度平均值为 $1.64 \pm 0.38 \text{ mM/l}$ 。两组亦无显著差别。很明显, 在产生肌麻痹浓度的 SMS 对体外人血清及体内兔血清 Ca^{2+} 浓度并无重要的影响, SM 与钙结合的能力, 在其神经肌肉阻滞作用机理中不起主要作用。这是“络合说”所不能解释的。

这样, Pittinger^(8a) 的钙选择电极法的资料与 Keller 等⁽²⁸⁾ 用离体蛙心法测定 Ca^{2+} 浓度的结果所做推论之间产生了矛盾。Pittinger 解释两法测定 Ca^{2+} 浓度结果不一致的原因是, Keller 等的实验没有注意到 pH 值的影响。

晚近, 研究工作不断深入, 为“竞争说”进一步提供许多实验依据, 使之充实可信。Prado 等⁽¹⁰⁾ 用 SM 处理的离体大白鼠膈神经膈肌标本, 定量分析结果表明, 随着蓄养液中氯化钙浓度的增加, 则对数剂量—反应曲线向右移动, 统计学测定, 三种不同浓度 Ca^{2+} 拮抗 SM 神经肌肉阻滞作用的三条直线均平行, 这种关系符合于竞争性拮抗的条件⁽¹⁰⁾, 与作者等⁽¹¹⁾ 的结果一致。Pimenta de Morais 等⁽³⁴⁾ 在离体豚鼠肠平滑肌, 经 K^+ 去极化, 由 Ca^{2+} 诱发的肠肌收缩反应, 通过不同浓度 SM、链霉素和 Mg^{2+} 对 Ca^{2+} 诱发收缩的双倒数设计法 (Method of double reciprocals) 所获回归直线表明, 增加 SM 的浓度仅增加直线的斜率, 但不影响与链霉素或 Mg^{2+} 共同的 y 轴截距, 亦提示为竞争性拮抗⁽³⁴⁾。并发现 SM 能降低肌细胞 ^{45}Ca 的摄取和增加 ^{45}Ca 的外流, 认为可能是 SM 等在膜转运系统的结合点处与 Ca^{2+} 竞争, 或与调节 Ca^{2+} 通透性的膜受体部位相互作用, 继而产生 Ca^{2+} 内流减少和肌浆网 Ca^{2+} 浓度降低⁽³⁴⁾。

综上所述, 目前对 SM 神经肌肉阻滞部位和机理的认识是, SM 与 Mg^{2+} 的作用相似, 主要是在神经肌肉接头前膜或在肌膜转运系统上的共同受体部位与 Ca^{2+} 相互竞争, 阻滞了 ACh 的释放, 同时也抑制接头后膜对递质的敏感性。看来, 有关 SM 通过结合钙而降低血清 Ca^{2+} 浓度的早期“络合说”的证据是不充分的。

临床反应与协同拮抗

继 Pridgen 首先报告全麻手术期间腹腔内注入新霉素引起呼吸抑制病例后, 迄今能引致临床长期呼吸窒息的抗生素已知有多种类型不下十几种^(8a, b, 9)。与 SM 神经肌肉阻滞作用有关的临床反应, 最多见的是肌无力、肌麻痹和呼吸窒息⁽²⁶⁾。临床大多数情况下, 是在外科麻醉期联用肌松剂与 SM 时发生。但使用常量连续治疗时, 也有产生肌无力及视力障碍者。重症肌无力患者用 SM 后亦发生了麻痹。SM 的呼吸抑制与呼吸中枢无关, 故用中枢兴奋剂不能解救⁽⁹⁾。文献已报道, Mg^{2+} ⁽²⁸⁾, 乙醚⁽¹⁴⁾, 大量枸橼酸钠⁽¹¹⁾, $d\text{-TC}$ ^(25, 27) 等均能增强 SM 的神经肌肉阻滞毒性; 新斯的明^(5, 13, 14, 23, 27, 35), 腾喜龙^(25, 26, 35), 钙盐^(5, 6, 10, 11, 13, 21, 23~26, 35), ACh^(7, 25), C_{10} ^(25, 35), 琥珀酰胆碱⁽³⁵⁾, 4-氨基吡啶^(22, 27) 等均可减弱其阻滞毒性。新斯的明仅能部分拮抗, 且作用缓慢而不持久, 对呼吸的影响并不很明显。钙盐拮抗作用迅速和完全可靠^(8b)。离体大鼠膈神经—膈肌资料表明, SM 阻滞作用的恢复受蓄养液中 Ca^{2+} 浓度变化的影响。如, 低 Ca^{2+} 液显著增强接头前膜阻滞而不影响接头后膜阻滞; 高 Ca^{2+} 液减少接头前膜阻滞而不影响或可能增加接头后膜阻滞^(23, 36)。

4-氨基吡啶能完全拮抗 SM^(8b) 与肌松剂联用所致神经肌肉阻滞⁽²⁷⁾。SM 与肌松剂相互作用之间是增强而非相加, 系因 SM 的阻滞机理有双重作用之故⁽²⁷⁾。

临床应用 SM 时, 在脱水、肾损害致电解质平衡紊乱, 肝损害致白蛋白减少, 腹腔炎症, 血钙减少, 乏氧, 二氧化碳蓄积, 酸中毒等情况下, 均应多加注意病人变化。儿童、老年和久重病患, 高敏体质, 重症肌无力, 以及与麻醉剂、肌松剂、神经节阻滞药、具神经肌肉阻滞作用的其他种抗生素等联用时, 均需谨慎。

钙盐解毒机理的推测

根据现有资料, 推测钙盐解毒机理有几种可能: 一方面, SM 虽有与钙结合的能力, 但这种结合可能不很强, 如离体大白鼠膈神经-膈肌标本的蓄养液中, 游离的和结合钙的 SM 或二链霉素可能处于可逆性的动态平衡中 ($SM-Ca$ 结合型 $\rightleftharpoons SM + Ca^{2+}$), 故钙盐不能完全拮抗 SM 的神经肌肉阻滞作用⁽¹¹⁾。钙盐不能完全解毒的机理, 可能是由于 Ca^{2+} 和 SM 或二链霉素的分子相结合, 从而使后者脱离组织作用点之故⁽¹¹⁾。另一方面, 近来有人认为⁽³⁷⁾, SM 的神经肌肉阻滞作用是一种非特异的作用, 只不过是代表 SM 的普遍膜抑制作用在神经肌肉接头处的一种反映而已。SM 的急性毒性, 或许是 SM 对周身各系统 Ca^{2+} 膜转运系统阻滞的结果⁽³⁴⁾, 推测钙盐拮抗的机理, 也可能是加入过量的 Ca^{2+} 在膜转运系统的钙结合点处与 SM 相互竞争受体而解毒⁽¹⁰⁾。两种推论均需深入研究, 才能得以澄清。

参 考 文 献

1. Corrado A P: Ganglioplegic action of streptomycin. *Arch Int Pharmacodyn* 114:166, 1958
2. Alkadhi K A, et al: Ganglion blocking effects of streptomycin. *Ibid* 232:58, 1978
3. Taylor P J, et al: Aminoglycoside antibiotics and sympathetic ganglionic transmission. *Anaesthesia* 34:562, 1979
4. Molitor H, et al: Some toxicological and pharmacological properties of streptomycin. *J Pharmacol Exp Ther* 86:151, 1946
5. Vital Brazil O, et al: The curariform action of streptomycin. *Ibid* 120:452, 1957
6. Vital Brazil O, et al: Neuromuscular block produced by streptomycin and some of its degradation products. *Curare and Curare-Like Agents*, p 415, Elsevier, Amsterdam, 1959
7. Vital Brazil O: Streptomycin effect on the skeletal muscle stimulation produced acetylcholine. *Arch Int Pharmacodyn*. 130:136, 1961
8. (a) Pittinger C, et al: Antibiotic blockade of neuromuscular function. *Ann Rev Pharmacol* 12:169, 1972
(b) Sanders W E, et al: Toxicity of antibacterial agents: mechanism of action on mammalian cells. *Ibid* 19:53, 1979
9. Долгова Г В, и др: О механизме периферического миорелаксантного действия антибиотиков-аминоциклитолов. *Антибиотики* (6):560, 1976
10. Prado W A, et al: Competitive antagonism between calcium and antibiotics at the neuromuscular junction. *Arch Int Pharmacodyn* 231:297, 1978
11. 陈学韶等: 链霉素及其有关杂质的神经肌肉阻滞作用(摘要), 全国第三次抗菌素学术会议论文集, 第三册, 抗菌素在医学上的应用, 178 页, 科学出版社, 北京, 1965
12. Dretchen K L, et al: *Europ J Pharmacol* 22:10, 1973 (转引自 9)
13. Singh Y N, et al: Antibiotic-induced paralysis of the mouse phrenic nerve-hemidiaphragm preparation, and reversibility by calcium and by neostigmine. *Anesthesiology* 48:418, 1978
14. Sabawala P B, et al: The action of some antibiotics on the human intercostal nerve muscle complex. *Ibid* 20:659, 1959
15. Соловьев В Н, и др: Взаимодействие стрептомицина, тубазида и паск по параметрам миорелаксантного и летального эффектов. *Антибиотики* (3):249, 1973
16. Бережинская В В, и др: Сравнительное фармакологическое изучение производных стрептомицина и дигидрострептомицина по основным видам побочного действия. *Ibid* (5):444, 1973
17. Albiero L, et al: Comparison of neuromuscular effects and acute toxicity of some aminoglycoside antibiotics. *Arch Int Pharmacodyn* 233:343, 1978
18. Соловьев В Н, и др: К анализу зависимости между концентрацией стрептомицина в сыворотке крови экспериментальных животных и его влиянием на передачу возбуждения в нервно-мышечных синапсах скелетной мускулатуры. *Антибиотики* (10):917, 1974

19. Фирсов А А, и др: Сравнительные изучение зависимости между концентрацией гентамицина и стрептомицина в крови и их миорелаксантной активностью. *Ibid* (8):709, 1975
20. Соловьев В Н: Современные принципы изучения органотропных побочных эффектов, вызываемых антибиотиками. *Ibid* (9):790, 1977
21. 美浓部 晓: 細胞内電極法による抗生物質 (Neomycin, Kanamycin, Dihydrostreptomycin) の筋弛緩作用機序の研究. *麻醉* 12:564, 1963
22. Lee C, et al: Acute and subchronic neuromuscular blocking characteristics of streptomycin: a comparison with neomycin. *Br J Anaesth* 51:431, 1979
23. Singh Y N, et al: Depression of transmitter release and postjunctional sensitivity during neuromuscular block produced by antibiotics. *Ibid* 51:1027, 1979
24. 美浓部 晓, 他: Studies of neuromuscular blocking action of the muscle relaxants and some antibiotics. *Jap J Anesthesiology* 10:507, 1961
25. Dunkley B, et al: Characterization of neuromuscular block produced by streptomycin. *Arch int Pharmacodyn* 201:213, 1973
26. Pittinger C, et al: Antibiotic induced paralysis. *Anest Analg Curr Res* 49:487, 1970
27. Burkett L, et al: Mutual potentiation of the neuromuscular effects of antibiotics and relaxants. *Anesth Analg* 58:107, 1979
28. Keller H, et al: Further investigations with a view to enhancing the tolerance of Streptomycin, Viomycin, and Neomycin by means of pantothenic acid. *Antibiotics annual* 549, 1956
29. 任骏才等: 链霉素及其有关杂质的结钙力(摘要). 全国第三次抗菌素学术会议论文集, 第三册, 抗菌素在医学上的应用, 179 页, 科学出版社, 北京, 1965
30. 上海市药检所药理室: 钙盐对链霉素产品急性毒性之拮抗作用(待发表).
31. 宋振玉等: 二链霉素胺和链霉素的毒性及一般药理. 全国第三次抗菌素学术会议论文集, 第三册, 抗菌素在医学上的应用, 188 页, 科学出版社, 北京, 1965
32. 孙德芳等: 杂质在链霉素硫酸盐中的急性毒性. 全国第三次抗菌素学术会议论文集, 第三册, 抗菌素在医学上的应用, 194 页, 科学出版社, 北京, 1965
33. Del Castillo J, et al: The nature of the neuromuscular block produced by magnesium. *J Physiol* 124:370, 1954
34. Pimenta de Morais I, et al: Competitive antagonism between calcium and aminoglycoside antibiotics on guinea-pig intestinal smooth muscle. *Arch int Pharmacodyn* 231:317, 1978
35. 清野誠一等: 麻醉和抗菌素. *麻醉* 10:848, 1961
36. Wright J M, et al: The effects of neomycin upon transmitter release and action. *J Pharmacol Exp Ther* 200:576, 1977
37. Lee C, et al: Neuromuscular pharmacology. *Br J Anaesth* 52:173, 1980