

藥物睡眠對實驗性破傷風 發病過程的影響

李文簡 潘紹武 陳世祺

(重慶軍醫大學)

睡眠療法^[1]是建立在保護性抑制理論的基礎上,因大腦皮層是藉抑制過程來休息和恢復的。巴甫洛夫曾推想,如果皮層細胞因某些病理過程而失調,防止皮層細胞消耗的睡眠應該有助於皮層細胞正常機能的恢復,臨床上亦應用此種觀點和方法來治療神經官能症和某些內臟疾患而收到良好效果。事實證明,藥物睡眠是有助於皮層正常機能的恢復。目前除電睡眠比較近乎自然睡眠外,尚無使機體睡眠更理想的方法。因此,藥物睡眠方法雖然有長期應用積蓄中毒的缺點,但仍然為一些臨床學家所重視。微生物學家在傳染問題上也進行了不少的研究。Нечаевская^[2]研究藥物睡眠對金花鼠感染產氣莢膜桿菌的影響,將動物分成 3 組,第 1 組處在兩晝夜睡眠狀態下,感染劑量是一個致死劑量,8 隻中有 1 隻在第 6 晝夜死亡,第 2 組處於 5 晝夜睡眠狀態下,6 隻中有兩隻於第 5 晝夜死亡,而對照組(沒有睡眠)於 18—20 小時完全死亡,但 Песельмон^[3]的研究證明藥物睡眠不能保護感染鏈球菌的小白鼠免於死亡;茲德羅夫斯基也曾指出,藥物睡眠對於細菌性中毒和傳染無任何良好結果;相反地,甚至使傳染過程趨於惡化並加速動物的死亡。因此,藥物睡眠應用於傳染病的治療上是應該慎重考慮。對於破傷風患者的治療臨床學家廣泛地應用睡眠療法,而實驗室也進行了不少的研究。無疑地,機體處於深度睡眠狀態下,可以減少內外環境的刺激,減少機體抽搐,但對其他機制影響如何是值得我們研究的。我們用不同量毒素(1M.L.D.— $\frac{1}{40}$ M.L.D.)作用於機體,使機體處於中毒不深的情況下,觀察藥物睡眠對機體的影響。

實驗的材料與方法

動物——豚鼠, 650—700 克, 健壯。

毒素——破傷風毒素, 注射劑量是 1M.L.D.— $\frac{1}{40}$ M.L.D. 注射部位是豚鼠右後腿後上部肌肉。

藥物——

阿米托納 (Amytal Sod.) 溶液 (每毫升 40mg)	1.0 毫升
尿脂溶液	10%
佛魯那溶液	0.75%
	5.0 毫升
	5.0 毫升

一般^[4-5]認為不同睡眠藥物混合使用效果較好,因此我們採用 B. A. Стритин 的處方。爲着使豚鼠能很快進入睡眠,故在原處方中加用阿米托納。豚鼠藥物睡眠一般較兔子困難,故用量稍大,每 100 克體重豚鼠注射以上混合液 1 毫升,以後用量減半,第 1 次是腹腔,再次注射是皮下。這種注射劑量曾進行過動物試驗,動物注射此種劑量後數分鐘就發生深度睡眠,其角膜及痛反射均存在,一般能維持 6—10 小時睡眠,每次醒後供給大量蔬菜,休息 3—4 小時後再進行睡眠,經 3 晝夜過程,對動物健康沒有妨害。

實 驗 結 果

實驗一 在不同感染時期進行藥物睡眠的影響:實驗的第一步先用 4 隻豚鼠各注射 1 個最小致死量毒素於右後腿後上部肌肉,每隔 3 小時觀察 1 次,企圖將破傷風發病過程分爲潛伏期、潛伏期末、局部症狀出現、全身症狀出現及恢復期等五個不同階段。其結果如下:

- (一) 潛伏期——注射毒素後直到局部症狀稍有表現。
- (二) 潛伏期末——注射後 10 小時,局部有硬塊,行走不自如。
- (三) 局部症狀出現——注射後 24 小時,局部症狀較上顯著,行走時腿提起,稍向後拖。
- (四) 全身症狀出現——注射毒素後 38 小時,有全身症狀,腿向後拖,右腿亦有症狀。
- (五) 恢復期——不是注射一個最小致死劑量,而是注射 1/10 最小致死量,局部症狀出現後不再有進展時進行睡眠。

在此五個不同感染時期進行藥物睡眠所用的豚鼠共 36 隻,分爲 6 組,每組 6 隻,結果詳見表 1。

根據表 1 記載的結果,藥物睡眠對照組完全健康,第 1 組與第 2 組局部症狀出現較 3、4、5 組遲。在注射毒素 46 小時後,第 1、2 組有少數出現局部症狀,在 20 小時第 3 組有 5/6,第 4 組有 4/6 出現症狀。不管在任何階段進行睡眠,均不能阻止局部症狀之發生,全身症狀之發展與死亡,僅睡眠之動物死亡時間個別動物稍有延長。就整個健康情況來看,感染動物睡眠者較未睡眠者軟弱,未睡眠者在其疾病過程中表現活動而有力。症狀出現後進行睡眠的動物在睡眠期間症狀減輕,肌肉緊張僵直變爲弛緩,這說明在睡眠保護性抑制狀態下可以減少局部病原向中樞的刺激,減少機體的反應,但當動物甦醒後症狀仍然表現出來,並不減輕。

實驗證實藥物睡眠不能阻止一個最小致死劑量毒素的作用。因此我們將毒素減少,觀察睡眠保護性抑制是否可以在毒素少的條件下阻止局部症狀的發展以及對機體恢復機體之影響。爲此目的進行下列實驗:

表1 在注射毒素(1M.L.D.)後不同時間(小時)各組所表現的症狀

時間 症狀 組別	4:30	15:30	18:30	20	22	46	60	72	79	85	89	92	96
第1組 睡眠後即注射毒素						有局部症狀出現	1隻動物兩腿癱瘓，有兩隻也癱瘓，不易行動，臥，聲音嘶啞，左腿亦有症狀	3隻動物左腿也癱瘓，另3隻左腿均有局部症狀，右腿均有局部症狀	死1隻， ^{3/6} 不能行動，另2隻左腿不能行動，左腿均癱瘓	兩腿癱瘓程度重擊	兩腿癱瘓程度重擊	1隻快死亡	1隻死亡，其他均嚴重角弓反張
第2組 注射毒素後10小時進行睡眠						有局部症狀出現	^{3/6} 左腿也有輕微症狀	左右腿均有局部症狀，體向一側彎曲，尚能爬動	均癱瘓，1隻頻死亡	癱瘓，有角弓反張，2隻左後腿癱瘓，稍較右腿輕	癱瘓，有角弓反張，2隻左後腿癱瘓，稍較右腿輕	1隻快死亡	死2隻，另2隻嚴重角弓反張
第3組 注射毒素後24小時進行睡眠				^{6/6} 動物出現輕度局部症狀行動自如，腿後拖	^{6/6} 出現局部症狀前重	局部症狀較重	局部症狀較前重	左腿也均有症狀，仍能爬動	左腿也均有症狀，仍能爬動(非特異死亡1隻)	^{3/6} 動物雙腿強直重擊，有角弓反張，兩隻較輕	^{3/6} 動物雙腿強直重擊，有角弓反張，兩隻較輕	症狀稍加重	死亡 ^{2/6} ，另2隻也快死亡
第4組 注射毒素後38小時進行睡眠				^{4/6} 動物出現輕的局部症狀	^{5/6} 出現局部症狀	^{6/6} 出現局部症狀	^{6/6} 出現局部症狀	左腿亦有局部症狀，1隻不能爬	左腿亦有局部症狀，3隻不能爬，1隻不能爬	1隻死亡，其他癱瘓尚能爬動	1隻死亡，其他癱瘓尚能爬動	症狀稍重	1隻快死亡，其他均癱瘓，症狀嚴重
第5組 毒素對照				^{2/6} 出現局部症狀，較前嚴重	^{6/6} 出現局部症狀，較前嚴重	左右腿有局部症狀，不能爬動，或嘶啞	左右腿有局部症狀，較嚴重，不能爬動，嘶啞	4隻爬動較快，2隻左腿亦不能收，後伸，不能縮	^{3/6} 動物死亡，2隻連重重擊，2隻稍能動	2隻角弓反張，2隻較輕	2隻快死亡，2隻只有角弓反張	死1隻，其他3隻有顯著角弓反張	死1隻，其他嚴重角弓反張
第6組 藥物睡眠對照													

實驗二 藥物睡眠對小劑量毒素的影響：豚鼠 24 隻，分為 6 組，每組 4 隻。

實驗組一：豚鼠 4 隻，在睡眠後於後腿後上部肌肉注射 $1/5$ M.L.D.

對照組一：豚鼠 4 隻，僅注射 $1/5$ M.L.D. 毒素，不睡眠。

實驗組二：睡眠後注射毒素 $1/20$ M.L.D.

對照組二：只注射毒素 $1/20$ M.L.D.，不睡眠。

實驗組三：睡眠後注射毒素 $1/40$ M.L.D.

對照組三：僅注射毒素 $1/40$ M.L.D.，不睡眠。

結果見表 2。

本試驗各組所用的毒素量僅足以引起局部症狀之發生。動物在睡眠狀態下仍不能阻止 $1/5$ — $1/40$ M.L.D. 毒素的作用。注射 $1/5$ M.L.D. 的動物局部症狀出現較對照組遲，此與實驗“一”的結果相同，如實驗組一在 23 小時未出現局部症狀，而對照組已有 $2/4$ 出現輕微局部症狀，但注射毒素再少的動物如 $1/20$ ， $1/40$ M.L.D. 則結果相反，如實驗組二在 45 小時有 $4/4$ 出現局部症狀，而對照組（未睡眠）只有 $2/4$ 出現輕微症狀，實驗組三與對照組三亦類似上述情況。從 75 小時到 92 小時，局部症狀基本穩定，不再進行惡化。在 106 小時，實驗組一與其對照組的嚴重程度大致相似，而實驗組二、三的局部症狀仍然是比較更嚴重。

在中毒不深情況下，睡眠動物比不睡眠動物局部症狀嚴重，是否由於藥物睡眠影響、中樞神經系統積極活動之功能的結果。因此我們選在機體恢復時期進行睡眠，如實驗三。

實驗三 觀察睡眠因素對機體恢復機制的影響。

豚鼠 8 隻，均於後腿後上部肌肉注射 $1/10$ M.L.D. 待局部出現顯明症狀（腿向後拖），而其局部症狀不再發生變化後的第 3 天（也就是恢復的階段）將 8 隻豚鼠分為兩組，每組 4 隻。

實驗組：4 隻，用藥物睡眠，1 天 2 次，兩天後 1 天睡眠 1 次，每次睡眠約 6 小時，共一週。

實驗結果：實驗組經一週睡眠後，症狀毫無好轉，腿僵直向後拖，而對照組中 1 隻已完全痊癒，1 隻稍跛，另外於行走時注射毒素的腿能縮起幫助行動，從本實驗中看出藥物睡眠對於破傷風的恢復機制是有不好的影響。

實驗四 抗毒素與藥物睡眠聯合應用的結果。

實驗組：豚鼠 6 隻，注射毒素（1 M.L.D.）後 10 小時注射抗毒素 800 單位，同時使動物進行睡眠。

對照組：只注射毒素和抗毒素，不睡眠。

藥物睡眠與破傷風抗血清聯合使用，在效果上並沒有差別，僅在睡眠期間阻止了症

表2 注射不同量毒素($1/5-1/40$)的各組在不同時間(小時)所表現的症狀

時 間 組 別	23	31	37	39	45	47	51	55	63	67	71	75	81	87	92	102
實驗組一 ($1/5$ M.L.D.)		4/4有 輕微局 部症狀 行動不 自如	4/4有 輕微局 部症狀 行動不 自如	局部症狀 顯著加重, 右腿癱瘓	聲音嘶啞, 症狀稍重, 不食	聲音嘶啞, 症狀稍重, 不食	局部症狀 加重, 狀 更重	局部症狀 加重, 狀 更重	局部症狀 加重, 狀 更重	局部症狀 加重, 狀 更重	右腿向後 拖, 行動 不自如, 左腿亦行 動不自如	右腿向後 拖, 行動 不自如, 左腿亦行 動不自如	右腿向後 拖, 行動 不自如, 左腿亦行 動不自如	右腿向後 拖, 行動 不自如, 左腿亦行 動不自如	右腿向後 拖, 行動 不自如, 左腿亦行 動不自如	全部動物右腿 癱瘓, 3隻左 腿亦有明顯症 狀, 擊之有聲 聲, 聲音嘶啞
對照組一 ($1/5$ M.L.D.)	2/4動 物有輕 微症狀 狀	4/4有 輕微局 部症狀 行動不 自如	4/4有 輕微局 部症狀 行動不 自如	局部症狀 顯著加重, 右 腿癱瘓	聲音嘶啞, 症狀稍重, 不食	聲音嘶啞, 症狀稍重, 不食	局部症狀 加重, 狀 更重	局部症狀 加重, 狀 更重	局部症狀 加重, 狀 更重	局部症狀 加重, 狀 更重	右腿向後 拖, 行動 不自如, 左腿亦行 動不自如	右腿向後 拖, 行動 不自如, 左腿亦行 動不自如	右腿向後 拖, 行動 不自如, 左腿亦行 動不自如	右腿向後 拖, 行動 不自如, 左腿亦行 動不自如	右腿向後 拖, 行動 不自如, 左腿亦行 動不自如	與實驗組之症 狀大致相同
實驗組二 ($1/20$ M.L.D.)				4/4有輕微 局部症狀, 行動不自如, 右腿稍向 後拖	4/4有輕微 局部症狀, 行動不自如, 右腿稍向 後拖	4/4有輕微 局部症狀, 行動不自如, 右腿稍向 後拖	4/4有輕微 局部症狀, 行動不自如, 右腿稍向 後拖	4/4有輕微 局部症狀, 行動不自如, 右腿稍向 後拖	4/4有輕微 局部症狀, 行動不自如, 右腿稍向 後拖	4/4有輕微 局部症狀, 行動不自如, 右腿稍向 後拖	右腿向後 拖, 行動 不自如, 左腿亦行 動不自如	右腿向後 拖, 行動 不自如, 左腿亦行 動不自如	右腿向後 拖, 行動 不自如, 左腿亦行 動不自如	右腿向後 拖, 行動 不自如, 左腿亦行 動不自如	右腿向後 拖, 行動 不自如, 左腿亦行 動不自如	右腿癱瘓, 左 腿亦不給幫助 行動
對照組二 ($1/20$ M.L.D.)				1/4出現輕 微症狀	2/4有輕微 局部症狀	2/4有輕微 局部症狀	4/4動物 出現局部 症狀(輕 度)	4/4動物 出現局部 症狀(輕 度)	4/4動物 出現局部 症狀(輕 度)	4/4動物 出現局部 症狀(輕 度)	4/4動物 出現局部 症狀(輕 度)	右腿向後 拖, 行動 不自如, 左腿亦行 動不自如	右腿向後 拖, 行動 不自如, 左腿亦行 動不自如	右腿向後 拖, 行動 不自如, 左腿亦行 動不自如	右腿向後 拖, 行動 不自如, 左腿亦行 動不自如	右腿向後 拖, 行動 不自如, 左腿亦行 動不自如
實驗組三 ($1/40$ M.L.D.)											3/4動物 有局部症 狀	症狀加重 腿向後拖	症狀加重 腿向後拖	症狀加重 腿向後拖	症狀加重 腿向後拖	3隻均有局部 症狀, 較顯明
對照組三 ($1/40$ M.L.D.)										1隻有局 部症狀	1隻有局 部症狀	1隻之症 狀較前 重, 但比 實驗組輕	1隻之症 狀較前 重, 但比 實驗組輕	1隻之症 狀較前 重, 但比 實驗組輕	1隻之症 狀較前 重, 但比 實驗組輕	僅1隻有局部 症狀, 且沒有 實驗組嚴重

狀的表現,結果動物均發生嚴重的局部症狀,均沒有死亡,在豚鼠症狀嚴重程度上看不出抗毒素與藥物睡眠聯合使用的優點。

討 論

根據我們實驗的結果,不論在注射一個最小致死量毒素的任何階段進行睡眠,均不能阻止破傷風症狀的發生與發展,動物在藥物睡眠狀態下僅是減少痙攣,而動物的死亡時間並沒有較大的差異。當毒素注射量減少時($1/5-1/40$ M.L.D.),睡眠組反較未睡眠嚴重($1/20-1/40$ M.L.D. 者),在恢復期進行睡眠,睡眠組較對照組恢復遲,這些資料說明藥物睡眠不能阻止破傷風的發生與發展,相反地,它對機體恢復機制是有不好的影響,這與實驗室某些資料是吻合的。Учитель 氏^[6]將破傷風毒素注射於豚鼠腿部皮下,第3天引起破傷風局部症狀的發生,實驗組(進行睡眠組)反較對照組(未進行睡眠)嚴重,又將破傷風芽孢注射於14隻家兔,對照組(未睡眠)7隻於第5天死亡,實驗組(睡眠)7隻中有兩隻死亡較早,另1隻在第3天死亡,4隻在第5天死亡,又一實驗是注射1個最小致死量毒素於動物,睡眠動物的病理過程有一半較嚴重而且死亡較快。Плечитын 氏^[7]用水化氯醛使動物睡眠,睡眠深度僅維持大腦皮層處於抑制狀態,兔子注射一個最小致死量毒素,實驗組(睡眠)的死亡時間反較對照組快。根據 Плечитын 氏的意見,他認為高級神經中樞處於抑制狀態,不但不能消除破傷風而且降低機體保護,代償的能力。茲德羅夫斯基^[8]總結一些實驗結果,他認為藥物睡眠不能防止家兔破傷風中毒及局部破傷風的發生,可能由於破傷風毒素是較強大的神經刺激因子,受藥物作用的神經細胞反應機能降低程度不夠。至於在睡眠狀態下使用破傷風抗血清的效果究竟如何,因實驗資料有限,未能作深入的討論,僅結合臨床資料進行一些分析,我們的一點資料是看不出兩者聯合使用的差異,在傳染過程中藥物睡眠與抗毒素聯合使用是否能收到更好的效果,能減少抗毒素的用量,是值得研究的。李、許二氏^[9]分析13個破傷風病例,藥物睡眠與抗毒素聯合使用,抗毒素最多是10萬單位,最少是2萬單位,13例無一死亡,認為抗毒素的多寡並不能影響病程。陳仁庭等^[10]分析15例破傷風病案,使用睡眠療法,靜脈滴入奴佛卡因配合抗毒素治療,15例僅一例死亡,潛伏期10天以內者有8例皆癒,未進行睡眠療法者有16例,其中有9例死亡。在綜合療法中睡眠療法是可減少機體痙攣,也是治療中一重要因素,但單使用睡眠療法的效果如何,是值得考慮。臨床雖然有不少的資料報導關於睡眠療法對破傷風的療效,但均使用了破傷風抗毒素,而且用量不少^[11]。一般病例認為注射5—15萬國際單位抗毒素已够,而臨床報導睡眠療法療效的抗毒素用量一般在此範圍內,雖然倪氏^[12]曾用睡眠療法治癒破傷風病例兩例,1例用了抗毒素10萬國際單位,另一例未用抗血清,後者是否斷定即為睡眠療法的功效是值得考慮,因為自然界破傷風菌株的毒力是有很大差異,個體的抵抗力也有

不同。總結這些資料，我們認為：(1) 睡眠療法是有一定的保護意義，另一方面也應該考慮到大腦皮層處於抑制狀態下對有機體的防護、代償、恢復機制是有不好影響，因此不能濫用睡眠療法；(2) 破傷風毒素是一個強烈的外毒素，據實驗室資料使用藥物睡眠是會使病程更加惡化；(3) 據臨床資料，睡眠療法與抗毒素聯合使用效果較好^[13]，而實驗室也有類似資料。

結 論

(一) 注射一個最小致死量毒素的豚鼠，在其病理過程任何階段使用藥物睡眠都沒有能阻止疾病的發生與發展。

(二) 注射 $1/5-1/40$ M.L.D. 毒素的豚鼠進行睡眠不但不能阻止局部症狀的發展，睡眠者 ($1/20-1/40$ M.L.D.) 反較嚴重。

(三) 注射 $1/10$ M.L.D. 毒素的豚鼠，在局部症狀出現不再有進展後的第 3 天進行睡眠，動物的恢復速度較對照組慢。

(四) 注射毒素 (1 M.L.D.) 後 10 小時注射抗毒素 800 單位，再分成兩組，一組進行睡眠，一組不睡眠，結果均發生較為嚴重的全身症狀，均沒有死亡。

註：最小致死量的測定因無多量 350 克體重的豚鼠，故採用與實驗動物相同的體重動物，可能一個最小致死量所需的毒素量較大。

參 考 文 獻

- [1] 見可夫：高等學院生理學，576—580，1955。
- [2] 微生物學譯報，2: (2)，129—130，1955。
- [3] Ж. М. Э. И., 2: 38—39，1955。
- [4] 微生物學譯報，1: (4)，313，1954。
- [5] 微生物學譯報，1: (3)，244，1954。
- [6] Вопросы инфекц. патологии и иммун, 82—83，1954。
- [7] Проблема реактивности в патологии, 74—82，1954。
- [8] 蘇聯醫學，第 2 號，22—24，1954。
- [9] 中華內科雜誌，3: (12)，914，1955。
- [10] 七醫大教學簡報，1 (4)。
- [11] 中華內科雜誌，3: (12)，907—913，1955。
- [12] 中華外科雜誌，6: 378—380，1953。
- [13] Ж. М. Э. И., 8: 53，1954。

THE INFLUENCE OF DRUG-INDUCED SLEEP ON THE COURSE OF EXPERIMENTAL TETANUS

LI WEN-CHIEN, PAN SHAO-WU and CHEN SHIH-CHI

Department of Microbiology, Army Medical School, Chungking

The purpose of this study is to observe the influence of drug-induced sleep on the course of experimental tetanus in guinea-pigs. The amount of tetanus toxin employed varied from 1 M. L. D.—1/40 M. L. D. and the drug used to induce sleep was a mixture containing the following narcotics in the following proportions:

Sod. amytal (4%)	1 ml.
Urethan. (10%)	5 ml.
Veronal (0.75%)	5 ml.

When the guinea-pig was injected with the above mixture at 1 ml. per 100 gm. body weight, it would fall into deep sleep in a few minutes, and would remain in such condition for 6 to 10 hours.

Results of our study indicate that the drug-induced sleep could neither prevent the development of localised or generalized symptoms nor reduce the mortality rate of the intoxication. Furthermore, when the narcotic mixture was given together with 800 U. of anti-tetanus toxin, no beneficial results could be observed.