

羊角拗强心甙与 β -毒毛旋花子甙的效价比较

景厚德 郭綱婉*

(中国医学科学院药物研究所药理学系, 北京)

提要 在同样条件下比较了羊角拗强心甙和 β -毒毛旋花子甙的毒性、治疗指数、安全界、破坏速度, 发现羊角拗强心甙的毒性比 β -毒毛旋花子甙约小 $1/2$ 左右。在治疗指数及安全界上, 羊角拗强心甙虽然比 β -毒毛旋花子甙略窄些; 但从临床角度上看, 其治疗剂量的宽度(有效剂量和中毒剂量的间距)在羊角拗强心甙却比 β -毒毛旋花子甙为宽。这也正是羊角拗强心甙比 β -毒毛旋花子甙优越之处。在用相应的剂量下 ($1/3, 1/2, 2/3 LD_{50}$), 二药在减慢心率的作用上, 虽然略有参差不齐, 但总的趋势是一致的。在引起心脏的传导阻滞、室性心动过速上, 二药之间看不出明显差别。在体内破坏速度上, 羊角拗强心甙略慢些。

羊角拗 *Strophanthus divaricatus* (Lour.) Hook. et Arn. 的强心作用已经由吕富华、江明性^[7-9]等肯定, 并经李彦三、樊万福等^[11-13]分别在临床上也证明了它对心力衰竭的治疗效果。但还缺少在同样实验条件下和 β -毒毛旋花子甙的效价比较的材料。为了合理地提出临床上使用羊角拗的剂量, 作者在同样条件下测定了羊角拗和 β -毒毛旋花子甙的半数致死量, 半数有效量, 治疗指数, 以及在相当剂量下对心率的影响和破坏速度, 以便临床使用时参考。

实验材料和方法

实验动物 小白鼠 215 只, 体重 17—20 克; 鸽子 305 只, 体重 260—350 克; 猫 16 只, 体重 1450—2500 克; 实验动物雌雄混用。

药物 羊角拗强心甙(主要为含 divaricoside 的强心甙)为白色无定型粉末, 购自上海中国药物化学制药厂。用生理盐水配成 0.2% 的浓度, 作为原液封在安瓿中, 临用时稀释成 2.0—2.5:10000—100000 的浓度溶液。 β -毒毛旋花子甙, 系 Merck Darmstadt 药厂出品, 按同样条件用生理盐水配成 0.1% 浓度的溶液封在安瓿中, 临用时稀释成 1:10000—1:100000 的浓度溶液。

给药法 小白鼠自尾静脉注射, 鸽子自翼静脉注射, 猫自股静脉注射。给药次数及速度在实验结果处记述。

猫的毒性测定 用乙醚麻醉, 在第 6—7 颈椎间切断颈髓, 1 小时以后, 除个别动物呼吸情况不够满意者外, 一般不给人工呼吸。给药剂量: 二药各按鸽子的 LD_{50} 的 $1/6$ 左右

本文于 1964 年 4 月 13 日收到。

* 张俊云同志参加技术工作。景厚德, 现在中医研究院中药研究所。郭纲婉, 现在北京市药品检验所。

作为第一次剂量，間隔 5 分鐘給第二次，第二次以后的剂量各为 $1/9 LD_{50}$ ，其后每隔 5 分鐘給一次，直到动物心停为止。羊角拗強心甙的給药浓度为 2.5:100000，*g*-毒毛旋花子甙的浓度为 1:100000，容积为 3—5 毫升。給药速度均在 30 秒以內。

指标 在測定半数致死量时，以死亡率作指标；在測定半数有效量时，在小鼠按 Koch-Kneip 的方法，以墜落率作为指标；在比較破坏速度时以呕吐发生率作指标，在決定治疗指数时，按下記公式計数。

$$\text{治疗指数} = \frac{LD_{50}}{ED_{50}} \quad (LD_{50} = \text{半数致死量}, ED_{50} = \text{半数有效量})$$

小白鼠的 ED_{50} : 半数墜落的剂量。

鴿子的 ED_{50} : 半数催吐剂量。

結果处理 治疗指数按 Litchfield-Wilcoxon 法測其可靠限及差別显著性。其余各項用 *t* 值測驗其差別显著性。

实 驗 結 果

(一) 毒性

小白鼠毒性：羊角拗強心甙的 LD_{50} 为 6.93 毫克/公斤 (5.45—7.68)；*g*-毒毛旋花子甙为 3.68 毫克/公斤 (3.09—4.09)；二药的毒性比值为 1.88。鴿子的 LD_{50} : 羊角拗強心甙为 0.430 毫克/公斤 (0.412—0.442)，*g*-毒毛旋花子甙为 0.172 毫克/公斤 (0.163—0.180)。二药的毒性比值为 2.50。猫的平均致死量：羊角拗強心甙为 0.3375 ± 0.0125 毫克/公斤；*g*-毒毛旋花子甙为 0.1575 ± 0.005 毫克/公斤；毒性比值为 2.14。总的說来在上記三种动物中，羊角拗強心甙的毒性約为 *g*-毒毛旋花子甙的 1/2 左右。

(二) 半数有效量的測定 (ED_{50})

小白鼠墜落剂量 ED_{50} : 用小白鼠 100 只，分二組，每組 50 只，按 Koch-Kneip 方法測定二药的 ED_{50} 。从尾靜脉給药，給药后立即将小白鼠放在一个架起来的直径为 1.5 厘米的鉄棍上，測其由棍上落下的数目及落下开始的时间。一次落下后，再放棍上，仍不能攀住而落下者做为阳性。羊角拗強心甙的半数墜落剂量 $ED_{50} = 1.06$ 毫克/公斤 (0.92—1.23)；*g*-毒毛旋花子甙的半数墜落剂量为 $ED_{50} = 0.72$ 毫克/公斤 (0.62—0.80)。

鴿子半数有效量以呕吐发生率作指标：羊角拗強心甙的 ED_{50} 为 0.164 毫克/公斤 (0.147—0.183)；*g*-毒毛旋花子甙的 ED_{50} 为 0.050 毫克/公斤 (0.0443—0.0559)。

(三) 治疗指数的比較

用半数致死量和半数墜落量的比值作为小白鼠的治疗指数；用半数致死量和半数催吐量的比值作为鴿子的治疗指数。

$$\text{治疗指数} = \frac{LD_{50}}{ED_{50}}$$

按 Litchfield-Wilcoxon 的方法計算其可靠限，并按此方法比較二药治疗指数的比值的可靠限，来比較二药。結果如下：

羊角拗的治疗指数：

$$\text{小白鼠: } \frac{6.93}{1.06} = 6.54 (5.15—8.31)$$

$$\text{鴿 子: } \frac{0.430}{0.164} = 2.62 (2.34-2.94)$$

g-毒毛旋花子甙的治疗指数:

$$\text{小白鼠: } \frac{3.68}{0.72} = 5.11 (4.12-6.34)$$

$$\text{鴿 子: } \frac{0.172}{0.050} = 3.44 (3.19-3.93)$$

在小白鼠的治疗指数上, 經統計处理差別不显著; 但在鴿子的治疗指数上, 經統計处理后 $P < 0.05$, g-毒毛旋花子甙比羊角拗略寬些。

(四) 在相当剂量下观察二药对心率的影响

共用鴿子 70 只不麻醉, 不捆綁, 放在一个沒有轉动余地的小木箱中, 加盖, 接上电极, 用第二导程, 记录心电图。二药各用其 LD_{50} 的 $1/3$, $1/2$, $2/3$ 的剂量, 翼靜脉注射, 观察并记录給药前及給药后 1, 3, 5, 10 及 15 分钟的心率的改变。以給药前的心率为 100%, 以心率減慢的百分数作为比較指标。結果參看表 1。在 $1/3$ 和 $1/2 LD_{50}$ 的剂量时, 二药都有減慢心率的作用; 在 $2/3 LD_{50}$ 的剂量时, 都有增加心率的作用, 在同样 $1/3 LD_{50}$ 剂量时, 在 3—5 分钟时二药都能明显地減慢心率, 而在 10 分钟以后, 羊角拗强心甙已經恢复到和盐水組相接近的水平, 但 g-毒毛旋花子甙組仍繼續保持心率減慢的作用。說明在同样 $1/3 LD_{50}$ 剂量下, g-毒毛旋花子甙減慢心率作用的持續時間比羊角拗强心甙为长。

在 $1/2 LD_{50}$ 剂量下, 羊角拗强心甙从給药后第一分钟起, 就表現有明显的減慢心率的作用, 直到 15 分钟为止, 比 g-毒毛旋花子甙的減慢心率的作用略強, 持續時間略长些。

在 $2/3 LD_{50}$ 剂量下, 在給药 3 分钟后二药都出現心率加快, 虽然在 10 分钟后 g-毒毛旋花子甙比羊角拗强心甙的增加心率作用強些, 但經統計处理, 二药中間无显著差异 ($t = 0.957$, $P > 0.05$)。

表 1 二药在相当剂量下各組心率比給药前增減百分数 (%)

剂 量	组 别	例数	时 间									
			1 分	P 值	3 分	P 值	5 分	P 值	10 分	P 值	15 分	P 值
$1/3 LD_{50}$	生理盐水	9	-2.2		-4.3		-5.5		-11.0		-11.4	
	羊角拗	9	-1.7		-21.65		-22.09		-13.5		-11.26	
	g-毒毛旋花	10	-5.02	>0.05	-24.3	>0.05	-26.25	>0.05	-32.64	<0.02	-32.54	<0.02
$1/2 LD_{50}$	羊角拗	8	-35.47		-49.26		-45.68		—		-43.11	
	g-毒毛旋花	7	-11.60		-37.40		-26.22		—		-15.69	<0.01
$2/3 LD_{50}$	羊角拗	8	-6.6		+11.04		+61.10		+64.44		+39.25	
	g-毒毛旋花	6	-3.52	>0.05	+35.17		+64.45	>0.05	+94.32		+55.62	>0.05

从上面結果看出, 二药在相当剂量下的作用趋势, 作用强度, 以及持久性上大体上是近似的。

(五) 在相当剂量下二药破坏速度的比較

共用鴿子 30 只, 羊角拗强心甙組 20 只, g-毒毛旋花組 10 只。第一次給药剂量, 各用

其 ED_{50} 的 $2/3$ 經 60—120 分鐘后, 再补充以 $1/2 ED_{50}$ 。第三次剂量为再經過 60 分鐘后, 給以 $1/3 ED_{50}$ 剂量, 全从翼静脉注射。以呕吐的发生率作为检查各药在体内破坏的指标, 比較二药破坏的速度(見表 2)。二药在給第一次 $2/3 ED_{50}$ 剂量时都沒有发生呕吐。羊角拗組在 60 分鐘后补充第二次剂量时, 有 90% 鸽子发生呕吐, 总剂量为 192 微克/公斤, 因此可以推想羊角拗在 1 小时の間隔中并没有破坏。而在同样条件下, 間隔 120 分鐘后再补充一次剂量时, 呕吐发生率为 70%, 折合剂量为 185 微克/公斤, 計算其破坏率为 6.30%。而 g -毒毛旋花組在同样条件下, 60 分鐘的破坏率为 34.1%。

表 2 羊角拗強心甙和 g -毒毛旋花子甙体内破坏速度比較

組 別	动物数	第一次 给药量 微克/公斤	呕吐数 %	60分鐘后 给药量 微克/公斤	120分鐘 给药量 微克/公斤	呕吐数 %	合計剂量 微克/公斤	折計剂量 (按呕吐%) 微克/公斤	破 坏, %
羊角拗	10	$2/3 E_{mD_{50}}$ = 110	0	$1/2 E_{mD_{50}}$ = 82		90	192	200	未破坏
	10	$2/3 E_{mD_{50}}$ = 110	0		$1/2 E_{mD_{50}}$ = 82	70	192	185	$\frac{192-185}{110}=6.3\%$
g -毒毛 旋花	10	$2/3 E_{mD_{50}}$ = 33.4	0	$1/2 E_{mD_{50}}$ = 25		40	58.4	47	$\frac{58.4-47}{33.4}=34.1\%$

[注] $E_{mD_{50}}$ = 半数催吐量。

从以上結果看来, 羊角拗強心甙在鸽子体内的破坏速度比 g -毒毛旋花子甙为慢。

討 論

从以上結果看来, 羊角拗強心甙的毒性無論在小白鼠、鸽子、猫均比 g -毒毛旋花子甙为小, 平均大約小 $1/2$ 左右。根据陈克恢的意見认为強心甙在猫的致死量和強心效果有平行关系, 因此在比較二药对心脏的效果时, 应更多地考虑在猫的毒性上。从猫的毒性上, 可以看出羊角拗的毒性比 g -毒毛旋花子甙小 $1/2$ 左右。

二药在 $1/3 LD_{50}$ 剂量下, 都有減慢心率的作用。在 $1/2 LD_{50}$ 剂量下, 其減慢心率的作用更为明显, 到了 $2/3 LD_{50}$ 剂量时有明显的增加心率的作用, 說明二药在总的趋势上是一致的。在 $1/3 LD_{50}$ 剂量下, g -毒毛旋花子甙的減慢心率作用的持續時間比羊角拗強心甙略长些。当增到 $1/2 LD_{50}$ 剂量时, g -毒毛旋花子甙比羊角拗強心甙的作用持續時間为短(見表 1), 其原因是由于 g -毒毛旋花子甙在 $1/2 LD_{50}$ 剂量下, 10 例中有 4 例在作用发展过程中由慢轉快, 而羊角拗強心甙的 10 例均无此現象(見表 3)。根据心电图上的改变看来, 在由慢轉快的过程中, 出現 Q 波显著下降, R 电压显著升高, 无 P 波的 QRS 連續出現, 因此說明它不是由于外界环境的不安靜出現的波型。另外在 $2/3 LD_{50}$ 剂量下也出現, 在 12 例中占 5 例, 同样在羊角拗強心甙的 $2/3 LD_{50}$ 剂量时, 11 例中也有 6 例由慢轉快的現象也都出現相似的波型。看来这不是 g -毒毛旋花子甙的偶然的特有現象, 而是二药对心脏作用的由量变到质变的发展过程, 随着剂量的增多, 由慢轉快的現象出現的也逐漸增多, 而 g -毒毛旋花子甙的作用发展过程似乎更快些, 由此推想在剂量控制上 g -毒毛旋花子甙可能也不及羊角拗強心甙容易掌握。

从对心脏的毒性上看二药的一致性: 在 $1/3 LD_{50}$ 时二药除有減慢心率的作用外, 无

表 3 g-毒毛旋花子甙及羊角拗强心甙对鸽子心脏效应改变的比较

剂 量	例 数	频率的改变(例数)			二度传导阻滞 发生例数	室性心动过速 发生例数
		慢	慢 → 快	快		
1/3 LD ₅₀ g-毒毛旋花 羊角拗	10	10	0	0	0	0
	10	10	0	0	0	0
1/2 LD ₅₀ g-毒毛旋花 羊角拗	10	5	4	1	1	3
	10	8	0	2	1	0
2/3 LD ₅₀ g-毒毛旋花 羊角拗	12	5	5	2	2	2
	11	3	6	2	1	1

特殊的心脏毒性。在剂量增大时,二药都有部分动物发生二度传导阻滞及室性心动过速,在 1/2 LD₅₀ 时, g-毒毛旋花子甙 10 例中有 3 例发生心动过速,而羊角拗强心甙在 10 例中没有一例发生室性心动过速,但经统计处理二者并无显著差别 ($P > 0.05$)。在 2/3 LD₅₀ 剂量下, g-毒毛旋花子甙 12 例中有 2 例发生传导阻滞,有 2 例发生室性心动过速,而羊角拗强心甙在 11 例中有 1 例发生传导阻滞,1 例发生室性心动过速,但经统计处理二药在引起心脏的毒性方面的作用,并无显著差异 ($P > 0.05$)。

从治疗指数看二药的优劣,小白鼠的治疗指数在统计处理上二药看不出差异,在鸽子上 g-毒毛旋花子甙大于羊角拗强心甙,但这是以 LD₅₀/ED₅₀ 的比值,此比值和真正的安全界还是不完全一样的,这和二药的 LD₅₀ 及 ED₅₀ 的反应曲线的坡度有关系,真正的安全界应当以 LD₅/ED₉₅ 的比值来作判断。今从二药的 LD₅/ED₉₅ 进行比较时(见表 4), g-毒毛旋花子甙为 2.01,羊角拗强心甙为 1.50,根据以上的比较数字看来,羊角拗强心甙的安全界还是不及 g-毒毛旋花子甙的。这说明羊角拗强心甙用到 95% 产生呕吐的剂量时,距 5% 致死剂量时只有 1.5 倍,而 g-毒毛旋花子甙有 2.01 倍,因此看来 g-毒毛旋花子甙比羊

表 4 g-毒毛旋花子甙及羊角拗强心甙治疗指数安全界、治疗宽度的比较

组 别	治疗指数 $\frac{LD_{50}}{ED_{50}}$	安全界 $\frac{LD_5}{ED_{95}}$	1/3 LD ₅₀ 微 克	ED ₅₀ - 1/3 LD ₅₀ 微 克	ED ₉₅ - 1/3 LD ₅₀ 微 克	LD ₅ - 1/3 LD ₅₀ 微 克	LD ₅ - ED ₉₅ 微 克
g-毒毛旋花	3.44	2.01	57	50 - 57 = -7	72 - 57 = 15	150 - 57 = 93	150 - 72 = 78
羊 角 拗	2.62	1.50	143	164 - 143 = 21	240 - 143 = 97	360 - 143 = 217	360 - 240 = 120

角拗强心甙安全些。但从临床角度来看,更要紧的乃是从治疗剂量到中毒剂量的范围,也就是说可以控制和调节剂量的宽度,今试从半数呕吐量和治疗剂量的间距看来, g-毒毛旋花子甙为 ED₅₀ - 1/3 LD₅₀ = -7,而羊角拗强心甙为 164 - 143 = 21,即 g-毒毛旋花子甙用到有治疗作用的剂量时,就已经是负值了,说明 g-毒毛旋花子甙用到 1/3 LD₅₀ 时就有约半数的动物有发生呕吐的可能性,而在羊角拗强心甙还多少有些间距,再看 1/3 LD₅₀ 距离 ED₉₅ 剂量时在 g-毒毛旋花子甙只有 15 微克的距离,而羊角拗强心甙却有 97 微克的距离,这说明从有效剂量到达 ED₉₅ 的剂量,羊角拗强心甙要比 g-毒毛旋花子甙在剂量控制上有较大的范围可以调节。因此可以看出,虽然在治疗指数上及安全界上,羊角拗强心甙不及 g-毒毛旋花子甙,但是由于羊角拗的毒性小,可以控制和调节治疗剂量和中毒

剂量間的剂量范围較寬,也正是羊角拗強心甙优于 *g*-毒毛旋花子甙的地方。

根据以上看来,二药在相应剂量下都有減慢心率的作用,在增大剂量时,少数动物在心脏上表现出毒性,其发生机会大体相同。因此可以说二药在相应剂量下,对心脏的频率的改变以及对心脏的毒性上都是相近的。因此为了获得相近似的心脏效应,就应当用相应的剂量,而这剂量又都是以半数致死量为标准换算的,那么也就应当以半数致死量为标准换算剂量。如按半数致死量为标准进行换算时,羊角拗強心甙和 *g*-毒毛旋花子甙的毒性比值既然为 1:2。那么为了获得相近似的心脏效应,在应用羊角拗強心甙时就应当采用 *g*-毒毛旋花子甙二倍左右的剂量。

此外,在重复給药时,在 60 分钟內羊角拗強心甙几乎没有破坏,而在同样条件下, *g*-毒毛旋花子甙已經破坏了 1/3 以上,可以看出羊角拗在体内破坏的較慢,这点是今后临床使用时应繼續注意观察的問題。

致謝 本文统计由中国医学科学院统计室高润泉医师协助处理;全文由金荫昌、宋振玉教授审阅,并此致謝。

参 考 文 献

- [1] Zu, In Hueng: Sapogenins of Chinese Drug Yang-Chiau-Ou, *Chinese J. Physiology*, 1940, **15**, 309.
- [2] Wu Jone: A Pharmacological Study of the Saponin of Yang-Chiau-Ou, *Chinese Medical J.*, 1944, **63**, 91—95.
- [3] Schindler, O., et al.: The Glycoside of the Seed of *Strophanthus divercatus* (Lour.), *Helv. Chim. Acta*, 1953, **36**, 1007—1024.
- [4] Chen, K. K., et al.: Pharmacology of Sixty-four Cardiac Glycosides and Aglycones, *J. Pharmacol.*, 1954, **111**, 365.
- [5] 朱任宏、赵善欢: 数种中药(羊角藕、鸦胆子及闹羊花)化学成分の害虫毒力試驗簡报, *药學学报*, 1954, **2**, 35—37.
- [6] 吳熙瑞、李章文、呂富华: 国产毒毛旋花-羊角拗的药理作用, *中华医学杂志*, 1956, **42**, 643.
- [7] 江明性、李章文、張覃沐、呂富华: 毒毛旋花-羊角拗的生物效价、吸收、蓄积、消除与毒性, *中华医学杂志*, 1957, **43**, 25.
- [8] 江明性、李章文: 測定強心甙和 *k*-毒毛旋花子甙对代謝抑制衰竭心脏的作用比較, *生理学报*, 1958, **22**, 294.
- [9] 馮适之、任熙云: 羊角拗甙的強心作用, *浙江医学院学报*, 1959, **2**, 29.
- [10] 鄧士賢: 羊角拗在体内破坏与血清蛋白結合, *药學学报*, 1959, **7**, 195—201.
- [11] 武汉医学院內科基础教研組: 羊角拗甙剂治疗 55 例心力衰竭之临床疗效初步观察报告, *武汉医学院学报*, 1958, **2**, 117.
- [12] 李彦三、李达通、黃滋庫: 羊角拗甙治疗心力衰竭之临床观察, *中华內科杂志*, 1959, **7**, 642.
- [13] 樊万福、徐钰鐸、林澤华: 国产羊角拗甙治疗充血性心力衰竭 58 例初步报告, *中华內科杂志*, 1959, **7**, 639.
- [14] Koch-Kneip: Experimentelle Untersuchungen über neurotoxische Nebenwirkungen von Herzglykoside, *Arzneimittelforschung*, 1954, **4**, 369.

COMPARATIVE STUDIES ON THE THERAPEUTIC INDEX OF *STROPHANTHUS DIVARICATUS* (LOUR.) HOOK. ET ARN. AND g-STROPHANTHIN

CHING HOU-TE AND GUE GANG-WAN

(Department of Pharmacology, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking)

ABSTRACT

The cardiogenic effects of *Strophanthus divaricatus* (Lour.) Hook et Arn. had been confirmed by Lue Fu Hua and Kiang Ming Sing and its therapeutic effects on the cardiac failure was also obtained clinically by other authors. But there are no comparative studies upon the therapeutic index and relative potency between *Strophanthus divaricatus* (Lour.) Hook et Arn. (I) and g-Strophanthin (II) on the same experimental bases.

Experimental results indicated that the LD₅₀ (i.v.) of I and II was 6.93 (5.45—7.68) mg/kg and 3.68 (3.09—4.09) mg/kg respectively in mice; 0.430 (0.412—0.442) mg/kg and 0.172 (0.163—0.180) mg/kg respectively in pigeons; and the minimal lethal dose of I and II was 0.3375 ± 0.0125 mg/kg and 0.1575 ± 0.0056 mg/kg respectively in cats.

The ED₅₀ (i.v.) of I and II was 1.06 (0.92—1.23) mg/kg and 0.72 (0.62—1.23) mg/kg respectively in mice (percentage of falling according to Koch-Kneip's Method) and it was 0.164 (0.147—0.183) mg/kg and 0.050 (0.0443—0.0559) mg/kg respectively in pigeons (vomiting).

The therapeutic index of I and II was 6.54 (5.15—8.31) and 5.11 (4.12—6.34) respectively in mice and it was 2.62 (2.34—2.93) and 3.44 (3.19—3.93) respectively in pigeons. The difference of therapeutic index between I and II was not significant in mice, but was significant in pigeons, where the therapeutic index of II was somewhat larger than that of I.

But from the clinical point of view although I has a smaller therapeutic index, its toxicity is also lower than that of II, and in the clinical use, it may have a greater therapeutic width than II. The doses may be controlled more easily than II. This illustrates an advantage of I over II.

The cardiac rates of pigeons was decreased significantly to about the same degree following a dose of $1/3$ LD₅₀ of either I or II, but the duration of the effects of I was somewhat shorter than that of II. Following a dose of $1/2$ LD₅₀ the decrease in the cardiac rates was to a greater extent, where the duration of I was somewhat longer than II. Following a dose of $2/3$ LD₅₀ the cardiac rates was however significantly accelerated by either I or II, without difference between them.

The detoxication rate of I was much slower than II in pigeons.

It may be concluded, that, if the same effects were desired, the dose of I should be increased as large as two times that of II.