

山莨菪碱对内毒素休克狗心血管活动的效应

上海医科大学 姚 泰* 肖永福* 孙祥莺* 童华华** 袁 曼** 徐肇明** 戴自英**

内容提要 给麻醉狗静脉注射大肠杆菌 $O_{111}B_4$ 内毒素 5mg/kg 引起休克, 60 分钟后经股静脉注入山莨菪碱 5mg/kg 后, 可使心率加快, 平均动脉压回升, 左心室心肌收缩能力改善, 肾血流阻力降低, 肾血流量和尿量都增加。在对照组动物中仅给等容积的生理盐水, 未出现上述变化。

感染性休克的处理是临床上一个重要的问题, 除应用抗生素外, 其他治疗措施, 如对心血管功能的维护, 也至关重要。近年来有报道指出山莨菪碱对感染性休克有一定疗效^(1,2)。实验研究也证明, 山莨菪碱能改善内毒素休克狗的肺泡通气并延长其存活时间⁽³⁾。山莨菪碱还能抑制血栓素 A_2 的合成⁽⁴⁾, 故对休克时的微循环障碍可起纠正作用。然而, 山莨菪碱对感染性休克时心血管功能的作用尚未受到重视, 本实验就山莨菪碱对内毒素休克狗心血管功能的影响作一研究。

材料和方法

实验用杂种狗进行, 雄雌兼有, 体重为 15.5 ± 1.0 kg。用戊巴比妥钠 (30mg/kg, 静脉注射) 将动物麻醉。作气管插管后, 经左颈总动脉将心导管插入左心室, 导管的另一端连接血压换能器, 记录左心室内压。作右股动脉插管并记录动脉血压。再于左侧肋缘后作脊柱旁切口, 分离左肾动脉及肠系膜动脉, 分别放置合适口径的电磁血流量探头, 记录血流量。经耻骨上切口分离双侧输尿管, 各插入一根导管收集尿液, 并记录尿量。用多导生理记录仪 (RM 6000 型) 记录动脉血压、平均动脉压 (MAP)、心率 (HR)、左心室内压 (LVP)、左心室内压的一阶导数 ($LV dp/dt$), 左肾动脉血流量 (RBF) 及肠系膜动脉血流量 (MBF), 并监视腹腔内温度。另外, 用微计算机 (CROMEMCO—CS3) 对左心室内压作处理, 计算出左心室心肌在零负荷时的最大缩短速度 (V_{max}) 和心力环 (CFL) 的面积。心力环的面积用心力单位 (CFU) 表示。一个心力单位等于心力环在 Y 轴上每 1000mmHg/s 和 X 轴上每 10mmHg 所包围的面积, 相当于 $1.333 \times 10^7 \text{ dyne}^2/\text{cm}^4/\text{S}^{(5)}$

心力环可被分为 4 个亚环, SL_1 至 SL_4 , 第一亚环 SL_1 在时间上相当于心动周期中的等容收缩期。

实验中将动物随机分为给药和对照两组, 每组 6 只狗。在两组动物中均用一次静脉注射大肠杆菌 $O_{111}B_4$ 内毒素 (上海生物制品研究所出品) 5 mg/kg 造成休克。在给药组动物中, 注射内毒素后 60 分钟, 经股静脉用恒速注射器注入山莨菪碱 (上海第一制药厂出品) 5 mg/kg, 1 小时注射完毕。在对照组动物中, 于相应期间注入等量生理盐水。注射完毕后继续观察 2 小时。给内毒素后 20 小时, 记录动物存活情况。

用 t 测验对两组动物的实验结果作统计学处理。

结 果

在麻醉狗中静脉注射大肠杆菌内毒素 (5 mg/kg) 后, 血压急剧降低, 一般在 4 分时降至最低点, 数分钟后回升, 30 分后再次下降。与血压的变化相平行, 左心室收缩压、左心室内压最大上升速率和最大下降速率都降低, 肾血流量和肠系膜血流量均减少, 心率减慢。注射内毒素后 60 分钟, 两组动物的平均动脉压分别降低至注射内毒素前的 48% (对照组) 和 50% (给药组), 表明动物已处于休克状态。两组动物的左心室收缩压和左心室内压最大下降速率均降低至注射内毒素前的 58%, 左心室内压最大上升速率降低至注射内毒素前的 26% (对照组) 和 30% (给药组)。两组动物的尿量也都明显减少。

给药组在静脉给予山莨菪碱期间, 心率显著增快, 平均动脉压、左心室收缩压、左心室内压最大上升速率和最大下降速率, 肾血流量均出现回升。但肠系膜血流量并无增加趋势。停药后, 除心率稍有下降外, 平均动脉压、左心室收缩压、左心室内压最大上升速率和最大下降速率均继续升高。停药后的第二小时末,

* 基础医学部生理学教研室

** 华山医院传染病学教研室

即注射内毒素后4小时,平均动脉压和左心室收缩压恢复至注射内毒素前的75%以上,左心室内压最大上升速率恢复至注射内毒素前的95%,和对照组动物在相应时间的数据相比,都显著增高($P<0.05$)。另外,心力环的面积也有明显恢复,尤其是第一亚环的面积恢复至注射内毒素前的64%,和对照组动物相比也有显著差别($P<0.05$),详见附表。左心室心肌的最大缩短速度和尿量都有恢复趋势,但和对照组动物相应时间的数据比较,尚无统计学显著意义。

附表 山莨菪碱对内毒素休克狗心血管活动的效应 ($M\pm SE$)

	动物组别	注射内毒素前	注射大肠杆菌内毒素后			
		0min	休克时 60min	给山莨菪碱或生理盐水后 120min	240min	
MAP (mmHg)	A	142±9	68±6	74±8	77±7	
	B	136±5	68±8	76±5	102±5*	
LSP (mmHg)	A	178±10	103±7	105±12	107±6	
	B	181±8	106±4	118±5	140±8**	
LV dp/dt _{max} (mmHg/s)	A	4250±352	2667±265	2600±351	2533±291	
	B	4283±138	2733±174	3317±343	4050±482	
CFL(SL ₁) (CFU)	A	22.0±2.5	6.0±1.7	3.9±0.9	4.8±1.4	
	B	18.7±2.4	4.9±1.2	8.4±1.0	12.0±2.5	
HR (b/min)	A	212±10	196±5	191±10	195±17	
	B	213±6	194±13	236±13*	233±14	

注: A=给药组, B=对照组; * $P<0.05$, ** $P<0.01$, 均为两组动物之间的比较。

对照组动物在给生理盐水期间和停止后的2小时内,平均动脉压、心率、左心室收缩压、左心室内压最大上升速率和最大下降速率以及心力环面积等项指标和给药前相比,均无明显变化;左心室心肌的最大缩短速度及尿量则进一步降低。这些结果表明动物的休克状态并无改善的趋势。

对照组和给药组动物在注射内毒素后20小时内全部死亡。说明在休克早期给予5 mg/kg山莨菪碱仅能暂时改善心肌功能,如不继续治疗,动物又将进入休克状态而导致死亡。

讨 论

文献报告感染性休克时心肌收缩力减弱,但对其发生机制仍有争论^(6,7)。本实验结果表明,内毒素休克的早期给予山莨菪碱可使左心室收缩压、左心室内压最大上升速率和最大下降速率,以及心力环面积(特别是第一亚环)都增大。这些指标的变化均提示心肌

收缩能力改善。这可能是由于山莨菪碱对外周循环的改善,或者是对心肌的直接作用。本实验中还看到,给山莨菪碱后肾血流量和尿量都趋向恢复,提示肾脏的灌注情况有改善。

休克时,由于冠脉血流量减少和内毒素对心肌的毒性作用,循环血液中毒性物质如心肌抑制因子等,都可使心肌的收缩功能受到损害^(6,7)。本实验的结果并不能说明山莨菪碱的作用究竟是增加冠脉血流量还是直接改善心肌收缩能力。Holaday等⁽⁸⁾和Koyama等⁽⁹⁾都报告大肠杆菌内毒素可通过中枢神经系统引起血压降低。Faden等提出,休克时释放的内啡肽可作用于中枢的神经元,通过迷走神经胆碱能传出纤维使心肌收缩受到压抑⁽¹⁰⁾。已知山莨菪碱是胆碱能受体拮抗剂,因此有可能通过阻断心脏的胆碱能受体而使心率增快并增强心肌收缩力。

本实验证明山莨菪碱对内毒素休克的效果至少部分是由于对心肌收缩力的改善。本实验所用的山莨菪碱剂量尚不能提高休克动物的存活率。因此有必要进一步观察山莨菪碱对休克动物的存活率的影响。关于山莨菪碱改善心肌收缩力的机制,也有待于进一步研究。

(本工作得到上海市卫生局资助;顾慧珍、曹银祥、陈品芳等同志给予技术帮助,谨以致谢)

参 考 文 献

1. 祝寿河,等. 山莨菪碱在暴发型流脑综合治疗中的作用及机理的探讨. 中华医学杂志1983; 63:257.
2. 王宝恩,等. 成人感染中毒性休克的治疗问题. 中华内科杂志 1983;22:783.
3. 孙仁宇,等. 山莨菪碱对休克狗肺循环和肺功能变化的影响. 中华医学杂志 1982; 62:458.
4. 修瑞娟,等. 山莨菪碱抑制血栓素合成,抑制粒细胞聚集,抑制血小板聚集(摘要). 中华医学杂志 1982;62:375.
5. 胡旭初,等. 心脏急性氧耐受性的研究. I 急性低氧时狗心舒张的力学分析. 生理学报 1978;30:29.
6. Lefer AM. Mechanisms of cardiodepression in endotoxin shock. Circ Shock 1979; 6 Suppl(1):1.
7. Hinshaw LB. Myocardial function in endotoxin shock. Circ Shock 1979;6Suppl(1):43.
8. Holaday LW, et al. Naloxone reverses the pathophysiology of shock through an antagonism of endorphin systems. In: Martin JB et al. eds. Neurosecretion and Brain Peptides. New York: Raven Press, 1981:421-434.
9. Koyama S, et al. Centrally mediated hypotensive effect of E coli endotoxin in the anesthetized cat. Circ Shock 1982; 9:557.
10. Faden AI, et al. Endorphin-parasympathetic intera-

280例肠梗阻的舌象分析(摘要)

信阳卫生学校附属医院 刘俊杞
河南省 鹿邑县人民医院 王 琪 谷庆太 张全民

我们对1977年1月~1979年12月收治的各类型肠梗阻中有舌象观察记录的280例患者,进行了舌象分析,结果报告如下。

临床资料 280例均经X线透视或临床手术证实而确诊。男197例,女83例。年龄最小2个月,最大81岁,平均24.92岁。按1975年天津会议后由天津急腹症研究所和遵义医学院联合修订的肠梗阻分类、分型标准,本组属单纯性肠梗阻205例,绞窄性肠梗阻75例;辨证属痞结型148例,瘀结型86例,疽结型46例。舌象均以入院时自然光线下肉眼观察结果为准。

分析结果 (1)舌苔与肠梗阻分类的关系:单纯性梗阻和绞窄性梗阻薄白苔(包括薄滑和薄干)分别占82.3%(93/113)和17.7%(20/113),白厚苔(包括厚腻和厚干)分别占71.96%(77/107)和28.04%(30/107),黄苔(包括黄薄、黄厚腻、黄厚燥)分别占58.49%(31/53)和41.51%(22/53),剥脱无苔分别为4例和2例,黑燥苔1例为绞窄性梗阻。以上三种舌苔相比,单纯性梗阻以白薄苔和白厚苔多见,绞窄性梗阻则以黄苔所占比例较大;并且我们还观察到,薄黄苔多属于单纯性梗阻(16/31),黄厚苔则多属绞窄性梗阻(19/22),随着病情由轻至重,舌苔亦由白薄→黄薄→黄厚腻→黄厚燥,或出现舌光无苔,热入营血则苔变为黑燥。(2)舌质与肠梗阻分类的关系:单纯性梗阻与绞窄性梗阻,淡红舌分别占85.26%(81/95)和14.74%(14/95),红舌(包括舌尖红或红绛舌)分别占64.24%(97/151)和35.76%(54/151),紫舌(包括淡紫或暗紫)分别占79.41%(27/34)和20.59%(7/34)。从以上三种舌质分别在两类梗阻中所占比例看,单纯性梗阻以淡红舌多见,绞窄性梗阻以红舌所占比例较大;本组未发现淡白舌或胖嫩有齿痕的虚寒舌象,相反红舌多见,说明

本病基本符合阳明腑实热证的特点;淡红舌变为红舌可反映肠梗阻病情的加重,但并不能完全反映已至绞窄程度,紫舌也是如此。(3)舌象与肠梗阻辨证分型的关系:痞结型、瘀结型和疽结型白薄苔分别占48.65%(72/148)、32.56%(28/86)和28.26%(13/46),白厚苔分别占37.16%(55/148)、39.53%(34/86)和39.13%(18/46),黄苔分别占12.16%(18/148)、24.42%(21/86)和30.43%(14/46),6例剥脱无苔者痞结与瘀结型各3例,黑燥苔1例为疽结型。从以上三型三种舌苔所占比例看,痞结型以白薄和白厚苔多见,瘀结型三种舌苔比例差别不大,疽结型以黄苔所占比例较高。痞结型、瘀结型和疽结型的舌质变化,淡红舌分别占43.92%(65/148)、26.74%(23/86)和15.22%(7/46),红舌分别占43.24%(64/148)、60.47%(52/86)和76.09%(35/46),紫舌分别占12.84%(19/148)、12.79%(11/86)和8.7%(4/46)。从以上三型三种舌苔各占比例看,痞结型以淡红舌多见,红舌多见于疽结型和瘀结型,紫舌三型差别不大。(4)与病程、体温、血象的关系:本组病例发病多在3天以内(211/280),其中1天以内者占124例,舌象变化也以前3天以内最明显,故似未发现与病程长短明显有关;肠梗阻患者体温虽以黄苔、红舌者所占比例最大,血象变化白细胞数增高亦以黄苔患者明显,但与其它舌象患者相比,均未发现有明显差异,尚待进一步观察。(5)舌苔与治疗方法的关系:本组非手术治疗169例,白薄苔78例,白厚苔60例,黄苔27例,剥脱无苔4例;手术(包括中转手术)治疗111例则分别为35、47、26、2例,黑燥苔1例。说明参考舌苔变化,并结合舌质和其它临床指征综合分析,可作为选择肠梗阻手术与非手术疗法的参考指标。

欢迎订阅《陕西中医函授》

本刊由陕西中医学院主办,着重提高在职中医的理论水平,辅导自学成才。刊登函授大纲,辅导中医

院校新编各科教材,开辟专题讲座,摘录名老中医心得经验,介绍自学方法,解答函询疑难,设制系列卡片,选载函授考题,开设疑证讨论。本刊为双月刊,代号52—23。请向全国各地邮局订阅。

Studies on Pharmacological Experiment of *Corydalis Ambigua*

You Chunlai (尤春来), Wang Yiming (王义明)

Dept. of Pharmacology, Liaoning College of TCM, Shenyang

Using benzene extracted alkaloids of *Corydalis ambigua*, the effect of analgesia and its action on cardiovascular system were studied. This alkaloid was compared with that of *Corydalis yanhusuo* extracted in the same way. The following results were obtained:

1. The effect of analgesia: (1) Heating plate method: Mice were injected intraperitoneally with this extract 30 mg/kg and 45 mg/kg. 20 min. later, the responding time of algesia was markedly prolonged and sustained for 90 min. In comparison with the same dose of *C. yanhusuo*, it has the similar effect. (2) Method of cramping in mice: Mice were injected subcutaneously with the same dose of the extract. The frequency of cramping was 7.5 ± 6.3 and 0 within 15 min. respectively. As compared with same dose of *C. yanhusuo*, the frequency of cramping was 15.5 ± 9.5 and 12.2 ± 7.0 . Therefore this extract was more potent than that of *C. yanhusuo*.

2. Experiment on anoxia-tolerance in mice: The experimental group was administered intraperitoneally with the same dose of the extract, and showed markedly extended survival time for 72% and 142% respectively. The group of *C. yanhusuo* with the same dose was 8.8% and 28% only.

3. The effect on cardiovascular system: (1) Perfused experiment of isolated rabbit's heart: Either this extract or *C. yanhusuo* administered same dose (0.3 mg and 1.0 mg) would inhibit the myocardial contraction significantly, and increase the coronary flow markedly. (2) Experiment of acute myocardial ischemia: The elevating ST-T wave of lead V_3 produced by pituitrin-induced ischemia in guinea pigs was opposed by intravenous injection 15 mg/kg of this extract. Similar effect was also observed with the same dose of *C. yanhusuo*. (Original article on page 675)

Studies on Anti-Platelet Aggregation of *Allitridi* in Hypercholesterolemic Rabbits

Zhang Shengle (张胜乐), Xu Yingjie (徐英杰), Lu Tong (陆 通), et al

Department of Biochemistry, Shandong Academy of Medical Science, Jinan

Thirty-two New Zealand rabbits weighing 1.5~2.5 kg were divided into three groups: group I (the control group, n=10); group II (n=11) and group III (n=11). They were all fed a common-stock diet. Except for the control group, group II received cholesterol (0.5 g/kg body weight) daily, while group III was fed 0.5 g/kg of cholesterol plus the *Allitridi* (diallyl trisulfide, 20 mg/kg). Blood cholesterol, platelet aggregation, platelet cAMP and cGMP index were determined by the usual techniques at fixed time. The observation was finished at the end of the 15th week. The rise in serum cholesterol was significantly reduced by *Allitridi* during the 15 weeks period of study. Platelet aggregation in group II was significantly higher than that in group I ($P < 0.05$), while in group III, it was close to the control group but significantly lower than that in group II ($P < 0.01$). There was a negative correlation between platelet cAMP and platelet aggregation ($r = -0.42$, $P < 0.05$). Platelet cAMP in group III was little higher than that in the control group ($P > 0.05$), but significantly higher than that in group II ($P < 0.001$). There was no difference of platelet cGMP between group II and group III. It is suggested that *Allitridi* has a powerful anti-aggregating effect on platelet in hypercholesterolemic rabbits and its inhibition of platelet aggregation is mediated by an increase of platelet cAMP. (Original article on page 677)

Cardiovascular Effects of Anisodamine During Endotoxin Shock in Anaesthetized Dogs

Yao Tai (姚 泰), Xiao Yongfu (肖永福), et al

Dept. of Physiology and Dept. of Infectious Diseases, Shanghai Medical University, Shanghai

Experiments were carried out on mongrel dogs anaesthetized with pentobarbital. *Escherichia coli* endotoxin (5 mg/kg) was given intravenously to produce circulatory shock. In 6 dogs, anisodamine (5 mg/kg) infused intravenously over a period of 60 min. caused increase in heart rate, left ventricular systolic pressure, positive and negative maximum dp/dt and mean arterial pressure. Renal blood flow and urinary outflow also raised. No such changes were observed in the control group of 6 animals which received saline infusion only. The results obtained indicate that anisodamine given at early stage of endotoxin shock improves myocardial contractility. (Original article on page 679)