

山莨菪碱治疗大鼠肺水肿的实验研究

——血气及肺动脉楔压的动态变化

中国医学科学院基础医学研究所(北京 100005)

戴顺龄 孙仁宇 张 宏 孙 璞 斯 勤 吴云清 薛全福

内容提要 在肾上腺素所致大鼠肺水肿实验中,发现肺动脉楔压(PAWP)增加4.2倍,颈动脉压(CAP)增加1.0倍,动脉氧分压(PaO_2)、血氧饱和度(O_2Sat)明显下降,二氧化碳分压(PaCO_2)明显上升,动物均在15min内死亡。用中药山莨菪碱治疗后,30min内异常的PAWP、CAP、 PaO_2 、 O_2Sat 、 PaCO_2 均逐渐趋于正常,动物全部存活。实验证明山莨菪碱对肺水肿有明显治疗作用。

关键词 肺水肿 肺动脉楔压 动脉氧分压 血氧饱和度 二氧化碳分压 山莨菪碱

肺水肿是临床,尤其是高原地区和战场常见的危重急症。肾上腺素所致大鼠肺水肿类似于中枢性肺水肿^[1,2],具有血液动力性及非血液动力性双重机制^[3,4]。按中医理论,肺主气,故称“诸气皆属于肺”。肺脏有极丰富的血脉循环,所谓“肺朝百脉”,心肺同居膈上,肺主气而心主血,气行则血行,气滞则血瘀。因此认为肺有辅助心脏调节血运的作用。同时,肺气肃降,通调水道,如功能失常则影响水液输布。为探讨肺功能与心功能之间以及气与血的关系,我们研究了多个血液动力性与非动力性指标。国外文献及我们实验均发现,肺水肿鼠肺动脉压、肺动脉楔压、左房压、体动脉压均明显升高^[5,6],心输出量及肾血流量明显下降。也证实鼠血浆前列腺素 E_2 (PGE_2)、白三烯 (LTC_4) 明显上升,而红细胞超氧化物歧化酶 (SOD) 下降,并证实山莨菪碱 (654-2) 预防时,上述变化明显减轻或不出现。本实验则是探讨654-2治疗时,肺动脉楔压、颈动脉压与血气的动态变化。

材料与方法

一、动物

Wistar雄性大鼠13只,体重230~300g。

二、药物

0.1%肾上腺素(AD),北京制药厂产品;山莨菪碱(654-2)10mg/ml,北京制药厂产品;川芎嗪40mg/2ml,北京第四制药厂产品。

三、主要仪器

微导管(外径1mm,内径0.8mm),RM-6000型八导记录仪(NIHON、KOHEN),AVL945自动血气

分析仪。

四、实验方法及分组

戊巴比妥钠(35mg/kg)腹腔麻醉后,分离左颈总动脉并插管,以测定颈动脉压(CAP)用。分离右侧颈外静脉,用微导管作右心插管,将两导管分别连接于P50压力传感器,当导管进入肺动脉,荧光屏上出现肺动脉压力波形后,再继续将导管推进,肺动脉压力波形由大变小,直至仅有微弱波动时,将导管缓慢撤出,PAWP压力波形逐渐增大,再次将导管推进,直至PAWP压力波有微弱波形时,固定导管,认为此时已楔入肺小动脉,所记录到的压力为PAWP,反映肺毛细血管压力。

上述操作完成后,将动物随机分为二组:(1)肺水肿组:动物7只,股静脉注入AD(0.3mg/kg),30~40s注完。(2)654-2治疗组,动物6只,在注入AD后1min,注入654-2(30mg/kg),1min注完,连续观察记录二组30min内PAWP的动态变化,同时测定20min内两组 PaO_2 、 O_2Sat 、 PaCO_2 及pH的动态变化,同时密切观察存活率及动物一般情况。结果以均数±标准差($\bar{x} \pm S$)表示,作组间t检验。

结 果

一、存活率

肺水肿组静脉注入AD后,动物呼吸困难,紫绀,鼻冒粉红色泡沫,平均死亡时间为 $9.9 \pm 1.3\text{min}$,存活率为0/7,治疗组经654-2治疗后,呼吸困难较快得到缓解,并逐渐趋于正常,存活率为6/6。

二、PAWP及CAP变化

表1 PAWP 动态变化 ($\bar{x} \pm S$)

组 别		注 AD 前	注 AD 后(min)					
			1'	2'	5'	10'	20'	30'
肺水肿	绝对值(kPa)	0.98±0.24	4.04±0.53	3.59±1.11	2.02±0.95	1.42±1.10		
	增至倍数(%)	100	412±76	366±110	206±95	144±97		
654-2	绝对值(kPa)	0.69±0.22	2.77±1.27	2.55±0.22	2.30±0.20	1.93±0.32	1.14±0.25	0.72±0.26
	增至倍数(%)	100	413±189	380±32	334±29	280±56	170±30	110±39
	组间增至倍数P值		>0.05	>0.05	<0.01	<0.01		

表2 两组血气动态变化 ($\bar{x} \pm S$)

项 目	组别	正常对照 (给药前)	注 AD 后(min)			
			1	5	10'	20'
PaO ₂ (kPa)	肺水肿	11.5±1.3	6.0±1.7 ^{△△}	4.4±1.9 ^{△△}	3.8±1.9 ^{△△}	动物死亡
	654-2	12.0±1.2	4.7±0.5 ^{△△}	10.1±2.2 ^{**}	10.8±2.0 ^{**}	11.8±5.1
O ₂ Sat(%)	肺水肿	95.6±1.6	69.2±15.1 ^{△△}	48.1±22.0 ^{△△**}	33.7±25.9 ^{△△}	动物死亡
	654-2	93.7±1.7	72.5±2.2 ^{△△}	89.4±5.1 ^{△△**}	91.7±5.4 ^{**}	93.0±7.6
PaCO ₂ (kPa)	肺水肿	4.1±2.1	5.4±0.8	9.1±2.9 ^{△△}	10.3±3.4 ^{△△}	动物死亡
	654-2	3.9±0.4	5.7±2.0	5.16±3.7 ^{△**}	4.7±0.7 ^{**}	5.1±2.7

注: 与自身用药前比 $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$; 与肺水肿组同一时相比 $*P < 0.05$, $**P < 0.01$

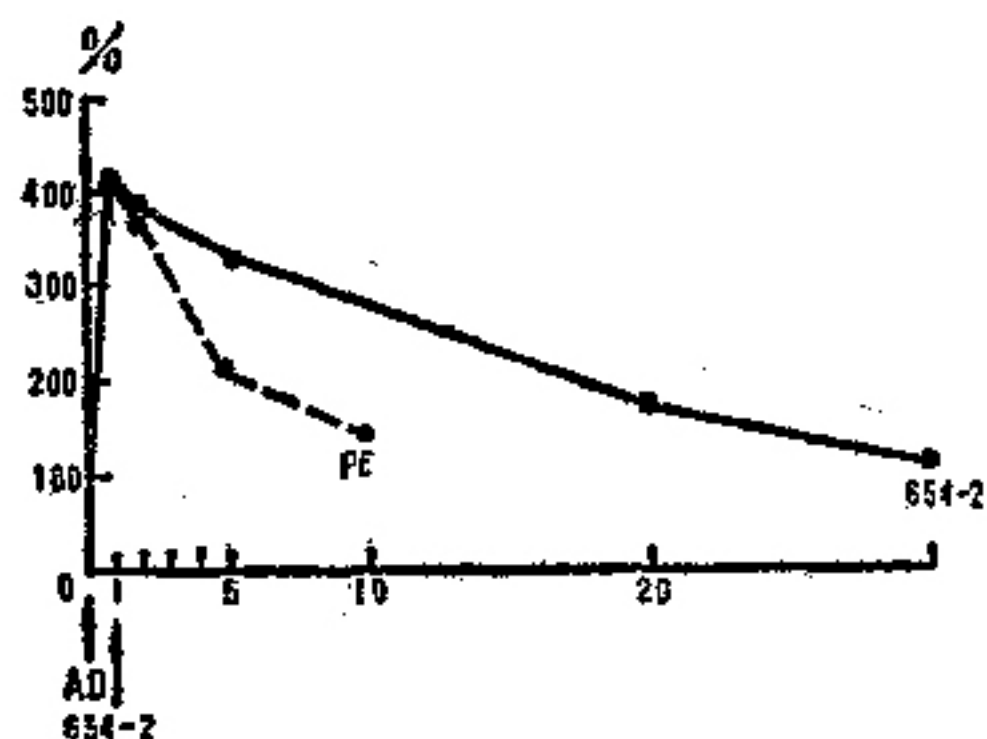


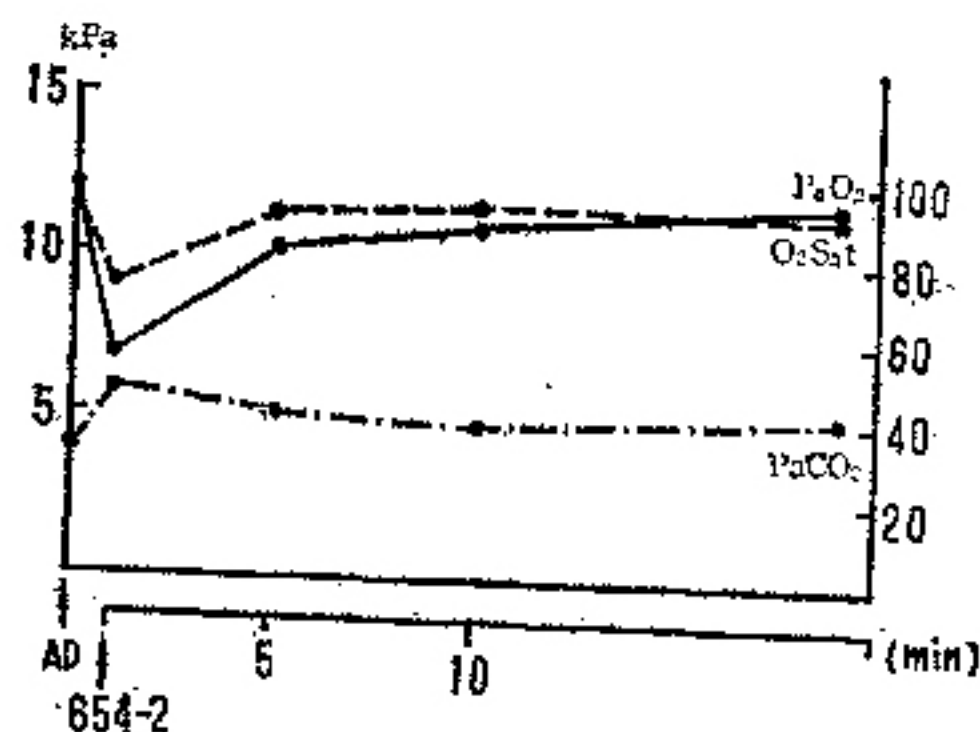
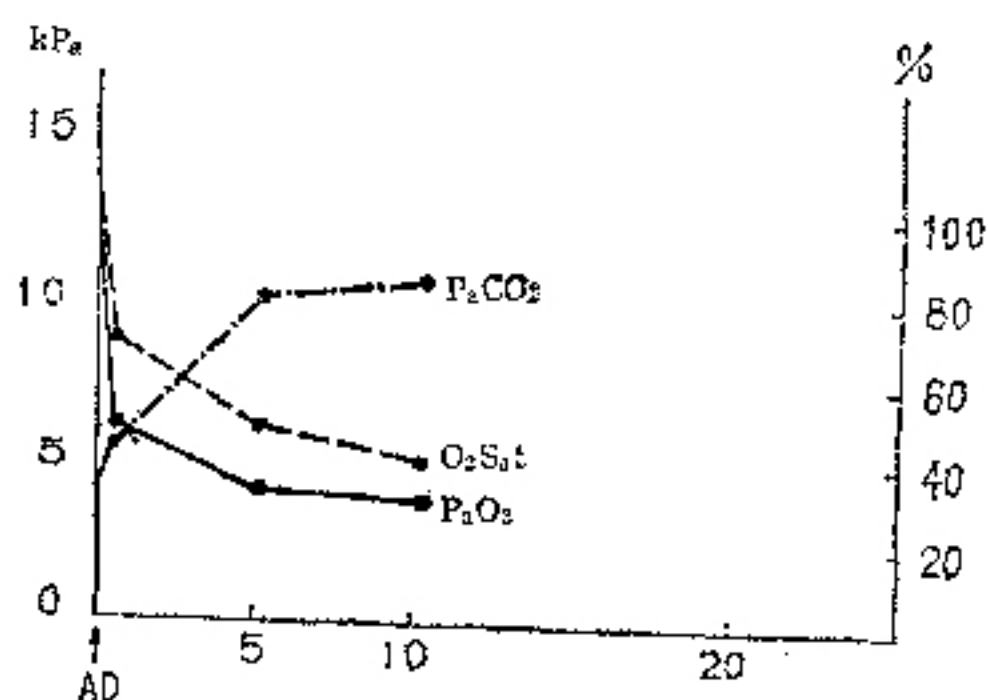
图1 654-2治疗组 PAWP 动态变化 (正常对照值为100%)

1. PAWP动态变化 见表1、图1。

2. CAP变化 肺水肿组从原有的 17.3 ± 0.2 kPa 升高到 35.9 ± 4.5 kPa, 2~10min内(平均4.8min)骤降至8.0kPa以下, 动物死亡。治疗组在CAP升高后注654-2治疗, 在30min内逐渐恢复用药前水平, 动物全部存活。

3. PaO₂、O₂Sat、PaCO₂及pH 变化 见表2及图2、3。

pH变化, 肺水肿组在5min时pH从7.3降至 $7.1.3 \pm 0.2$ ($\bar{x} \pm S\bar{x}$), 出现明显酸中毒, 而治疗组在注654-2后约10min, pH升为7.3, 基本恢复至用药前水平。

图2 654-2 治疗组 PaO₂、O₂Sat、PaCO₂ 动态变化图3 肺水肿组 PaO₂、O₂Sat、PaCO₂ 动态变化

讨 论

肾上腺素所致肺水肿的机理已在以前文章中作过讨论, 简言之, 在动力性机理方面由于大剂量的 AD 是引起 α 受体作用, 致使体血管及肺血管剧烈收缩而致心脏前后负荷明显增加。肺动脉压及肺毛细血管压力改变并不一定相平行, 在肺动脉压力增高而肺毛细血管压力不增高时, 并不会发生动力性肺水肿。当肺毛细血管压力持续及迅速地增加打破了Starling 定律平衡时, 即可引起动力性肺水肿, 我们测定的肺动脉楔压即可反映肺毛细血管压力。此次实验也证实: PA-WP在肺水肿中的重要作用。从 PaO_2 、 PaCO_2 、 O_2Sat 、pH的变化反映了肺水肿时进行性的缺氧与呼吸性酸中毒。

另外, 肾上腺素可直接作用并损伤内皮及上皮细胞, 肾上腺素促使血小板聚集, 缺氧与血管的收缩痉挛形成恶性循环, 互为因果, 都促使肺水肿的形成。

654-2不仅有预防作用, 而且有明显的治疗作用, 其机理是多方面的, 主要是由于654-2能够解除血管痉挛, 改善微循环⁽⁸⁾, 纠正缺氧, 654-2有保护细胞膜⁽⁹⁾溶酶体膜, 解除血小板聚集及白细胞聚集、释放的作用⁽¹⁰⁾。用654-2治疗时, 升高的楔压在约30 min内逐渐下降至正常, 动物情况逐渐改善, 呼吸困难解除; 而在肺水肿组升高的楔压在持续2~5 min内骤降, 动物迅速死亡。上述实验说明, 在治疗组与肺水肿组, 肺顺应性是不同的, 654-2不仅能改善微循环, 而且可提高肺顺应性。

实验结果反映了肺功能与心功能的密切关系, 反映了气与血的辨证关系。在心前后负荷加重、心输出量明显下降时, 血的瘀滞明显。“肺朝百脉”, 肺的主气、肃降功能明显受损而影响水液输布, 而致成肺水

肿。此时, 给予活血化瘀药物能改善心功能, 心主血功能改善时, 肺的主气、肃降功能亦能得到改善, 进一步发挥其“气为血帅”的作用, 改善心主血的功能, 进一步加强活血化瘀, 变恶性循环为良性循环。

本实验为654-2在肺水肿临床治疗应用, 以及为探讨气血的辨证关系提供理论根据。

参 考 文 献

1. Asrar B. Mechanism of neurogenic pulmonary edema. *Circulation on Research* 1985; 57(1):1.
2. 坪川孝志. 中枢性急性肺水肿の发生机序. *救急医学* 1985; 7(8):947.
3. 戴顺龄, 等. 山莨菪碱及川芎嗪对肺水肿大鼠的生存率、肺指数的影响及形态学观察. *中国病理生理杂志* 1989; 5(2):89.
4. 戴顺龄, 等. 山莨菪碱及川芎嗪预防大鼠肺水肿的实验研究——肺血管通透性变化. *中国病理生理杂志* 1989; 5(6):334.
5. 曹跃华, 等. 山莨菪碱及川芎嗪预防大鼠肺水肿的实验研究——肺动脉压及体动脉压的变化. *中国病理生理杂志* 1989; 5(7):466.
6. 长冈秀郎. Nitroprusside による Adrenaline肺水肿の治療. *呼吸と循环* 1984; 31(4):379.
7. Cheng Jin-Xuan, et al. Effect of anisodamine(654-2) on the arterial plasma and broncho-alveolar lavage (BAL) of PGE_2 level in rats with pulmonary edema. *Asia-Pacific of Pharmacology* 1989; 4:329.
8. Xue Quan-Fu, et al. The effect of certain Chinese traditional herb on microcirculatory perfusion in hamster cheek pouch. *International Journal of Microcirculation Clinical and Experimental* 1984; 3(3/4):48.
9. 苏静怡. 山莨菪碱(654-2)抗休克作用机制的研究进展. *生理科学进展* 1985; 16(4):317.
10. 修瑞娟. 山莨菪碱能抑制血栓素合成、抑制粒细胞聚集、抑制血小板聚集. *中华医学杂志* 1982; 62(6):375.

• 简讯 •

深圳市中西医结合学会及临床研究所成立

深圳市中西医结合学会成立大会于1991年12月14日在深圳市红十字会医院隆重举行。深圳市政府、市科协、市卫生局、香港中医学会及深圳市各医疗机构的代表250余人出席。收到学术论文60余篇, 大会宣读并通过了《深圳市中西医结合学会章程》, 以无记名投票方式选举产生了由33人组成的第一届理事会。该会挂靠在市红十字会医院内, 现有会员325人。

另据报道, 深圳市中西医结合临床研究所也于

1991年12月成立。该所挂靠在深圳市红十字会医院内, 以发展中西医结合学术和提高临床疗效为目的, 坚持科研为医疗实践服务的原则, 针对临床常见病、多发病和疑难杂症诊治的薄弱环节, 选择中西医结合课题进行研究。

以上两个组织机构的成立, 必将促进特区中西医结合工作的开展。

(吴 成)

ratio increased significantly and the rise of serum copper content was inhibited by the administration of RSM after fracture. Zn/Cu ratio in fracture callus was correlated to the calcium content in fracture callus. These findings suggested that the effect of the promotion of RSM on fracture healing was related to the increased zinc content in serum, also related to the acceleration of mobilization of zinc in fractured bone, and to the acceleration of fracture callus formation and mineralization process by the increased zinc and Zn/Cu ratio in the callus of the fracture.

Key Words rat tibial fracture, bone callus, calcium zinc and copper content, Radix Salviae miltiorrhizae

(Original article on page 354)

An Experimental Study on Preventing the Liver Cirrhosis by Using Four Chinese Herbs

Wang Zheng-lin (王赓苓), et al

Dept. of Gastroenterology, The Shanxi Institute of TCM, Taiyuan (030012)

55 rats were divided into six groups; (1) normal control, (2) cirrhosis control, (3—6) Chinese herbs groups. 2—6 groups were liver cirrhosis model caused by combined factor dominated by CCl₄, and 3—6 groups were given Chinese herbs simultaneously until the end of sixth week. Radix Salviae miltiorrhizae (RSM) were used in group 3, Flos Carthami (FC) in group 4, Radix Angelicae sinensis (RAS) in group 5, Semen persicae (SP) in group 6. The results: in group 2, 7 out of 9 rats developed into cirrhosis, the degree of fibrosis was 2.55⁺ and collagen protein content was 35.3mg/g·liver, SGPT 387u. In group 3(RSM), no cirrhosis was found, the degree of the fibrosis was 0.43⁺ (compared with group 2, $P < 0.01$, collagen protein content was 16.7mg/g·liver ($P < 0.01$), SGPT 132u ($P < 0.01$). In group 4(FC), 8 out of 9 rats did not develop into cirrhosis, collagen content 21.1mg/g·liver, compared with group 2, $P < 0.05$. In the group of 5 and 6, some rats were developed into cirrhosis. The result showed that RSM and FC possessed an inhibitory effect on fibrogenesis. The effect of RSM was remarkable. It could prevent experimental cirrhosis. The effect of RAS and SP were uncertain. This experiment predicted that RSM would become the promising drug to restrain chronic hepatic disease from developing into cirrhosis clinically.

Key Words liver cirrhosis, tetrachloromethane, Radix Salviae miltiorrhizae, Flos Carthami, Radix Angelicae sinensis, Semen persicae

(Original article on page 357)

An Experimental Study of Anisodamine on Therapeutic Effect of Pulmonary Edema in Rats

Dai Shun-ling (戴顺龄), et al

The Institute of Basic Medical Science, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing(100005)

The pulmonary edema (PE) induced by adrenaline (AD) is similar to neurogenic pulmonary edema. Anisodamine (654—2) showed an apparent therapeutic effect on it. The pulmonary wedge arterial pressure (PAWP), carotid arterial pressure (CAP) and blood gases were measured. It was found that in PE group, PAWP was increased to four—fold compared with those from before AD administration (from 0.98 ± 0.24 to 4.04 ± 0.53 kPa, $\bar{X} \pm SD$) rapidly. CAP was increased to one fold. The changes of PaO₂, O₂Sat and PaCO₂ showed progressive hypoxia. The PaO₂(kPa) was 11.0 ± 1.3 , 6.1 ± 1.7 , 4.4 ± 1.9 and 3.8 ± 1.9 , PaCO₂(kPa) was 4.1 ± 2.1 , 5.4 ± 0.8 , 9.7 ± 2.9 and 10.3 ± 3.4 , O₂Sat(%) was 95.6 ± 16.0 , 69.2 ± 15.1 , 48.9 ± 22.0 , and 33.7 ± 25.9 in order before AD injection, 1, 5 min after AD injection and before death respectively. Blood pH value also decreased in apparent way. All of animal died within 15 min. While in 654-2 therapeutic group, the significant increased PAWP and CAP were decreased gradually to normal within 30 min. The abnormal blood gases and pH were approached to repair within 20 min. All of animals survived.

Key Words anisodamine, pulmonary edema, pulmonary wedge pressure, blood gas

(Original article on page 359)