

参附注射液抗膈肌疲劳的实验研究*

关宿东 葛 敏

内容提要 目的:研究参附注射液对兔膈肌功能的影响。方法:以跨膈压(Pdi)、膈肌肌电图(EMGdi)及膈肌诱发电位(DEP)为指标,双侧膈神经刺激 30min 复制膈肌疲劳(DiF),于用药前及用药后记录不同刺激频率的 Pdi、EMGdi 及 DEP,算出高/低频(H/L)比值和中心频率(Fc),数据经方差分析 q 检验。结果:参附注射液 2ml/kg 用药后 30min 可提高 Pdi、H/L 比值、Fc 和 DEP 幅度,缩短 DEP 潜伏期($P < 0.05$)。结论:参附注射液有抗 DiF 作用。

关键词 参附注射液 膈肌疲劳 跨膈压 膈肌诱发电位 膈肌肌电图

Experimental Study on Anti-fatigue Effect of Shenfu Injection on Diaphragmatic Muscle GUAN Sudong, GE Min *Bengbu Medical College, Anhui (233003)*

Objective: To study the effect of Shenfu injection (SFI) on function of diaphragmatic muscle in rabbits. **Methods:** Taking the transdiaphragmatic pressure (Pdi), diaphragmatic electromyogram (EMGdi) and diaphragmatic evoked potential (DEP) as criteria for observation, the diaphragmatic fatigue (DiF) was induced by stimulating bilateral phrenic nerve for 30 minutes. Pdi, EMGdi and DEP induced by stimulation with different frequency (Fc) were recorded before and after treatment. Then the high/low (H/L) frequency ratio and central Fc were calculated and analysed by variance analysis and q test. **Results:** After administration of 2 ml/kg of SFI, the Pdi, H/L, Fc and amplitude of DEP were markedly increased and latent phase of DEP was shortened by the drug, in comparing with those before treatment, $P < 0.05$. **Conclusion:** SFI has the effect in antagonizing diaphragmatic fatigue.

Key words Shenfu injection, diaphragmatic muscle fatigue, transdiaphragmatic pressure, diaphragmatic evoked potential, diaphragmatic electromyogram

膈肌疲劳可以引起呼吸衰竭,且越来越受到国内外学者的重视^[1]。有研究表明^[2],膈肌作为呼吸泵,其生理特性与心肌相同,终末池不发达,收缩时主要依赖细胞外 Ca^{2+} 。人参和附子有强心、抗心律失常等药理作用^[3,4]。本研究旨在探讨参附注射液对膈肌功能的影响,寻找中药抗膈肌疲劳的方法。

材料与方法

1 药物 参附注射液为雅安三九药业有限公司产品,批号 981102,每毫升参附注射液含人参皂甙 Rb_1 ($C_{54}H_{92}O_{23}$) 0.5mg,乌头碱($C_{34}H_{47}NO_{11}$) 0.1mg。

2 动物及处理 选用家兔 12 只,体重 2~3kg,雌雄不限,6~7 月龄,本院动物科提供。20% 乌拉坦 5ml/kg 静脉麻醉,于颈部分离气管及双侧膈神经,气管插管,安放银丝保护电极,温石蜡油棉片保护神经。

动物肛温维持在 37~38℃。双侧刺激(30Hz, 20V, 0.2ms)膈神经 30min,复制膈肌疲劳(DiF);静脉注射参附注射液 2ml/kg,于用药前及用药后 30、60、120、180min 记录跨膈压(Pdi)、膈肌肌电图(EMGdi)及膈肌诱发电位(DEP)。

3 Pdi 记录及处理 Pdi 为胸内压(Ppe)与腹内压(Pab)之差。用 1 个 20 号钝头多开口针头在兔右侧胸 4~5 肋间直接插入胸膜腔,另一端借导管接至传感器;在上腹开一小口,将头端带有橡皮气囊的管子插入膈下凸部,密封切口,将压力信号输入二导记录仪,即可记录 Pdi。Pdi 是反映膈肌功能的重要指标。

3.1 最大跨膈压(Pdi max)测定 以最大强度电刺激膈神经(100Hz, 20V, 0.2ms)并关闭气道时所产生的最大 Pdi。并以 Pdi/Pdi max 的比值作为膈肌收缩功能指标之一。

3.2 Pdi 频率特性 以不同频率(10、30、50、100Hz)电刺激膈神经引起 Pdi 的变化。以疲劳前 100Hz 所产生的 Pdi 为最大值(Pdi 100Hz)来表示不同

* 安徽省教委科研基金资助(No. 96JL0088)

安徽蚌埠医学院(安徽 233003)

频率下的 Pdi 的变化百分率,画出频率—跨膈压曲线(F-Pdi 曲线)⁽⁶⁾。电刺激参数(串长 4s,间隔 60s,强度 20V, 0.2ms)。

4 DEP 引导及分析 刺激方波(20V, 0.2ms)经分离器(SS-201,日本光电)输出刺激双侧膈神经,剑突下分离膈肌条,置入铂金丝引导电极,引导诱发电信号输入前置放大器,然后输入计算机记忆示波,分析测量,并打印出 DEP 幅度和潜伏期图形。

5 EMGdi 频谱分析 剑突下分离膈肌条,置入铂金丝引导电极,自主呼吸电信号输入前置放大器放大,然后输入计算机,经 A/D 卡采样 20s,数字化,经快速富利叶(FFT)分析,按 $H/L = \frac{\sum_{129}^{246} P(f)}{\sum_{31}^{51} P(f)}$ 、 $F_c = \frac{\sum_{31}^{246} f \cdot P(f)}{\sum_{31}^{246} P(f)}$ 计算⁽⁶⁾(Σ :求和,P:功率,f:频率)。

6 统计学处理 采用方差分析,q 检验。

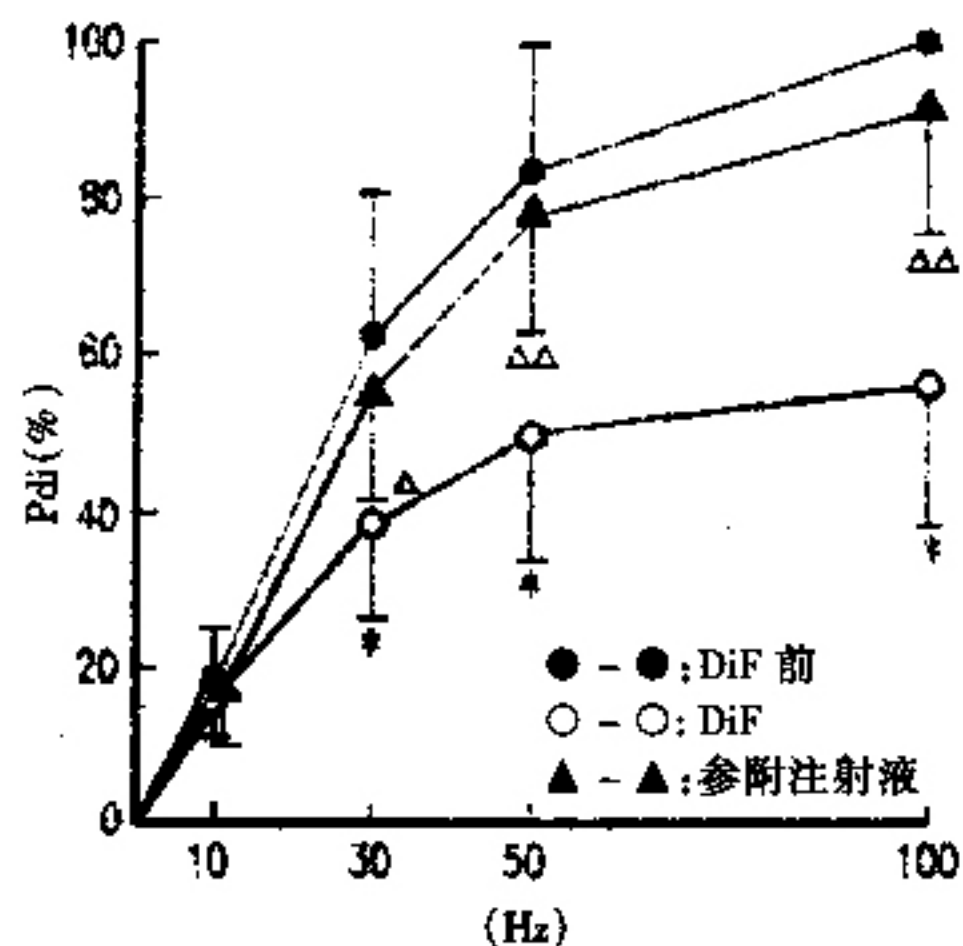
结 果

1 Pdi 及 F-Pdi 曲线变化 见表 1、图 1。复制 DiF 后,30、50、100Hz 刺激膈神经引起 Pdi 明显降低($P < 0.01$)。以复制 DiF 前刺激频率 100Hz 产生的

表 1 参附注射液对 12 只家兔跨膈压的影响 (kPa, $\bar{x} \pm s$)

	刺激频率(Hz)			
	10	30	50	100
DiF 前	0.23 ± 0.09	0.79 ± 0.28	1.18 ± 0.34	1.38 ± 0.47
DiF	0.22 ± 0.07	0.43 ± 0.17	0.68 ± 0.35	0.76 ± 0.31
药后 30min	0.24 ± 0.15	0.71 ± 0.26*	1.12 ± 0.38*	1.29 ± 0.48*
60min	0.28 ± 0.13	0.74 ± 0.31*	1.19 ± 0.39*	1.33 ± 0.45*

注:与 DiF 比较,* $P < 0.01$



与 DiF 前比较,* $P < 0.01$,与 DiF 比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

图 1 参附注射液对 F-Pdi 曲线的影响(药后 30min)

Pdi 为 100%,测出 F-Pdi 曲线明显下降($P < 0.01$)。用参附注射液(2ml/kg)后 30min;Pdi 显著增加,F-Pdi 曲线明显上移($P < 0.01$)。

2 EMGdi 和 DEP 的变化 见表 2。复制 DiF 后 EMGdi 的 Fc 测定值和 H/L 比值均降低;DEP 幅度变小,潜伏期延长。给药后上述指标测定值均有回升和复原($P < 0.01$)。

表 2 参附注射液对 12 只家兔 EMGdi 和 DEP 的影响 ($\bar{x} \pm s$)

	EMGdi		DEP	
	Fc(Hz)	H/L(比值)	幅度(mV)	潜伏期(ms)
DiF 前	118 ± 12	2.63 ± 0.51	15.3 ± 4.1	2.75 ± 0.25
DiF	93 ± 8	1.88 ± 0.45	8.1 ± 2.2	3.50 ± 0.33
药后 30min	113 ± 7*	2.59 ± 0.55*	11.8 ± 3.6*	3.02 ± 0.25*
60min	116 ± 9*	2.83 ± 0.64*	14.9 ± 3.7*	2.87 ± 0.51*

注:与 DiF 比较,* $P < 0.01$

3 Pdi/Pdi max 比值变化 复制 DiF 后 Pdi/Pdi max 比值明显增大,由 23.33%增至 34.51%,给予参附注射液后,其比值明显降低(26.43%),接近 DiF 前水平,说明参附注射液能提高膈肌收缩力。

讨 论

膈肌作为呼吸的动力泵,如果收缩力降低可引起呼吸衰竭,造成机体缺 O_2 , CO_2 潴留⁽¹⁾。膈神经生理冲动频率为 5~30Hz,采用 30Hz 频率复制 DiF 较接近生理状态。持续电刺激膈神经,可使神经肌肉接头处兴奋传递障碍⁽⁷⁾;同时,肌肉持续兴奋使细胞内 K^+ 外流增加,静息电位绝对值降低。表现为 Pdi 下降,H/L 比值、Fc 降低,DEP 幅度降低,潜伏期延长。

中医学认为人参能入肺经,有敛肺润肺、生津止渴、强心益气等作用;附子有温中散寒、益气固脱、回阳救逆等作用。目前认为,呼吸肌功能状态影响肺通气功能,膈肌是体内的主要呼吸肌,其生理特性与心肌纤维相似,终末池不发达,收缩时主要依赖细胞外 Ca^{2+} 。膈肌功能的衰竭可引起呼吸衰竭⁽¹⁾。我们的实验结果表明:给参附注射液后 30min 能提高 Pdi、降低 Pdi/Pdi max 比值,提高 H/L 比值、Fc,缩短 DEP 潜伏期。参附注射液中主要有效成分是人参皂甙和乌头碱类物质。近年来研究表明:参麦注射液能增加离体大鼠膈肌的收缩力,其效应可被维拉帕米阻断,提示与促 Ca^{2+} 内流有关⁽⁸⁾。临床研究也证明,参麦注射液能改变人的胸腹呼吸运动⁽⁹⁾。另外,膈肌上有 β_1 -受体⁽¹⁰⁾,而乌头碱可使 β -受体上调从而影响细胞内 cAMP 含量⁽¹¹⁾,细胞内 cAMP 含量增加,可促进膈肌上 L-钙通道开放,促 Ca^{2+} 内流,以增加膈肌的收缩力⁽²⁾。本实验证明:参附注射液从不同环节影响膈肌功能,可用于

慢性阻塞性肺疾病及其他疾病伴有膈肌疲劳的治疗。

参 考 文 献

1. Respiratory muscle fatigue workshop. Respiratory muscle fatigue. Am Rev Respir Dis 1990;142(2):474—480.
2. Kolbeck RC, Willam A. Theophylline fatigue and diaphragm contractility: Cellular levels of Ca^{2+} and cAMP. J Appl Physiol 1991;70(5):1933—1937.
3. 周远鹏, 江京莉. 附子的研究 IV——附子中乌头碱及其有关化合物的药理作用. 中药药理与临床 1992;8(5):45—48.
4. 王朝晖, 张金枝, 涂源淑. 生脉注射液对心功能不全患者临床表现及血流动力学影响. 临床心血管病杂志 1994;10(3):190—191.
5. Kikuchi Y, Hida W, Shindoh T, et al. Effect of digitalis on the diaphragm in anesthetized dogs. J Appl Physiol 1987;63(1):277—284.
6. Thomas K, Milton J. Power spectral analysis of the diaphragm electromyogram. J Appl Physiol 1983;54(6):1579—1584.
7. Moxhaw J. Respiratory muscle fatigue: Mechanisms, evaluation and therapy. Br J Anaesth 1990;65(1):43—53.
8. 赵建平, 牛汝揖. 参麦注射液对慢性缺氧大鼠膈肌条收缩性的影响. 中华结核与呼吸病杂志 1995;18(1):53.
9. 王 为, 牛汝揖, 孙建平. 参麦注射液对胸腹呼吸运动的影响. 中国中西医结合杂志 1993;13(2):91—93.
10. Prostran M, Todorovic Z, Varagic VM. Some evidence antifatigue action of aminophylline on the isolated hemidiaphragm of the rat. Gen Pharmacol 1993;24(1):225—232.
11. 向 荣, 徐江涛, 易宁育, 等. 去甲乌药碱的药理作用与心脏 β -AR 关系的初步研究. 中国药理学通报 1995;11(2):113—115.

(收稿:1999-09-01 修回:1999-12-16)

中西医结合治疗坏死性淋巴结炎 5 例

黄荣璋 唐 平

坏死性淋巴结炎是一组病因不明,好发于青少年的非肿瘤性淋巴结肿大性疾病。多具持续或反复顽固性高热,颈部或全身浅表淋巴结肿大为特征的疾病。临床上极易与淋巴结结核、淋巴瘤等疾病混淆。多数认为抗生素无效,糖皮质激素有效,中西医结合治疗该病罕有报道。我们于 1997~1999 年收住 5 例患者,现报道如下。

临床资料 5 例中男性 1 例,女性 4 例;年龄 24~37 岁,平均 27 岁。病程 8 天~9 个月,平均 82 天。均有颈部淋巴结肿大(约 0.6~2.0cm,平均 1.1cm),伴颌下或腋下等浅表淋巴结肿大(约 0.6~1.5cm,平均 0.9cm)者 3 例。体温 38.6~40.5℃,均有上呼吸道感染症状,皮疹 2 例,关节痛 2 例,脾肿大 2 例,合并系统性红斑狼疮 1 例。血常规白细胞下降[(1.5~4.0)×10⁹/L]3 例,升高[(11.7~11.9)×10⁹/L]2 例。血沉增快(53~122mm/h)4 例,谷丙转氨酶升高(78~122u)3 例,贫血(Hb75~89g/L)4 例。抗可提取性核抗原(ENA)、Smith 抗原(Sm)、核糖核蛋白(RNP)抗体均阳性者 1 例。B 超示“腹腔淋巴结肿大(结核?)”、且结核菌素(PPD)试验阳性 1 例。髂骨股骨核磁共振示“低毒感染”1 例。5 例血培养均阴性。此外,行骨髓检查 2 例,肥达氏反应 4 例,外斐氏试验、恙虫抗体、艾滋病病毒抗体等检查(各 1 例)均未见异常。5 例均行淋巴结活检,已排除淋巴结结核、淋巴瘤,诊断为“坏死性淋巴结炎”。

治疗方法 (1)抗生素:头孢唑林钠 2g 及洛美沙星(湖南衡阳制药厂生产,批号 97012813)0.2g 静脉滴注,1 天 2 次,共 7 天。若无效改为舒普深(大连辉瑞制药有限公司生产,批号 95839073)2g 静脉滴注,1 天 2 次,共 7 天。1 例于舒普深后改用泰能(杭州默沙东制药有限公司生产,批号 97519)2g 静脉滴注,1 天 2

次,共 7 天。(2)糖皮质激素:2 例于入院前已服强的松,分别为 40mg/d 及长期的维持量 10mg/d,住院后渐减量,各以每天 10mg、5mg 维持。原服维持量者,因超高热曾用地塞米松(10mg/d)静脉滴注 5 天。(3)中医治疗:病初症见发热、头痛伴恶风或恶寒,汗出热势稍缓,继复身热如炽,午后或入夜为甚,面红耳赤,口干舌燥,溲赤便结,舌质红或绛,苔多薄黄或黄,脉多滑数。属风热火毒,治以清热解毒、疏风解表为主,后据症状、舌脉象变化再调整。方用金银花 24g 连翘 9g 蚤休 9g 野菊花 12g 淡竹叶 12g 牛蒡子 9g 薄荷 9g 茯苓 9g 甘草 3g。若皮下斑疹隐隐,加水牛角、生地、丹皮等;若伴气虚,佐以玉屏风散;若淋巴结疼痛明显者加海藻、浙贝母、海浮石等。每天 1 剂,直至体温正常。

结 果 显效 1 例(用药 7 天后体温恢复正常,第 19 天淋巴结缩小至 0.5cm,触痛消失)。有效 3 例(分别于用药后第 9、11、12 天体温降至正常,后经 5~7 天波动才完全恢复正常,淋巴结约在 2 个月后才缩小至<0.5cm)。以上 4 例热毒证候缓解后见口干便秘、体倦乏力等症,更用益气养阴药 1 周后症状缓解,舌脉象趋于正常。随访 6~9 个月未见复发。1 例反复高热、淋巴结增大、持续呃逆、渐致昏迷,经抢救无效死亡。

体 会 本病由菊池首次于 1972 年以“呈特异组织象的淋巴结炎”为病名。我国病理工作者,以“坏死性淋巴结炎”为病名首先发表,其病因至今尚不明确。中医文献虽无此名称,但依其病证特点属于“瘰癧”范畴。根据症状及舌脉象,可推断盖由风、热、痰、湿、“乖戾之气”等多种病邪结聚而成。治宜清热解毒、疏风解表外,佐以调理气血,有利于阴阳平衡,达到康复之功效。我们认为对于持续高热、颈部或全身浅表淋巴结肿大的患者,在积极安排有关检查之时,选择有力的抗生素静脉滴注加服中药不失为首要治疗措施。

(收稿:1999-10-08 第 2 次修回:1999-12-30)