

中国药理学报 1981年9月; 2(3): 166—169

用恒速灌流测定大鼠肾血管阻力的方法

汤显良 陈 修 (湖南医学院药理教研组, 长沙 410008)

提要 本文介绍用恒速灌流法测定大鼠肾血管阻力的方法, 其优点是节省药物和人力物力。用可乐定、

多巴胺等已知药试验对下肢和肾血管阻力的作用, 结果与用狗的实验结果相似。对本方法的缺点进行了讨论。

关键词 肾血管阻力; 下肢血管阻力; 大鼠; 恒速灌注

用恒速灌注法测定狗的局部血管阻力是多年来的通用方法⁽¹⁾。此法原理是插管引出动脉血经灌注泵灌注某一局部血管。根据阻力(R)与压力(P)成正变, 与流量(Q)成反变的公式 $R \propto P/Q$, 当恒速灌注时, 血流量恒定, 故压力即反映阻力。此法简便可靠, 可测定肾、脑、下肢等部位血管阻力⁽²⁾。但用狗作实验药量消耗大, 不适宜筛选和研究微量药物用。Brody用恒速灌注法测定大鼠后肢血管阻力⁽³⁾, 我们建立了测定大鼠肾血管阻力的方法, 现介绍如下。

方 法

实验装置仿 Brody 的大鼠后肢血管恒速灌注法⁽³⁾。灌注泵用国产 WSQ-A 型微量输液泵, 调节不同流量刻度用血液加以校正, 流量范围宜在 1-20 ml/min。嵌入泵内的灌注管内径为 1.5-2 mm 橡皮管, 两端各连接内径 1 mm 塑料管作动脉插管, 之间各联接细玻璃三通管, 它的侧管联接水银检压计, 泵前记录全身动脉血压, 泵后记录局部血管阻力。大鼠用水银检压计的 U 形管近端有膨大的水银储存球, 而远端管径较细者, 以增加记录压力的敏感性。体外管道总长不超过 75 cm, 容量约 2 ml, 实验前用生理盐水充满整个灌注管道。

操作步骤: 体重 $318 \pm (SD) 66$ g 大鼠, ip 30% 乌拉坦 3-5 ml/kg 麻醉。颈外静脉插管供给药和输液。为测后肢血管阻力, 在左肾动脉下约 0.5, 1.0 和 1.5 cm 处的腹主动脉上各穿入一线。iv 肝素 5 mg/kg 后, 结扎中间线, 分别向心和向尾各插一塑料动脉导管并结扎固定之。开动灌注泵进行后肢灌注。

测定双肾血管阻力时, 在右肾动脉上方分离腹主动脉穿一线(C), 其上约 0.5 cm 处再

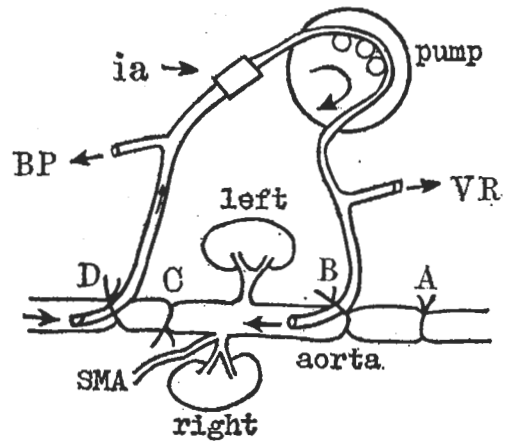


图 1. Study of renal vascular resistance in rats. After catheterizing the site B and D, two kidneys are perfused with the constant-speed pump delivered blood from abdominal aorta. Ligate the superior mesenteric artery (SMA) near right kidney.

穿一线(D); 在左肾动脉下方约 1 cm 和 1.5 cm 处各穿一线(B,A)。在右肾动脉分支的同一水平找出肠系膜上动脉分支并穿线结扎。iv 肝素后, 为了缩短中断肾血流时间, 按以下顺序结扎各线并插管: 先结扎 A 线, 在 A 线上方方向心插入泵后塑料动脉导管。结扎 B 线固定导管, 注意此管插入勿过长, 以免堵塞左侧肾动脉开口。然后结扎 C 线, 在 C 线上方同样向心插入泵前塑料动脉导管, 结扎 D 线固定之(图 1)。以上步骤完成后立即开动灌注泵进行灌注。为补偿体外部分的血容量, 宜输适量 6% 低分子右旋糖酐, 以保持血压水平和稳定。

调节灌注泵的运转速度, 使灌注血量与局部血管需要的血流量相适应, 即局部血管阻力应与全身动脉血压相近。观察 5-10 min, 待血压与阻力稳定后即可给药实验。实验过程中一般不再调节泵的灌注速度。

结果与讨论

用本法测大鼠后肢血管阻力和肾血管阻力

1980 年 11 月 27 日收稿 1981 年 4 月 3 日修回
1980 年 11 月 全国第一届心血管药理学专业学术会议
(长沙)进行操作表演

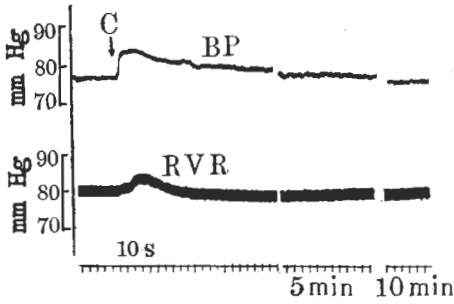


图 2. Effect of iv clonidine (C) 5 µg/kg on blood pressure (BP) and renal vascular resistance (RVR) in a rat.

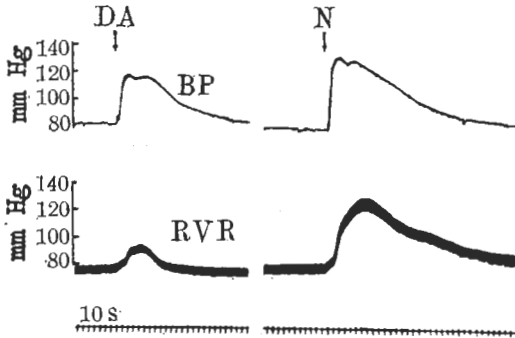


图 3. Effects of iv dopamine (DA) 50 µg/kg and iv N-methyl-tyramine (N) 2 mg/kg on BP and RVR

各在 20 次以上。测得后肢灌流量为 4.4 ± 1.6 ml/min, 双肾灌流量为 8.6 ± 1.9 ml/min。后一均值与文献⁽⁴⁾相近, 随着操作逐渐熟练, 结果也渐稳定。用已知药验证, 血压与局部血管阻力反应结果与狗实验相同。例如 iv 可乐定 (clonidine) 5 µg/kg 对大鼠血压和肾血管阻力呈现先升高后逐渐降低的作用(图 2)。iv 多巴胺 (dopamine) 50 µg/kg 与 N-甲基酪胺

表 1. Effects of N-methyltyramine on blood pressure and renal vascular resistance in rats and dogs. ($\bar{x} \pm SD$)

	Route of injection	Dose (mg/kg)	No. of animals	Blood pressure (mm Hg)	Renal vascular resistance (mm Hg)
rat	ia	0.2	7	+ 8 ± 8*	+ 26 ± 19**
	iv	2.0	9	+ 31 ± 21**	+ 31 ± 18**
dog ⁽²⁾	ia	0.01-0.025	9	—	+ 29 ± 21**
	iv	0.1-0.2	6	—	+ 34 ± 12**

* P < 0.05 ** P < 0.01

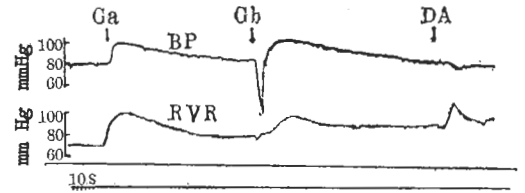


图 4. Effects of ginsenosides 2.7 mg/kg ia (Ga), 27 mg/kg iv (Gb) and dopamine 3 µg/kg ia (DA) on BP and RVR

(N-methyltyramine) 2 mg/kg 均显著升高血压和肾血管阻力, 但两者相比, N-甲基酪胺增加肾血管阻力比多巴胺强些, 且后者对肾血管阻力有后降低作用(图 3)。N-甲基酪胺是积实升压有效成份之一, 前经用狗观测动脉或静脉给药都有升高肾血管阻力的作用⁽²⁾。本文用大鼠以肾 ia 0.2 mg/kg, iv 2 mg/kg 对肾血管阻力的增加二者相近, 而 iv 的升血压作用比 ia 强, (表 1)

此方法也可动脉内给药, 观察药物对血管的直接作用。例如肾 ia 3 µg/kg 多巴胺, 瞬间的局部浓度较高, 兴奋 α 受体短小时内增加肾血管阻力, 药物回到全身后的血浓度较低, 兴奋 β 和多巴胺受体而降低外周血管阻力, 导致全身血压稍下降, 出现全身血压与局部血管阻力分离的现象(图 4 右)。人参总皂甙(ginsenosides)肾 ia 2.7 mg/kg (相当于生药 50 mg/kg) 升高血压和增加肾血管阻力(图 4 左), 而 iv 27 mg/kg 则短时急剧降压继以升压, 但肾血管阻力主要表现为升高(图 4 中)。

本方法的优点是用药量小, 节约人力物力, 适合于筛选微量药物。其缺点是血压偏

低。在测定血管阻力的实验中测得 19 只大鼠动脉血压(70 ± 13 mmHg)比不插管测血管阻力时测得的正常值 8 只(97 ± 23 mmHg)为低。这可能是因为测血管阻力需引血经体外管道,减少了体内有效血容量所致。补充 6% 低分子右旋糖酐,虽可提高血压水平,但比正常血压偏低。另一缺点是实验观察时间不宜太长,过久血压下降,一般不超过 $1\frac{1}{2}$ h。

Acta Pharmacologica Sinica 1981 Sep; 2 (3) : 166—169

A METHOD OF CONSTANT-RATE PERFUSION FOR STUDYING THE RENAL VASCULAR RESISTANCE OF RATS

TANG Xian-liang, CHEN Xiu

(Department of Pharmacology, Hunan Medical College, Changsha 410008)

ABSTRACT The renal vascular resistances of rats were measured on the constant-rate perfusion preparations. By catheterizing the abdominal aorta above and below the origin of the renal artery, the extracorporeal circulation of kidneys was driven by a constant-speed pump. The blood pressure distal to the pump was taken as a measure of local vascular resistance. After ligation of superior mesenteric artery, the results represented solely the vascular resistance of the renal

参 考 文 献

- 1 McCubbin JW, Kaneko Y, Page IH. *J Pharmacol Exp Ther* 1961 Mar; 131(3):346
- 2 陈 修、刘立英、邓汉武、方云祥、叶雨文. 药学报 1981年4月; 16(4):253
- 3 Brody MJ, Shaffer RA, Dixon RL. *J Appl Physiol* 1963 May; 18(3):645
- 4 Altman PL, Dittmer DS, eds. *Biology data book*, vol 3, 2nd ed. Bethesda: Fed Am Soc Exp Biol, 1974:1720

arteries. Drugs could also be administered intra-arterially by injecting them into the perfusing system in order to expose any direct action.

The validity of the method was examined by clonidine, *N*-methyltyramine and dopamine. The hemodynamic changes in rats matched to those in dogs.

KEY WORDS renal vascular resistance; rat; constant-rate perfusion