

人工呼吸、维持血压和阿托品对索曼引起家兔呼吸抑制的作用

魏乃森 田文皓 (中国科学院上海生理研究所, 上海 200031)

杨桂芬 (军事医学科学院药理毒理研究所, 北京 100800)

提要 在人工呼吸及NA静脉滴注维持血压的条件下,兔可耐受100多倍致死量的索曼,膈神经上仍记出节律性放电。不维持血压只给予人工呼吸,不能有效拮抗索曼的作用。人工呼吸加阿托品能提高兔对索曼的耐受量至50倍致死量以上。在清醒兔延脑给索曼5 μ g,引起呼吸先兴奋后抑制,血压下降。此时局部再给阿托品,使呼吸和血压改善,如不给阿托品则兔死亡。

关键词 索曼; 人工呼吸; 去甲肾上腺素; 阿托品; 膈神经放电

有机磷胆碱酯酶抑制剂引起呼吸抑制是导致动物死亡的重要原因⁽¹⁾。但胆碱酯酶抑制剂对心血管系统的作用也不能忽视⁽²⁾。施加索曼于猫脑网状结构能改变呼吸时相的型式,但血压未出现明显变化⁽³⁾。索曼引起猴呼吸抑制时,血压、心率、脑血流量和脑灌注压都下降,应用阿托品很快使上述情况改善,然后呼吸好转⁽⁴⁾。为了分析索曼中毒后呼吸和血压的变化及阿托品的作用,我们用麻醉及清醒家兔进行研究。

方 法

家兔体重1.5 kg左右,用乌拉坦麻醉(ip 1.7 g/kg 或 iv 1.1-1.3 g/kg),部分实验在清醒兔上进行,手术区用普鲁卡因局麻。

用马利氏气鼓记录通过气管的呼吸,以水银检压计记录颈动脉血压,同时描记于烟鼓。在颈部分离一侧膈神经的一个分支,切断后将近中枢端的神经放在医用液体石蜡中,用银丝电极记录来自呼吸中枢的节律性放电,放大后在示波器上照相。人工呼吸速率为34 c/min。在部分实验中,为了在人工呼吸时减少黑、伯氏反射对中枢的影响,故将双侧迷走神经切

断。在部分中毒的兔上,通过耳静脉滴注去甲肾上腺素(NA,浓度 2×10^{-5} 或 2×10^{-4}),调节滴注速度并同时给予人工呼吸,使血压维持在一定水平。索曼在临用前配制成 10^{-8} 或 10^{-4} 的溶液。索曼剂量的计算以致死量(每兔约为35 μ g)为单位。实验室温为22-30 $^{\circ}$ C。

结果和讨论

一、索曼对呼吸、膈神经放电和血压的作

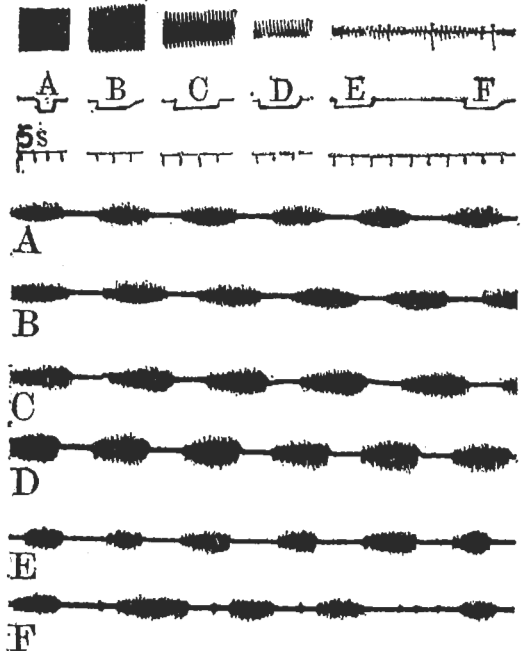


图1. Effects of soman on respiration (upper) and phrenic nerve discharges (lower). Anesthetized rabbit, 1.3 kg, bilateral vagotomy. A) Control. B) 3 min after soman 55 μ g (1.5 MLD) C) 6 min. D) 9 min. E, F) 11 min. Finally, respiration and phrenic discharge ceased simultaneously.

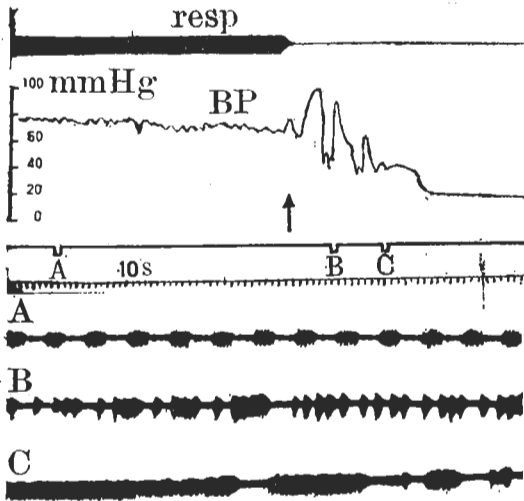


图 2. Effects of im soman 29 μg (\uparrow) on respiration (upper), BP (middle), and phrenic discharges (lower). Anesthetized rabbit, 2 kg.

用 在 27 只家兔 im 或 iv 索曼的实验结果表明, 如果所用剂量抑制呼吸, 最终使兔死亡, 则引起的呼吸、膈神经放电和血压的变化过程基本相同(图 1, 2)。

索曼对呼吸的抑制作用包括周边性和中枢性, 前者表现为呼吸运动减弱时, 膈神经放电并不同时减小, 甚至略有增大(图 1); 后者表现为膈神经放电的显著紊乱, 以至最后消失。出现呼吸抑制后, 血压明显波动并很快下降(图 2)。

二、人工呼吸及维持血压条件下索曼对膈神经放电的作用

1. 人工呼吸条件下索曼的作用 为了排除中毒后因呼吸肌麻痹而产生缺 O_2 对中枢的影响, 在 5 只麻醉兔先给予人工呼吸然后 im 索曼(1.5 倍致死量), 膈神经放电消失时间 $19 \pm (\text{SD}) 12 \text{ min}$ 与不加人工呼吸者 $14 \pm 11 \text{ min}$ 相比, 并没有显著延长($p > 0.05$)。

2. 人工呼吸并维持血压条件下索曼的作用 为了减少血压下降造成循环衰竭的影响, 对 5 只兔不仅中毒前进行人工呼吸, 而且中毒后滴注 NA 维持血压在 70 mm Hg 以上。即使累积的索曼总剂量达到 120 个致死量, 膈神经上仍能记出放电。一般在第 1 次中毒后, 放电

出现较大变化: 失去节律, 振幅减小。以后逐渐恢复到接近中毒前节律和大小, 再注射索曼影响就不大, 即使在特大剂量(40 个致死量)的作用下, 放电有一些变化, 但基本上还是保持一定节律, 说明呼吸中枢还保持了接近正常的功能。膈神经放电能耐受特大剂量索曼而不消失, 主要是因为血压得到维持。图 3 表示的是膈神经放电对血压的依赖关系。在这次实验的前一部分(未在图中表示), 80 min 内先后 im 6 次索曼(总量达到 140 个致死量), 但血压一直用 NA 维持在 100 mm Hg 以上, 膈神经放电一直出现, 其频率(即呼吸率)在 24—44 c/min 之间。当停止滴注 NA, 血压下降到 10—20 mm Hg 时, 膈神经放电也消失(图 3)。这时恢复 NA 的滴注, 使血压上升到 60—80 mm Hg, 放电重新出现。从图 3 还可看出, 人工呼吸是必不可少的, 如果停止人工呼吸, 血压也不能维持, 放电会很快消失。

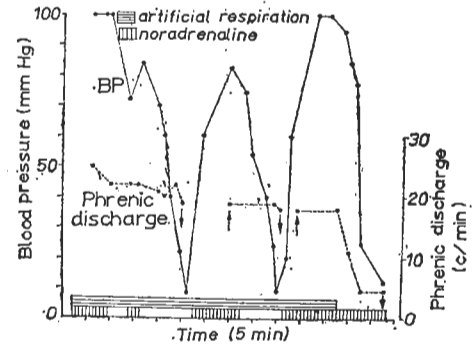


图 3. Effects of respiration and BP on phrenic discharges after soman. Anesthetized rabbit, 1.8 kg, bilateral vagotomy, after cumulative doses of soman 140 MLD. When NA drip was suspended, BP declined and phrenic discharge disappeared (\downarrow). When NA drip was resumed, BP and phrenic discharge recovered (\uparrow). When artificial respiration was stopped, BP declined and phrenic discharge disappeared (\downarrow).

如上所述, 在人工呼吸及维持血压的条件下, 兔可耐受一百多个致死量以上索曼而保持膈神经的放电。有人认为索曼引起心血管或脑血管的变化, 继而造成呼吸中枢缺 O_2 是致使呼吸抑制的部分原因^(2,4)。但我们上述的实验

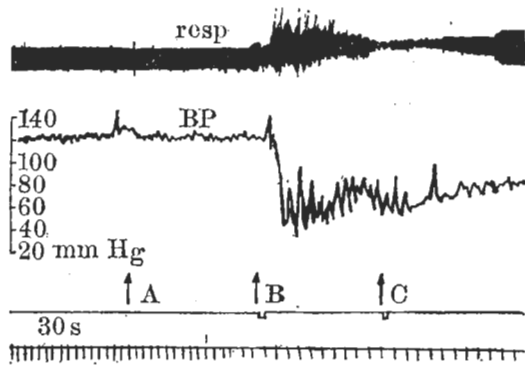


图 4. Effects of topical application of soman onto obex of medulla oblongata on respiration and BP. Conscious rabbit, 1.6 kg. A) Saline 0.5 ml. B) Soman 5 μ g. C) Washed with saline and then topical application of atropine 1 mg.

结果不能支持这种假设。因为单纯的人工呼吸或维持血压都不能使索曼引起的膈神经放电免于消失。

三、阿托品对索曼的拮抗作用

1. 预先注射阿托品的效应 在麻醉兔上 im 阿托品(15 mg/kg)后, 第 1 次注射索曼 48 μ g(1.5 个致死量), 11 min 内呼吸未见变化。第 2 次再注射索曼 96 μ g, 呼吸变快, 幅度减小, 7 min 后呼吸停止, 但放电在停止前振幅却变大, 未出现任何显著的紊乱, 这反映了阿托品对中枢的保护作用。为了研究预先注射阿托品对索曼中毒的拮抗作用, 在麻醉兔上进行两组实验, 每组 5 兔。对照组不给阿托品, im 2.5 个致死量的索曼使兔呼吸停止的时间为 6.4 ± 2.6 min; 另一组预先 im 阿托品(5 mg/kg), 同样剂量索曼使呼吸停止的时间为 28 ± 16 min, 表明阿托品的效应是肯定的($p < 0.05$)。

2. 索曼及阿托品直接施于清醒家兔延脑

问(obex)的作用 用 4 只清醒兔在呼吸中枢所在的延脑, 加生理盐水 0.5 ml 对呼吸和血压无影响, 但加索曼 5 μ g 后, 即引起呼吸加快、呼吸波变大, 血压下降(图 4), 这和经 im 或 iv 大剂量索曼引起的变化很相似。用生理盐水冲洗后并在同一局部加阿托品 1 mg, 可看到明显好转, 血压渐升, 呼吸逐渐恢复。5 min 后血压虽然还稍低于正常, 但呼吸已恢复正常。这些结果表明, 索曼施于延脑有强烈的作用, 血压变化和呼吸变化几乎同时出现, 阿托品局部给药也有明显的拮抗作用。有人认为阿托品的作用是抑制周边迷走神经的影响, 升高血压, 心率增加, 使索曼引起的心血管和脑血管系统的变化得到改善, 从而使呼吸抑制好转^(2,4)。这种假设同样在我们的实验里得不到支持, 因为索曼引起呼吸抑制和血压下降的作用几乎是同时的, 有的甚至于呼吸先于血压, 而阿托品的拮抗作用在呼吸和血压亦是一致的。而且我们的实验还表明阿托品对呼吸中枢有明显的保护作用。综上所述, 索曼和阿托品的作用地点不仅是在呼吸中枢, 而且也在心血管调节中枢。

致谢 本工作得到周金黄教授的指导

参 考 文 献

- 1 Wright PG, *J Physiol (Lond)* 1954 Oct; 126 (1): 52
- 2 Lipp JA, *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1976 Mar; 220 (1): 19
- 3 Bay E, Adams NL, Jurgen KD, Bredow V, Nelson JD, *Brain Res* 1973 Oct; 60 (2): 526
- 4 Lipp JA, Dola TJ, *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1978 Oct; 235 (2): 211

Acta Pharmacologica Sinica 1981 Sep; 2 (3): 170—173

EFFECTS OF ARTIFICIAL RESPIRATION, MAINTAINING BLOOD PRESSURE AND ATROPINE ON SOMAN-INDUCED RESPIRATORY DEPRESSION IN RABBITS

WEI Nai-sen, TIAN Wen-hao

(Shanghai Institute of Physiology, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031)

YANG Gui-fen

(Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100800)

ABSTRACT The respiratory depression induced by the organophosphorus cholinesterase inhibitor soman (pinacolylmethylphosphonofluridate) was studied in anesthetized and unanesthetized rabbits.

Under the conditions of artificial respiration and maintaining blood pressure by iv drip of noradrenalin, rabbits tolerated as much as more than 100 times the lethal dose of soman, and rhythmic phrenic discharges could still be recorded. Artificial respiration alone could not antagonize effectively the action of soman. Artificial respiration and atropine raised the tolerance of rabbits to soman to

more than 50 times the lethal dose.

Topical application of soman (5 μ g) onto the obex of medulla oblongata induced a respiratory enhancement initially and depression at last, accompanied by an abrupt fall in blood pressure.

If atropine was applied topically to the obex, respiration and blood pressure were improved, and the rabbits were exempted from death.

KEY WORDS soman; artificial respiration; noradrenaline; atropine; phrenic nerve discharge