

山莨菪碱和东莨菪碱对兔肺循环的影响

范亚兰、杨烈、王晓晴、孙慧兰、孙耀武、胡辅、周文琪、肖益中

(昆明医学院生理教研室, 昆明 650031)

提要 兔 iv 山莨菪碱 5 mg/kg 引起肺血管阻力短暂降低。iv 东莨菪碱 0.5 mg/kg 后肺动脉舒张压急剧升高, 肺血管阻力加大, 在吸入低 O_2 混合气导致肺动脉高压的基础上, iv 东莨菪碱 0.5 mg/kg 使去除低 O_2 条件后的肺动脉压高于对照组。此外, 山莨菪碱扩张体血管、降低血压的作用较强, 东莨菪碱则有对抗低 O_2 血所致体循环血压降低的作用。

关键词 肺动脉压; 肺血管阻力; 股动脉压; 山莨菪碱; 东莨菪碱; 低氧性肺动脉高压

莨菪类药有解除小动脉痉挛、改善微循环的作用⁽¹⁾。有用东莨菪碱(scopolamine, Sc)来治疗肺动脉高压和用山莨菪碱(anisodamine, An)治疗急性肺循环功能障碍⁽²⁾。但在整体动物观察莨菪类药对肺循环作用的实验资料很少, 不同的莨菪碱对肺循环的影响是否一致还不清楚。因此, 本文研究 An 和 Sc 对正常兔肺循环的影响及在吸入低 O_2 混合气导致肺动脉高压的基础上观察药物的作用。

材料与方 法

成年家兔, 性别不拘, 体重 $2.7 \pm SD 0.3$ kg, iv 乌拉坦 1.0-1.2 g/kg 麻醉, 肝素 1000 U/kg 抗凝。自中线开胸, 保持胸膜完整而自然呼吸。经纵隔插入一根尖端磨钝的 16 号注射针头进肺动脉主干测量肺动脉压。第一部份实验分三组, 一组 iv An HCl; 一组 iv Sc HBr, 并在给药前做生理盐水对照实验; 一组为生理盐水对照组。另一部份实验对照组单纯吸入低 O_2 混合气 20 min 引起肺动脉高压, 给药组在吸入低 O_2 混合气的第 2 min iv Sc 0.5 mg/kg。药物和生理盐水的 pH 为 6。以 N_2 稀释空气配成含 9-12% O_2 加 88-91% N_2 的低 O_2 混合气储存在代谢仪气箱中。气箱可与气管套管连接,

通过对血气和气箱内气体 O_2 含量的监测, 调节从代谢仪 O_2 气瓶进入气箱的 O_2 量, 以维持动脉血 O_2 分压在 35-45 mm Hg, 呼出的 CO_2 被钠石灰吸收。

测定肺动脉收缩压(PAP_s)和肺动脉舒张压(PAP_d)、肺动脉平均压(PAP_m)、股动脉收缩压(FAP_s)和舒张压(FAP_d)、心率(HR)、呼吸频率(f)、动脉血 O_2 分压(Pa_{o₂})及酸碱度(pH_a)。部份实验还用电磁流量计测定主动脉平均血流量作为心输出量(CO), 计算 PAP_m/CO 反映肺血管阻力(PVR)的情况, 并描记舌脉搏波, 以其波幅(Ph_L)反映体血管张力的变化。除用血气酸碱分析仪(南京分析仪器厂)测定 Pa_{o₂} 及 pH_a 外, 上述其它指标都经相应的换能器输入多道生理记录仪(日本光电公司)作同步描记。实验结果用方差分析处理, 用 t-检验作血气的组间比较和低 O_2 实验中给药组与对照组的比较。

结 果

生理盐水对照组 兔 10 只, iv 生理盐水 0.5 ml/kg, 结果见表 1。血压、HR、f 等指标都没有明显的变化。

An 与 Sc 对兔肺循环的影响 兔 16 只, iv An 5 mg/kg 后, PAP_s、PAP_m 略降低; PAP_d 先降后升, 变化不显著。此外, FAP_s 及 FAP_d 特别是 FAP_d 迅速地大幅度下降, 同时 Ph_L 普遍明显加大, PVR 短暂降低, HR 和 f 加快。测定了 5 兔的血气, 与盐水对照组没有明显差别(见表 1)。

兔 10 只, iv Sc 0.5 mg/kg 后, PAP_s 轻度降低, PAP_d 急剧升高。FAP 升高, 但不显著, HR 减慢, f 大幅度加快。另 9 只兔给药后 CO 减少, PVR 值增高, Ph_L 略减小或不变, Pa_{o₂} 及 pH_a 与盐水对照组没有明显差别(见表 1)。

Tab 1. Hemodynamic effects of iv normal saline (NS, n = 10), anisodamine (An, 5 mg/kg, n = 16) and scopolamine (Sc, 0.5 mg/kg, n = 10) in rabbits. $\bar{x} \pm SD$. * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$

	Control	1 min	3 min	6 min	10 min	14 min	19 min
Pulmonary systolic pressure (mm Hg)	NS	23 ± 6	23 ± 5*	23 ± 6*	23 ± 6*	23 ± 5*	22 ± 5*
	An	26 ± 3	24 ± 4***	24 ± 3***	25 ± 3***	25 ± 3***	25 ± 3***
	Sc	22 ± 5	22 ± 5*	20 ± 4***	21 ± 5**	21 ± 5**	21 ± 5**
Pulmonary diastolic pressure (mm Hg)	NS	4.7 ± 1.4	4.8 ± 1.5*	4.8 ± 1.5*	5.0 ± 1.7*	4.9 ± 1.7*	5.0 ± 1.6*
	An	9 ± 4	9 ± 4*	9 ± 4*	9 ± 3*	9 ± 4*	9 ± 4*
	Sc	4.8 ± 1.6	6.3 ± 2.8***	6.1 ± 2.1**	6.2 ± 2.2**	6.3 ± 2.0***	6.2 ± 2.0**
Mean pulmonary pressure (mm Hg)	NS	11.7 ± 2.2	11.9 ± 2.0*	11.9 ± 2.0*	12.0 ± 2.0*	11.9 ± 2.0*	12.1 ± 2.2*
	An	17 ± 3	16 ± 4***	16 ± 4***	16 ± 3***	16 ± 3***	16 ± 3***
	Sc	11.9 ± 1.9	13.0 ± 2.8*	12.4 ± 2.5*	12.6 ± 2.8*	12.8 ± 2.5*	12.7 ± 2.4*
Femoral systolic pressure (mm Hg)	NS	103 ± 10	104 ± 9*	102 ± 10*	102 ± 10*	99 ± 10*	97 ± 10*
	An	108 ± 18	88 ± 17***	96 ± 18***	100 ± 16***	101 ± 17***	100 ± 17***
	Sc	94 ± 13	97 ± 16*	98 ± 17*	96 ± 15*	96 ± 17*	96 ± 18*
Femoral diastolic pressure (mm Hg)	NS	66 ± 9	65 ± 10*	65 ± 11*	66 ± 10*	65 ± 10*	63 ± 10*
	An	69 ± 11	49 ± 11***	59 ± 10***	63 ± 9***	63 ± 10***	62 ± 10***
	Sc	61 ± 13	64 ± 14*	64 ± 14*	64 ± 13*	65 ± 13*	66 ± 14*
Cardiac output (ml/min)	An	391 ± 103	396 ± 110*	380 ± 109*	385 ± 102*	383 ± 103*	381 ± 106*
	Sc	398 ± 107	382 ± 115***	390 ± 118*	390 ± 116*	390 ± 114*	389 ± 114*
	An	46 ± 18	43 ± 17***	44 ± 16**	45 ± 16*	45 ± 16*	46 ± 17*
Cardiac output (beats/min)	NS	282 ± 33	282 ± 33*	282 ± 34*	282 ± 33*	283 ± 32*	284 ± 31*
	An	294 ± 28	305 ± 27***	301 ± 28***	303 ± 29***	304 ± 29***	305 ± 30***
	Sc	280 ± 30	281 ± 28*	276 ± 27*	274 ± 26**	273 ± 27***	273 ± 26***

Tab 2. Effects of iv scopolamine (0.5 mg/kg) during the 2nd min of hypoxia on hypoxic pulmonary hypertension, 10 rabbits/group. $\bar{x} \pm SD$. * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$

Group	During hypoxic gas inhalation (min)						After cessation of hypoxia (min)		
	0	1	5	9	15	20	10	20	20
Pulmonary systolic pressure (mm Hg)	Control	26 ± 2	31 ± 6***	29 ± 4***	28 ± 4**	27 ± 4*	26 ± 5*	23 ± 4**	23 ± 4**
	Scopolamine	26 ± 6	34 ± 7***	30 ± 6***	29 ± 7**	28 ± 5*	28 ± 5*	26 ± 5*	26 ± 6*
Pulmonary diastolic pressure (mm Hg)	Control	9.2 ± 1.7	11.0 ± 3.0**	11.8 ± 2.4**	12.2 ± 2.6***	10.4 ± 2.7*	10.0 ± 2.8*	8.2 ± 2.8*	8.6 ± 3.1*
	Scopolamine	5.8 ± 2.2	9.3 ± 3.5***	9.8 ± 3.4***	9.1 ± 4.3***	7.7 ± 2.9**	7.8 ± 3.0**	7.2 ± 3.1**	7.6 ± 3.5**
Mean pulmonary pressure (mm Hg)	Control	14.8 ± 1.8	17.8 ± 3.7***	17.6 ± 2.8***	17.5 ± 3.0***	16.0 ± 2.6**	15.3 ± 2.7*	13.2 ± 2.5**	13.5 ± 3.0**
	scopolamine	15 ± 3	20 ± 5***	19 ± 4***	18 ± 5**	16 ± 3*	17 ± 3**	15 ± 4*	16 ± 4*
Femoral systolic pressure (mm Hg)	Control	122 ± 27	126 ± 29*	122 ± 31*	118 ± 32*	114 ± 28*	111 ± 28*	114 ± 25*	110 ± 24**
	Scopolamine	121 ± 21	120 ± 21*	120 ± 24*	115 ± 20*	118 ± 21*	116 ± 21*	112 ± 23**	110 ± 27**
Femoral diastolic pressure (mm Hg)	Control	66 ± 12	63 ± 12*	60 ± 15**	58 ± 16***	54 ± 14***	53 ± 19**	60 ± 12**	56 ± 12**
	Scopolamine	78 ± 14	74 ± 16*	75 ± 17*	71 ± 17**	72 ± 18*	73 ± 18*	70 ± 18**	69 ± 17***
Heart rate (beats/min)	Control	265 ± 16	255 ± 31*	242 ± 33***	230 ± 23***	246 ± 31***	251 ± 28*	256 ± 26*	256 ± 26*
	Scopolamine	286 ± 27	285 ± 27*	251 ± 33***	252 ± 32***	253 ± 31***	256 ± 28***	268 ± 26**	272 ± 24*
Respiratory frequency (breaths/min)	Control	92 ± 21	105 ± 15***	109 ± 27***	109 ± 22***	103 ± 20***	98 ± 17*	95 ± 16*	99 ± 17*
	Scopolamine	80 ± 12	104 ± 21***	107 ± 29***	102 ± 24***	106 ± 24***	107 ± 25***	108 ± 20***	113 ± 23***

Sc 对兔急性低 O₂ 性肺动脉高压的影响

对照组和给药组各 10 兔。给药组 iv Sc (量同前)。在吸入低 O₂ 混合气期间, 对照组和给药组的 Pa_{o₂} 值分别为 39±5 及 38±7 mmHg, pH_a 值分别为 7.41±0.12 和 7.45±0.01。停止吸入低 O₂ 混合气后 20 min 时, 两组的 Pa_{o₂} 均恢复, pH_a 分别为 7.37±0.09 及 7.38±0.01。

结果见表 2。在吸入低 O₂ 混合气的 20 min (低 O₂ 期)内, 两组的共同表现是: PAP 迅速升高而后逐渐下降; FAP 降低, 其中 FAP_a 降低显著; HR 减慢; f 增快。但给药组的 PAP_a 在低 O₂ 初期下降较快, FAP 下降幅度较小, HR 减慢较多。停止吸入低 O₂ 混合气后 20 min 时, 对照组的 PAP_a 低于其对照值, FAP 表现波动, f 逐渐恢复。给药组的 PAP_a 明显高于对照组的同期水平, 其 PAP_a 亦明显高于低 O₂ 前的对照值, FAP 基本上没有波动, f 仍维持在较高的水平。

讨 论

兔 iv An 5 mg/kg 后 PAP_a 降低、PVR 亦有短暂的减小, 说明这个剂量的 An 有一定扩张肺血管的作用。FAP 降低的程度较大、也更持久, 结合 Ph_L 的增大, 说明 An 扩张体血管的作用相当强。正常兔给予 Sc 0.5 mg/kg 后 PAP_a 急剧升高, PVR 亦加大, 而从 FAP 及 Ph_L 可见在同一剂量下体血管还没有明显的改变, 说明所用剂量的 Sc 在正常兔有收缩肺血管的作用。我们曾见到当 Sc 加大到 4 mg/kg 时仍引起 PAP_a 升高。阿托品 0.5 mg/kg 与 Sc

类似, 也使正常兔的 PAP_a 升高(未发表资料)。

血管对药物的反应常与其原来的张力高低有关⁽³⁻⁵⁾, 在低 O₂ 状态下药物较易引起肺血管扩张⁽⁶⁾。本实验在造成肺动脉高压的基础上使用 Sc, 从停止吸入低 O₂ 混合气以后的 PAP 水平看, 效应应与在正常兔相似。这和给阿托品后加强狗低 O₂ 性肺动脉升压反应的结果⁽⁷⁾是一致的。

iv An 和 Sc 后引起 PAP_a 降低以及低 O₂ 初期给药组 PAP_a 下降较快可能是 CO 减少的结果。低 O₂ 期给药组 FAP 下降的程度较轻提示 Sc 可能有对抗低 O₂ 血导致的 FAP 降低并保持体循环血压趋于稳定的作用。An 和 Sc 对肺循环与体循环的上述影响未能从血气方面找到解释。

致谢 氢溴酸东莨菪碱由上海医科大学生理教研室赠送。

参 考 文 献

- 1 杨国栋、洪立中. 中华内科杂志 1980; 19: 303
- 2 北京友谊医院儿科、中国医学科学院药物研究所药理室、中国医学科学院西南分院第一研究室. 中华医学杂志 1973; 53: 259
- 3 Su C, Bevan JA. *Pharmacol Ther B* 1976; 2: 275
- 4 Prem AN, Hyman AL, Kadowitz PJ. *Circ Res* 1983; 53: 86
- 5 王维君、石成璋、陈先瑜. 中华医学杂志 1982; 62: 487
- 6 Harris P, Fritts HW, Clauses RH, Odell JE. *Proc Soc Exp Biol* 1956; 93: 77
- 7 周承文. 生理科学 1981; 1: 22

Effects of anisodamine and scopolamine on pulmonary circulation in rabbits

FAN Ya-lan, YANG Lie, WANG Xiao-qing, SUN Hui-lan, SUN Yao-wu, HU Fu, ZHOU Wen-qi, XIAO Yi-zhong

(Dept Physiology, Kunming Medical College, Kunming 650031)

ABSTRACT In experiments with anesthetized rabbits anisodamine 5 mg/kg iv resulted in a brief decrease in the pulmonary vascular resistance as calculated from the mean arterial pressure and the cardiac output, with a concomitant fall of the femoral arterial pressure, especially the diastolic, to a considerable extent. In contrast, scopolamine 0.5 mg/kg iv led to an abrupt increase in the pulmonary vascular resistance, but only a mild drop in the femoral arterial pressure which was kept at a less fluctuating level. Besides, scopolamine 0.5 mg/kg iv given during hypoxic pulmonary hypertension prevented the post-hypoxia pulmonary hypotension observed in the control animals under the same conditions

of hypoxia but without scopolamine.

Neither anisodamine nor scopolamine at their respective doses produced a significant effect with regard to P_aO_2 and pHa.

The above results suggest that anisodamine dilates both pulmonary and systemic vessels although its action on the pulmonary circulation is relatively weak, while scopolamine mainly increases pulmonary vascular resistance and tends to counteract systemic arterial hypotension.

KEY WORDS pulmonary artery; blood pressure; vascular resistance; femoral artery; anisodamine; scopolamine; hypoxic pulmonary hypertension