

莨菪类药抗肾上腺素休克兔的作用 及其对球结膜微循环影响的观察

生理教研室 刘凝慧

提 要 莨菪类药用于抗休克以及改善微循环在临床上已取得较好的效果,其作用机制尚在探讨中。儿茶酚胺是各种类型休克早期在体内产生的应激性体液因素之一,故本实验采用肾上腺素高浓度(2mg/kg)静脉滴注造成动物休克模型作为对照组,分组观察莨菪类药(阿托品、山莨菪、东莨菪碱和樟柳碱)对抗肾上腺素休克所致的作用。实验过程中观察了兔球结膜微循环,并记录了部分动物的心电和股动血压。根据动物存活时间,经统计学处理,实验组与对照组比较,山莨菪碱组 $P < 0.01$,东莨菪碱组和阿托品组 $P < 0.05$,樟柳碱组 $P > 0.05$ 。球结膜微循环观察与以上结果符合。凡是在实验过程中始终保持良好状态,或只有短时间微循环障碍又很快恢复的动物,存活时间长;相反,微循环障碍状态不恢复或恢复甚慢的动物,存活时间甚短。

实验方法

实验动物为灰色杂种家兔,雌雄不拘,体重2.0~2.8kg。用盐酸普鲁卡因局麻,在股动脉插管,供记录血压。从耳缘静脉滴注或静推给药。定时记录心电。球结膜微循环观察用双目立体微循环镜,并作了拍照记录。

肾上腺素休克模型制备:盐酸肾上腺素用0.9%NaCl溶液稀释。依2mg稀释为12.5ml的比例。剂量为2mg/kg。液体装在特制的50ml容量的注射器内,联上ROB—X1蠕动泵,以28~30ml/小时的

速度滴注,即肾上腺素滴注浓度为30~37ug/min/kg。在滴注过程中观察血压、心电和球结膜微循环状态。滴注完毕持续观察数小时,如动物未死亡,过夜前让动物下手术台,只观察动物死亡时间。

实验分组:单纯滴注肾上腺素组为对照组。实验组为在滴注肾上腺素前15~30'注射莨菪类药,肌注和静推给药,剂量各半。分组和用药剂量如F:阿托品组用硫酸阿托品10~15mg/kg,山莨菪组为654—2注射液,10mg/kg,樟柳碱为溴氢酸樟柳碱10~15mg/kg,东莨菪碱为10mg/kg。各组在实验过程中观察指标和肾上腺素组同。

实验结果

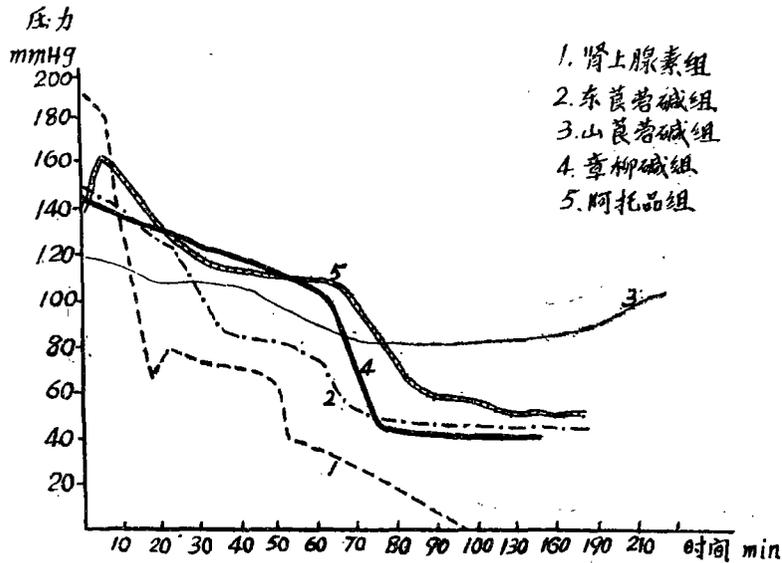
实验动物存活时间：各组动物在滴注肾上腺素过程中或注射完毕即刻死亡者其存活时间均列为0，在滴注完毕后2小时内死亡者列为<2，存活时间超过24小时者

列为>24小时。结果见表。

动物死亡原因：凡存活时间短者，在滴注肾上腺素过程中，从呼吸道流出粉红色泡沫状液体，动物呼吸窘迫，呼吸频率变快，胸部有小泡音。死亡前动物挣扎，口唇青紫，心肌缺氧以至心电ST段下降，

表 各组动物存活时间

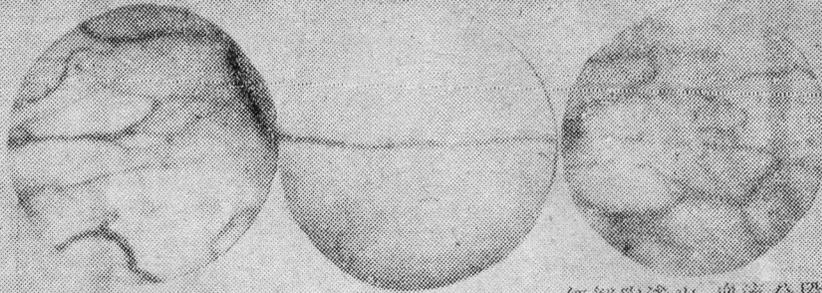
肾上腺素组		阿托品组		东莨菪碱组		樟柳碱组		山莨菪碱组	
动物	存活时	动物	存活时	动物	存活时	动物	存活时	动物	存活时
101号	<2	135号	<2	111号	12	128号	0	128号	24
103号	0	140号	2 ⁺	112号	>24	129号	4	124号	12
103'号	0	144号	5 ⁺	113号	<2	131号	1	125号	>24
116号	0	145号	<2	118号	0	132号	4	126号	2.5
117号	<2	147号	<2	120号	<2	133号	0	127号	>24
				121号	2	134号	4		
P<0.05				P<0.05		P>0.05		P<0.01	



各组在实验过程中股动脉血压的平均值

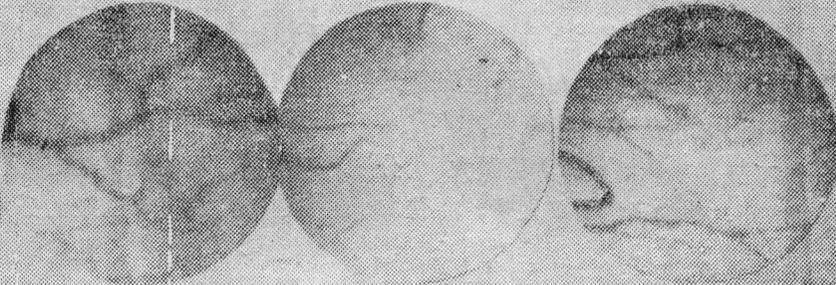
球结膜微循环观察图片

肾上腺素组
101°



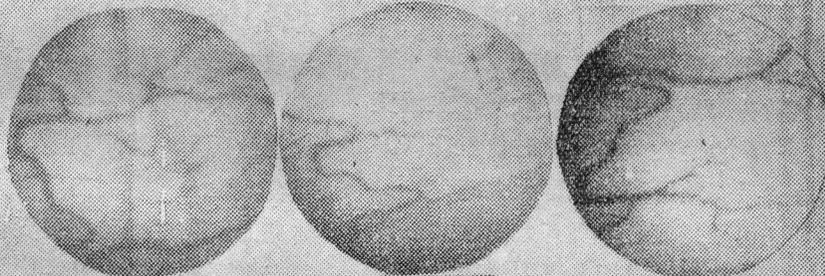
红细胞渗出 血流分段

山莨菪碱组
123°



血管中有水分渗出

阿托品组
144°

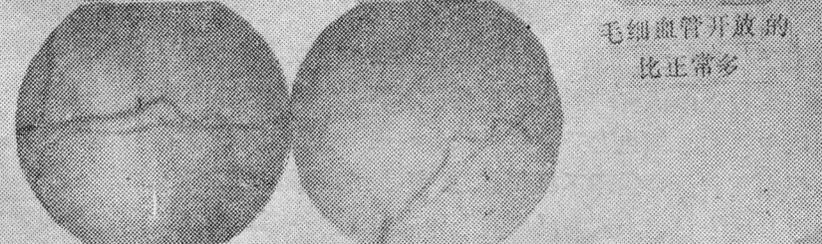


东莨菪碱组
113°



毛细血管开放的
比正常多

樟柳碱组
131°



滴注肾上腺素前 | 滴注肾上腺素过程中 | 滴注肾上腺素完毕后

T波倒置,继友心力衰竭。病理检查有肺水肿和肺淤血,左心室扩大,肝肾有的有淤血斑。病理组织检查与大体观察一致,肺水肿和肺淤血,心肌间质、心外膜和心内膜均有点状出血。少数有肝浊肿,肾小球毛细血管淤血。动物存活时间长者,以上现象减轻,但仍有肺水肿和淤血,心肌间质出血等变化,死亡原因均为肺、心衰竭。

动物血压:见曲线图。

心电变化:对照组在滴注肾上腺素开始后数分钟内有短暂的心律紊乱,滴注末期ST段下沉,T波倒置。实验组大部分无心律不齐。动物存活时间短者,很快发生心肌缺氧的心电现象,存活时间长或,在滴注肾上腺素完毕前大部分动物心电基本恢复正常。

球结膜微循环观察:对照组在滴注肾上腺素数分钟后微动脉明显收缩,血流变快,微静脉也轻度收缩,此时血压升高。但数分钟后开放的毛细血管大大减少,镜下不见任何毛细血管,只有几条较大血管可见。滴注的中、末期血流明显变慢,血管边缘不清,有水分渗出,血流呈泥砂样。滴注完毕前常发生红细胞渗出,血流呈分段现象,呈虚线状缓慢流动或停流。

实验组在阿托品、山莨菪和樟柳碱用药后可见血管有轻度舒张,山莨菪作用最明显。东莨菪则无明显舒血管作用。在滴注肾上腺素过程中都有时间短暂和程度不等的血流障碍和毛细血管开放数目减少的现象。但山莨菪组微循环不良状态恢复最快,而且反应稳定,动物反应的个体间差别不大。其他实验组反应不甚稳定,个体差别较大。此外在各组中都曾观察到个别

动物在微循环恢复过程中有比正常开放更多的毛细血管存在。各组的球结膜微循环的附图只是从每组中选出一例为代表,不能代表各组总的变化,因为各组的反应都有个体差异。

讨 论

一、对于肾上腺素休克模型的讨论:任何类型的休克,在发展过程中儿茶酚胺,组织胺,五羟色胺,激肽类,前列腺素以至乙酰胆碱等类物质,在体内产生水平升高。其中儿茶酚胺的升高是在休克过程中所产生的代偿性的重要体液因素的一种。休克时儿茶酚胺的分泌量比平时可提高30~300倍⁵。儿茶酚胺过高浓度会加重休克的的发展,它使血管痉挛,血粘度升高,血小板集聚以至易于产生微血栓,导致微循环障碍,微循环缺血缺氧,使细胞代谢失调以至发生细胞形态和功能的不完整性而影响器官功能,LillekeiRC⁽⁴⁾等在实验犬观察到内毒素休克和肾上腺素休克的发展过程和病理变化极为相似。故本文用高浓度肾上腺素静脉滴注的方法制造休克动物模型以进行观察。在滴注肾上腺素过程中,动物首先发生休克肺的急性症状,口中流出粉血色泡沫状液体,呼吸窒迫,最后动物呼吸困难而挣扎、死亡。分析其病理过程,可能是肾上腺素造成全身微血管痉挛(肌肉者例外),再加上其对血流力学的影响,心功能降低,造成体循环的抵排高阻。肺循环本来压力低,此时前阻力加大,肺血管痉挛,肺循环流出受阻,故大量血液淤积于肺循环造成肺循环高压,形成肺水肿和肺淤血。此时肺动静脉交通支开放,造成血液缺氧。一旦心肌缺氧严重,心跳停止,动物死亡。但都是

呼吸停止先于心脏的停止。

从体外注射高浓度肾上腺素造成休克,以观察药物对抗肾上腺素的作用,其优点是分析单纯一个因素——肾上腺素在休克发展中的作用,并可以探讨某些药物抗休克作用的部分原理。缺点是不能代表药物抗休克的全部作用原理。但利用这样方法来探讨药物抗休克的原理是可行的。

二、实验结果莨菪类药抗肾上腺素休克的效果以山莨菪最佳,东莨菪碱和阿托品次之,樟柳碱效果不明显。后者不明显的原因是否可以这样考虑:儿茶酚胺是在休克发展过程中所产生的主要物质,但不是唯一的物质。樟柳碱对抗肾上腺素的作用不明显,不能说明对对抗其他物质也不明显。一九七七年我们观察到东莨菪碱和樟柳碱对抗失血性休克兔的利尿作用⁽⁶⁾,结果樟柳碱效果比东莨菪碱明显。说明樟柳碱改善肾循环作用明显。故樟柳碱抗休克机制尚待进一步探讨。

如何理解莨菪类药抗休克的机制?众所周知,莨菪类药是中枢和外周抗胆碱类药物。也有实验证明有抗儿茶酚胺解除血管痉挛的作用⁷。因此,莨菪类药既有阻滞M-受体,又有阻滞 α -肾上腺素受体的作用,故有抗肾上腺素调节微循环的作用。除此以外,应考虑影响微循环的因素是多方面的。除血管的舒缩状态外,血液本身是不可忽视的因素。在球结膜微循环的观察中发现,滴注肾上腺素后数分钟就开始有血液流变学的变化,例如血流变为泥沙状,红细胞堆聚成条棱状的通过血管等。并初步观察到滴注肾上腺素后红细胞皱缩,边缘呈花边状,变形能力降低等现象。对于这方面的作用,还待进一步观

察。

三、从实验观察,兔球结膜微循环变化与兔存活时间相关。凡微循环状态始终良好者,动物存活时间最长;短时间发生不良变化又很快恢复者,成活时间也长;微循环变化逐渐恶化者很快死亡。说明球结膜微循环观察可以反映出个体循环系统的整体总状态。但休克时血液重新分配以保证活命器官的循环。球结膜微循环与哪些器官的微循环变化平行发生,尚待观察。

[本实验工作承祁友健同志大量协助,杨玉芬、阎东栋、雷延祥等同志做了实验配合,我院病理教研室张人立和关彬彬同志做了死亡动物的病理检验,于此表示致谢。]

参考文献

- 1.北京友谊医院儿科:中华医学杂志(5):259,1973
- 2.浙江宁波地区中麻协作组:中华医学杂志(9):525,1974.
- 3.钱潮等:中华儿科杂志(13):363,1964
- 4.Lillehei RC et al; AMA Arch surg 78; 464-478, 1959
- 5.Suteu I et al; Shock; Pathology, Metabolism, shock cell Treatment. Abacus Press Kent. 1977 P109
- 6.本教研室未发表资料
- 7.徐州医学院药理教研组:中华医学杂志(11):997,1976
(1983年8月16日 收稿)