

阿卡普林(Acaprin)降压作用机制的研究

戎耀方 包鸿俊

(南京农学院畜牧兽医系生理药理教研组)

自从1935年W. Kikuth引用阿卡普林治疗动物焦虫病以来,二十余年的临床和实验证明,阿卡普林是动物血孢子虫病的有效治疗药[1、2、3、4、5]。但其主要缺点是在用药后往往伴有不安、痲痛、排粪、流涎、发汗、呼吸加快等副作用,这种副作用对重症患者特别不利,因可减弱患者抵抗力而有促致病畜死亡的危险[6、7]。临床上为消除其副作用,曾推荐应用强心药如咖啡因、樟脑等,或应用阿托品、嗎啡、普罗美度尔等[8、9、10、11]。但这些配合应用并不令人满意,尤其是后一些药物仅着重在消除阿卡普林对胃腸道的副作用。我們知道阿卡普林除加强胃腸蠕动力外,还能使血压剧烈下降。J. Guillon 和 M. Vattaite 就曾提到阿卡普林对年老而伴有心脏病的馬危险性特别大[1]。国内也有报导,原患有慢性心肌炎的乳牛,經注射阿卡普林后在30分钟内致死的病例,其原因可能跟降压而致心机麻痺有关[12]。这说明阿卡普林的降压作用是一严重副作用,研究其降压作用的机制,以确定适当的拮抗药以改进阿卡普林的的治疗作用,是有重要的意义。

关于阿卡普林降压作用的机制,过去只有A. И. Пинес 和B. В. Зверев 报导,是中枢性的,系作用于延髓血管运动中枢所致[13]。但是阿卡普林在降压的同时,还会引起胃腸蠕动力加强、流涎、发汗,这些反应极类似副交感神经紧张度的加强,因此其降压作用有可能是作用于丘脑下部的植物神经中枢所致。其次,在降压过程中阿卡普林对心脏、血管、交感神经节和內感受器的作用还不清楚。

为此,本文将从以下四个方面来研究阿卡普林降压作用的机制:

一、阿卡普林的降压作用有无迷走神经因素参加在內?阿托品和肾上腺素对其降压作用拮抗的效果如何?

二、阿卡普林降压作用的部位究竟为何处?

三、阿卡普林对离体血管、离体心脏和离体腸管的作用怎样?

四、阿卡普林对內感受器的作用怎样?降压作用有无反射机制参加在內?

实验方法

实验用猫28只、兔7只,都未經选择,所应用的阿卡普林,为美国Winthrop药厂出品,每一安瓿为1ml(毫升),含药5mg(毫克)。全部实验共分四个部分进行。

一、血压下降试验

试验猫都用1.2/Kg.的烏拉坦腹腔注射进行麻醉。用水銀检压計记录总頸动脉的血

压, 瑪喇氏鼓描記呼吸, 部分試驗还用气球描記腸管蠕動和記錄猫的瞬膜反应。从股靜脉注入阿卡普林, 观察血压、呼吸和腸蠕動的变化。再注入腎上腺素, 观察腎上腺素所引起的血压反应。部分試驗在注射阿卡普林前后用感应电流刺激頸交感神經外周段, 观察瞬膜反应, 每次历时 5 秒钟。部分試驗还切断迷走神經, 注入阿托品, 分析阿卡普林的降压作用。

二、降压作用部位的分析

实验猫先用乙醚麻醉而后改用 80mg/Kg (公斤) 的氯醛糖麻醉。部分猫进行去头手术, 破坏延髓和脊髓等中枢神经系统^[14], 并以每分钟持續灌注 0.6—1.0ml 生理盐水进行股靜脉灌注。另一部分猫按 J. H. Burn 所叙述的大脑截除法, 切除大脑和中脑^[15]。再有部分猫在枕骨大孔处用骨鉗去除一小块枕骨, 暴露延髓, 按 Ranson 和 Billingsley 所描述的在門附近最后区的降压点^[16], 用机械方法破坏这一区域。以上所有的試驗猫均进行人工呼吸, 并記錄总頸动脉血压。从股靜脉注入阿卡普林、腎上腺素, 观察血压变化。

三、离体器官灌注試驗

1. 兔耳灌注: 按 Кравков 法灌注离体兔耳^[17]。每 5 分钟計算流出的液滴数一次, 对比灌注 Locke 氏液和含不同浓度的阿卡普林的 Locke 氏液所流出的液滴数的差异, 以决定藥物对血管的作用。

2. 离体兔心耳: 按 J. H. Burn 所記載的方法进行試驗^[18], 观察正常心耳搏动和加阿卡普林后心耳搏动的变化。

3. 离体兔腸。按一般实验方法在麦氏浴皿中进行試驗。

四、脛骨骨髓內感受器灌注試驗

試驗猫均用 1.0g/Kg 的烏拉坦腹腔注射进行麻醉, 并在手术中用乙醚补充麻醉。按 Прошевский 方法^[20], 在左后肢股骨上 1/3 处分离出股动脉、股靜脉、股神經和坐骨神經。除保留坐骨神經和股神經与机体相連外, 切断所有組織。在脛骨的上下端各钻一直径約 2 mm (毫米) 的小孔, 以供注入藥物, 然后用氧飽和的 Tyrode 氏液从分別插入套管的股动脉和股靜脉进行灌注。灌注液溫度保持 38—40°C, 液壓为 60mmHg。用水銀檢压計在总頸动脉記錄血压, 瑪喇氏鼓描記呼吸。

結 果

一、降压效应

1. 9 头麻醉猫, 血压为 39—86mm.Hg, 靜脉注射 1—2 mg/Kg 的阿卡普林, 在 1—2 分钟內血压下降到 16—42mm.Hg, 为原有水平的 34.88—84.00%。經 4—5 分钟, 降压作用逐漸減弱, 历时 15—45 分钟, 血压漸行恢复, 接近于原有水平。降压时呼吸輕度加快加深, 心搏稍行加速, 腸管蠕動加强, 瞬膜无变化。在注射阿卡普林前后, 用感应电流刺激交感神經外周段, 瞬膜的收縮效应均相同。

2. 在以上的实验猫中, 有 3 头猫血压恢复平稳后 (约 30—40 mm. Hg) 给予静脉注射 0.1 mg/Kg 的硫酸阿托品。5 分钟后, 再从股静脉注入 1 mg/Kg 的阿卡普林, 血压仍下降 10—18 mm. Hg, 但这时肠道并不呈现蠕动加强, 呼吸也无显著变化 (见图 1)。

在实验中, 另 5 头猫切断两侧迷走神经, 等血压平稳后 (约 45—60 mm. Hg), 给予静脉注入 1 mg/Kg 的阿卡普林, 血压下降到 25—35 mm. Hg, 为原有水平的 55.56—66.66%。

3. 在实验猫中有 4 头猫在静脉注射 1—2 mg/Kg 的阿卡普林后, 血压下降到 18—36 mm. Hg 左右, 这时再静脉注入 20—100 μ g (微克) 的肾上腺素, 血压立刻回升到 70—90 mm. Hg。在此水平上, 血压维持 7—14 分钟, 然后徐徐下降 (见图 2)。这种升压作用与肾上腺素一般表现的不同, 因在注射阿卡普林前应用肾上腺素, 其升压作用只能维持 1—2 分钟, 而在注射阿卡普林后应用肾上腺素, 其升压作用维持的时间却有显著延长。

4. 在实验过程中发现有 2 头猫, 在短小时内反复注射小剂量的阿卡普林 (每 10 分钟注射一次), 降压幅度有逐渐缩小的现象 (见图 3), 但在注射间隔时间较长的情况下 (半小时以上), 则这种现象不显。因此, 阿卡普林在短时反复注射小剂量, 呈有类似“快速耐受性”现象。

二、作用部位的分析

1. 5 头猫进行去头手术, 其中 3 头猫保留脊髓, 2 头猫破坏脊髓, 去头后在实验时, 血压为 18—26 mm. Hg, 经注射 1—2 mg/Kg 阿卡普林, 血压下降 3—5 mm. Hg, 为原有水平的 77.27—83.33% (见图 4)。但在重复注射时, 血压不下降, 相反有 2 头猫的血压却上升 1—2 mm. Hg。

2. 3 头猫进行大脑和中脑截除, 血压水平为 36—70 mm. Hg, 经静脉注射 1 mg/Kg 的阿卡普林, 血压下降到 20—44 mm. Hg, 为原有水平的 55.56—62.86%。在此血压下降的基础上, 给予静脉注射 20 μ g 的肾上腺素, 血压均回升, 并维持 12—16 分钟之久 (见图 5)。

3. 由于以上实验确定了阿卡普林降压作用的部位是在延髓, 我们在 3 头猫的延髓门部附近前方的降压点进行机械破坏。有 2 头猫在破坏后静脉注射 0.5—1 mg/Kg 的阿卡普林, 血压仅轻微变化 (一例血压由 35 mm. Hg 下降到 33 mm. Hg, 另一例从 20 mm. Hg 下降到 18 mm. Hg) (见图 6)。另一头猫在开始时先破坏门的后方, 结果在注射 0.5 mg/Kg 的阿卡普林后, 血压却从 71 mm. Hg 下降到 42 mm. Hg。嗣后向前延伸破坏门前方的降压点。再静脉注入 1 mg/Kg 阿卡普林, 血压仅轻度下降 (从 20 mm. Hg 下降到 18 mm. Hg)。

三、对离体器官的作用

1. 兔耳灌注进行了 6 次试验。当灌注 10^{-3} 浓度的阿卡普林时, 液滴数比灌注正常 Locke 氏液要增加 16.82—32.66%, 试验表明这一浓度的阿卡普林有直接扩张血管的作用。当提高阿卡普林的灌注浓度为 10^{-5} 时, 液滴数显著减少, 约比灌注正常 Locke 氏液要少 11.87—63.16%。这表明阿卡普林在较高浓度时却有直接收缩血管的作用。

2. 离体兔心耳的试验进行了 3 次。实验表明 10^{-3} 浓度的阿卡普林对心脏的振幅和频率都无影响。在 10^{-5} 浓度时, 可加强心缩的振幅, 但对心搏的频率则无显著影响 (见图 7)。

3. 离体兔腸的試驗进行了4次。发现 2×10^{-5} 浓度的阿卡普林能显著加强兔腸的紧张度和收缩幅度(见图8)。

四、对胫骨骨髓內感受器的作用

試驗共进行4例。当向骨髓注入0.5%的阿卡普林0.1ml时, 血压无显著变化, 仅有一例血压輕度上升2 mm. Hg, 呼吸仅有极微弱的兴奋。注入0.5%以下浓度的阿卡普林0.1ml, 对呼吸和血压均无影响。当注入1%以上浓度的阿卡普林时, 4例中有3例呈有血压上升(升高2—4 mm. Hg), 呼吸短时兴奋。为了檢驗反射的敏感度, 以上实验均經过注入生理盐水和乙酰胆碱溶液(10 μ g)各0.1ml, 証明反射敏感度正常。

討 論

早前阿卡普林对血压的作用报导不一。Radvan 等曾报告給人靜脉注射5%的阿卡普林溶液1.5ml, 可引起血压上升, 脉搏加快, 脾脏收缩^[19]。Lenzi 两氏报告阿卡普林能使脾脏收缩, 作用与腎上腺素相类似^[21]。嗣后, 許多学者均报导阿卡普林, 有降低血压的作用^[22, 13]。在我們的实验中, 阿卡普林的降压作用十分显著, 在降压过程中并伴有腸蠕动能加强, 心搏稍加速, 但瞬膜沒有变化。注射阿托品或切断迷走神經都不能取消其降压作用, 但阿托品却能制止其增强腸蠕动的的作用。因此, 可以認為阿卡普林的降压作用并不是通过迷走神經抑制心脏所致, 尤其是在离体兔心耳的試驗中, 10^{-5} 浓度的阿卡普林还会加强心缩, 更充分說明了其降压作用与心脏或迷走神經无关。兔耳灌注的試驗結果, 虽表明了 10^{-6} 浓度的阿卡普林有輕度扩张血管的作用, 但此作用极为微弱, 不足以与阿卡普林强大的降压作用相提并論, 尤其是高于此浓度的阿卡普林相反还有縮血管的作用。因此, 我們說阿卡普林的降压作用亦不是由于其直接扩张血管所致。在注射阿卡普林前后, 用感应电流刺激頸交感神經外周段, 瞬膜收缩效应的强度均相同, 因此其降压作用亦不是抑制交感神經节所致。

进一步分析阿卡普林的降压作用, 我們看到去头猫在注射阿卡普林后, 血压都有輕微的下降, 但在第2次或第3次重复注射阿卡普林时, 血压都不再出現下降的趋势。这一点似与 А. И. Пинес 等的报告略有不同, Пинес 报告給去头猫即使靜脉注入2.5—10mg 的阿卡普林亦不出現降压作用^[13]。因为考虑到兔耳灌注的實驗結果, 10^{-6} 浓度的阿卡普林有扩张血管的作用, 10^{-5} 浓度的阿卡普林相反又有收缩血管的作用, 所以我們認為这种作用的差别可能是由于阿卡普林血浓度不同的緣故。我們第1次注射1—2mg 的阿卡普林时, 尽管其对中枢的作用已經完全阻断, 但由于其直接扩张血管的作用, 血压还是可能呈現极輕度的下降; 在第2、3次注射阿卡普林时, 血中已达較高的浓度, 則不再呈現血管扩张的作用。Пинес 的實驗所应用的剂量为2.5—10mg 可能是由于这一剂量較大, 而沒有呈現血管扩张作用的緣故。既然阿卡普林的降压作用在去头猫会显著减弱, 那末可以肯定其降压作用的部位主要还是中枢性的。但是这一中枢作用的部位究竟是在延髓的血管运动中枢, 还是在丘脑下部的植物神經中枢, 这一問題还不能解决。因为阿卡普林在降压的同时所伴有的胃腸蠕动能加强、发汗、分泌增多等的效应, 很类似丘

腦下部交感神經中樞緊張度降低而相對的使副交感神經緊張度增高所致。為了解決這一問題，我們在去腦貓的實驗中所得到的結果可以證明，其作用部位在延髓是無可懷疑的了。因為截除了大腦和中腦之後，阿卡普林仍能使實驗貓的血壓發生劇烈地下降。為了進一步分析阿卡普林在延髓血管運動中樞中的作用部位，我們根據 Ranson 和 Billingaley 所描述的延髓門附近前方的降壓點進行了機械破壞，結果阿卡普林的降壓作用却大大地減弱。由於我們的破壞方法比較粗糙，實驗例數也不多，我們在還不能完全肯定這一問題之前初步認為，阿卡普林的降壓作用可能是興奮延髓的血管舒張中樞所致。至於其降壓作用有無反射因素參加在內？為了澄清這一問題，我們選擇了敏感度較高的脛骨骨髓進行阿卡普林的灌注試驗。實驗結果表明，0.5% 以下濃度的阿卡普林對骨髓內感受器並無顯著影響，1% 以上濃度的阿卡普林能使血壓輕度上升，呼吸短時興奮。我們認為這一作用可能與阿卡普林的酸度有關（0.5% 溶液 pH 3.52, 2.5% 溶液 pH 2.41），因為酸刺激骨髓內感受器確能使血壓上升，呼吸興奮。這種反應在臨床上並無實際意義，因所用劑量決不會使血液達到這樣高的血濃度和使血液的 pH 有任何顯著的改變。因此，從其對骨髓內感受器的影響來看，其降壓作用，可能與內感受器的反射因素關係不大。

在應用阿卡普林後，腎上腺素升壓作用所維持的時間會比平時延長 6—7 倍之久。這一現象表明阿卡普林可增強腎上腺素的升壓作用，其產生原因尚有待進一步研究，但這一作用並不取決於中樞神經系統的存在，因此很有可能是由於阿卡普林本身收縮脾臟、血管等的協同腎上腺素的升壓作用所致。從離體腸管的實驗結果可知，阿卡普林對腸管是有直接加強蠕動的作用的。Веселова 曾報導過阿卡普林對腸管有類似檳榔鹼的作用^[6]，因此阿托品不能對抗其降壓作用而能對抗其增強腸蠕動的作用，則是與此相符合的。在短時間內反復注射小劑量的阿卡普林，降壓作用會逐漸減弱，但間隔時間較長（半小時左右）則此現象不顯。因此我們認為這一現象並不是一種類似麻黃鹼的快速耐受性，可能是由於血管運動中樞在阿卡普林作用下短時間內還沒有恢復正常的反應性之故。

根據以上實驗材料，我們認為在應用阿卡普林時，除了應當拮抗其對腸管的副作用外，還應當應用腎上腺素來拮抗其降壓的副作用。

結 論

一. 注射阿托品或切斷迷走神經均不能對抗阿卡普林的降壓作用。根據感應電流刺激所引起的瞬膜的反应表明，阿卡普林對交感神經等沒有抑制作用。低濃度的阿卡普林（ 10^{-3} ）對血管只有輕微的擴張作用。因此認為阿卡普林的降壓作用主要是中樞性的。

二. 在去頭貓的實驗中，阿卡普林的降壓作用極為微弱，在去腦貓的實驗中，其降壓作用極為顯著，因此認為其降壓作用的部位主要是在延髓的血管運動中樞。在破壞了延髓門附近前方的降壓點後，阿卡普林的降壓作用大為減弱，因此初步認為其作用可能為興奮延髓的血管舒張中樞。脛骨骨髓的內感受器灌注試驗表明，治療濃度的阿卡普林對內感受器的反射機制無影響。

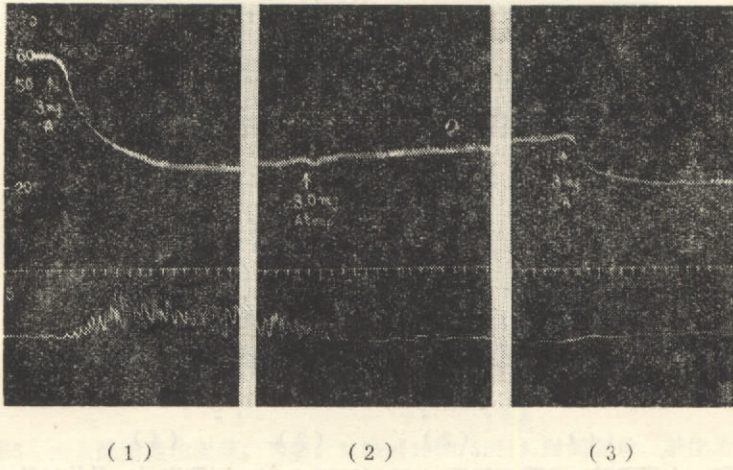
三. 兔耳灌注的試驗證明。 10^{-3} 濃度的阿卡普林有直接擴張血管的作用， 10^{-5} 濃度的阿卡普林有直接收縮血管的作用。阿卡普林對腸管有興奮作用，阿托品能對抗這種作

用。在 10^{-5} 浓度时，对兔心耳亦有兴奋作用。

四. 阿卡普林能增强肾上腺素的升压作用，使升压作用维持的时间比平时延长6—7倍之久。

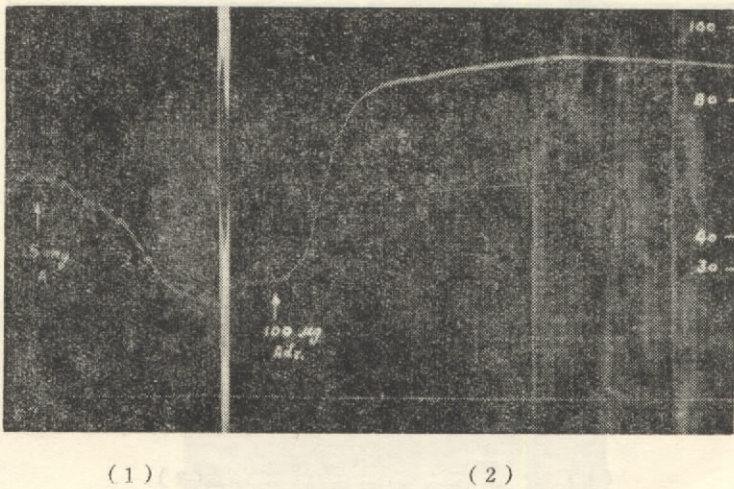
参 考 文 献

- [1] Findlay, C. M. Recent Advances in chemotherapy. Vol. I. J. and A. Churchill Ltd. London, 236, 1950.
- [2] Kikuth, W. and L. Mudrew. Chem. Abst. 33—8806².
- [3] Пинес, А. Н. и И. В. Абрамов. Журн. Микробиол. Эпидемиол. Иммунол. 17, 932—940, 1936.
- [4] Шмулевич, А. И. Ветеринария, 6, 50, 1955.
- [5] Шмулевич, А. И. и Н. Н. Евылов. *ibid.*, 2, 20, 1960.
- [6] Веселова, Т. П. *ibid.*, 4, 51, 1952.
- [7] Порохов, Ф. Ф. *ibid.*, 3, 30, 1956.
- [8] Егоров, И. Ф. *ibid.*, 3, 23, 1951.
- [9] Егоров, И. Ф. и А. С. Куколов *ibid.*, 8, 19 1953.
- [10] Егоров, И. Ф. и А. С. Куколов *ibid.*, 4, 28 1954.
- [11] Порохов, Ф. Ф. *ibid.*, 3, 30 1956.
- [12] 私人通讯 济南乳牛场 1953.
- [13] Шарапов, Н. И. Фармакология, Сельхозгиз, 391, 1955.
- [14] Шарапов, Н. И. 药理学实习, 高等教育出版社出版, 71, 1955.
- [15] Burn, J. H., Practical pharmacology. Blackwell Sci. Public., Oxford., 37, 1952.
- [16] 林可胜, 王世濬, 易见龙. Chinese J. Physiol., 13, 63, 1938.
- [17] Шарапов, Н. И. 药理学实习, 高等教育出版社出版, 101, 1955.
- [18] Burn, J. H., Practical Pharmacology Blackwell Sci. Public., Oxford., 22, 1952.
- [19] Radvan, I., D. Alexandrescu and S. Stefanescu. Chem. Abst. 32—9281⁸.
- [20] Ярошевский, А. Я. Об Интероцепции Костного Мозга. Вопросы Физиологии интероцепции. Вып. I, 615—628, 1952.
- [21] Lenzi, F. and S. Lenzi. Chem. Abst. 32—4221⁶.
- [22] Cioglia, L. and C. Frada. Chem. Abst. 33—743⁴.



(1) (2) (3)

图1 ♀猫, 体重3kg(1957, 1, 14), 上面为血压记录 (单位为mm.Hg), 第二行为时间记录, 单位为5秒, 下面为肠管蠕动。
 (1) 静脉注射3mg的阿卡普林 (2) 静脉注入0.3mg的硫酸阿托品。 (3) 静脉注入3mg的阿卡普林。



(1) (2)

图2 血压记录, ♀猫, 体重2.5kg(1956, 11, 20), 时间记录, 单位5秒。
 (1) 静脉注射2mg/kg的阿卡普林, (2) 静脉注射100微克的肾上腺素。

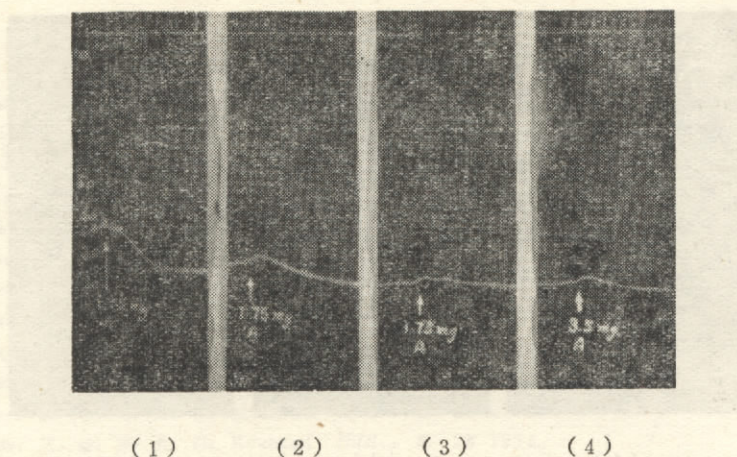


图3 血压记录, ♀猫, 体重1.75kg(1957, 3, 8)。时间记录, 单位10秒。
 (1) 11°50' 静脉注射1.75mg阿卡普林, 血压从35mm.Hg下降到24mm.Hg (2) 12°10'
 静脉注射1.75mg阿卡普林, 血压从26mm.Hg下降到19mm.Hg (3) 12°20' 静脉注
 射1.75mg阿卡普林, 血压从20mm.Hg下降到16mm.Hg (4) 12°30' 静脉注射3.5mg
 阿卡普林, 血压从20mm.Hg下降到18mm.Hg。

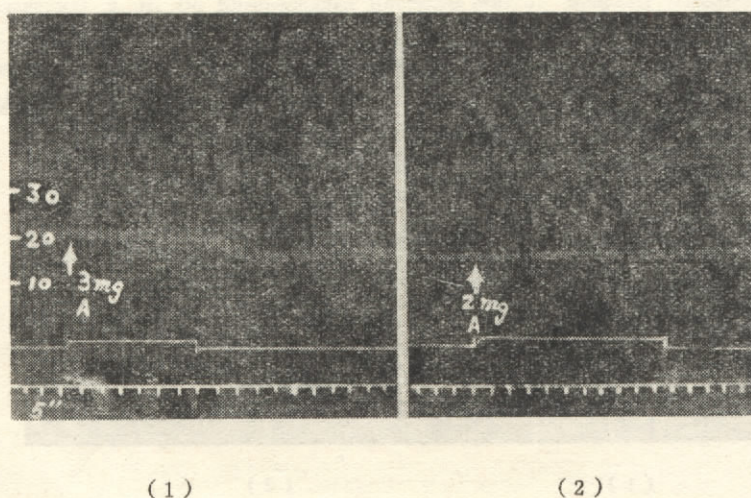


图4 去头猫的血压记录。♀猫, 体重1.5kg(1957, 3, 22)。时间记录, 单位为5秒。
 (1) 静脉注射3mg阿卡普林。(2) 静脉注射2mg阿卡普林。

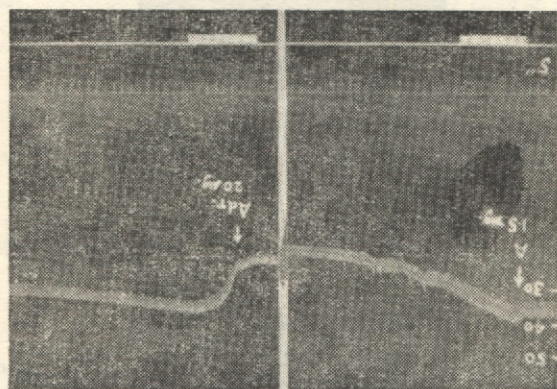


图5 去大脑猫血压记录。♂猫，1.5kg(1960, 2, 17)，时间记录，单位为5秒。
 (1) 静脈注射1.5mg阿卡普林 (2) 10'后靜脈注射20微克肾上腺素。

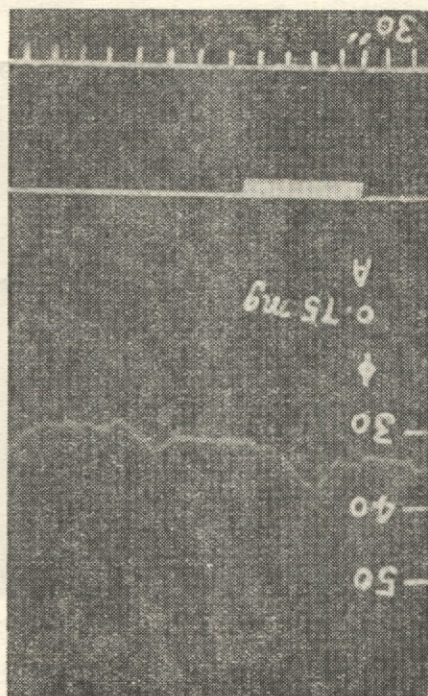


图6 被环四附近前方的降压点后猫的血压。
 ♂猫，体重1.5kg (1960, 3, 9)。间隔的
 单位时间为30''。

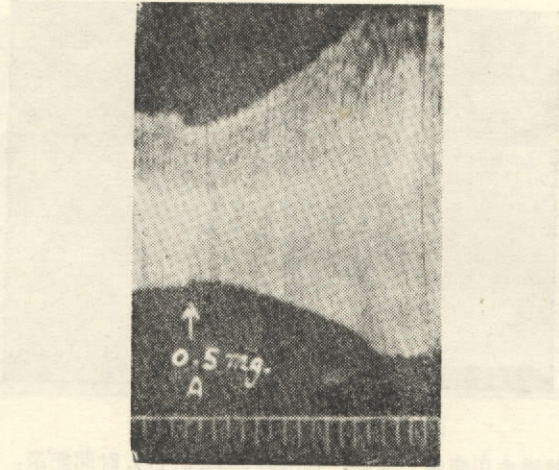


图7 在50ml水浴中，加0.5mg阿卡普林，
心缩振幅增加，时间间隔为5秒。

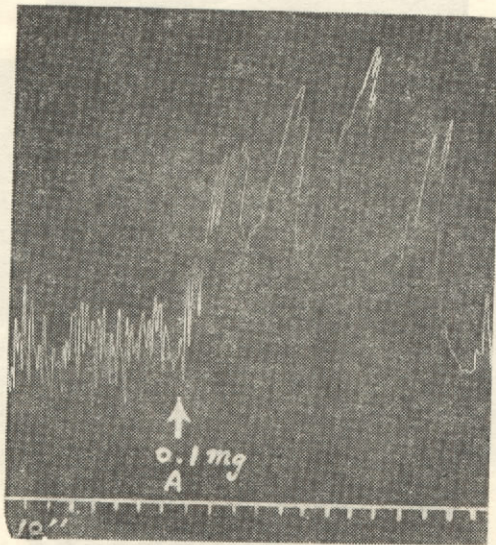


图8 在50ml水浴中，加0.1mg阿卡普林，
肠蠕动显著增强，时间间隔为10秒。