

大量抗坏血酸注射液对 心血管系统的作用*

徐光祿 趙更生 邱培倫 馬幸福
蔡海江** 刘致涵** 徐元秀 孙国楨

(西安医学院药理学教研组)

提要 本文报导大量抗坏血酸注射液 (injectio acidi ascorbici, 以下简称 IAA) 对动物血压、心脏及血管的影响。IAA 为用碳酸氢钠中和的 10% 抗坏血酸灭菌溶液, pH 约为 5.6, 内加焦亚硫酸钠作稳定剂。静脉注射 IAA 0.2 克/公斤及 0.4 克/公斤可使麻醉犬、猫和家兔动脉血压轻度短时上升; 在因手术创伤、失血及数种降压药物(氯丙嗪、亚硝酸钠、组织胺、罂粟碱)所致低血压的动物, IAA 的升压作用较为明显持久。同剂量抗坏血酸溶液 (solution acidi ascorbici, 以下简称 SAA) 静脉注射常引起血压下降, 用碳酸氢钠将 SAA 中和后即有升压作用, 焦亚硫酸钠无升压作用, 故 IAA 的升压作用是中和后的抗坏血酸所引起。静脉注射 IAA 0.2 克/公斤可增加麻醉犬心搏量、心输出量及心脏指数, 对总外周阻力无明显影响; 对在体兔心亦呈现兴奋作用。1:1,000 和 1:500 的 IAA 灌流离体兔心后, 可见心缩振幅加大, 心率略增, 冠脉流量增多。IAA 对离体兔耳、肾、下肢血管无明显影响。在体兔下肢及肾血管血流量在血压上升时均有增加。犬脾容积在 IAA 注射后有轻度扩张现象, 而 SAA 却使脾容积短时减少。

实验结果表明, IAA 的升压作用主要是由于心脏功能改善, 心输出量增加所致。

抗坏血酸不仅用于防治抗坏血酸不足及缺乏, 而且在临床各科中早已广泛应用^[1-3], 在心血管系统疾病方面抗坏血酸制剂也具有一定的疗效^[1,2,5]。静脉注射 (以下简称静注) 大量 IAA 治疗克山病心源性休克具有显著疗效(休克症状缓解、血压恢复)^[7]。IAA 的这种效果并非补充抗坏血酸不足或缺乏, 而是由于其特殊的药理作用^[8]。

静脉注射大量抗坏血酸对心血管系统的作用虽早有报导^[9-15], 但资料较为零散, 且互有矛盾, 有进一步探讨的必要。关于静注大量 IAA 的作用尚未见有实验报告, 为了了解 IAA 对心血管系统的作用, 我们研究了大量 IAA 对麻醉动物正常血压和低血压状态、犬心输出量和总外周阻力、在体及离体兔心、血管及犬脾容积等的影响。

实验方法及结果

本实验所用抗坏血酸注射液 (IAA) 为西安制药厂及上海光明制药厂出品的 10% 浓度 5 毫升安瓿, 为碳酸氢钠中和成钠盐, 并加适量焦亚硫酸钠 (浓度为 0.3%) 作稳定剂的

本文于 1963 年 10 月 14 日收到。

* 本文曾在中国生理科学会西安分会 1963 年年会药理组宣读。

** 病理生理教研组。

抗坏血酸水溶液，pH 約为 5.6。抗坏血酸 (acidum ascorbicum, 以下簡称 AA) 为上海試剂厂出品的粉剂，实验前用蒸餾水配成 10% 水溶液，pH 約为 2。0.3% 焦亚硫酸鈉溶液为西安制葯厂按抗坏血酸注射液中相应浓度制成的安瓿。

(一) 对血压的影响

1. 对麻醉动物正常血压的影响 动物用烏拉坦 (1—1.2 克/公斤) 或戊巴比妥鈉 (30 毫克/公斤) 靜脉麻醉，均用肝素鈉 (10—15 毫克/公斤) 抗凝，由頸总动脉經水銀检压計记录血压，呼吸由气管插管連气鼓描繪。待血压稳定后，由股靜脉緩慢注射葯物 (經 2—3 分钟)，然后观察血压、心率及呼吸的变化。

犬 12 只，体重 6—16 公斤。原血压为 117 ± 20 毫米汞柱 (收縮压，下同)，靜注 IAA 0.2 克/公斤 (相当于 2.0 毫升/公斤，下同) 后，除 1 只犬血压无明显变化外，其余 11 只犬血压上升 4—20 毫米汞柱，平均为 10 ± 6 (平均值 \pm 标准差，下同)，历 1—10 分钟 (平均 5 ± 3) 回复原水平。在血压升高时心率无明显变化，呼吸有短时兴奋現象 (加深加速)。

猫 3 只，体重 2.7—3.0 公斤。原血压平均为 112 毫米汞柱，靜注 IAA 0.2 克/公斤后，血压上升 8—14 毫米汞柱，經 10 分钟而緩慢恢复。呼吸亦有短时兴奋現象。

兔 25 只，体重 1.5—2.4 公斤。原血压平均为 114 ± 13 毫米汞柱。3 只兔靜注 IAA 0.1 克/公斤，血压略升 (4—6 毫米汞柱，持續 2—5 分钟)；6 只兔靜注 0.2 克/公斤 IAA 后，除 1 只血压无明显变动外，其余均上升 8—20 毫米汞柱，历时 5—15 分钟；5 只兔注射 0.4 克/公斤后，升压作用較为明显持久，上升 10—44 毫米汞柱 (平均 23 ± 13)，持續 10—15 分钟 (平均 11 ± 2)。心率变动均不明显。呼吸亦有短时兴奋現象。

于 8 只兔靜脉注射生理盐水 2 毫升/公斤，3 只血压无变化，5 只血压略上升 (平均 2 ± 1 毫米汞柱， 2 ± 2 分钟)。將 0.2 克/公斤 IAA 引起的升压作用与之进行“t 測驗”，差別“非常显著”。以下血压实验中生理盐水的作用同样均不明显。

SAA 0.2 克/公斤靜注后，12 只兔中除 1 只外，血压均下降 7—83 毫米汞柱。但如果靜注速度很慢 (超过 3 分钟)，則降压力度較少或无影响。將 SAA 用碳酸氫鈉中和 (pH 相当于 5.6) 后靜注 0.2 克/公斤，則不但不引起血压下降，且反使血压上升，与 IAA 的作用相似，血压平均上升 10 ± 6 毫米汞柱，持續 8 ± 6 分钟。0.3% 焦亚硫酸鈉溶液 2 毫升/公斤靜注后，血压不变或略低。

2. 对麻醉动物低血压的影响

(1) 葯物性低血压：用下列降压力葯：盐酸氯丙嗪 1—4.5 毫克，亚硝酸鈉 40—50 毫克，磷酸組織胺 1—2.5 毫克 (此組动物均用人工呼吸器維持呼吸，以免組織胺引起支气管痙攣而影响实验)，盐酸罂粟碱 20—60 毫克，分別給各組家兔靜脉注射，使血压降至 80 毫米汞柱以下，俟血压稳定后，靜注 IAA 0.2 克/公斤，均引起明显而持久的升压作用，与正常血压組比較差別均“显著”或“非常显著”。結果見表 1，图 1。

(2) 手术創伤及失血所致低血压：兔 9 只，輕度麻醉后固定于手术台上，记录頸总动脉血压，对手术时引起的輕微出血不作处理，术毕后数小时，动物由于手术創伤、失血等因素的影响，血压逐渐下降至 80 毫米汞柱以下时，观察 IAA 的作用。給葯前血压平均为 70 ± 10 毫米汞柱。靜注 IAA 0.2 克/公斤后血压上升 12—30 毫米汞柱 (平均 20 ± 6)，历

表 1 静脉注射抗坏血酸注射液(0.2克/公斤)对家兔血压的影响

实验组别	兔数	给药前平均收缩血压 (毫米汞柱)	给 药 后			
			血压上升值(毫米汞柱)		作用持续时间(分钟)	
			平均值±标准差 (范 围)	与正常血压组比较 P 值	平均值±标准差 (范 围)	与正常血压组比较 P 值
正常血压组	6	118±12	10±6 (0—20)		9±6 (0—15)	
低血压组	9	70±15	20±6 (12—30)	<0.01	29±18 (7—60)	<0.05
氯丙嗪组	6	58±22	21±10 (7—36)	<0.01	23±15 (10—40)	<0.05
亚硝酸钠组	6	56±21	22±6 (16—30)	<0.01	50±22 (10—60)	<0.01
组织胺组	5	75±20	24±7 (14—28)	<0.05	50±20 (20—60)	<0.01
罂粟碱组	5	61±23	19±7 (12—26)	<0.05	25±9 (15—30)	<0.05

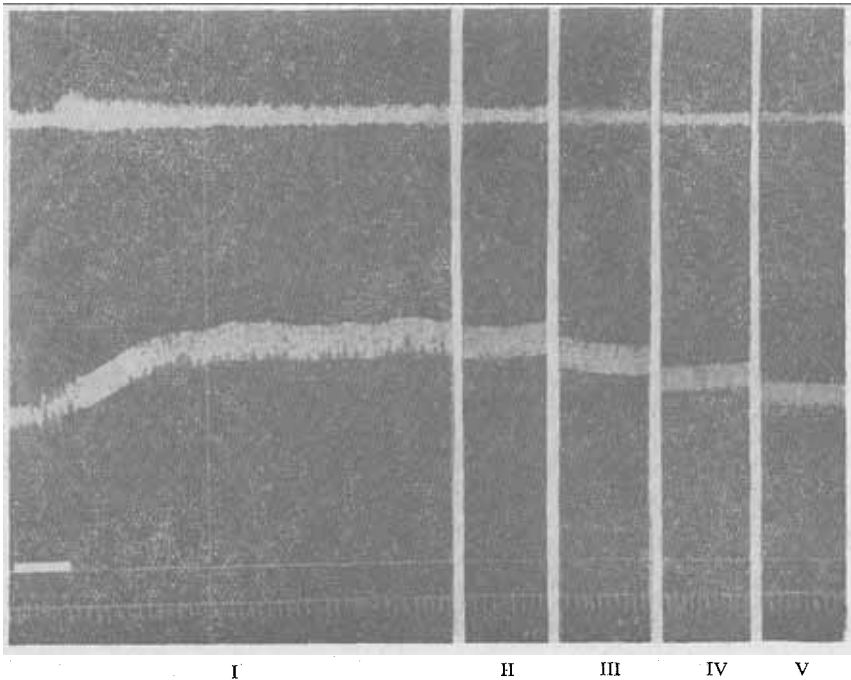


图 1 抗坏血酸注射液对氯丙嗪所致低血压的影响

上: 呼吸; 中: 血压; 下: 时间(每格 20 秒)。

I. 标记处给药(静注 IAA 0.2 克/公斤); II. 给药后 15 分;

III. 20 分; IV. 30 分; V. 40 分。

时 7—60 分钟(平均 29 ± 18), 与正常血压组比较差别“显著”。

犬 11 只, 如上形成低血压状态后, 平均血压为 55 ± 15 毫米汞柱。注射 IAA 0.2 克/公斤后, 血压上升 5—35 毫米汞柱(平均 19 ± 10), 经 5—45 分钟(平均 32 ± 17) 恢复原水

平。与正常血压组比较, 差别“显著” ($0.01 < P < 0.05$)。

(二) 对心脏的作用

1. 对麻醉犬心输出量、心搏量及总外周阻力的影响 犬 8 只, 雄性, 体重 10—15 公斤, 乌拉坦静脉麻醉, 按 Fick 原理测心输出量。用国产基础代谢器测定每分钟氧耗量。从颈总动脉将心导管插至主动脉, 由水银检压计测主动脉平均压。在 X 射线透视下, 将心导管插至右心室取混合静脉血, 自主动脉采动脉血。血氧分析应用 Roughton-Scholander 微量气体分析法^[16]。用听诊器计数心率。按文献^[17]公式计算心输出量、心脏指数、心搏量及总外周阻力。

在给药前测定一次心输出量、血压及心率, 注射 IAA 0.2 克/公斤后 5 分钟、15 分钟及 45 分钟时, 再各测定一次。共做 16 次实验, 按给药前血压水平分为两组, 一组血压在 90 毫米汞柱以上, 为正常血压组; 另一组血压在 80 毫米汞柱以下, 为低血压组。分别比较给药前后的变动, 结果见表 2。

表 2 静脉注射抗坏血酸注射液 (0.2 克/公斤) 对麻醉犬心输出量、心搏量及总外周阻力的影响

	实验组别	犬数	给 药 前	给 药 后		
				5 分 钟	15 分 钟	45 分 钟
主动脉平均压 (毫米汞柱)	正常血压组	7	123±22	134±28	121±40	120±32
	低血压组	9	54±11	73±14**	64±14	61±9
心输出量 (升/分)	正常血压组	7	2.1±0.6	2.6±0.6	2.3±0.8	1.8±0.6
	低血压组	9	1.2±0.6	2.0±0.6*	1.5±0.3	1.0±0.2
心搏率 (次/分)	正常血压组	7	188±30	187±21	210±19	195±20
	低血压组	9	210±27	203±33	210±35	215±18
心搏量 (毫升)	正常血压组	7	13±5	15±9	13±6	10±2
	低血压组	9	6±3	10±4*	7±2	5±1
心脏指数 (升/分/米 ²)	正常血压组	7	3.6±0.5	4.4±0.4*	3.9±1.1	2.9±0.7
	低血压组	9	2.1±1.0	3.6±0.9**	2.7±0.6	1.8±0.3
总外周阻力 (达因·秒·厘米 ⁻⁵ ×100)	正常血压组	7	49±12	42±10	39±13	49±14
	低血压组	9	41±17	37±19	35±10	54±17
氧耗量 (毫升/分)	正常血压组	7	111±14	121±26	117±17	110±12
	低血压组	9	81±24	86±10	81±24	62±22
动静脉血氧含量差 (毫升%)	正常血压组	7	5.5±1.2	4.6±0.6	5.8±2.6	6.9±2.8
	低血压组	9	7.3±2.6	4.5±1.0*	4.9±1.2*	6.8±2.7

表中所列数值系平均值±标准差。

* 表示与给药前比较, 差别“显著”。

** 表示差别“非常显著”。

(1) 正常血压组: 给药后心输出量及心脏指数在 5 分钟时比原水平增加, 至 45 分钟时已恢复正常。心搏率在 15 及 45 分钟时趋于增快, 心搏量在 5 分钟时略增。主动脉平

均压于 5 分钟时上升,总外周阻力于 5 及 15 分钟时略低,但所有上述变化除给药后 5 分钟时的心脏指数明显增加外,其他均“不显著”($P > 0.05$)。

(2) 低血压组: 给药后心输出量于 5 分钟时明显增加($P < 0.05$), 15 分钟时比原水平仍高, 但不显著。心脏指数于给药后 5 分钟亦增加很显著($P < 0.01$), 45 分钟时已恢复。心搏率变动不明显, 故心搏量于 5 分钟时亦显著增加($P < 0.05$)。主动脉平均压在给药后上升, 5 分钟时“非常显著”($P < 0.01$)。总外周阻力变动“不显著”。氧耗量无变化, 动静脉血氧含量差在给药后 5 及 15 分钟均明显减少。

2. 对在体兔心的作用 兔 7 只, 乌拉坦 (1.2 克/公斤) 麻醉后以人工呼吸器维持呼吸, 打开胸腔, 用 Cushny 心肌植杆描记心脏收缩活动, 记录于烟鼓上。部分动物同时记录颈总动脉血压。静注 IAA 0.2 克/公斤后, 心脏收缩曲线振幅增大 (平均增大 25%), 舒张较完全, 持续 10 分钟左右而恢复正常。同时动脉压上升, 心率变动不明显 (增或减 2—3 次/分)。

3. 对离体兔心的作用 兔心 9 只, 仿波察罗夫法^[18], 注射肝素钠抗凝后立即取出心脏恒温 (37—38°C) 恒压 (60 厘米水柱) 灌流, 俟心脏活动恒定 10 分钟后, 换以含 IAA 的洛氏液 (用 IAA 加入饱和氧的 Locke 液中, 再加少量碳酸氢钠调整 pH 与 Locke 液相同为 7.2 左右, 置另一管中, 以下灌流均同), 观察心脏收缩振幅的变化, 并于给药后每分钟计数心率和灌流液流出量。1:1,000 IAA Locke 液灌流 6 只兔心, 其中 2 只无明显变化, 4 只心脏收缩振幅逐渐增大 10—35% (平均 22%), 心率增加 4—16 次/分 (平均 9 次/分), 灌流液流出量增加 7—12% (平均 10%)。灌流 10 分钟后再换成 Locke 液, 则逐渐回复原水平。1:500 IAA Locke 液灌流兔心 3 只, 心脏收缩振幅增加 50—100%, 心率增加 14—18 次/分, 灌流液流出量增加 5—8% (图 2)。1:2,000 浓度亦有轻度兴奋作用。

曾用 3 只兔心, 注射肾上腺素使之停跳^[18], 然后用 1:1,000 IAA Locke 液灌流, 未见灌流液流出量有增加现象。

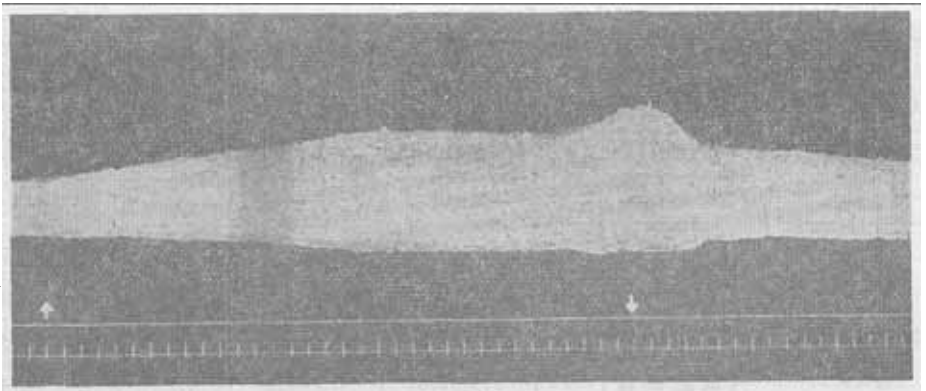


图 2 抗坏血酸注射液对离体兔心的影响
上: 心脏收缩振幅; 下: 时间 (每格 20 秒).
↑ 1:500 IAA Locke 液灌流;
↓ 换 Locke 液.

(三) 对血管的作用

1. 离体兔耳灌流 按 Кравков-Писемский 法^[18] 进行, 共用兔耳 5 只, 先用 Locke 液

恆温恆压灌流,待流出液滴数恆定(平均 51 滴/分) 10 分钟后,换用 1:1,000 IAA Locke 液灌流 20 分钟,流出液滴数略有增加(1—3%),换 Locke 液后恢复。实验结束时,由侧管注射 0.1% 盐酸肾上腺素 0.05 毫升,均引起滴数显著减少(以下后肢及肾血管灌流均同)。

2. 离体兔后肢血管灌流^[18] 将动物击毙,分离一侧股动脉,插入灌流玻璃管,截下整个后肢,恆温恆压灌流,待流出液滴数恆定后(平均 45 滴/分),换 IAA Locke 液灌流。共用后肢 9 只。4 只用 1:1,000 IAA Locke 液灌流 20 分钟,流出液滴数略增多(3—6%); 5 只用 1:500 浓度灌流,流出液滴数增加 3—7%。换以 Locke 液后均逐渐恢复。

3. 离体兔肾灌流^[18] 共用兔肾 7 只,由肾动脉插管恆温恆压灌流,给药前流出液滴数平均为 64 滴/分。1:1,000 IAA Locke 液对流出液量无影响。1:500 浓度使流出液量逐渐增加 1—3%,灌流 20 分钟后换 Locke 液即逐渐恢复。

4. 兔后肢及肾血管血流量 动物麻醉后,由颈总动脉或股动脉记录血压,分离一侧股静脉,在向心及远心方向各插一玻璃插管,仿 Каверина 测心脏冠状血流量方法^[19],测单位时间(1 分钟)内后肢血流量,给药后 1, 3, 5, 7, 10, 15, 20, 25, 30 分钟时观察血压及血流量的变化。共用兔 6 只。静注 0.2 克/公斤剂量 6 次,其中 4 次血压上升 6—18 毫米汞柱(为原血压的 7—23%),后肢血流量增加 10—75% (平均 45%),持续 15—25 分钟恢复原水平;有 2 次血压无明显变化,血流量变动亦不明显。0.4 克/公斤剂量共 3 次,血压上升 8—10 毫米汞柱(11—25%),血流量亦明显增加(23—133%)。与生理盐水对照组比较差别均“显著”(P < 0.05)。

考虑到器官血流量主要受血压及血管阻力的影响,我们曾用恆定高度(参照动物血压而定)的粗玻璃管,其一端经动脉插管连股动脉,管内充满生理盐水,当血压升高时,动脉血液流出,液面升高液体即由管口流出;血压下降时,管内液体输入以增加血容量,维持血压恆定,管内不足的液体,由另一 Mariotte 瓶内生理盐水补充,如此则可维持动物血压恆

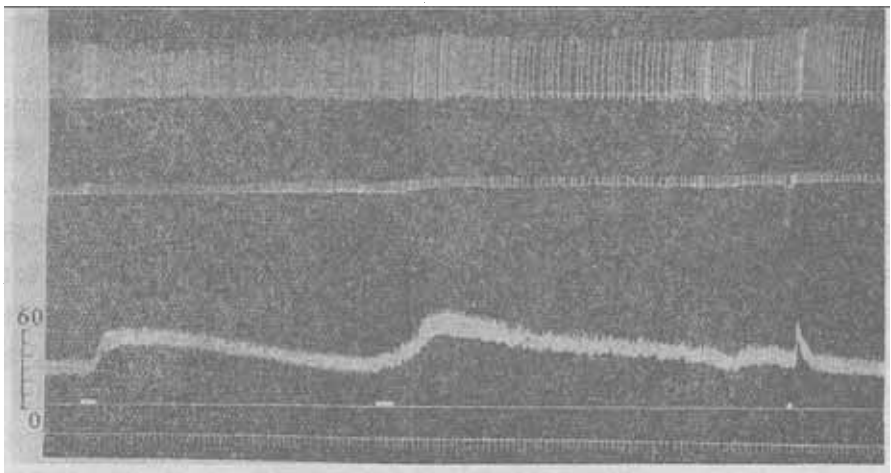


图3 抗坏血酸注射液对犬脾容积及血压的影响
曲线由上而下:呼吸,脾容积,血压,基线,时间(每格 20 秒)。
基线上标记由左向右: IAA 0.2 克/公斤, 0.4 克/公斤, 肾上腺素 0.1% 溶液 0.1 毫升, 均静脉注射。

定。采用此种简单恆压装置后，靜注 IAA 0.2 克/公斤，后肢血流量即无明显变动。

于 4 只家兔，麻醉后打开腹腔，按上法由腎靜脉測腎血流量，靜注 0.2 克/公斤 IAA 使血压上升 6—22 毫米汞柱 (6—25%)，腎血流量比原水平增加 40—80%。抗坏血酸有利尿作用^[25,26]，故腎血流量的增加并非尿液分泌減少所致。

5. 对犬脾容积的影响 犬 3 只，用戊巴比妥鈉麻醉，頸总动脉記錄血压，打开腹腔將脾脏置于脾容积器內，經 Mary 气鼓描記脾容积变化。靜注 IAA 0.2 及 0.4 克/公斤后，血压上升 8—38 毫米汞柱，脾容积于 1 只犬无明显变化，2 只犬有輕度增大現象；靜注 SAA 0.2 克/公斤則使血压下降 (34 毫米汞柱)，同时脾容积亦明显減少，短時間后即恢复正常；用碳酸氫鈉中和 SAA 后 (pH 相当于 5.6) 再行注射，則作用与 IAA 相似 (图 3)。

討 論

本文实验結果表明，給麻醉犬、猫、兔靜注大量 IAA (0.2, 0.4 克/公斤) 后，均可引起血压短時輕度的上升，維持一定時間后恢复原水平。但是注射同样剂量未經中和的 SAA，却使大部分动物血压下降，与 Kreitmair 等^[9,13,14] 用猫所作实验結果一致，此种作用可能与心脏受抑制有关^[20]；而用碳酸氫鈉中和 SAA 后靜注則使血压上升，Supniewski 等^[10-12] 在猫、猴、豚鼠身上也得到相似結果。由于 IAA 中所含焦亚硫酸鈉本身并无升压作用，因此可以認為，IAA 的升压作用系部分中和成鈉盐的 AA 所引起。

IAA 的升压作用在低血压动物表現較为明显持久。無論是在創伤、失血，或是各种不同机制的降压藥物 (氯丙嗪、亚硝酸鈉、組織胺、罌粟碱) 所引起的低血压状态时 (收縮压低于 80 毫米汞柱)，靜注 IAA 引起的升压作用較在正常血压的动物时更为明显。文献中也曾記載，靜注 AA 中性盐溶液对猫失血性休克^[2] 和人手术性休克^[3] 均有升压作用。这些事实似乎提示：(1) 大量 IAA 的升压作用是非特异性的；(2) 如果 IAA 的升压作用主要是由于心脏功能改善所引起，那么大量 IAA 对因为血压降低而缺血缺氧的心脏的作用表現得更为明显。在实际应用过程中^[7] 也曾观察到，IAA 对血压已恢复正常的克山病患者无升压作用，只是在休克时，抗坏血酸注射液才呈現緩穩的升压作用，和动物实验結果相似。

靜注大量 IAA 引起血压上升的同时，可增加麻醉犬心搏量、心輸出量及心脏指数，这种作用也是在低血压动物表現得較为明显 ($P < 0.05$)。在我們的实验条件下，低血压組动物的总外周阻力与正常血压組无明显差別 ($P > 0.05$)，血压低的主要原因是心輸出量較低，因此說明大量 IAA 对心輸出量降低的心脏作用較为明显。在体兔心的收縮振幅在靜注 IAA 后亦增大，和 Supniewski 等^[10] 在位猫心的实验結果相符。我們用 1:1,000 及 1:500 IAA Locke 液灌流离体兔心观察到心縮振幅的逐渐增大，未曾发现有一过性的抑制后再加強的現象^[10]，由于 Supniewski 的实验由側管注入液量較大，可能因温度降低或氧供不足而导致心脏暫时的抑制。

在心脏收縮加強的同时，整体动物的心率在 IAA 靜注后无明显变动，但离体心脏的頻率却有增加。Кричевская^[15] 于离体豚鼠心脏也曾观察到后一作用。这也許是因为在整体情况下，IAA 引起的血压上升，可反射地使心跳变慢，因而使 IAA 在离体情况下表現出的輕度增加心率作用不再出現。离体心脏活动加強的同时，灌流液流出量增加；我們曾仿

Каверина^[19] 法測量了 2 只貓冠脉血流量，也觀察到靜注 IAA 可增加冠脉血流量。Kreit-mair^[9] 于犬心肺裝置，Supniewski 等^[10] 于离体兔心均曾发现中和的 SAA 可增加冠脉血流量或灌流液流出量，并因此认为中和的 AA 有扩张冠状血管的作用。但我們在离体停跳的心脏上并未能证实 IAA 对冠脉的直接扩张作用。因为冠脉血流还受主动脉压及心肌代謝的影响，所以这一問題应作进一步研究。

至于 IAA 对血管的作用，本文資料指出，1:1,000 及 1:500 浓度的 IAA 溶液对离体兔耳、后肢及腎血管无明显影响，或略扩张。Basu 及 Biswas^[27] 亦曾証明中性 AA 溶液对豚鼠主动脉灌流流出量无明显影响，說明中性 AA 对血管平滑肌无作用。但也有人报告^[10]，中性 AA 可使离体兔腎血管扩张，但却使兔耳及后肢血管收缩。离体实验結果的不一致可能与所用藥物浓度，給藥方法及标本不同有关，已如前述。从整体动物实验来看，在 IAA 引起血压上升的同时，兔后肢及腎血流量增加，当血压无变动时，血流量即无变化，表明血流量的增加主要是由血压升高所引起，IAA 对血管阻力无明显影响；麻醉犬靜注 IAA 后总外周阻力亦无变化 ($P > 0.05$)，这些結果进一步支持了我們离体实验的結果，說明 IAA 血压升高作用并非直接由于血管收缩、阻力增加而产生。

曾有文献报告^[21-23] 靜注 SAA 制剂引起犬、兔脾脏收缩。本文結果証明，靜注 IAA 后犬脾容积不变或輕度增加；只是 SAA 降压的同时，脾容积减少，后者可能是一种代偿性反射的結果。故脾脏收缩而致血容量增加的作用并不参与 IAA 的升压效果。在体兔腎及小腸容积在靜注中性 SAA 后亦均被动扩张，离体兔腸血管不受中性 SAA 的影响^[10]，表明这些脏器血管也不呈现收缩現象。

总之，根据本文資料，我們认为 IAA 确具升压作用，后者主要是心脏活动加强所引起，而不是由于血管收缩、外周阻力增加所致，IAA 对功能低下的心脏的作用较为明显。临床心电图的分析結果^[7]，也表明在应用 IAA 后心肌损伤的恢复不是继发于血压上升、冠状血流增加，而是直接作用于心脏。文献报告，抗坏血酸制剂可增加心肌对葡萄糖的利用及糖元合成^[15]，还可激活心肌内三磷酸腺甙酶的活性^[24]。因此，可以认为大量 IAA 在克山病心源性休克时所呈现的疗效主要是改善了心脏的功能，增加心輸出量，从而缓解了休克。

目前心源性休克的治疗多采用具有明显收缩血管作用的加压胺类藥物，但从心源性休克的发病机制主要是心輸出量的减少，以及 IAA 对心血管机能影响的特点是改善心脏功能来看，显然 IAA 是一种更合理的治疗藥物，值得推广試用。

致謝 本文承謝景奎副院长审阅，丁宝兴、张著宇同志参加部分技术工作，赵潤芝、車錫平同志参加实验，特此致謝。

参 考 文 献

- [1] Рысс, С. М.: Витамины (Физиологическое действие, обмен, терапия), 1955, стр. 204—257, Медгиз, Ленинград.
- [2] Мережинский, М. Ф.: Механизм действия и биологическая роль витаминов, 1959, стр. 6—84, Государственное издательство БССР, Минск.
- [3] Pataky, Z., Molnák, L., Pálka, I.: Vorbeugung und Abwehr des operativen Schocks durch C-Vitamin. *Zbl. Chir.*, 1957, 82, 883—887.
- [4] Boedecker, H. und Suckow, K. L.: Therapie der Virushepatitis mit hohen Ascorbinsäure-Dosen, *Zschr.*

- inn. Med.*, 1958, **13**, 605—611.
- [5] 范雨霖、黄帼英、萧燕光：大量维生素C及少量合霉素或氯霉素五天短程治疗伤寒106例初步观察，*中华医学杂志*，1961，**47**，245.
- [6] Петровский, Г. А.: 临床药理学(郭敏一等译)，1959，219页及351—361页，人民卫生出版社.
- [7] 西安医学院克山病研究组：大量维生素丙治疗急性重型克山病的临床疗效及其机制探讨，*中华内科杂志*，1961，**9**(6)，346—350.
- [8] 邱培伦、庄斐尔、徐光祿：静脉注入大量维生素丙前后各型克山病人血及尿中维生素丙含量测定，待发表.
- [9] Kreitmair, H.: Beitrage zur Pharmakologie der Ascorbinsaeure (Vitamin C), *Arch. exp. Path. Pharmacol.*, 1934, **176**, 326—339.
- [10] Supniewski, I. V. und Hano, J.: Ueber einige pharmakologische Eigenschaften der 1-Ascorbinsaeure, *Arch. exp. Path. Pharmacol.*, 1935, **178**, 506—523.
- [11] Kasahara, M. und Kawamura, R.: Ueber den Einfluss der 1-Ascorbinsaeure auf den Blutdruck, *Klin. Wschr.*, 1937, **16**, 1543.
- [12] Reiser, M.: Ascorbinsaeure-Untersuchungen, *Arch. exp. Path. Pharmacol.*, 1938, **190**, 384—391.
- [13] Daoud, K. M. and Ayyadi, M. A. S.: The Relationship Between Vitamin C and Adrenaline, *Biochem. J.*, 1938, **32**, 1424—1434.
- [14] Kardos, J. und Kiss, J.: Hemmung der Adrenalinwirkung mittels Vitamin C, *Endokrinologie*, 1958, **36**, 53—58.
- [15] Кричевская, А. А.: 抗坏血酸对离体心脏中酶代谢的影响，生化文摘，1960，(1)，52.
- [16] 北京市临床检验协作委员会：临床生物化学微量超微量检验法，1959，91—100页，人民卫生出版社，北京.
- [17] 李晓玉、孙祺薰、丁光生：防治血吸虫病药物的研究 XVII. 吐石石对麻醉狗心脏血流动力的作用，*生理学报*，1959，**23**，166—173.
- [18] Шарапов, Н. И.: 药理学实习(叶家齐、高家译)，1955，88—91及101—111页，高等教育出版社，北京.
- [19] Каверина, Н. В.: Влияние некоторых производных фенотиазинового ряда на коронарное кровообращение, *Фарм. и токс.* 1958, **21**(1)，39—43.
- [20] Walton, R. P., Cotten, M. de V. and McCord, W. M.: Absence of Digitalis-like Cardiac Effect in the Action Pattern of Several Simple Lactones, *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1950, **74**, 548—550.
- [21] Malamani, V.: The Effect of Ascorbic Acid on the Spleen in Relationship to its Hemopressor Action, *Biochim. therap. sper.*, 1938, **25**, 67—70; *C. A.*, 1938, **32**, 4636.
- [22] Cioglia, L. e Frada, G.: Sostanze ad Azione Splenocontractile, Nota I. Azione Dell'acido Ascorbico, *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1938, **59**, 222.
- [23] Jonata, R. and Fontana, A.: Influence of Thiamine, Ascorbic Acid and Nicotinic Acid on Spleen Volume, *Boll. soc. ital. biol. sper.*, 1941, **16**, 694—695; *C. A.*, 1946, **40**, 6651.
- [24] Соколова, В. Е.: Влияние аскорбиновой кислоты на активность АТФ-азы сердечной и скелетных мышц морских свинок, *Биохимия*, 1956, **21**(4)，465—468.
- [25] Shaffer, C. F.: The Diuretic Effect of Ascorbic Acid. Preliminary Report on its Use in Cardiac De-compensation, *J. Am. Med. Assoc.*, 1944, **124**, 700—701.
- [26] Tislowitz, R.: Vitamins and Water Metabolism. Influence of Ascorbic Acid on Diuresis, *Compt. rend. soc. biol.*, 1936, **121**, 914—915; *C. A.*, 1936, **30**, 4197.
- [27] Basu, N. M. and Biswas, P.: The Influence of Ascorbic Acid on Contractions and the Incidence of Fatigue of Different Types of Muscles, *Ind. J. Med. Res.*, 1940, **28**, 405—417.

THE CARDIOVASCULAR EFFECT OF LARGE DOSES OF INJECTIO ASCORBICI ACIDI

HSU KWANG-LU, CHOA KENG-SHENG, CH'IU P'EI-LUN, MA HSING-FU, TSAI HAI-CHIANG,
LIU ZHI-HAN, HSU YUAN-SEU AND SUN KUO-CHEN
(Department of Pharmacology, Sian Medical College)

ABSTRACT

Ascorbic acid has been used in treatment and prevention of hypo- or avitaminosis C as well as in many other clinical conditions including some cardiovascular diseases. The intravenous injection of large doses of *Injectio acidi ascorbici* (IAA) (pH = 5.6) was known to be effective in the management of cardiogenic shock in Kershan disease. The present paper reports the experimental results on the effect of IAA on blood pressure, hearts, and blood vessels with a view to elucidating certain mechanisms of its efficacy in cardiogenic shock.

In urethan- or Na-pentobarbital-anaesthetized dogs, rabbits, and cats, an intravenous injection of IAA at the dosage of 0.2, 0.4 g/kg moderately and temporarily raised the arterial blood pressure to the extent of about 10—20 mm Hg, lasting about 5—10 minutes. No significant change in heart rate was observed, but during the early phase of the elevation of blood pressure the respiration became quickened and deepened. As the blood pressure of animals was reduced below 80 mm Hg by operation and haemorrhage or various hypotensive drugs (chlorpromazine, sodium nitrite, histamine, papaverine), the pressor effect was more pronounced and sustained than that in anaesthetized animals. *Solutio acidi ascorbic* (SAA) always produced a drop of blood pressure, but after being neutralized with sodium bicarbonate to pH = 5.6, it could exert the same pressor effect as IAA. It seemed, therefore, that the pressor effect of IAA was due to the partially neutralized ascorbic acid in it.

Cardiac output was estimated on Fick's principle in urethan-anaesthetized dogs, an intravenous injection of IAA 0.2 g/kg increased the cardiac output, cardiac index, stroke volume, and aortic mean pressure, especially in hypotensive animals. The total peripheral resistance was not obviously altered. In using IAA (1:500, 1:1000), both the contractile amplitude of Cushny's rabbit's heart *in situ* and of isolated rabbit's heart were enlarged; at the same time, heart rate and coronary flow of the latter were also increased.

In perfused isolated rabbit's ears, hind legs, and kidneys, IAA (1:500, 1:1000) showed no remarkable effect, except a slight dilatation. During the rise of blood pressure after IAA administration, the blood flow of hind leg and kidney by Kaverina's method was increased.

IAA slightly increased the spleen volume of anaesthetized dogs, while SAA always diminished it.

From these results, the pressor effect of IAA seemed to be chiefly due to the improvement of cardiac function, resulting in an increase of cardiac output. It was considered that IAA might serve as an effective drug in combating cardiogenic shocks other than those in Kershan disease.