

尼可刹米呼吸兴奋作用机制的探讨

黄 教 成*

(中医研究院中药研究所)

提要 研究了尼可刹米、戊四唑、洛贝林对乌拉坦麻醉猫、兔在几种不同给药途径时兴奋呼吸的阈值。在猫、尼可刹米静脉注射兴奋呼吸的阈值平均为 24.9 mg/kg, 椎动脉注射阈量为静脉量的 1/35, 窦区局部给药阈值约为静脉量的 1/6。戊四唑静脉注射兴奋呼吸的阈值平均为 8.5 mg/kg, 椎动脉注射阈值约为静脉量的 1/4.5, 窦区局部给药阈值约为静脉量的 1/3, 但部分动物在 5 mg/kg 时抑制呼吸。洛贝林静脉注射兴奋呼吸的阈量为 0.5 mg/kg, 椎动脉注射阈量为静脉量的 1/10, 但半数动物呈呼吸抑制反应; 窦区局部给药阈值约为静脉量的 1/8.5。

在兔, 尼可刹米静脉注射兴奋呼吸的阈值平均为 40.8 mg/kg, 椎动脉注射阈值约为静脉量的 1/10, 窦区局部给药阈值约为静脉量的 1/8, 但有较多的动物反呈呼吸抑制反应。

戊四唑静脉注射兴奋呼吸的阈量为 14.9 mg/kg, 椎动脉注射阈值约为静脉量的 1/3, 窦区给药则多数动物呈现呼吸抑制反应。

洛贝林静脉注射兴奋呼吸的阈量为 2.2 mg/kg, 椎动脉注射阈量为静脉量的 1/8。窦区局部给药阈值约为静脉量的 1/6。

从以上结果, 我们认为尼可刹米和戊四唑一样主要是兴奋呼吸中枢, 但在较大剂量时也可观察到尼可刹米通过窦区反射性地兴奋呼吸。而一般认为主要是作用于颈动脉体反射性兴奋呼吸的洛贝林, 似亦有中枢机制同时存在。

关于尼可刹米兴奋呼吸的作用机制, 历来的说法不一。有认为作用于颈动脉体反射地兴奋呼吸者^[1,2], 有主张直接作用于呼吸中枢者^[3,4]。鉴于这些互相矛盾的实验资料, 由于实验动物的种别以及实验条件和方法互不相同, 往往难以进行比较。因此, 我们试图利用处于相同实验条件的动物, 各采用几种不同给药途径以比较其兴奋呼吸的阈值的方法, 对尼可刹米兴奋呼吸的机制进行了初步探讨。为便于分析比较, 用一般认为对颈动脉体无作用而直接兴奋呼吸中枢的戊四唑^[2]以及一般认为作用于颈动脉体反射性兴奋呼吸的洛贝林^[5]作了对照实验。现将实验结果报道如后。

材 料 及 方 法

(一) 求静脉给药时兴奋呼吸的阈值

实验动物用猫及兔。皆用 20% 乌拉坦麻醉(剂量 1g/kg, 猫 i.p., 兔 i.v.)。按一般方法作气管插管, 连玛氏气鼓描记呼吸。分离右侧颈总动脉, 插管, 连水银检压计描记血压, 肝素抗凝。猫从左侧股静脉给药, 家兔从耳缘静脉给药。所用药物为 25% 尼可刹米, 10% 戊四唑, 0.5% 盐酸洛贝林。三者皆为安瓿制剂。缓慢注射, 同时进行观察, 至动物开始出现呼吸反应时立即停止注射。从注入之药量按体重计算出兴奋呼吸之阈值(以 mg/kg 表示)。

本文于 1978 年 6 月 1 日收到。

* 现在通讯处: 甘肃省新医药学研究所。

每只动物皆注射三种药物各一次，每次注射皆在前一药物所引起的呼吸反应恢复后 10 分钟进行。为了尽可能减少前一药物的后作用对后一种药物兴奋呼吸阈量的影响，对给药次序作了如下安排，即将每 3 只动物作为一组，按 3×3 拉丁方排列给药，使 3 种药物之给药顺序的次数相等。

(二) 求椎动脉给药时兴奋呼吸的阈量

实验动物用猫及兔。麻醉药、剂量及方法皆同前。手术方法参照寺田文次郎的介绍^[6]。手术分离右侧锁骨下动脉，结扎其上方分出的颈深动脉、颈横动脉和下方分出的内乳房动脉，仅保留椎动脉。然后从锁骨下动脉逆血流方向插入细塑料套管以备注射药物。作右侧颈总动脉插管，连水银检压计描记血压(从同侧颈总动脉插管描记血压可以防止注射药物达到窦区)。作气管插管连至玛氏气鼓描记呼吸。

所用药物及浓度如下

尼可刹米 0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、1%、2.5%、5%、10%、25%。

戊四唑 0.1%、0.5%、1%、2.5%、5%、10%。

盐酸洛贝林 0.01%、0.05%、0.1%、0.5%、1%。

每种药物之注射量皆为 0.1 ml/kg。注射速度宜缓慢，以刚能注入为度，药液即随椎动脉血流抵达其分布区域包括延脑及桥脑等部分。每只动物皆首先注入生理盐水作对照。每种药物皆从最低浓度开始注射，至开始出现呼吸反应的浓度，即可据以计算出兴奋呼吸的阈量(mg/kg)。注射药物的间隔为前一次药物注射后 2 分钟(如前一次注射未引起呼吸反应时)或前一次药物作用消失后 5 分钟。部分动物接受了 3 种药物的注射，注射顺序按半随机方式，但每种药物皆有第一次注射的机会。部分动物则仅接受了一种或二种药物的注射。

(三) 求颈动脉窦区局部注射兴奋呼吸的阈量

实验动物用猫及兔。麻醉药、剂量及方法同前。此二种动物颈动脉体的血液供应及循环，Chungcharoea^[7]及 Schmidt^[8]等有较详尽的描述。给药方法参照 Zotterman^[9]及 Heymans^[10]的方法。猫、兔皆分离结扎左侧颈内动脉、枕动脉以及除舌动脉以外的颈外动脉的一切分支。从舌动脉逆行插入细塑料管，将药物经套管徐徐注入颈动脉窦区，即可随颈动脉体营养血管的血流而到达和作用于其中的化学感受器。所有动物皆从一侧股动脉插管连水银检压计描记血压而不从另侧颈总动脉插管描记血压，以避免双侧颈内动脉血流阻断，过分扰乱脑的血液循环。肝素抗凝。作气管插管连玛氏气鼓描记呼吸。所用药物、浓度、注射顺序安排及注意事项均与椎动脉给药时相同。

结 果

(一) 三种药物不同途径给药对猫呼吸血压的影响

1. 尼可刹米

静脉注射 6 只动物兴奋呼吸的阈量为 24.9 ± 2.4 mg/kg(M \pm S.E., 下同)。

椎动脉注射 9 只动物兴奋呼吸的阈量为 0.7 ± 0.2 mg/kg。大剂量(5~25 mg/kg)则一律呈现呼吸抑制。

窦区局部给药 7 只动物中除 1 只在剂量为 5 mg/kg 时呼吸及血压均无改变外，另 6 只皆呈呼吸兴奋反应，阈量为 4.3 ± 0.6 mg/kg。

5 号猫及 7 号猫采用了在同一只动物身上从椎动脉及窦区两个途径给药的方法。结果 5 号猫在椎动脉注射 1 mg/kg 时，呼吸兴奋，血压上升，而窦区局部注射 5 mg/kg 对呼吸血

压均无影响。7号猫在椎动脉注射 2 mg/kg 时，呼吸兴奋，血压上升，但窦区注射达 5 mg/kg 时，亦呈呼吸兴奋、血压上升的反应。

以上结果详见表 1、图 1。

表 1 尼可刹米不同途径给药对猫呼吸血压的影响

动物号	性别	体重 kg	给药途径	剂量 mg/kg	呼吸	血压	其他
9	♀	2.4	i.V.	20.8	↑	↑	给药次序 1
11	♂	2.2	i.V.	22.7	↑	↓↑	给药次序 1, 图 1, A.
8	♀	2.3	i.V.	32.6	↑	↑	给药次序 2
13	♂	2.5	i.V.	20	↑	↑	给药次序 2
10	♀	2.4	i.V.	20.8	↑	↓↑	给药次序 3
12	♂	2.7	i.V.	32.4	↑	(-)	给药次序 3
1	♂	2.25	i.Vert.	0.2	↑	↑	图 1, B ₁
2	♂	2.25	i.Vert.	0.2	↑	↓	
4	♂	2	i.Vert.	1	↑	↑	
5	♀	2.3	i.Vert.	1	↑	↑	
7	♂	2.2	i.Vert.	2	↑	↑	
15	♂	3	i.Vert.	0.5	↑	↓	
16	♂	2.5	i.Vert.	0.5	↑	(-)	图 1, B ₂ , B ₃
17	♂	2	i.Vert.	0.5	↑	(-)	
20	♀	1.8	i.Vert.	0.5	↑	↑	图 1, B ₄
3	♂	1.8	i.C.	5	↑	(-)	图 1, C
5	♀	2.3	i.C.	5	(-)	(-)	
6	♂	2.25	i.C.	5	↑	↑	
7	♂	2.2	i.C.	5	↑	↑	
14	♂	2.7	i.C.	1	↑	↑	
18	♀	2.6	i.C.	5	↑	↑	
19	♀	2	i.C.	5	↑	↑	

说明：↑ 代表呼吸兴奋或血压上升，↓ 代表呼吸抑制或血压下降，(-) 代表呼吸血压无改变，i.V. 静脉注射，i.Vert. 椎动脉注射，i.C. 窦区局部给药。后表同此

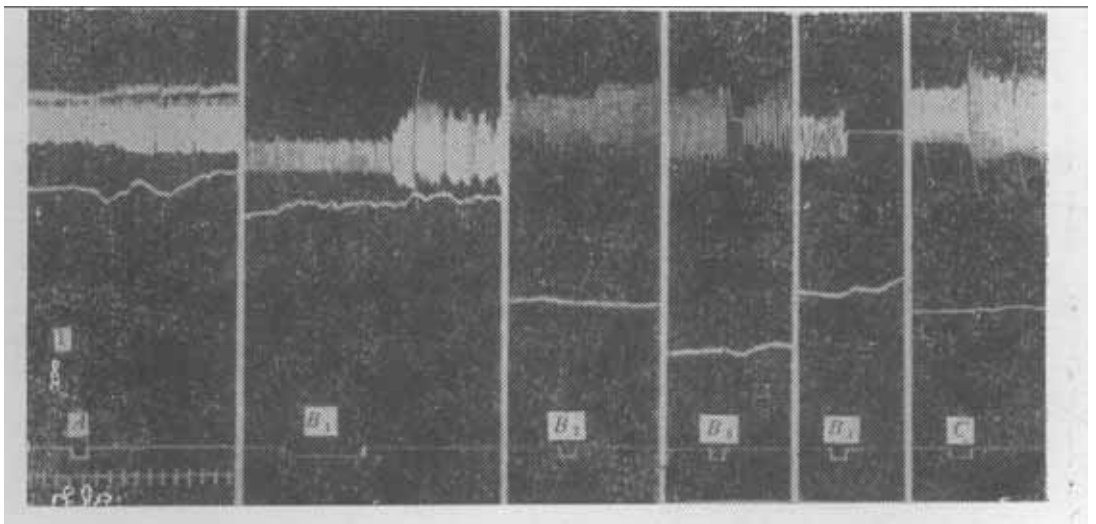


图 1 尼可刹米不同途径给药对猫呼吸血压的影响曲线由上而下——呼吸、血压、基线、给药记号及时标(每格 5 秒)。后图同此。

- A. 尼可刹米, 22.7 mg/kg, i.V.
- B. 1~4, 尼可刹米, 0.2-0.5-5-25 mg/kg, i.Vert.
- C. 尼可刹米, 5 mg/kg, i.C.

2. 戊四唑

静脉注射 6 只动物兴奋呼吸的阈量为 8.5 ± 1.4 mg/kg。

椎动脉注射 4 只动物兴奋呼吸的阈量为 1.9 ± 1.1 mg/kg。大剂量(5~10 mg/kg)则致呼吸抑制。

窦区局部给药 3 只动物中, 2 只呼吸兴奋, 阈量为 3 ± 2 mg/kg。1 只在 5 mg/kg 剂量时引起呼吸抑制。

以上结果详见表 2, 图 2。

表 2 戊四唑不同途径给药对猫呼吸血压的影响

动物号	性别	体重 kg	给药途径	剂量 mg/kg	呼吸	血压	其他
10	♀	2.4	i.V.	8.3	↑	↑	给药次序, 1
13	♂	2.5	i.V.	6	↑	↑	给药次序, 1
9	♀	2.4	i.V.	8.3	↑	↑	给药次序, 2
12	♂	2.7	i.V.	14.8	↑	↑	给药次序, 2, 图 2, A
8	♀	2.3	i.V.	4.3	↑	↓↑	给药次序, 3
11	♂	2.2	i.V.	9.1	↑	↓↑	给药次序, 3
15	♂	3	i.Vert.	0.5	↑	↓	图 2, B ₂
16	♂	2.5	i.Vert.	1	↑	↓	图 2, B ₃
17	♂	2	i.Vert.	1	↑	↓	图 2, B ₁
20	♀	1.8	i.Vert.	5	↑	↑	
14	♂	2.7	i.C.	5	↓	↑	图 2, C ₁
18	♀	2.6	i.C.	5	↑	↑	图 2, C ₂ , C ₃
19	♀	2	i.C.	1	↑	↑	

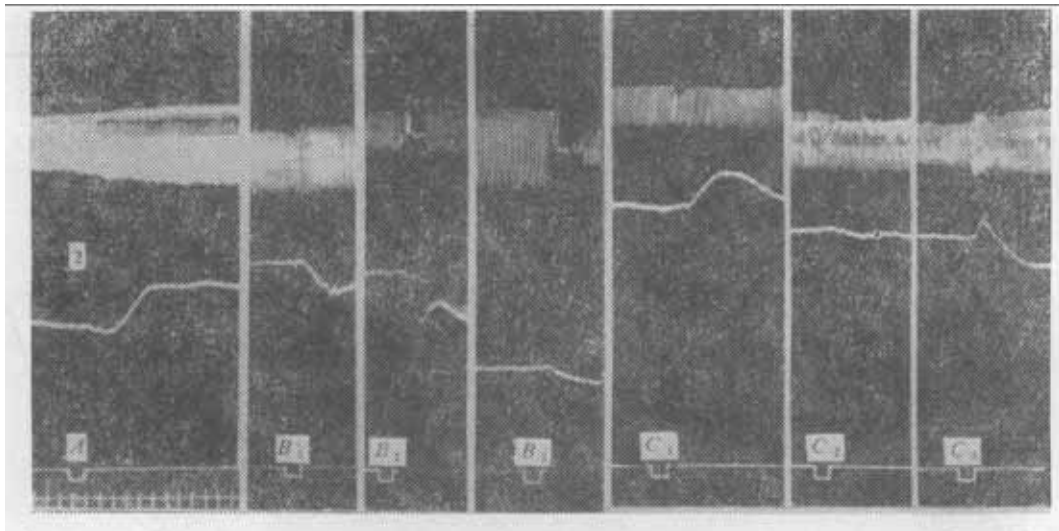


图 2 戊四唑不同途径给药对猫呼吸血压的影响

A. 戊四唑, 14.8 mg/kg, i.V.

B₁~3. 戊四唑, 1-5-10 mg/kg, i. Vert.

C₁~3. 戊四唑, 5-1-5 mg/kg, i.C.

3. 盐酸洛贝林

静脉注射 6 只动物兴奋呼吸的阈量为 0.5 ± 0.03 mg/kg。

椎动脉注射 4 只动物中 2 只呈呼吸兴奋反应, 阈量为 0.05 ± 0.05 mg/kg, 但另 2 只在相同剂量时呈呼吸抑制反应。大剂量(0.1~0.5 mg/kg)时全呈抑制反应。

窦区局部给药 7 只动物兴奋呼吸的阈量为 0.06 ± 0.03 mg/kg。

以上结果详见表 3, 图 3。

表 3 盐酸洛贝林不同途径给药对猫呼吸血压的影响

动物号	性别	体重 kg	给药途径	剂量 mg/kg	呼吸	血压	其他
8	♀	2.3	i.V.	0.43	↑	↑	给药次序 1 给药次序 1, 图 3, A. 给药次序 2 给药次序 2 给药次序 3 给药次序 3
12	♂	2.7	i.V.	0.55	↑	↓	
10	♀	2.4	i.V.	0.63	↑	↑	
11	♂	2.2	i.V.	0.45	↑	↑	
9	♀	2.4	i.V.	0.52	↑	↓	
13	♂	2.5	i.V.	0.5	↑	↑	
15	♂	3	i.Vert.	0.05	↓	↓	图 3, B ₁ . 图 3, B ₂ , B ₃ .
16	♂	2.5	i.Vert.	0.05	↓	↓	
17	♂	2	i.Vert.	0.05	↑	↓	
20	♀	1.8	i.Vert.	0.05	↑	↓	
3	♂	1.8	i.C.	0.05	↑	↓	图 3, C.
5	♀	2.3	i.C.	0.05	↑	↓	
6	♂	2.25	i.C.	0.01	↑	↓	
7	♂	2.2	i.C.	0.1	↑	↓ ↑	
14	♂	2.7	i.C.	0.05	↑	↑	
18	♀	2.6	i.C.	0.1	↑	↑	
19	♀	2	i.C.	0.05	↑	↓	

(二) 三种药物不同途径给药对家兔呼吸血压的影响

1. 尼可刹米

静脉注射 9 只动物兴奋呼吸的阈量为 40.8 ± 4.9 mg/kg。

椎动脉注射 9 只动物兴奋呼吸的阈量为 4.1 ± 0.6 mg/kg。

窦区局部给药 5 只动物中, 2 只微呈呼吸兴奋, 阈量为 5 ± 0 mg/kg。3 只在 10 mg/kg 以下剂量对呼吸无影响, 在剂量高达 10~25 mg/kg 时主要是抑制呼吸, 但其中 2 只在呼吸抑制后略显兴奋。

2. 戊四唑

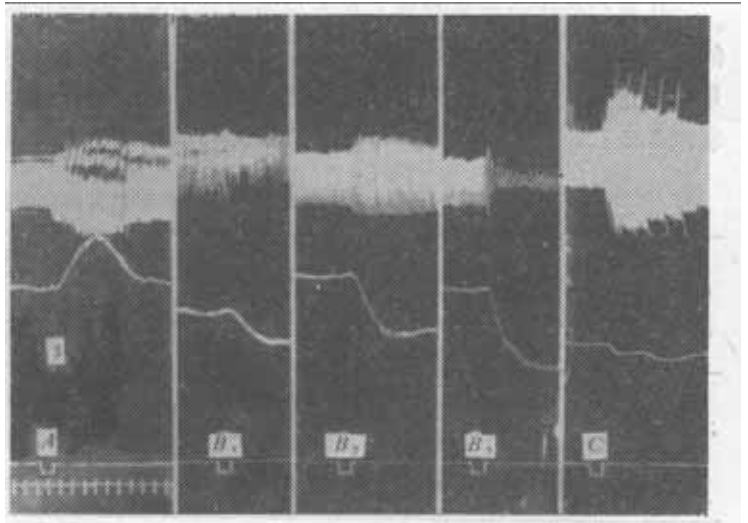


图 3 盐酸洛贝林不同途径给药对猫呼吸血压的影响

A. 洛贝林, 0.43 mg/kg, i.V.

B₁~3. 洛贝林, 0.05-0.05-0.5 mg/kg, i.Vert.

C. 洛贝林, 0.05 mg/kg, i.C.

静脉注射 9 只动物兴奋呼吸的阈量为 14.9 ± 1.9 mg/kg。

椎动脉注射 4 只动物兴奋呼吸的阈量为 5 ± 0 mg/kg。

窦区局部给药 5 只动物中除 1 只在 10 mg/kg 剂量时有不明显的呼吸兴奋外, 另 4 只在 5~10 mg/kg 剂量皆抑制呼吸, 其中一只在抑制后略显兴奋。

3. 盐酸洛贝林

静脉注射 9 只动物中 5 只呈呼吸兴奋反应, 阈量为 2.2 ± 0.5 mg/kg。其余 4 只均呈呼吸抑制反应。

椎动脉注射 7 只动物中 5 只呼吸兴奋, 阈量为 0.3 ± 0.1 mg/kg。另 2 只在剂量为 0.01~0.1 mg/kg 时对呼吸无明显影响, 当剂量达 1 mg/kg 时, 呼吸先抑制然后转为兴奋。

窦区局部给药 5 只动物中 3 只呼吸兴奋, 阈量为 0.4 ± 0.2 mg/kg, 另 2 只在剂量为 0.05~0.25 mg/kg 时对呼吸无明显影响。

讨 论

(一) 实验方法的若干问题

1. 关于静脉给药法

在一只动物身上注射几种不同中枢兴奋药以求各药兴奋呼吸的剂量, Granston 曾作过类似的工作^[11]。他用戊巴比妥钠麻醉兔所得尼可刹米及戊四唑兴奋呼吸的剂量分别为 60.2 mg/kg (折算成等效量), 两者的比值约为 2:1, 我们用乌拉坦麻醉兔所得的相应资料为 40.8 mg/kg 及 14.9 mg/kg, 比值约为 2.6:1, 与 Granston 的结果大致相近。但我们所得尼可刹米、戊四唑及洛贝林静脉注射兴奋呼吸阈量的比值 [50:17:1(猫); 20:7:1(兔)] 与 Chakravarti^[12] 在小鼠所得三药的比值 [406:50:1] 则相去较远。可能是由于动物种属不同对药物的敏感性不同。

从我们的实验结果看来, 在 1 只动物身上先后给予几种不同呼吸兴奋剂, 只要经过合适的安排, 对各药的阈量似无明显交互影响。在本实验中并未发现后一次给药较前一次给药阈量变小这类规律性改变的现象。但三药中每种药物静脉给药兴奋呼吸阈量均有一定变差, 小者差 2.5 倍, 大者 5.8 倍, 考虑主要是动物敏感性的个体差异所致。

表 4 三种药物不同途径给药对猫兔兴奋呼吸阈量的比较

药 物	兴 奋 呼 吸 的 阈 量 (mg/kg) (M±SE)					
	猫			兔		
	i.V.	i.Vert.	i.C.	i.V.	i.Vert.	i.C.
尼 可 刹 米	24.9±2.4 (6)	0.7 ±0.2 (9)	4.3 ±0.6 (6)	40.8±4.9 (9)	4.1±0.6 (9)	5 ±0 (2)*
戊 四 唑	8.5±1.4 (6)	1.9 ±1.1 (4)	3 ±2 (2)*	14.9±1.9 (9)	5 ±0 (4)	10 (1)*
洛 贝 林	0.5±0.03(6)	0.05±0 (2)*	0.06±0.03(7)	2.2±0.5 (5)	0.3±0.1 (5)	0.4±0.2 (3)

注: 剂量后括弧内数字为动物数

* 另有部分动物呈呼吸抑制反应, 未列入统计

2. 关于椎动脉给药法

首先要提出的是动物的解剖关系不尽相同, 在结扎锁骨下动脉的分支时宜加注意。一般虽皆不致发生错误, 但在家兔和猫, 我们都曾遇到个别解剖异常的例子。因此, 在每次实验

后都应解剖动物并检查所结扎的血管分支是否正确，手术结扎错误的资料应予摒弃。

其次，注射速度应以刚能注入药液为度，加压注射时，药液可能逆流到达同侧颈总动脉内，虽然该血管已作插管描记血压，药物不可能到达窦区，但为了避免药液流入颈总动脉及血压描记系统内而不能全部流入椎动脉以致剂量不准，不宜加压注射。

Jolly 的椎动脉注射法^[13]能使药液分布在脑干的极为局限的部位。村山智^[14]对直接从椎动脉给药时注射速度及药量与药物在脑内的分布范围的关系，做过较详尽的研究。我们的实验目的只在于鉴别药物的中枢作用及外周反射作用，并不求药物十分局限的中枢作用定位，只需药物能达到在椎动脉血流供应范围内的呼吸中枢即可，因此没有采用那些较为复杂的方法。但从我们所采用的方法所得实验结果看来，注射生理盐水对照皆未引起呼吸和血压变化，而每种药物兴奋呼吸的阈值多数数值相当接近（个别药物甚至每次数值完全相同），少数数值相差可达 5~10 倍，考虑主要是动物个体差异所致。

3. 关于窦区局部给药法

首先要注意的是结扎血管时不能阻断了颈动脉体的血液供应。据 Chungcharoea 的研究^[7]，猫颈动脉体的血液供应主要来自枕动脉的分支，在家兔则来自颈内动脉或颈外动脉的分支。静脉回流则两种动物皆间接或直接流入颈内静脉或颈外静脉。Schmidt^[8]曾指出，在枕动脉根部结扎会阻断颈动脉体血液供应从而使其化学感受器失效。因此，在结扎血管分支时，应注意避免在根部结扎。

其次，注射速度应尽可能缓慢，注射药液也不宜太多。因为颈总动脉的主要分支皆已结扎，注入的药液只能通过分布到颈动脉体的营养小支慢慢消失。据实验观察，局部注射洛贝林等兴奋化学感受器的药物，所引起的呼吸血压反应一般在 5 分钟内皆已完全恢复正常。注射速度具有极为重要的意义，例如戊四唑以慢速注入家兔窦区，多数引起呼吸抑制，但如以高速注射时，则在同样剂量或更小剂量可以立即引起有如椎动脉注射时的呼吸兴奋，这是由于药液逆流超过颈总动脉根部而后顺锁骨下动脉血流流入分支椎动脉达到呼吸中枢之故。因此，必须注意缓慢注射以避免出现假阳性反应。用本实验所采用的注射药量（每次 0.25ml 以下）进行缓慢注射时，以生理盐水作对照注射皆未引起呼吸或血压反应，而注射药物兴奋呼吸的阈值多数数值比较接近，但也有个别数值相差可达 5 倍，甚至引起呼吸抑制，说明动物对药物的反应也存在个体差异。

（二）实验结果的分析

1. 呼吸兴奋机制的分析

实验结果简要总结如表 4。可以看出，在猫，尼可刹米椎动脉注射时兴奋呼吸的阈值约为静脉量的 1/35，在兔则为 1/10。看来，尼可刹米对呼吸中枢的直接作用是无疑的。村山智以尼可刹米行椎动脉注射未能发现其中枢性呼吸兴奋作用^[14]，可能与其注射的剂量太小（0.1~0.2 mg/kg）有关。此外，麻醉药亦不尽相同。彼所用者为 Dial-urethane 混合麻醉。在我们的实验中，用乌拉坦麻醉的猫，大多数动物兴奋呼吸的剂量是 0.5 mg/kg，多数动物在低于此剂量时无呼吸兴奋作用，而剂量太大时（5~25 mg/kg）则又引起呼吸抑制。看来呼吸兴奋作用只有在合适的剂量范围内才能表现出来。

尼可刹米窦区局部给药时，在猫兴奋呼吸的剂量约为静脉量的 1/6，远较椎动脉给药的剂量为高。王义明在猫、狗的颈动脉窦灌流工作中，也发现尼可刹米在较大剂量时对颈动脉体有一定的兴奋作用^[15]，与我们在猫所得的结果一致。但在临床治疗量（约 5~25 mg/kg）静脉注射时，药物在窦区实难达到那样高的浓度。从我们用家兔进行实验的结果来看，除少

数动物窦区给药在静脉量的 $1/8$ 时有不明显的呼吸兴奋作用外,在较多的动物却是抑制呼吸。而且据 Zotterman 等^[9]使用了不同剂量也都未能证明尼可刹米对猫的窦神经冲动有何影响,所以我们倾向于认为尼可刹米兴奋呼吸主要是通过中枢。虽然还有资料^[1]认为在狗尼可刹米有反射机制存在,与王义明用狗所得结果一致。我们认为,似乎还值得采用窦区给药的方法观察尼可刹米对狗的窦神经冲动有无影响。

戊四唑椎动脉给药时,兴奋呼吸的阈值在猫、兔分别为静脉量的 $1/4.5$ 及 $1/3$ 。而窦区局部给药时,兴奋呼吸的阈值在猫为静脉量的 $1/3$,且有个别动物是抑制呼吸。在兔则小剂量时皆无作用,达静脉量的 $1/2$ 时皆抑制呼吸,仅 1 例达静脉量时始呈不明显的呼吸兴奋作用。看来,戊四唑对呼吸中枢的直接兴奋作用,从与静脉量的比值来看,其作用强度似不如尼可刹米,但其兴奋呼吸不是通过窦区的反射机制则似乎较尼可刹米更为肯定。

洛贝林在窦区局部给药时,兴奋呼吸的阈值在猫为静脉量的 $1/8.5$,在兔约为 $1/6$ 。如邓希贤等所指出^[16],家兔的颈动脉体对乙酰胆碱及二硝基邻甲酚的感受性较猫为低,我们的材料表明,家兔的窦区对洛贝林的感受性似亦较猫为低。而且洛贝林在家兔引起的呼吸反应有时是兴奋,有时则是抑制,不象在猫经常是兴奋呼吸。从总的实验结果看来,虽然可以说与一般认为洛贝林是通过颈动脉体反射地兴奋呼吸的看法基本一致,但值得指出的是,家兔椎动脉内注射洛贝林,当剂量约为静脉量的 $1/7$ 时,多数动物皆出现呼吸兴奋,在猫虽有半数动物出现呼吸抑制,仍有半数动物显呼吸兴奋。这与文献所称洛贝林不易透过血脑屏障、在椎动脉注射时无呼吸兴奋作用的说法^[5]是不相符的。是否可以说,对家兔而言,洛贝林兴奋呼吸兼有中枢性及反射性两种机制呢?或者是否有如颈动脉体化学感受器对药物的敏感性存在着种属差异一样,呼吸中枢对药物的敏感性也有着种属差异呢?

2. 对血压的影响

尼可刹米对猫在三种不同给药途径主要都是引起升压,与 Giertz 所得静脉及椎动脉注射时升压的结果^[17]相同,但与 Hahn 所得的中枢性降压的结果^[18]不同,原因可能是由于两者所用的剂量不一。对家兔则在静脉及椎动脉给药时,血压或升或降,而以升压为主,这与 Giertz^[17,19]及 Bein^[20]的结果基本相同。有趣的是在家兔窦区局部给药时一律引起降压反应,与中枢给药的作用相反。

戊四唑椎动脉注射主要引起血压下降,与 Hahn 的工作结果^[20,21]基本相同,而静脉注射及窦区局部给药时则多数血压上升。对家兔静脉注射主要是升压,与 Strass 的结果^[22]相同,但椎动脉注射结果则与之相反,主要是降压。窦区局部给药亦以降压为主。

洛贝林给猫静脉注射时,血压升降兼有,而以升压者居多。窦区给药时降压者多,升压者少。椎动脉给药则全部降压。在家兔,静脉注射及窦区给药皆以降压者多,升压者少。椎动脉给药亦全部降压。这些结果与文献所载^[23]基本一致。Sigetoshi Utashiro^[24]曾以洛贝林的较恒定的降压作用作为因此通过窦反射影响呼吸中枢从而继发呼吸兴奋的原因。固然颈动脉窦内压力改变可以引起呼吸反射^[25],但是,从我们的实验资料看来,在家兔,洛贝林引起呼吸兴奋及降压的中枢机制可能与反射机制同时存在。

* 本工作系 1964 年在武汉医学院药理教研组吕富华教授指导下完成。

参 考 文 献

- [1] Zunz E, et al: Recherches sur l'action de la coramine et du pentaméthylénétetrazol sur la respiration, *Arch Int Pharmacodyn*, 41:1, 1931.
- [2] Hahn F: Analeptics, *Pharmacol Rev*, 12:458, 1960.
- [3] Henderson V E, et al: Experiments on the pharmacology of respiration in the rabbit, *J Pharmacol*, 79:235, 1943.
- [4] 大神井出水: 小脳延髄槽内注射に依る中枢興奮剤并にその他二、三の薬物の作用, *日本薬物学雑誌*, 3:88, 1941.
- [5] Graubner W, et al: Lobelin und Lobeliaalkaloide, *Handb exp Pharm*, s16, Springer-verlag, Berlin, 1955.
- [6] 寺田文次郎: 薬理学実験法, 25 頁, 協同医書出版社, 東京, 昭和 33 年.
- [7] Chungcharoea D, et al: The blood supply of the carotid body in cats, dogs and rabbits, *J Physiol*, 117:347, 1952.
- [8] Schmidt C F: Carotid sinus reflexes to the respiratory center, *Amer J Physiol*, 102:94, 1932.
- [9] Gernandt B, et al: The effect of some drugs on the chemoceptive fibre activity in the carotid sinus nerve, *Arch Physiol Scand*, 9:362, 1945.
- [10] Heymans C, et al: Sinus carotidien et reflexes respiratoires, *Arch Int Pharmacodyn*, 39:400, 1931.
- [11] Cranston E M: Effect of respiratory stimulants on minute volume of rabbits, *Arch Int Pharmacodyn*, 118:201, 1959.
- [12] Chakravarti M: A quantitative comparison of different analeptics, *J Pharmacol*, 67:153, 1939.
- [13] Jolly E R, et al: The effect of drugs injected into limited portions of the cerebral circulation, *J Pharmacol*, 116:273, 1956.
- [14] 村山智: Chlorpromazine の中枢作用に関する薬理学的研究, とくに椎骨動脈注射き中心として, *日本薬理学雑誌*, 53:81, 1957.
- [15] 王义明: 尼可刹米和卡地阿佐对于某些化学感受器的影响, *生理学报*, 23:105, 1959.
- [16] 邓希贤等: 颈动脉窦区化学感受性机能的研究, 北京市生理科学会 1964 年学术年会论文摘要, 14 页, 1964.
- [17] Giertz H, et al: Über die Bedeutung zentraler Faktoren für die Blutdruckwirkungen von Nicotinsäurediäthylamid (Coramin), *Arch exp Path Pharmac*, 226:120, 1955.
- [18] Hahn F, et al: Weitere Untersuchungen Über das nervöse Substrat der Zentralanaleptischen Blutdruckwirkungen, *ibid*, 211:223, 1950.
- [19] Giertz H, et al: Über den Einfluss der Ganglionblockade auf die Blutdruckwirkung zentraler Analeptica, *ibid*, 226:460, 1955.
- [20] Bein H J, et al: Zur Pharmakologischen Analyse der Blutdrucksteigerung durch Coramin, Histamin und Nicotin bei der narkotisierten Katze, *ibid*, 219:273, 1953.
- [21] Hahn F, et al: Über den Mechanismus der Blutdruckwirkung zentraler Analeptika, *ibid*, 209:325, 1950.
- [22] Strass W: Untersuchungen über die Wirkungsweise einiger Analeptic, *ibid*, 114:177, 1926.
- [23] *Ibid* 114:34, 1926.
- [24] U. Sigetoshi: Respiratory action of lobeline, *Nagaya Igakkai Zasshi*, 54:603, 1941. (CA, 42:684, 1948.)
- [25] 张镜如等: 家兔颈动脉窦呼吸反射机制的分析, *生理学报*, 23:218, 1959.

ON THE MECHANISM OF THE RESPIRATION STIMULATING ACTION OF CORAMIN

HUANG JIAO-CHENG*

(*Institute of Chinese Materia Medica, Academy of Chinese Medicine, Beijing*)

ABSTRACT

The mechanism of the respiration stimulating action of coramin was studied in anesthetized animals by comparing the respiratory stimulant threshold dose (RSTD) using different ways of administration namely into the vein, into the vertebral artery and into the carotid artery. Cardiazol and lobelin were also studied in the same manner for comparison. The following results were obtained.

1. In cats anesthetized with urethane (1 g/Kg, i. p.), the mean intravenous RSTD of coramin was 24.9 mg/Kg, the mean intravertebral about 1/35 (0.7 mg/Kg) and the mean intracarotid about 1/6 (4.3 mg/Kg) of the intravenous dose; the mean intravenous RSTD of cardiazol was 8.5 mg/Kg, the mean intravertebral about 1/4.5 (1.9 mg/Kg) and the mean intracarotid about 1/3 (3 mg/Kg) of the intravenous dose (but there developed respiratory depression instead of respiratory stimulation in some animals when injected intracarotidly); the mean intravenous RSTD of lobelin was 0.5 mg/Kg, the mean intravertebral about 1/10 (0.05 mg/Kg) and the mean intracarotid about 1/8.5 (0.06 mg/Kg) of the intravenous dose.

2. In rabbits anesthetized with urethane (1 g/Kg, i. v.), the mean intravenous RSTD of coramin was 40.8 mg/Kg, the mean intravertebral about 1/10 (4.1 mg/Kg) and the mean intracarotid about 1/8 (5 mg/Kg) of the intravenous dose (here developed again respiratory depression in some animals while injected intracarotidly); the mean intravenous RSTD of cardiazol was 14.9 mg/Kg, the mean intravertebral about 1/3 (5 mg/Kg) of the intravenous dose and in the intracarotid injection experiments, most of the animals developed respiratory depression; the mean intravenous RSTD of lobelin was 2.2 mg/Kg, the mean intravertebral about 1/8 (0.3 mg/Kg) and the mean intracarotid about 1/6 (0.4 mg/Kg) of the intravenous dose.

From the above mentioned experiments, it can be concluded that coramin stimulates the respiratory centre directly. A reflex stimulation by way of the chemoreceptors in the carotid body could only be demonstrated with much larger doses.

* This work was performed under the guidance of Prof. Lue Fu-hua at the Wuhan Medical College in 1964.