山莨菪碱抗休克作用机理的探讨
——对休克小肠的保护作用

唐朝枢　吴立玲　苏静怡
（北京医学院病理生理教研组）

山莨菪碱(654-2)抗休克的机理目前尚未阐明．我们在家兔实验性休克中观察到[1] 654-2对夹闭肠系膜上动脉造成的休克（Superior mesenteric artery occlusion shock-SMAO 休克）有良好的预防和治疗效果，对失血性休克的防治也有良效．Lillehei 曾经指出，休克时的"小肠因素"(intestinal factor) 对休克的不可逆发展起着决定性的作用[2]．本文进一步探讨 654-2 保护休克小肠的作用及原理．

一、654-2 不同途径给药抗 SMAO 休克的比较

实验动物为 1.7—2.5 公斤雄性家兔，1% 普鲁卡因局麻下完成各种手术，全身肝素化抗凝，描记颈动脉血压，测心电图 II、V_4 导联．用无创止血钳夹闭 SMA，1 小时后开夹恢复肠道血流，到开夹后 4 小时结束实验．实验后收集小肠腔和腹腔液．分组：(1) 对照组：观察 SMAO 休克自然过程；(2) 静脉给药组 (IV)：SMAO 前 10 分钟从耳缘静脉注射 654-2 5 毫克/公斤，每隔半小时重复一次，不补液；(3) 肠道给药组 (IE)：在十二指肠中段和迴肠末端造瘘各置一橡皮管，SMAO 后从十二指肠端的插管注入 654-2 盐水 150 毫升(含 654-2 50 毫克)，保留灌肠，SMAO50 分钟后(即开夹 10 分钟前)将灌肠液从迴肠瘘管引出，并用生理盐水 (NS) 100 毫升冲洗肠腔，以洗去 654-2 盐水；(4) NS 灌肠对照组：方法同 (3)，灌肠液中无 654-2．各组结果见表 1．

表 1　654-2 不同途径给药抗 SMAO 休克在开夹后 4 小时的效果比较

组　别	例数[1]	脱离休克率[2] (%)	死亡率[3] (%)	血压是原水平百分比 ($\bar{x}\pm SE$)	血压较原水平下降[4] 毫米汞柱 ($\bar{x}\pm SE$)	肠腔与腹腔液体量 ml/kg($\bar{x}\pm SE$)	渗性呈血性例数
1. 对照	10	0	80	3.0±2.1	86.6±3.4	23.6±1.7	8/8
2. IV(不输液)组	10	10	50	20.4±7.8	72.6±7.7	14.3±0.6	4/10
3. IE 组	10	40	30	51.0±13.2	53.2±13.0	1.1±0.8*	2/10
4. IE 对照组	8	0	75	9.7±2.3	93.0±6.0	5.3±0.6*	6/8
P_{3-4}		=0.07	<0.05	<0.01		<0.05	

* 灌肠组仅收集腹腔渗液，不包括肠腔液．

本实验 654-2 从肠腔给药试图将其作用仅局限于小肠，而不进入体循环．在夹闭 SMA 前耳缘静脉注入乙酰胆碱 0.25 微克，血压下降 14.0±2.8 毫米汞柱，开夹后 10 分钟耳缘静脉注射等量乙酰胆碱，血压下降与夹闭前相近，为 11.8±3.2 毫米汞柱，未见有阻断外源性乙酰胆碱的作用，可以认为 654-2 没有或几乎没有进入体循环．654-2 肠腔给药的疗效不仅与生理盐水

本文 1981 年 1 月 23 日收到．

灌肠对照组有明显区别，而且还明显优于 654-2 iv 组（不补液）. 实验结果支持我们的假设：654-2 抗休克的机制可能主要是通过保护休克小肠，防止其产生“小肠因素”，导致不可逆休克.

二、654-2 肠道给药对晚期失血性休克的作用

家兔局麻下完成各种操作，肝素化抗凝. (1)对照组：从十二指肠瘘的插管注入生理盐水 150 毫升；(2)654-2IE 组：同上灌肠液中含 654-2 40 毫克. 各组保留灌肠 30 分钟后从迴肠瘘管中排空. 然后从股动脉放血到血压 40 毫米汞柱. 低血压维持 2 小时后从股静脉输入右旋糖酐和生理盐水各半的液体25毫升，再将血输回，观察 2 小时，结果见表 2.

表 2　654-2 肠道给药对失血性休克的影响

组　别	例　数	最初失血量 ml/kg($\bar{x}\pm SE$)	最大失血量 ml/kg($\bar{x}\pm SE$)	代偿时间(分)	输血 2 小时后脱离休克率(%)	输血 2 小时后血压为原水平百分比 ($\bar{x}\pm SE$)
654-2	8	14.0±1.6	25.8±1.8	77.8±12.8	100	105±4.7
对　照	8	16.0±1.5	25.2±3.0	26.9±5.4	75	69.4±11.7
P 值			>0.05	<0.005		<0.02

实验结果表明，654-2肠道给药能增强机体对失血性低血压的代偿能力并阻止输回放出血后的正血容量性休克的发生，防止了休克向不可逆性发展. 为了探讨 654-2 抗休克的作用是否通过阻滞胆碱能神经实现，我们作了以下实验.

三、切断迷走神经对 SMAO 休克的影响

动物选择和模型制作同实验一. 分组：(1) 单纯输液组：SMAO，1 小时开夹，10 分钟后从股静脉输入右旋糖酐 10 毫升加生理盐水 70 毫升/公斤，90 分钟内输完；(2) 654-2 组：所输液体中加入 654-25 毫克/公斤；(3)切断迷走神经组：SMAO 前预先切断膈下迷走神经干，输液同 1 组. 结果见表 3.

表 3　SMAO　各组休克开夹后 4 小时结果比较

组　别	例　数	死亡率 (%)	脱离休克率 (%)	血压为原水平百分比 ($\bar{x}\pm SE$)	肠、腹腔渗液量 ml/kg($\bar{x}\pm SE$)	血性液渗出例数
单纯输液	10	40	20	31.4±11.0	32.3±2.6	8/8
输液＋654-2	10	0*	70*	76.7±8.0**	25.5±2.1	5/8
输液＋切断迷走神经	10	50	20	26.8±10.8	31.9±2.5	10/10

* 654-2 组与其它两组间 $P<0.05$；　** 654-2 组与其它两组间 $P<0.01$.

本实验切断膈下迷走神经对 SMAO 休克不起保护作用，提示654-2 的抗休克作用可能不是通过阻滞腹腔迷走胆碱能神经实现的.

四、654-2 对肠道溶酶体的保护作用

本实验以血清酸性磷酸酶 (acid phosphatase，ACP) 活性为血清溶酶体酶的指标，观察 654-2 对肠道溶酶体的保护作用. 动物选择和模型制作同一. 在肠系膜上静脉 (SMV) 接近门静脉根部逆行插入带三通针头的塑料管备取血样用. 夹闭 SMA 前收集 SMV 血 2.0 毫升于离心管中，SMAO 1 小时开夹后再取血样. (1) 对照组：SMAO 后从十二指肠瘘的插管注

人生理盐水 150 毫升；(2) 654-2 IE 组：同上生理盐水中加 654-2 40 毫克.

血清 ACP 活性测定：按 Bowers 和 McComb[3] 方法用 PNPP (para-nitrophenylphosphate) 为底物，将其与血清混合置于 37℃ 水浴中 30 分钟然后加入 0.1 mol 的 NaOH 中止酶反应. 空白管用蒸馏水代替血清，对照管先温浴底物并加入 NaOH 后再加血清. 在 75-1 型分光光度计上测光密度，在标准曲线上换算为 BLB 单位 (Bessey-Lowry-Brock 单位，即以 1 mmol/小时速度消耗底物的酶活性的量). 结果见表 4.

表 4 SMAO 前和 1 小时后血清 ACP 活性的变化

组 别	例 数	SMAO 前的 BLB 单位 ($\bar{x}\pm SE$)	SMAO 1 小时后的 BLB 单位 ($\bar{x}\pm SE$)	1 小时后为夹闭前水平的百分比 ($\bar{x}\pm SE$)
对 照	6	1.81±0.25	2.63±0.56	143.0±19.5
654-2	6	2.01±0.28	1.55±0.21	77.5±4.4
P 值				<0.05

对照组 SMAO 1 小时后，SMV 血中血清 ACP 活性明显增强，表明肠道组织细胞损伤，溶酶体酶释放入循环，但升高的值不如文献报道(升高 2—4 倍或 8—10 倍不等[4,5]) 的高. 除因动物种属、模型制作及检测方法不同外，本实验动物开腹并作肠道瘘，肠道损伤较重，术后 SMV 的血清 ACP 值已比"正常状态"时高. 而缺血期生理盐水灌肠能减轻肠腔胰蛋白酶的作用，即能减轻肠粘膜细胞释放溶酶体酶，而且肠道吸收部分盐水对 SMV 血起稀释作用等，因此所测得的 SMAO 1 小时后的值可能比不灌肠者低. 本实验两组 SMAO 1 小时后 SMV 血中血清 ACP 变化的差异有显著性，提示 654-2 有保护缺血小肠组织从而稳定溶酶体的作用.

参 考 文 献

[1] 苏静怡等，科学通报，**26** (1981), 21: 1338.

[2] Lillehei, R. C. et al., *Gastroenterology*, **52**(1967), 469.

[3] Tietz, N. W., *Fundamentals of Clinical Chemistry*, Saunders, 1976. 615.

[4] Suteu, I. et al., *Shock:pathology, metabolism, shock cell, treatment*, English edition. Abascus Press, 1977, 327.

[5] Glenn, T., in *Scanticon Shock Seminar* (Ed. Skjoldborg, H.), Excerpta Medica, 1978. 95.