DOI:10.16016/j.1000-5404.1994.04.006

急性呼吸性酸中毒时脑室内注入乙酰唑胺对〔HCO_3^-〕的影响

金发光 钱桂生 郭先健 赵自强 (第三军医大学新桥医院呼吸中心) 630037

提 要 通过复制犬急性呼酸动物模型,动态观察动脉血和脑脊液(CSF)酸碱变量发现,在动脉二氧化碳分压($PaCO_2$)和血浆〔HCO_3^-〕分别升高为3.999 kPa和3 mmol/L时,CSF二氧化碳分压(PCO_2)升高值同血浆相似,而CSF〔HCO_3^-〕的改变值在两组之间有显著性差异($P<0.01$)。6 h时,Ⅰ组(脑室注入乙酰唑胺)CSF〔HCO_3^-〕平均升高为2.5 mmol/L;Ⅱ组(脑室注射等量人工模拟CSF)CSF〔HCO_3^-〕平均升高为6 mmol/L。结果说明:急性呼酸时,CSF HCO_3^-的形成主要来源于脑CO_2的水化作用,乙酰唑胺能减少CSF HCO_3^-的形成。HCO_3^-形成过程中产生的H^+可能部分由脑NH_3缓冲。

关键词 酸碱失调;脑脊髓液;乙酰唑胺;酸中毒,呼吸性

中图法分类号 R589.6

急性呼吸性酸中毒(简称急性呼酸)时,脑脊液(CSF)二氧化碳分压(PCO_2)随着动脉二氧化碳分压($PaCO_2$)的升高而升高,同时伴有CSF〔HCO_3^-〕的升高[1,2,3]。但CSF〔HCO_3^-〕升高的机制至今不明。Bledsoe等[4]认为CSF〔HCO_3^-〕升高是由于血浆HCO_3^-通过血-CSF屏障(脉络丛)弥散进入CSF所致。而Javaheri等[5]认为在$PaCO_2$和CSF PCO_2升高时,中枢神经系统(CNS)可以主动合成HCO_3^-。本文通过复制犬急性呼酸脑室注射乙酰唑胺的动物模型,动态观察动脉血和CSF的酸碱变量,旨在探讨急性呼酸时CNS碳酸酐酶(CA)活性和CO_2水化作用在CSF〔HCO_3^-〕升高中的作用及乙酰唑胺对CSF〔HCO_3^-〕的影响。

1 材料与方法

1.1 动物及分组

10只经检疫和适合供研究用的杂种犬(12~15 kg),雌雄不拘,随机分为2组($n=5$):Ⅰ组,急性呼酸脑室注射乙酰唑胺组;Ⅱ组,急性呼酸脑室注射等量摸拟CSF对照组。

1.2 动物模型

犬麻醉用3%戊巴比妥钠(30 mg/kg,i·v),肌肉松弛用琥珀酰胆碱(4 mg/kg,i·v)。后在实验过程中根据需要追加。气管插管,人工通气用SC-2型定量呼吸机,调整$PaCO_2$为5.1±0.2666 kPa。左股动脉分离插管接三通管和肝素帽,以供测动脉压和采集动脉血样本用。左前肢静脉分离插管,以供输液和注入药物用。犬头固定,18号硬膜外针枕骨下经皮穿刺入枕骨下池接三通管,以供采集CSF样本和注入药物用。整个实验过程中犬直肠温度维持在38±0.5℃。

在取得正常对照的动脉血和CSF样本后,Ⅰ组注入枕骨下池内含乙酰唑胺(50 mg/kg)的人工模拟CSF 2.5 ml。Ⅱ组注入枕骨下池人工模拟CSF 2.5 ml。人工模拟CSF的组成[6]:NaCl 130 mmol/L,KCl 3.5 mmol/L,$MgSO_4$ 1.0 mmol/L,NaH_2PO_4 0.5 mmol/L,Na_2HPO_4 0.5 mmol/L,$CaCl_2$ 2.5 mmol/L,$NaHCO_3$ 20 mmol/L。使用前用5% CO_2气体平衡,再用0.1 mol/L HCl调制pH为7.320后缓慢注入。30 min后开始吸入8%~10% CO_2和纯O_2的混合气体,使$PaCO_2$逐渐升高,6 h达9.331±0.2666 kPa。

1.3 取材和检测方法

1.3.1 酸碱变量测定:两组犬分别在正常对照时间(-0.5 h)、呼酸产生后的1、3、6 h各取动脉血2 ml和CSF 1 ml,立即用IL-1303型自动血气分析仪检测动脉血和CSF的主要酸碱变量。

1.3.2 脑NH_3含量测定:脑的处理及脑NH_3含量测定用Kazemi[7]方法进行改良。简述如下:犬实验完毕后,在脑血供应正常情况下迅速除去脑盖,暴露脑组织,脑在延髓水平切断,迅速分离左右大脑半球、小脑和脑干,放入预先冰冷的0.15 mol/L NaCl溶液中(-10℃),冲洗脑表面残留血液,称重,在冰浴下以6 000 r/min匀浆40 s,匀浆液立即进行低温离心20 min(15 000×g,4℃),吸取上清液用钠氏试剂显色法测定。

1.4 统计学处理

组内同对照值均数比较用配对-t检验。两组间均数比较用未配对-t检验。值用$\bar{x}\pm s$表示,$P<0.05$认为相差显著。

2 结果

2.1 动脉血酸碱变量值(见表1)

表1所示两组动脉血酸碱变量在6 h实验过程中比较均无明显差异($P>0.05$)。CO_2吸入后6h两组$PaCO_2$均达到9.331±0.2666 kPa。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表1 动脉血酸碱变量值($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Arterial blood acid-base variables in group Ⅰ (acetazolamide) and group Ⅱ (control) ($\bar{x}\pm s$, $n=5$)

Time (h)	Group Ⅰ			Group Ⅱ		
	pH	PCO_2 (kPa)	HCO_3^- (mmol/L)	pH	PCO_2 (kPa)	HCO_3^- (mmol/L)
Control(−0.5)	7.386±0.029	4.7988±0.1866	21.0±1.6	7.380±0.073	4.8521±0.3722	21.1±1.9
1	7.214±0.015※	7.9713±0.4399※	23.4±1.5	7.220±0.043※	7.9180±0.3866※	23.3±1.9
3	7.190±0.014※	8.6378±0.4399※	23.9±1.6	7.190±0.018※	8.5312±0.3066※	23.5±0.8
6	7.168±0.016※	9.3043±0.4399※	24.4±1.5※	7.162±0.020※	9.3310±0.2666※	24.2±1.8※

※: $P<0.01$, compared with −0.5 h in the same group.

2.2 CSF 酸碱变量值(见表2)

表2所示两组CSF pH、〔HCO_3^-〕在CO_2吸入后6h组间比较相差非常显著($P<0.01$)。CSF pH 6 h时,Ⅰ组下降了0.171 u,Ⅱ组下降了0.136 u。CSF 〔HCO_3^-〕6 h时,Ⅰ组增加了2.5 mmol/L,Ⅱ组增加了6 mmol/L。

表2 CSF 酸碱变量值($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Cerebrospinal fluid acid-base variables in group Ⅰ (acetazolamide) and group Ⅱ (control) ($\bar{x}\pm s$, $n=5$)

Time (h)	Group Ⅰ			group Ⅱ		
	pH	PCO_2 (kPa)	HCO_3^- (mmol/L)	pH	PCO_2 (kpa)	HCO_3^- (mmol/L)
Control(−0.5)	7.315±0.004	6.5317±0.2133	23.2±0.6	7.320±0.020	6.1318±0.1732	22.0±0.5
1	7.203±0.005※	8.8245±0.1733※	24.2±0.6	7.189±0.014	8.9311±0.2133	24.7±0.4
3	7.178±0.007※	9.5709±0.3866※	24.8±0.7	7.192±0.014	9.4099±0.3199	26.2±0.5※
6	7.144±0.006※+	10.3174±0.2533※	25.7±0.8※+	7.184±0.022	10.2908±0.3466	28.0±0.8※

※: $P<0.01$, compared with −0.5h in the same group; +: $P<0.01$, compared with group Ⅱ in the same time.

2.3 脑NH_3含量

6 h时Ⅰ组脑NH_3含量平均为458.6±68.5 μmol/kg;Ⅱ组为640.9±70.8 μmol/kg。Ⅰ组<Ⅱ组,相差非常显著($P<0.01$)。

3 讨论

乙酰唑胺为CA抑制剂的代表药物,主要抑制红细胞、角膜细胞、肾小管上皮细胞等全身多种组织细胞内CA活性,减少细胞分泌及减弱细胞内CO_2的水化作用。急性呼酸时脑室注入乙酰唑胺,既不影响CO_2在血液中的运输,也不影响肾脏HCO_3^-内环境的稳定,同Javaheri等[5]双肾切除静脉内大剂量输入乙酰唑胺的方法比较既简单,又可靠。乙酰唑胺可以直接作用于CNS细胞。一些研究已经证明乙酰唑胺能作用于脉络丛上皮细胞导致CSF的分泌减少40%~60%[8,9,10]。那么乙酰唑胺是否能同时减少CSF HCO_3的形成和分泌,本文结果初步说明了这种作用的存在。本文两组实验犬$PaCO_2$和CSF PCO_2均升高,相互间无显著性差异。而Ⅰ组由于脑室注入了乙酰唑胺,结果CSF HCO_3^-的升高值明显小于Ⅱ组。说明脑室内注入的乙酰唑胺抑制了脉络丛上皮细胞内HCO_3^-的形成和分泌。同时也间接说明了在CSF PCO_2升高时,CNS细胞合成并分泌HCO_3^-进入CSF是CSF HCO_3^-升高的主要因素之一。

CNS细胞内HCO_3^-形成的机制可能同在肾小管上皮细胞内HCO_3^-形成的机制相似。在CNS细胞(包括脉络丛上皮细胞、脑毛细血管内皮细胞、脑细胞、神经胶质细胞等)内同肾小管上皮细胞一样含有丰富的CA。在急性呼酸时,由于CSF PCO_2升高,CO_2水化作用的底物增多,在CA作用下,HCO_3^-大量形成($CO_2+H_2O\xrightarrow{CA}H^-+HCO_3$),并分泌进入CSF,引起CSF 〔$HCO_3$〕随之升高。当使用了乙酰唑胺后,由于CA受到抑制,虽然CSF PCO_2升高,但CO_2水化作用减弱,HCO_3形成和分泌减少,引起CSF〔HCO_3^-〕下降。

另外,本文Ⅰ组在CSF〔HCO_3^-〕相对下降的同时,

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

脑 NH_3 含量亦明显小于 I 组。说明在 CSF HCO_3^- 形成过程中与脑 NH_3 含量密切相关。其作用可能是缓冲 HCO_3^- 形成过程中产生的 H^+（$H^+ + NH_3 \longrightarrow NH_4$）。因而脑 NH_3 含量的增加有加速 HCO_3^- 形成的作用。NH_3 的来源不完全清楚，可能是从谷氨酸、谷氨酰胺和 α-酮戊二酸或其它氨基酸产生而来[11]。

综上所述：急性呼酸时，随着 CSF PCO_2 的升高，CSF〔HCO_3^-〕亦随之升高，以达到缓冲和代偿作用。CSF HCO_3^- 可能主要来源于 CNS 细胞内 CO_2 的水化作用，与 CA 活性密切相关。脑 NH_3 升高亦能加速 CSF HCO_3^- 的形成和分泌，提高 CSF 的代偿能力。乙酰唑胺能通过抑制 CA 活性，减少 HCO_3^- 的形成和分泌，减弱 CSF 的代偿性能力。提示临床在呼吸性酸中毒时应禁止使用 CA 抑制剂。

参考文献

1 Javaheri S, Kazemi H. Electrolyte composition of cerebrospinal fluid in acute acid－base disorders. Respir Physiol, 1981, 45: 141～151

2 Javaheri S, Weyne J. Effects of "DIDS", an anion transport blocker, on CSE〔HCO_3^-〕in respiratory acidosis. Respir Physiol, 1984, 57: 365～376

3 Javaheri S, Weyne J. Effect of amiloride on cisternal fluid〔HCO_3^-〕in acute respiratory acidosis. Respir Physiol, 1984, 58: 101～110

4 Bledsoe SW, Eng DY, Hornbela TF. Evidence of active regulation of cerebrospinal fluid acid－base balance. J Appl Physiol, 1981, 51: 369～375

5 Javaheri S, Weyne J, Demeester G, et al. Effects of acetazolamide on ionic composition of cisternal fluid acute respiratory acidosis. J Appl Physiol, 1984, 57: 85～91

6 Javaheri S. Acetazolamide and cerebrospinal fluid ions in dogs with normal acid－base balance. Respir Physiol, 1987, 69: 257～266

7 Kazemi H, Mrrhoefer JC. CO_2 dissociation curve of dog brain. AM J Physiol, 1963, 205: 598～600

8 Mccarthy KD, Reed DJ. The effect of acetazolamide and furosemide on cerebrospinal fluid production and choroid plexus carbonic anhydrase activity. J Pharmacol Exp Ther, 1974, 189: 194～201

9 Vogh BP. The relation of choroid plexus carbonic anhydrase activity to cerebrospinal fluid formation; study of there inhibitors in cat with extrapolation to man. J Pharmacol Exp Ther, 1980, 213: 321～331

10 Vogh BP, Langham MR. The effect of furosemide and bumetanide on cerebrospinal fluid formation. Brain Res, 1981, 221: 171～183

11 Wood CM, Turner JD, Munger RS, et al. Cerebrospinal fluid and intracelluar pH in the brain and other tissues. Respir Physiol, 1990, 80: 279～298

（收稿：1993-10-25；修回：1994-05-28）

Studies of the effect of acetazolamide on the level of bicarbonate ions of cerebrospinal fluid in acute respiratory acidosis in dogs

Jin Faguang, Qian Guisheng, Guo Xianjian, Zhao Ziqiang (Department of Respiratory Disease, Xinqiao Hospital, Third Military Medical College, Chongqing, 630037)

Abstract The acid and alkaline variables were dynamically observed in the arterial blood and cerebrospinal fluid (CSF) of a canine model of acute respiratory acidosis. It was found that when blood $PaCO_2$ and plasma level of bicarbonate ions (HCO_3^-) were elevated to 3.999 kPa and 3 mmol/L respectively, the elevation of CSF $PaCO_2$ was similar but the change of CSF HCO_3^- was different between the 2 groups ($P < 0.01$). In the 6th hour after injection, the average elevation of CSF HCO_3^- was 2.5 mmol/L in Group I (injection of acetazolamide into the cerebral ventricles) and 6 mmol/L in Group II (injection of simulated CSF). The findings indicate that in acute respiratory acidosis, the origin of CSF HCO_3^- is mainly from the hydration of carbon dioxide in the brain and acetazolamide can inhibit the formation of CSF HCO_3^-. In the formation of CSF HCO_3^-, the formed H^- ions are buffered by NH_3 partially.

Key words acid-base inbalance; cerebrospinal fluid; acetazolamide; acidosis, respiratory

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net