DOI:10.16016/j.1000-5404.1992.06.019

氨茶碱增强犬膈肌功能作用*

王东林 佟万成 郭先健 毛宝龄 (第三军医大学新桥医院呼吸中心) 630037

提 要 采用双侧膈神经电刺激方法,测定 Pdi-F 曲线,结合 EMGdi 频谱分析,观测氨茶碱对犬正常和疲劳膈肌的作用。在静注氨茶碱(10、20mg/kg)后,Pdi-F 显著增加,Pdi 曲线左移,EMGdi 频谱显著上升。提示治疗剂量氨茶碱具有增强犬膈肌肌力和恢复膈肌疲劳作用。

关键词 氨茶碱;膈;跨膈压;肌电图

氨茶碱多用于气道阻塞性疾病的治疗,传统认为主要通过舒张支气管平滑肌起作用。但出现此作用的药物浓度远超过其临床有效治疗浓度。近年发现,茶碱可增强呼吸肌收缩,改善呼吸肌功能。本文就氨茶碱对犬正常和疲劳膈肌的作用和临床意义进行观测和探讨。

1 材料与方法

健康成年杂种犬 19 只,体重 11.5±2.1kg,随机分为 3 组:正常组(膈肌未疲劳)7 只,先后两次(间隔 20min)静注氨茶碱(上海信谊药厂,批号:881004184)10mg/kg,给药前和每次给药后 15min 测跨膈压-刺激频率(Pdi-F)曲线和膈肌肌电图(EMGdi)频谱;膈肌疲劳(DF)组 7 只,复制 DF,使其自然恢复,稳定疲劳(SF)后静注氨茶碱,以后观测同正常组;对照组 5 只,复制 DF,SF 后注入等量生理盐水,观测内容同上。

Pdi 由两根与压力传感器(CYS-0.4 型)相连的气囊导管测定。一气囊经口腔置于食道中 1/3 部,另一气囊经腹正中小切口置于膈下,分别测食道压(Peso)和腹内压(Pab)。Pdi=Pab−Peso,由四道生理记录仪记录。颈部暴露双侧膈神经,用 JJC-4 型电子刺激器给予双侧膈神经电刺激,频率依次为 10、20、50 和 100Hz,波宽 0.2ms,串长 4s。以给药前 100Hz 刺激产生的 Pdi 为最大 Pdi (Pdi max),Pdi 值用%Pdi max 表示,建立 Pdi-F 曲线。用 30Hz 连续刺激 30～45min 复制 DF,以 Pdi(30Hz)下降 50%为 DF 指标。DF 后每隔 15min 测 Pdi,连续两次 Pdi 不再恢复时为 SF。EMGdi 用鱼钩双极电极钩入膈肌直接记录,经 IBM-PC 计算机频谱分析,算出中心频率(Fc)、中值频率(Fm)和高/低(H/L)频率值。氨茶碱血浆浓度用全自动荧光偏振免疫分析仪测定。

2 结果

2.1 Pdi 和 Pdi-F 曲线变化

正常组静注氨茶碱后 Pdi 显著上升(表 1),Pdi-F 曲线左移(图 1)。DF 组和对照组复制 DF 后,各频率刺激产生的 Pdi 下降近 50%,SF 时 Pdi 均有不同程度恢复,高频(50、100Hz)疲劳(HFF)恢复程度显著大于低频(10、20Hz)疲劳(LFF,$P<0.05$)。DF 组 SF 后静注氨茶碱,Pdi 在 SF 基础上显著恢复(表 2),Pdi-F 曲线左移(图 2)。以上两组第 2 次注药,Pdi 均较第 1 次有进一步增加或恢复($P<0.05$)。两组注药后,Pdi 的上升程度(百分比)均为低频大于高频($P<0.05$)。

表 1 正常膈肌组静注氨茶碱后 Pdi 变化 (kPa、$\bar{x}\pm s$)

	刺激频率 (Hz)			
	10	20	50	100
注 药 前	1.24±0.27	2.23±0.60	4.79±0.61	5.30±0.55
第 1 次注药	1.48±0.33*	2.57±0.64**	5.16±0.49*	5.71±0.56*
第 2 次注药	1.65±0.35**	2.75±0.67**	5.49±0.79**	5.99±0.64**

注: *$P<0.05$; **$P<0.01$

* 国家自然科学基金资助项目

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

表 2 膈肌疲劳组静注氨茶碱后 Pdi 变化 (kPa、$\bar{x} \pm s$)

	刺激频率 (Hz)			
	10	20	50	100
复制 DF 前	1.18±0.53	2.32±1.33	3.96±1.26	4.44±1.30
SF	0.77±0.53	1.35±0.46	2.39±0.52	3.15±1.03
第 1 次注药	1.08±0.63*	1.76±0.65**	2.94±0.71***	3.57±0.98*
第 2 次注药	1.36±0.76**	1.94±0.76**	3.27±0.70***	3.84±0.92***

注：与 SF 相比 $^{*}P<0.05$ $^{**}P<0.01$ $^{***}P<0.001$

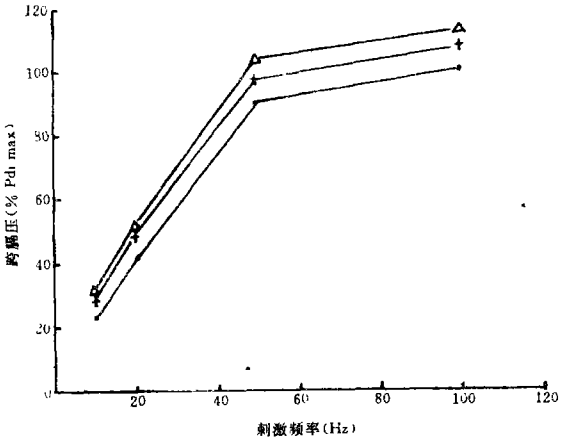


图 1 正常组静注氨茶碱后 Pdi-F 曲线变化
—·— 注药前；—十— 第 1 次注药；
—△— 第 2 次注药

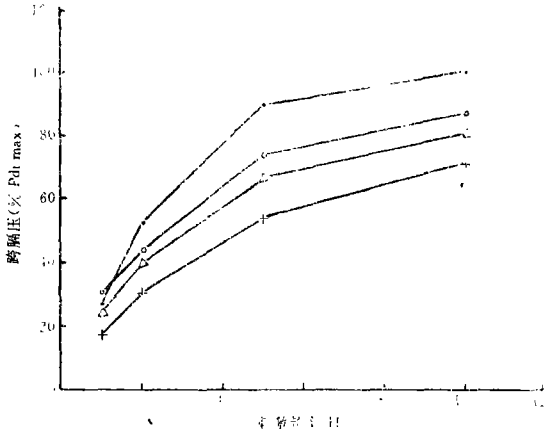


图 2 DF 组静注氨茶碱后 Pdi-F 曲线变化
—·— 注药前；—十— SF；
—△— 第 1 次注药；—○— 第 2 次注药

2.2 EMGdi 频谱分析

正常组 EMGdi 频谱变化见表 3。DF 组和对照组复制 DF 后，Fc、Fm 和 H/L 显著下降（$P<0.001$），SF 时有所恢复（$P<0.01$）。DF 组 SF 后静注氨茶碱，上述指标进一步恢复（表 4），而对照组 SF 后 2h 无显著变化（$P>0.05$）。

表 3 正常组静注氨茶碱后 EMGdi 频谱变化
($\bar{x} \pm s$)

	Fc	Fm	H/L
注药前	121±6	118±11	2.38±0.55
第 1 次注药	129±8*	128±11*	3.58±1.0**
第 2 次注药	131±8**	131±11*	3.80±1.23*

注：与给药前比 $^{*}P<0.05$ $^{**}P<0.01$

表 4 DF 组静注氨茶碱后 EMGdi 频谱变化
($\bar{x} \pm s$)

	Fc	Fm	H/L
注药前(SF)	117±7	112±10	2.34±0.42
第 1 次注药	124±9*	122±11*	3.17±0.71*
第 2 次注药	127±9**	125±9**	3.81±1.03**

注：与给药前(SF)比 $^{*}P<0.05$； $^{**}P<0.01$

3 讨 论

氨茶碱为甲基黄嘌呤类药物，用于气道阻塞性疾病有较好疗效。以往认为是由于其舒张支气管平滑肌和兴奋呼吸中枢作用。近来研究表明，上述作用并非十分重要，可能通过其它途径起作用[1]。本文观测氨茶碱对犬膈肌功能

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

作用发现：氨茶碱对犬正常和疲劳膈肌均有正性肌力作用，可增强膈肌肌力，恢复 DF。其作用呈剂量依赖性，且在低频刺激时的作用大于高频。目前多数报道氨茶碱有增强动物、正常人和 COPD 患者膈肌肌力和耐力作用[1~4]，少数报道无作用[5,6]，可能与 DF 的原因、给药途径与方式、评价膈肌功能的指标和标准、样本大小和个体差异等因素有关。

氨茶碱在细胞水平的作用机理尚未阐明，目前倾向于通过阻断位于肌纤维膜上的腺苷受体，拮抗腺苷作用，从而激活膜上的 Ca^{++} 通道，增加 Ca^{++} 内流，使细胞内[Ca^{++}]增高，并可能产生 Ca^{++} 诱导的肌浆网 Ca^{++} 释放，肌肉兴奋-收缩耦联增强[2]。也有人认为可能象强心甙一样抑制 Na^{+}-K^{+} 泵，增加 Nai-Cao 交换[3]。

氨茶碱半衰期 3h 以上，实验中两次给药剂量均为 10mg/kg，间隔 20min，故第 2 次给药累积剂量相当于 20mg/kg。监测两次注药后氨茶碱血浆浓度分别为5.0±1.0和13.8±3.6 mg/L，为临床有效治疗浓度。静注氨茶碱出现最大作用的时间为 10～15min，本实验测定也与此一致，故每次注药后 15min 测定各项指标。

膈神经生理冲动频率 5～30Hz，采用 30Hz 频率复制 DF，较接近生理状态。DF 后，LFF 和 HFF 均存在，但以 100Hz 的 Pdi 下降程度较小。DF 后的自然恢复过程中，LFF 恢复较慢，HFF 恢复相对较快，至 SF 时，HFF 有显著恢复（$P<0.05$）。对照组 HFF2h 未完全恢复，文献有类似报道[7]。HFF 恢复不完全可能与膈神经连续电刺激造成肌纤维膜损害有关。

呼吸泵（主要是膈肌）象心脏一样也可发生泵衰竭，导致通气不足而发生呼吸衰竭。已证实 COPD 患者存在呼吸肌疲劳（RMF），目前认为 RMF 是呼吸衰竭的重要原因。因此，改善呼吸肌功能，防止和恢复 RMF 对 COPD 和呼吸衰竭十分重要。以往常较多使用中枢呼吸兴奋剂如可拉明等，但呼吸衰竭时，中枢的传出冲动有时并不降低，而是很高，并且还可能存在 RMF，此时中枢呼吸兴奋剂使用无益，只会加生 RMF。氨茶碱增强膈肌功能，部分解释了其对 COPD 的治疗作用。合理应用氨茶碱，可增强膈肌肌力，改善膈肌功能，但不增加中枢冲动[8]，对于 COPD 和呼吸衰竭治疗有重要意义。

参考文献

1. Aubier M, Troyer AD, Sampson M, et al. Aminophylline improve diaphragmatic contractility. Am Rev Respir Dis, 1981; 305: 249～252
2. Aubier M, Murciano D, Viires N, et al. Diaphragmatic contractility enhanced by aminophyline, role of extracellular calcium. J Appl Physiol 1983; 54: 460～464
3. Zaveez JH. Evidence that theophylline (TH) enhances diaphragmatic force by stimulating Nai-Cao exchange. Am Rev Respir Dis, 1988; 137: 384
4. Aubier M. Effect of theophylline on diaphragmatic muscle function. Chest, 1987; 92(1): 27s～31s
5. Foxworth JW, Reisz GR, Knudson SM, et al. Theophylline and diaphragmatic contractility. Am Rev Respir Dis, 1958; 138: 1532～1534
6. Kongragunta VR, Druz WS, Sharp JT. Dyspnea and diaphragmatic fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis, 1988; 137: 662～667
7. Howell S and Roussos C. Isoproterenol and aminophylline improve contractility of fatigued canine diaphragm. Am Rev Respir Dis, 1984; 129: 118～124
8. Aubier M, Murciano D, Viires N, et al. Increased ventilation caused by improved diaphragmatic efficiency during aminophylline infusion. Am Rev Respir Dis, 1982; 127: 127～148

（收稿：1992-02-17；修回：1992-06-29）

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

The effect of aminophylline to strenthen diaphragmatic function in dogs

Wang Dongling, Dong Wancheng, Guo Xianjian, et al (Department of Respiratory Diseases, Xinqiao Hospital, Third Military Medical College, Chongqing, 630037)

Abstract After the bilateral phrenic nerves of the dogs were stimulated, the effect of aminophylline on the function of normal and fatigued diaphragm was observed with the determination of transdiaphragmatic pressure-stmulation frequency curve (Pdi-F), and the analysis of the power spectrum of diaphragmatic electromyogram (DMGdi) at spontaneous breathing. After the administration of 10 and 20 mg/kg of aminophylline, the PDi of the normal diaphragm was increased and that of the fatigued diaphragm recovered. The Pdi-F curve of the fatigued diaphragm was shifted to the left, and the central frequency, the medium frequency, and the high/low frequency ratio were markedly increased. It is concluded that aminophylline at the therapeutic dosage can imporve the generation of the strength and enhance the recovery of the fatigued diaphragm.

Key words aminophylline; diaphragm; transdiaphragmatic pressure; electromyography

(上接 554 页)

婴而感染。细菌入血经肺形成多发性肺脓肿，因诊断治疗不及时，致使形成脓气胸。

本例临床特点：起病急骤，寒战，高热，体温达40℃，常在下午开始发热，次日上午自行退热，发烧时伴有恶心，呕吐，腹泻，盗汗等中毒症状。退热后症状消失，如同常人。发烧半月后出现胸痛，胸闷，气促，咳嗽伴白色粘痰。X 线检查初期无异常，出现胸痛、气促时发现多处片状实变阴影，继后出现脓气胸征象。血象升高，中性达 0.90 以上。本病主要靠血培养、痰培养及胸水脓汁培养明确病原菌。临床需与金葡菌肺炎、肺结核相鉴别。

选用敏感的抗生素是治疗成败的关键，抗假单胞菌属的抗生素有部分半合成青霉素、第三代头孢菌素类和氨基糖甙类。选用青霉素类或头孢类配 1 种氨基糖甙类抗生素效果更佳。脓肿或脓气胸形成者局部引流和脓腔冲洗甚为重要。辅以支持疗法以增强机体抵抗力。本例综合治疗取得满意效果。

关键词 假单胞菌感染；败血症；肺脓肿；脓气胸

参考文献

1. 任中原 主编。医学微生物学。北京：中国科学技术出版社出版，1989：116

(收稿：1992-05-06)；修回：1992-06-05)

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