DOI:10.16016/j.1000-5404.1992.06.011

急性 CO_2 潴留及西地兰对犬膈肌作用观察*

郭先健 佟万成 王东林 (第三军医大学新桥医院呼吸中心) 630037

提 要 用电刺激犬膈肌神经、记录经膈压(Pdi)-刺激频率(F)曲线及膈肌单收缩指标,分析自主呼吸肌电频谱(EMGdi)的方法,研究急性 CO_2 潴留对膈肌功能的影响,探讨 pH、运动在其中的作用,观察西地兰在急性 CO_2 潴留时对膈肌疲劳的预防作用。发现:(1)急性 CO_2 潴留严重损害膈肌功能。(2)pH 下降是膈肌疲劳的重要原因。(3)静止的膈肌可减轻 CO_2 潴留的损害。(4)西地兰对急性 CO_2 潴留所致的膈肌疲劳有一定预防作用。

关键词 膈;跨膈压;肌电图;血碳酸过多;毛花甙类

呼吸泵衰竭是呼吸衰竭的重要原因[1~4],CO_2 潴留是呼衰的结果,又能加重呼吸泵衰竭。洋地黄有对呼吸肌的正性肌力作用。本文就犬 CO_2 潴留模型,研究 CO_2 潴留对膈肌功能的影响及西地兰对其预防作用。

1 材料与方法

1.1 实验动物

杂种犬 25 条,雌雄不拘,随机分为 5 组。3%戊巴比妥钠麻醉,犬仰卧,行左股动静脉插管,用 IL1302 血气分析仪作血气监护;以 SC-Ⅱ型呼吸机进行机械通气以达到预定各组血气及 pH 值;于第九肋间切开胸壁,使胸腔压为零,分离双侧膈神经于近膈肌处,用保护电极刺激,分离段不超过 1cm。用两只鱼钩电极钩入右膈肌,二者相距 1cm,距中心键边缘约 5cm,尖端钩入约 0.5cm;经口插入胃囊,以测定经膈压(Pdi);并以石膏模型将腹部固定于呼气末位置。室温维持 25℃。

1.2 经膈压

Pdi=腹压(Pab)-胸腔压(Ppl)[2],由于本实验 Ppl=0,故 Pdi=Pab。用 CYS-0.4 型压力传感器(长城科学仪器厂)转换为电信号,输入日本光电(RM-6200 型)放大记录 3 次均数为实测值。

1.3 膈神经电刺激(PNS)及经膈压(Pdi)-刺激频率(F)曲线

用波宽 0.2ms、串长 4s 连续方波电刺激信号,电压为超最大强度(即由 OV 开始增大至 Pdi 不再增加,再增加电压 10%~20%,一般为 5~10V),以 10、20、50、100Hz 的频率进行双侧 PNS(上海产 JJC-4 型),记录 Pdi,以 100Hz 产生的 Pdi 为最大 Pdi(Pdi max),按%绘置 Pdi-F 曲线。

1.4 膈肌肌电图(EMGdi)频谱分析

鱼钩状银电极采到的膈肌自主呼吸电信号输入四道生理记录仪,经滤波、放大(时间常数 0.01s、灵敏度 0.02 mv/Div),用 A/D 转换器(采样次数 800 次/s,周期 2s,北京产 1215 型)数字化,输入计算机(IBM-PC 型),应用软件由本科与电子工业部 49 所联合研制。按下列公式进行频谱分析,计算中心频率(Fc)、中值频率(Fm)及高/低频率(H/L)值。

1.5 全部犬除对照组外均吸入 10% CO_2,使 $PaCO_2$ 达到 9.31~10.64kPa (70~80mmHg),使 PaO_2 大于 11.97kPa (90mmHg)。准备完成后静息 1h,于 1、2、3、4、5 h 作 PNS。分为①对照组。②CO_2 组:吸入 CO_2 混合气到达上述标准。③CO_2 潴留后正常 pH 组:以 5% Na_2CO_3 使 pH 保持于 7.31~7.42(平均 7.35)。④膈肌静止组:准备完后于刺激位置近中枢端切断双膈神经后致伤。⑤西地兰组:准备后用西地兰 0.02mg·kg^{-1}静注后致伤。各组于伤后 0.5、1、2、3、4、及 5 h 测定各指标。数据处理均以 $\bar{x}\pm s$,用 IBM-PC 行单、多因素处理方差分析。

2 结果

2.1 血气分析

* 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

除对照组及 CO_2 潴留后 pH 正常组外，其它组 pH 下降至 7.05±0.05～7.07±0.06，血气达到预期标准。

2.2 各种指标

Pdi 及 Pdi-F 等 (1) 对照组：均无变化（$P>0.05$）。(2)CO_2 组：Pdi 迅速下降，以低频为甚(图 1)。(3)CO_2 潴留 pH 正常组：伤后 10Hz 无明显下降，20Hz 2 h 及高频 3 h 方有下降，优于 CO_2 组。(4)静止组：主要表现为高频(50、100Hz)下降显著，虽各时相均有下降，但低频与西地兰组、CO_2 潴留 pH 正常组均无大差异（$P>0.05$）。(5)西地兰组：均 1 h 后下降（$P>0.05$）(图 2)。但下降程度较 CO_2 潴留组为少。10Hz Pdi 下降出现较晚，但 0.5 h 低于 CO_2 潴留 pH 正常组（$P<0.05$）；20Hz 则无差别（$P>0.05$）；50Hz 各时相均优于 CO_2 潴留组；100Hz CO_2 潴留组与 CO_2 潴留西地兰组下降明显（$P<0.05$）。

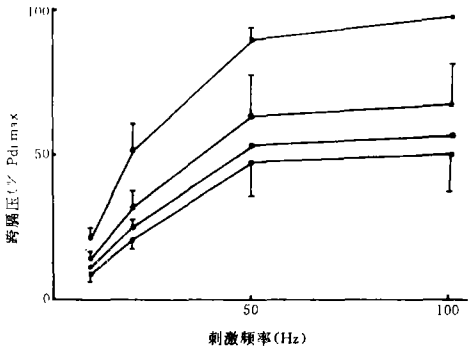


图 1 CO_2 组 Pdi-F 曲线变化情况
(由上至下分别为伤前、伤后 1、3、5 h)

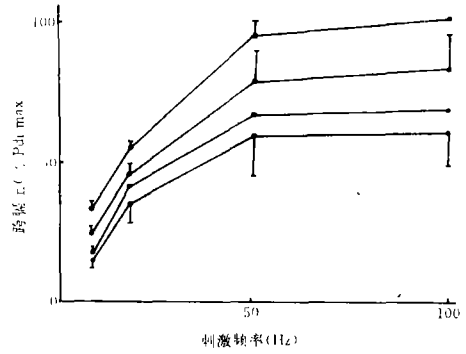


图 2 西地兰组 Pdi-F 曲线变化情况
(由上至下分别为伤前、伤后 1、3、5 h)

为比较各组 Pdi 变化见表 1。

表 1 各频率刺激后 Pdi 变化(伤后 5 h)

组 别	10Hz	20Hz	50Hz	100Hz
对照组	28.24±1.59	54.54±11.17	94.68±3.85	100
CO_2潴留组	9.39±1.85△△	20.54±2.53△△	49.32±12.53△△✱	52.20±13.61△△
CO_2 潴留后正常 pH 组	15.44±1.79△△✱	39.80±5.13△✱	76.66±3.75△	82.40±4.61△✱
静止组	12.42±1.97△	39.22±1.23△✱	76.34±4.46△✱	74.08±1.85△✱
西地兰组	13.50±1.01△✱	37.36±2.40△✱	57.98±14.92△△✱	60.02±17.42△

△ $P<0.05$ △△ $P<0.01$ ✱与 CO_2 组比 $P<0.05$

2.3 EMGdi 变化

与对照组比较各组 Fc、Fm 及 H/L 均见下降(表 2)。

表 2 各组 Fc、Fm 及 H/L 变化 (伤后 5 h)✱

	Fc	Fm	H/L
对照组	132.8±4.12	133.8±7.48	4.56±9.23
CO_2潴留组	112.8±3.9△	112.9±18.81△	2.86±8.51△△
CO_2潴留正常pH组	115.8±11.39△	116.3±12.13△	1.99±8.17△△
西地兰组	117.2±9.98△	112.2±6.15△	1.90±8.65△△

△ $P<0.05$ △△ $P<0.01$ ✱静止组无法作 EMGdi

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

由表 2 可见 Fc、Fm 各组均有下降($P < 0.05$)，但 H/L 各组下降显著($P < 0.05$)。

3 讨论

呼吸衰竭目前认为呼吸泵衰竭，其后果可导致缺氧及 CO_2 潴留，特别在后者除 CO_2 潴留外尚有呼吸性酸中毒(pH 下降)，反过来又可影响呼吸肌衰竭[2]，本研究提示：

当 CO_2 潴留导致 $PaCO_2$ 上升至上述指标时，pH按急性CO_2潴留规律下降至7.05～7.07，引起急性失代偿性呼吸性酸中毒。导致下列结果[5]：

3.1 Pdi"全频率"下降($P < 0.01$)

下降程度为 50%左右或更低，Pdi-F 曲线右移，说明膈肌"全频率"(高频和低频)疲劳。提示 CO_2 潴留，pH 急剧下降，呼吸加深、增快是膈肌疲劳的重要原因。由于排除了缺氧因素，同时采用了呼吸肌的潮气量、呼吸频率固定不变，国外作过类似实验，效果相似[5]。

3.2 PNS

正常情况下，膈肌活动受中枢控制，PNS 排除了中枢的影响，表明 Pdi 的改变即膈肌本身功能变化[3]。

3.3 Pdi-F 曲线

膈肌为呼吸肌主要组成部分，平静呼吸 2/3 依靠膈肌。其压力与压力之间关系服从 Laplace 定律，即 $P=\frac{2T}{R}$，其中 P 为 Pdi，T 为张力，R 为曲率半径。因此 Pdi 可反映 T 的变化。Pdi-F 除反映肌力外，尚可反映其频率依赖性。目前多用于实验研究。

3.4 EMGdi

Gross 等将 EMG 应用于膈肌，是监测膈肌疲劳的方法之一，其变化早于 Pdi 的变化；CO_2 潴留时 Fc、Fm 及 H/L 均有显著变化($P < 0.05$)，在伤后 0.5 h 即出现，5 h 最为严重(与 0.5 h 比 $P < 0.05$)，较 Pdi 下降出现早，可能为 CO_2 严重影响膈肌细胞的兴奋-收缩耦联，出现肌-电分离所致[4,5]。

3.5 pH 影响

本实验发现急性 CO_2 潴留纠正 pH 后膈肌受损程度可明显减轻。pH 严重下降可导致细胞内外 H^+、K^+ 及 Na^+ 离子交换，同时细胞内 pH (pHi)明显下降，恢复时 pHi 也上升，与肌力变化高度相关[5]。其机制包括抑制磷酸果糖激酶，阻断三羧酸循环，能量代谢障碍，降低钙离子与膈肌细胞内质网的亲和力[6]，影响兴奋-收缩耦联，导致膈肌收缩力下降。其能量供给与工作能力可总结为 $T_{lim}=a \cdot E(W-b \cdot E)$，其中 T_{lim} 为耐受时间，a 为能量储备，E 为工作效率，b 为能量供应率，W 为输出功率。当 $W \leqslant b \cdot E$ 时，膈肌可永远工作；$W > b \cdot E$ 时，即存在一定耐受时间，加上疲劳负荷时，耗氧量达 0.5L/mi，故易引起衰竭[7,8]。静止组膈肌可减轻 CO_2 的损害可为明证，可能为膈肌能量消耗减少的结果。

3.6 肌电改变的影响机制[8]

由于膈肌纤维主要由慢收缩氧化纤维(Ⅰ型)、快收缩氧化酵解纤维(Ⅱa 型)及快收缩酵解纤维(Ⅱb 型)组成。其后二者含较高频谱成份，对疲劳耐受性差，因此疲劳后 Fc、Fm 移向低频，故 H/L 下降。此外由于 K^+ 外流，静息电位值变小，膈肌动作电位减少，去极时间延长，也可使 H/L 下降，故除对照组外，其它各组 H/L 下降显著($P < 0.01$)。

3.7 西地兰作用

西地兰为强心甙，本实验用于防治膈肌疲劳，见于低频部分Pdi高于高频部分($P < 0.05 \sim 0.01$)，剂量在正常范围之内。机理在于西地兰对心肌及膈肌有正性肌力作用，但对骨骼肌却很弱。近来研究认为机理在于肌纤维收缩过程中对 Ca^{++} 依赖不同。洋地黄抑制 Na^+-K^+-ATP 酶，使细胞内 Na^+ 与细胞外 K^+ 交换，提高细胞内 Ca^{++} 浓度，加强兴奋-收缩耦联。此点为心肌、膈肌与骨骼肌不同之处，并对

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

细胞外 Ca^{++} 依赖性大。此外洋地黄可增加心肌收缩力，心排增加，以供应膈肌需要。因此，在肺心病中正确使用洋地黄有益于克服呼吸衰竭。我们在临床中已开始应用，但应注意其副作用，在动物试验中未见明显副作用。

参考文献

1. Aubier M, Marciano D, Viires N, et al. Diaphragmatic contractility enhanced by aminophylline: role of extracelluar calcium. J Appl Physiol, 1983; 54 (2): 460～464
2. Roussos C, Macklem PT. The respiratory muscles. New Engl J Med, 1982; 307(13): 786～797
3. Schmader JY, Juan G, Howell S, et al. Arterial CO_2 partial pressure affects diaphragmatic function. J Appl Physiol, 1985; 58(3): 823～829
4. Howell S, Fitzenald RS, Roussos CH. Effects of aminophylline, isoproterenol and neostigmine on hypercapnic depression of diaphragmatic contractility. Am Rev Respir Dis, 1985; 132(2): 241～247
5. Rochester DF. The diaphragm: contractile properties and fatigue. J Clin Invest, 1985; 75(5): 1397～1401
6. Goldberg P, Roussos C. Assement of respiratory muscle dysfunction in chronic obstructive lung disease. Med Clin North Am, 1990; 74(3): 643～660
7. 王东林 佟万成 郭先健，等。犬呼吸窘迫综合征膈肌疲劳的实验研究。中华结核和呼吸杂志，1991；14 (6)：362～363
8. Micheal JB, Gary CS. The ventilatory muscles: fatigue, endurance and training. Chest, 1982; 82(6): 761～765

(收稿：1992-01-03；修回：1992-06-05)

Effects of acute hypercapnia and cedilanid on diaphragmatic functions in dogs

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

Abstract After electrical stimulation of the phrenic nerve, the function of the diaphragm was assessed by measurement of the transdiaphragmatic pressure (PDi), establishment of the Pdi-stimulating frequency (F) curve, and analysis of the power spectrum on the diaphragmatic electromyogram (EMGdi) at spontaneous breathing. Hypercapnia of the dogs was induced by forcing the animals to inhale a mixture of CO_2 and air. The findings were as follows: (1) After acute hypercapnia, PDi rapidly and progressively decreased. The power spectrum of EMGdi was also reduced. The PDi-F curve was shifted to right. These findings suggest that the function of the diaphragm was severely damaged. (2) The decrease of pH value was the important cause of diaphragmatic fatigue. (3) The diaphragm in a static condition could reduce the damage of hypercapnia. (4) Cedilanid exerted certain effects on the prevention of diaphragmatic fatigue created by acute hypercapnia.

Key words diaphragmatic; transdiaphragmatic pressure; diaphragmatic electromyogram; hypercapnia; lanatosides

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