

4种阿托品类药物扩张大鼠后趾蹠血管的作用

王维君 (中国医学科学院药物研究所, 北京 100050)

提要 大鼠 ip 东莨菪碱、樟柳碱、山莨菪碱及阿托品使后趾蹠皮肤温度显著上升, 最小有效量分别为 0.08, 0.1, 0.2 和 0.1 mg/kg, 与各药 LD₅₀ 的比值分别为 14400, 14050, 3405 及 2560; 在升温同时, 趾色也相应变红. 阿托品对去神经侧肢体的升温作用较完整侧肢体为强. 在后肢交叉灌注时, 阿托品同样升温. 阿托品有拮抗乙酰胆碱和肾上腺素收缩趾蹠血管的作用.

关键词 阿托品类药; 乙酰胆碱; 肾上腺素; 皮肤温度; 大鼠趾蹠

阿托品类解胆碱药有效的治疗休克等疾病⁽¹⁻³⁾, 其机制主要是解除血管痉挛, 改善组

织、器官的血液循环. 其对抗内源性儿茶酚胺类物质的作用可能是疗效的主要原因⁽⁴⁾. 我们以反映大鼠局部微循环状态的趾蹠部皮肤温度及颜色为指标, 比较了阿托品、东莨菪碱、山莨菪碱和樟柳碱扩张皮肤血管和促进微循环的作用.

方 法

大鼠, 体重 89 ± (SD) 25 g. 每批大鼠体重接近. 乌拉坦 (1.4 g/kg, ip) 麻醉, 实验中按情况适量补充. 麻醉后约 30 min 开始实验. 配对分组 (一只给药, 另只对照), 每剂量组约 10 对大鼠. 淘汰趾色异常大鼠. 比较对照与给药组, 左、右肢对比顺序固定不变. 用半导体点

1982年11月5日收稿 1984年3月5日修回
部分内容在1980年第一届微循环与莨菪类药物经验交流大会(宁波)发表.

温度计测量足心温度(每格 0.2℃, 估计读数到 0.1℃)。与此同时, 观察皮肤颜色反应(有变红与变白两种情况), 据此可获得颜色反应的变化百分率。用 t 值法及 χ^2 法对结果统计分析。

坐骨神经与股神经切断(去神经)的大鼠制备: 在乙醚麻醉下, 从腹股沟部位分离出股神经, 钳夹时下肢颤动, 剪断之。再于腹膜腔外下侧深部寻出坐骨神经, 钳夹时该侧下肢亦颤动, 剪断之, 缝合伤口。4-8 d 后进行给药实验。

大鼠后肢交叉灌注实验。供血鼠与受血鼠 iv 肝素 10 mg/kg。供血鼠接受静脉滴注补液。用充满肝素液的特制短塑料管接通供血鼠髂动脉和受血鼠股动脉。在供血鼠健侧足心、受血鼠灌注肢足心与其自身供血侧足心分别连接 3 台半导体点温计对皮肤温度作连续观测。二鼠均作尾静脉埋针给药。

室温 19-24℃。室内无任何明显通风和气流。在明亮的日光灯下进行足趾比色, 有一般钨丝灯调和色温。

给药容量 < 0.2 ml, 对照鼠给等容量蒸馏水。

结 果

阿托品、山莨菪碱、东莨菪碱和樟柳碱引起大鼠蹠温升高的剂量-时间-效应关系 大鼠 ip 阿托品等 4 种莨菪类药物后约 5 min 蹠温升高, 趾色开始变红, 30 min 时作用最强, 1 h 后逐渐恢复正常。药量增加, 上述作用相应增强。

在观察剂量-效应反应时, 以 1 倍量为级数, 从小剂量开始给药。 ip 阿托品、东莨菪碱、樟柳碱及山莨菪碱分别在 0.1, 0.08, 0.1 及 0.2 mg/kg 时使蹠温明显升高 ($p < 0.05$), 是为皮肤显著升温的下限剂量或最小有效量 (MDRT), 大剂量时, 如阿托品 60 mg/kg 可使蹠温平均升高近 3℃, 剂量与蹠温升高成正比。相关系数分别为 0.95, 0.96, 0.97 和 0.85。皮温升高时, 一般皮肤亦变红, 其上的微细血管变得粗大致密。

当以不麻醉大鼠的 LD_{50} 与相应的显著升

温最小有效量作成比值 ($LD_{50}/MDRT$)。东莨菪碱, 樟柳碱, 山莨菪碱与阿托品分别为 14400, 14050, 3405 和 2560 (ip)。 LD_{50} 及其 95% 可信限分别为 1152 (930-1427), 1405 (1390-1421), 681 (633-788) 及 256 (237-276) mg/kg。

阿托品拮抗乙酰胆碱对大鼠后趾蹠皮肤血管的收缩作用 大鼠 ip 阿托品 5 mg/kg, 使蹠温显著升高, 趾色显著变红(与对照组比较, $p < 0.01$)。第 30 min 时 ip 乙酰胆碱 3 mg/kg, 5 min 后蹠温与趾色变得与单独 Atr 与 ACh 组均有显著差异 ($p < 0.05$), 再经 15-30 min, 合并给药组蹠温再次升高、趾色再度变红与单独 Atr 组无显著差异(图 1)。阿托品与乙酰胆碱改换剂量时结果类似。

阿托品对抗肾上腺素对大鼠后肢皮肤血管的收缩作用 肾上腺素与苯肾上腺素均使大鼠蹠温下降, 皮肤颜色变苍白。由图 2 可见, 单独注射肾上腺素使大鼠蹠温下降。单独给阿托品的大鼠出现蹠温上升, 而阿托品和肾上腺素合用后, 肾上腺素的降温作用减弱甚至出现蹠温上升。

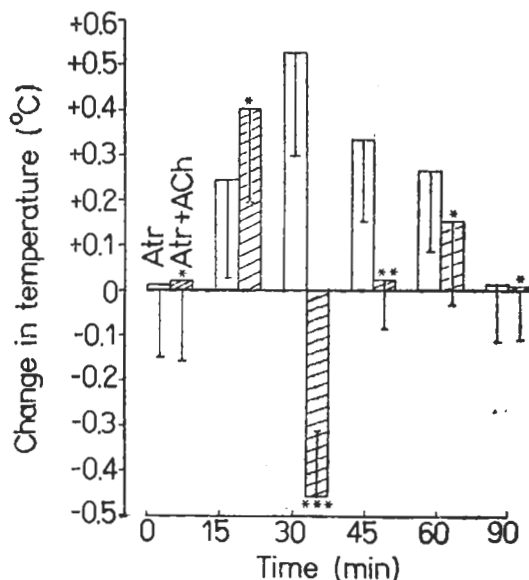


Fig 1. Antagonism between ip (at 0 min) atropine 5 mg/kg and ip (at 25 min, acetylcholine 3 mg/kg on foot-pad skin temperature in anesthetized rats. $\bar{x} \pm SD$. Compared to atr: * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$.

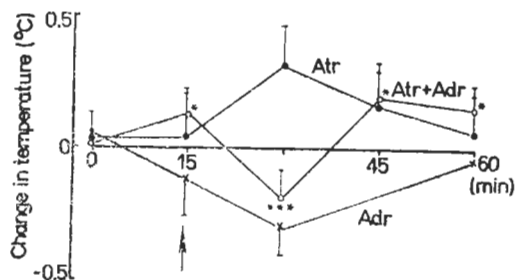


Fig 2. Antagonism between ip atropine (10 mg/kg) and adrenaline (0.1 mg/kg, \uparrow : drug is given) on foot-pad skin temperature in anesthetized rats. $\bar{x} \pm SD$. Compared to atropine * $p > 0.05$, *** $p < 0.01$.

阿托品和乙酰胆碱对去神经后肢大鼠趾蹠皮肤血管的影响 大鼠 ip 阿托品 10-40 mg/kg 后, 其去神经侧后肢蹠温比对照大鼠的去神经侧蹠温显著升高, 趾色也更鲜红; 阿托品对去神经侧后肢皮肤血管的这种扩张作用(时间及强度), 显著地强于对同一大鼠健侧肢的作用(表 1)。ip 乙酰胆碱 10 mg/kg 则引起大鼠蹠温显著下降, 趾色变白, 而且同样表现出去神经侧皮肤血管的更为敏感的现象。

阿托品对交叉灌流大鼠后肢蹠温的影响

当供血鼠 iv 阿托品, 可见供血鼠健肢蹠温及受血鼠灌流肢蹠温几乎同时增高, 而受血鼠自身供血肢蹠温无显著变化。当受血鼠接受阿托品后, 仅见其自身供血后肢的蹠温升高(图 3)。实验还观察了大剂量阿托品可使上述效应更显著。

讨 论

我们以大鼠后趾蹠皮肤温度和颜色为指标曾观察了 20 余种血管活性药的效应, 结果均较满意。一般, 只要环境条件恒定、麻醉适度,

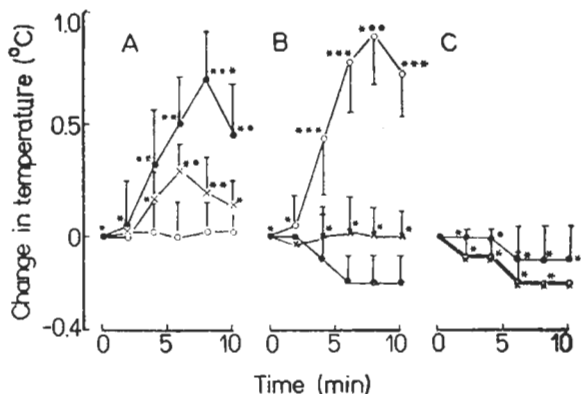


Fig 3. Effects of ip atropine or saline (at time 0) on foot-pad skin temperature in cross-perfused hind-limb preparations. $\bar{x} \pm SD$. (A) Atr 3 mg/kg to donor rat, (B) Atr 3 mg/kg to recipient rat, (C) Saline 0.1 ml to donor. ● the donor, ○ the perfused limb of recipient, × the non-perfused limb of recipient. Compared to nonperfused * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$.

大鼠趾色及温度就相当恒定。在室温 19-24°C 时, 蹠温约低于直肠温度 11-13°C。这对于反映血管舒张药的作用最为合适。

实验时我们进行了蹠温与趾色相关性的观察, 结果是阳性的, 而蹠温指标比趾色变化更敏感。所得阿托品、东莨菪碱、山莨菪碱及樟柳碱的大鼠后肢皮肤升温指数(LD₅₀/MDRT)的范围在 2600-14375 之间。这说明, 阿托品类药扩张大鼠皮肤血管的活性很强(小白鼠实验也有类似结果)。这种作用看来不是什么“毒性”作用, 也不一定是副作用。用 iv 药物观察不同脏器的温度, 这些药常在 1-10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 便有显著效应。因此, 扩张血管、调节微循环可能是阿托品类药的一种基本生物活性。

Tab 1. Temperature change(°C) of rat foot-pad skin induced by ip atropine 10 mg/kg on denervated (D) and healthy (H) limbs ($\bar{x} \pm SD$) n = 10.

	0	0.5 h	1 h	1.5 h	5 h	16 h
D	+0.30 ± 0.30	+1.9 ± 1.0***	+2.4 ± 1.1***	+2.3 ± 1.2***	+0.8 ± 0.3**	+0.4 ± 0.2*
H	+0.30 ± 0.22*	+1.2 ± 0.7***	+0.9 ± 0.4***	+0.4 ± 0.2***	+0.3 ± 0.1**	

Compared to before medication * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$.

Compared to contralateral foot * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$.

对去后肢神经大鼠(利血平化大鼠结果相同),阿托品的扩张血管作用更强。这可能是去神经后的超敏感作用。后肢交叉灌流结果也有利于说明这类药是作用于血管平滑肌或其邻近组织。

正因为如此,在活性指数比较时我们未用麻醉鼠 LD_{50} 值。已知阿托品类药同时俱有很强的中枢兴奋和抑制作用⁽⁶⁻⁷⁾,但它对皮肤血管的作用看来没有明显的中枢成分。

Rice 与 Altura 等报道乙酰胆碱对在位犬及人脐血管的收缩作用^(8,9)。我们曾用离体大鼠肺灌流观察阿托品对抗 NA, ACh, 5 羟色胺及组胺收缩肺部较小血管的效应,兔主动脉条也有类似结果⁽¹⁰⁾。因此,阿托品类药对抗 M-胆碱能受体的激动作用而调节血管的可能性值得探讨。

致谢 陈先瑜、雷海鹏、唐冀雪和于澍仁等教授提供宝贵意见。

Acta Pharmacologica Sinica 1985 Mar; 6 (1) : 26-29

VASODILATORY ACTIONS OF FOUR ATROPINE-LIKE DRUGS ON RAT FOOT-PAD

WANG Wei-jun

(Inst Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100050)

ABSTRACT The minimal ip doses of scopolamine, anisodine, anisodamine, atropine that significantly raised the foot-pad skin temperature (MDRT) were 0.08, 0.10, 0.20 and 0.10 mg/kg respectively. The corresponding LD_{50} /MDRT ratios were 14400, 14050, 3405, and 2560 respectively.

Atropine showed a stronger vasodilatory action on the denervated limb than that on the intact limb.

In cross-perfused hind-limb preparations, when atropine was given to donor iv, the skin temperature rose both on donor and perfused limb of recipient, but not on non-perfused limb.

- ### 参 考 文 献
- 1 钱 潮、蔡同章、徐琇龄、吴才华, 中华儿科杂志 1964; 13 : 363
 - 2 北京友谊医院儿科、中国医科院药物研究所、中国医科院基础医学研究所第一研究室, 中华医学杂志 1973; 53 : 259
 - 3 杨国栋、徐钟淦、童国富, 同上 1973; 53 : 283
 - 4 中国医科院基础医学研究所第一研究室、北京友谊医院儿科、中国医科院药物研究所, 同上 1973; 53 : 264
 - 5 钮心懿、王维君、金荫昌, 生理学报 1965; 28 : 42
 - 6 钮心懿、王维君、李真观、金荫昌, 同上 1965; 28 : 50
 - 7 钮心懿、王维君、金荫昌; 中国药理学报 1981; 2 : 4
 - 8 Rice AJ, Long JP. *J Pharmacol Exp Ther* 1966; 151 : 423
 - 9 Altura BM, Malavija D, Reich CF, Orkin LR. *Am J Physiol* 1972; 222 : 345
 - 10 王维君、石成璋、陈先瑜, 中华医学杂志 1982; 62 : 487

When atropine was injected to the recipient, except the nonperfused side recipient, it raised the skin temperature neither on donor nor on perfused limb recipient.

The rise of temperature and reddening of skin after iv atropine were antagonized by ACh and Adr.

Hence atropine-like drugs exert a direct action on the vascular bed of the rat foot-pad and both muscarinic and adrenergic mechanisms may be involved.

KEY WORDS atropine derivatives; acetylcholine; epinephrine; skin temperature; rat foot-pad