

血管加壓素

對白鼠呼吸機械特性之影響

國中教師組生物第二名

台北市立南門國民中學

製作者：陳 素 滿

一、前 言：

血管加壓素是一種內分泌激素，由下視丘的上視神經核和傍室核所製造，沿無鞘神經纖維而貯存於腦下垂體後葉。其在哺乳類動物的主要生理功能係增加腎臟集尿小管與遠曲細尿管的滲透性，使水分得以保留，致尿量減少，故又名抗利尿激素（*antidiuretic hormone*，簡稱 ADH）正常生理情況下，這種激素在血中的濃度甚低，不足以引起血壓的上升，但大量時（藥物劑量）則可作用於小動脈管壁的平滑肌，使之收縮而提高動脈血壓。最近，發現過量的血管加壓素尚可促使小腸、膽管以及子宮平滑肌的收縮，此等作用是否亦能證之於呼吸系統之平滑肌而致影響呼吸，則未見報告，此即為吾從事本實驗之動機。

已知影響呼吸系統平滑肌之藥物種類很多，有些使之舒張，如腎上腺素、正腎上腺素等等；但亦有些藥物則使之收縮，如組織胺、乙酰膽素等等。由於平滑肌收縮會使呼吸道變狹，致呼吸阻力（*respiratory resistance*）與肺彈性（*lung compliance*）發生顯著的變化。倘血管加壓素能使呼吸道的平滑肌收縮，則其對呼吸阻力與肺彈性之影響，將與組織胺等的作用具有相似的趨勢。

二、摘要：

將人工合成的 Lysine vasopressin (Sigma) 由股靜脈注入大白鼠，發現肺彈性顯著變小，並有劑量直線迴歸之關係，以 1.61 U/kg 之劑量影響最大，約為原來之 54.2%，其時間於注射後一分鐘影響最為顯著；而對呼吸阻力則無顯著影響。文中並討論血管加壓素對呼吸機械特性影響之機制。

三、實驗器材：

大白鼠 (Sprague-Dawley strain)

血管加壓素 (Vasopressin)

戊巴比妥鈉 (Sodium pentobarbital)

肝素 (Heparin, 2%)

生理鹽水 (Saline)

聚乙烯管 (Polyethylene tubing)

套鼠頭用自製面罩

三方活塞

秤具、手術台、解剖刀、剪刀、細線、注射筒、注射針等等

呼吸速率描記器 (Screen pneumotachgraph; Hewlett Packard)

差動功能轉換器 (Differential pressure transducer, Model 270, Hewlett Packard)

多用途記錄裝置 (Polygraph)

壓力放大器 (Pressure amplifier, Model 8805, C Hewlett Packard)

呼吸積分器 (Respiratory Integrator, Model 8815 A, Hewlett Packard)

記錄器 (Recorder, Model 7758 A, Hewlett Packard)

示波器 (Oscilloscope, Model 565, Tektronix)

流量校正裝置、水壓計等等。

四、實驗方法：

選200克至400克重的大白鼠，雌雄不拘，各鼠經秤重後，按體重由腹腔注入戊巴比妥納（依每公斤體重注射30毫克之比例， 30 mg/kg BW ）以麻醉之，再將麻醉後的大白鼠仰置並固定於手術台上，以便進行下列工作：

(一)動物手術：

股靜脈插管：剪除大白鼠股內側之體毛，並切開其皮膚長約1至1.5公分，撐開皮下層與肌肉層，分離出股靜脈，以細線穿過股靜脈，並於遠心端結紮之，其近心端則繫一活結，以小剪刀剪開靜脈，由此插入注滿含肝素之生理鹽水的聚乙烯管（3號），並將活結繫緊以防其脫落。管的另一端接三方活塞以供注射之用。

(二)呼吸機械特性之測定：

1 氣體流量（Air flow）與呼吸體積（Respiratory Volume）

將自製面罩（取直徑3公分的軟塑膠瓶，剪去瓶底，於瓶口插接一內徑1.2公分，長3公分的塑膠管）套入鼠頭，鼠的鼻孔恰對準面罩之開口，面罩之另端（即塑膠管）接至小動物用的呼吸速率描記器（作氣管插管之鼠，直接將插管另端接至呼吸速率描記器）。呼吸時氣體流經該描記器所引起之壓力差，經由差動功能轉換器接至壓力放大器，呼吸時氣體流量的信號則記於多用途記錄裝置的記錄器，經校正（見后4）後，即可換算成大白鼠呼吸之氣體流量（ ml/sec ）。將流量的輸出信號接至呼吸積分器，即對時間自動積分為呼吸體積。

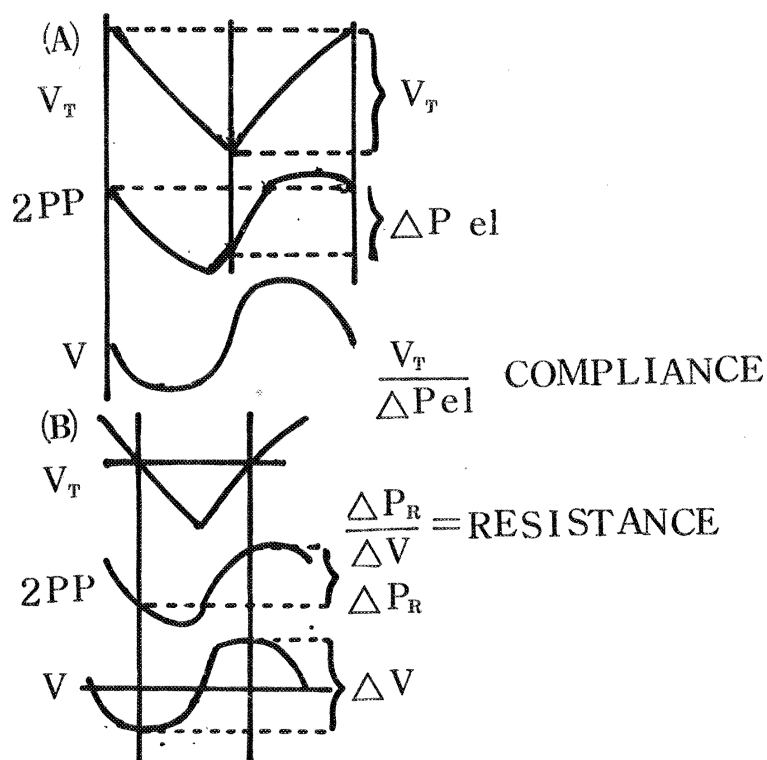
2 胸腔內壓（Intrapleural Pressure）：

鋸斷一支注射針頭（23號），磨平所鋸之斷面，將之插入聚乙烯管（4號），管的另一端接三方活塞而連至壓力功能轉換器，然後接壓力放大器。聚乙烯管內注滿含肝素之生理鹽水。將針頭之尖端直接由鼠體側第六或第七肋間肌插入胸腔，因此，呼吸時胸腔內壓力的改變經針尖小孔傳至功能轉

換器，轉變為電訊後由壓力放大器予以放大。經水壓校正（見后，5）後，即可換算成胸腔內壓。

上述氣體流量、呼吸體積、胸腔內壓三種信號係同時記錄於多用途記錄裝置的記錄紙上，記錄速率為 1 cm/sec 。此外，且把這三種信號接至示波器之垂直放大器而顯示於螢光幕上，以便隨時監視並作適當的調整。

3. 肺彈性 (Lung compliance) 與呼吸阻力 (Respiratory resistance) 之計算：



本實驗肺彈性與呼吸阻力之計算，係由所記圖形按 Amdur 與 Mead (1958) 所建議的方法核計之。如圖一所示，吸氣之開始與終了，沒有空氣進出呼吸系統，胸腔內壓之變化僅為克服肺的彈性力量，因此，呼吸體積 (ΔV) 與胸腔內壓 (ΔP_{el}) 之比即為肺彈性 (圖一中之 A)。但當呼氣與吸氣於等體積點時，彈力近似相等，兩點間的壓力差主要是要克服肺與呼吸道對氣流之阻力。所以此一彈力 (即胸腔內壓 ΔP_{el}) 與流量 (ΔV) 之比即為呼吸阻力 (圖一中之 B) (Amdur 與 Mead 1958)。按此，可將上述三種同時記於記

錄紙上之信號軌跡換算成肺彈性與呼吸阻力。

4. 流量之校正：

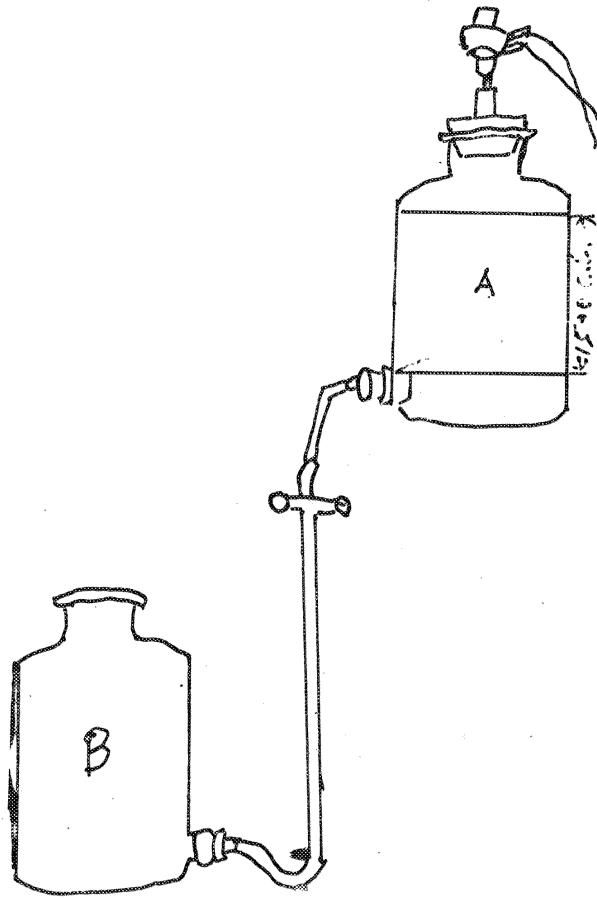


圖 二

如圖二之裝置。取兩等體積之窄口瓶（1500cc.），A瓶之瓶底與B瓶之瓶底孔由一橡皮管相通（內徑1.5cm）。以鐵夾夾閉橡皮管後，於A瓶內注入1500cc.，瓶口接小動物用的呼吸速率描記器，並經由壓力功能轉換器而接至壓力放大器。置A瓶於高處，鬆開鐵夾，水即由A瓶經橡皮管流入B瓶，呼吸速率描記器內之網膜兩邊因空氣流動所造成的壓力差，即由壓力放大器予以放大，而記錄於記錄器上之記錄紙上。待A瓶內1500cc.之水流畢，速再夾閉鐵夾。所記指針之偏動格數（圖三），即為單位時間流經描記器之空氣體積，由此可算出每小格代表多少之氣體流量。

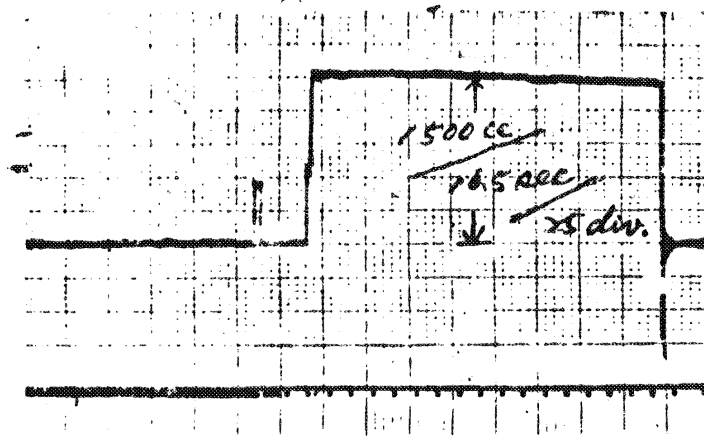


圖
三

5. 壓力之校正：

取一水壓計，一端接注射針筒，他端接上壓力功能轉換器，關閉水壓計所有的開口，徐推注射針筒，使其在水壓計產生 $5\text{ cm H}_2\text{O}$ 之壓力，氣流所引起的壓力差，可經功能轉換器，壓力放大器，記錄器而記錄於記錄紙上（如圖四）。圖中所上升之格數乃為 $5\text{ cm H}_2\text{O}$ 之壓力值，由此可算出每小格代表多少 $\text{cm H}_2\text{O}$ 之壓力值。

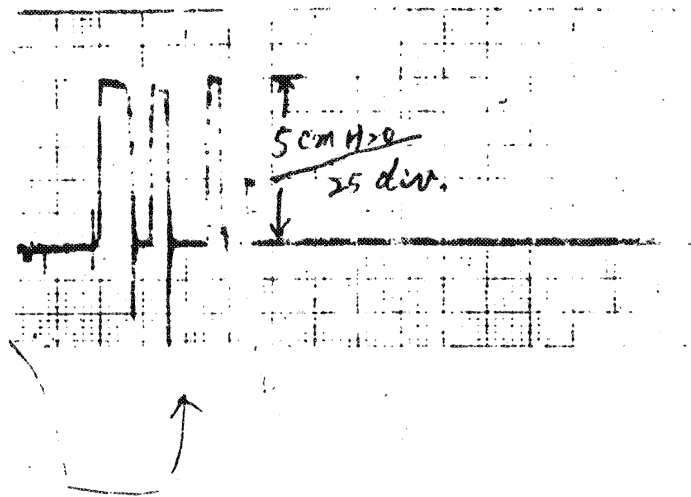


圖
四

(三) 實驗設計：

本實驗分二部分進行，第一部分為探討血管加壓素的劑量反應（Dose — response），所用劑量係按各鼠體重每公斤分別注入 0.2 ， 0.4 ， 0.8 及 1.6 IU，比較各劑量對大白鼠肺彈性

與呼吸阻力之影響。之後，選影響最大之劑量（1.6 IU / kg）以探討第二部分，即時間反應（Time-response）的關係。於注射後 30 sec，1 min，2 min，3 min，4 min，10 min，15 min，30 min 分別記錄之，以觀察血管加壓素對肺彈性與呼吸阻力之有效作用時間。

(四)結果：

1 劑量反應（Dose-response）

如表 1（Table 1）及圖五所示，肺彈性隨血管加壓素劑量之增加而減小（ $b = -0.28$ ， $p > 0.01$ ）〔依統計學直線迴歸法及學生 T 分佈法方法〕。於 0.2 IU / Kg 及 0.4 IU / Kg 之劑量對肺彈性尚無顯著影響，至 0.8 IU / Kg 時開始有影響（ $P < 0.05$ ），迄 1.6 IU / Kg 之劑量影響已很顯著（ $P < 0.01$ ）。未注射前肺彈性平均（0.928 ml / cm H₂O，注射 1.6 IU / Kg 後，經兩分鐘肺彈性變為 0.503 ml / cm H₂O，約為注射前之 54.2%，有了顯著下降。唯呼吸阻力並不隨劑量而成直線之關係（ $b = 0.02$ ， $p > 0.1$ ）（儀器記錄見圖六）。

TABLE 1 Lung compliance and respiratory resistance at 2 min after injection of vasopressin in rats. (n=11)

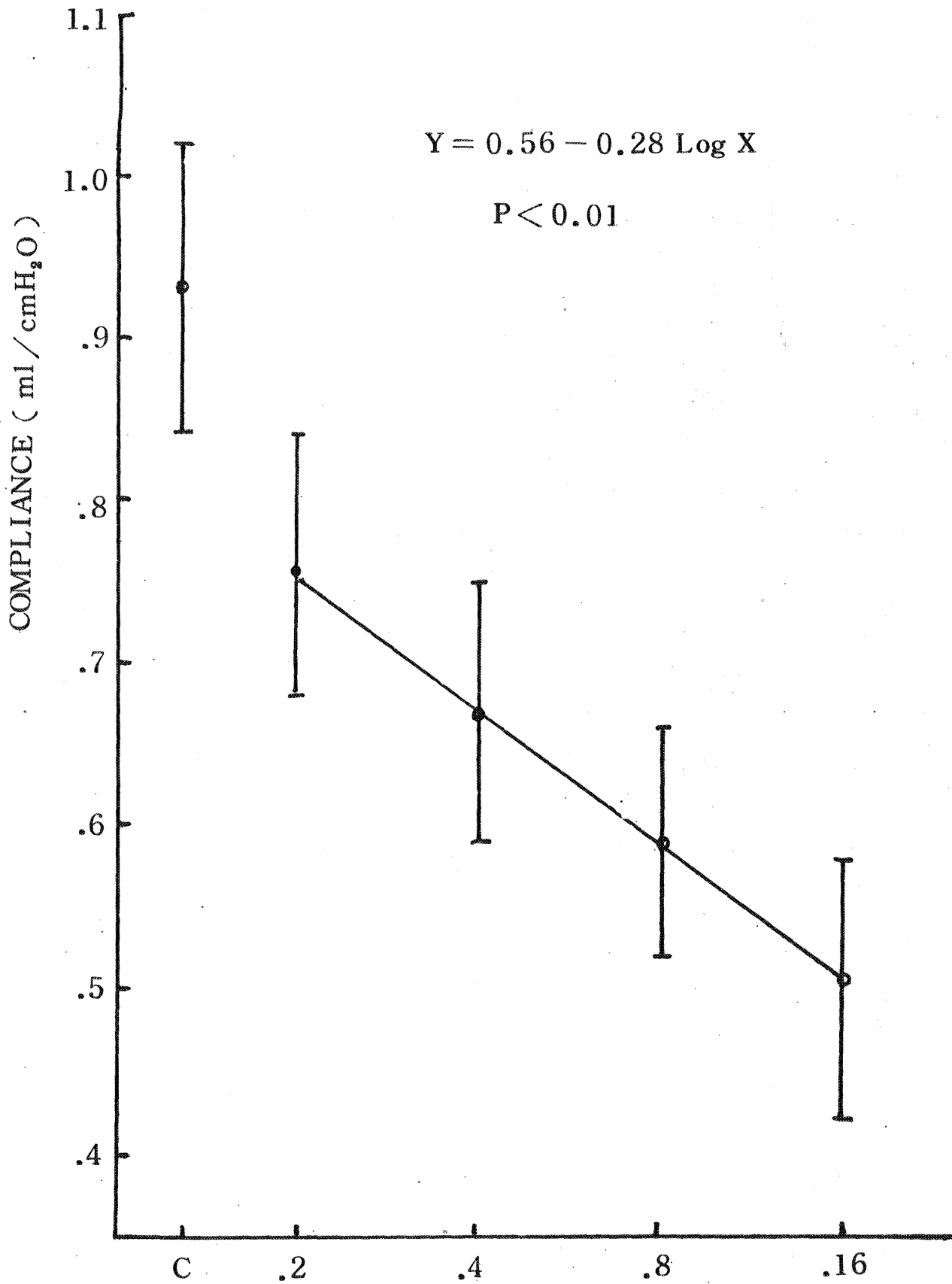
Treatment	Lung compliance (ml / cm H ₂ O)	Airway resistance (cmH ₂ O/ml / sec)
Control	0.928 ± 0.094	0.117 ± 0.010
0.2 IU / Kg	0.758 ± 0.079 (NS)	0.107 ± 0.000 (NS)
0.4 IU / Kg	0.670 ± 0.083 (NS)	0.102 ± 0.010 (NS)
0.8 IU / Kg	0.588 ± 0.070*	0.080 ± 0.010 (NS)
1.6 IU / Kg	0.503 ± 0.077**	0.092 ± 0.014 (NS)

TESTED BY STUDENT'S T-TEST

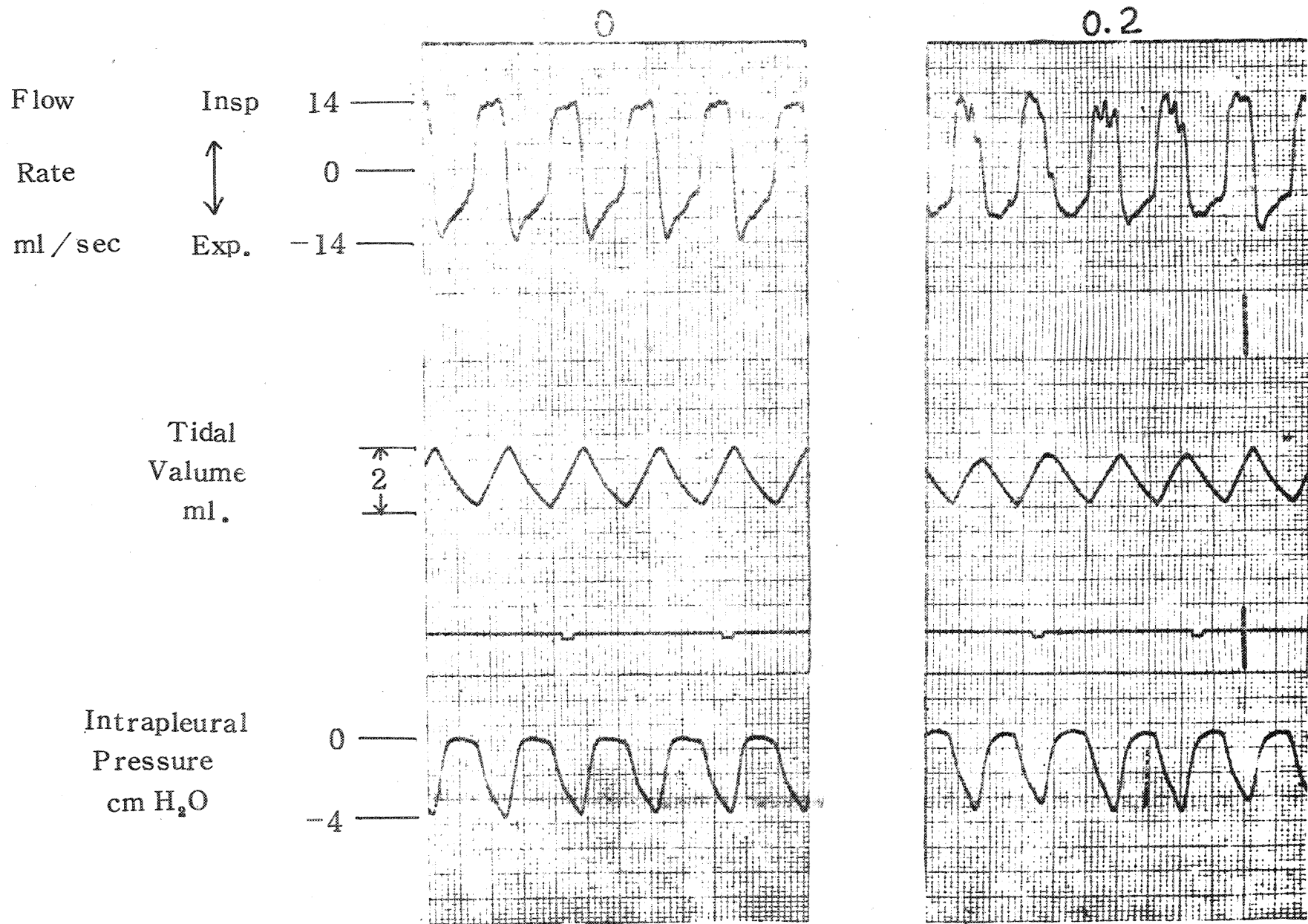
“*” P < 0.05

“**” P < 0.01

NS : P > 0.05



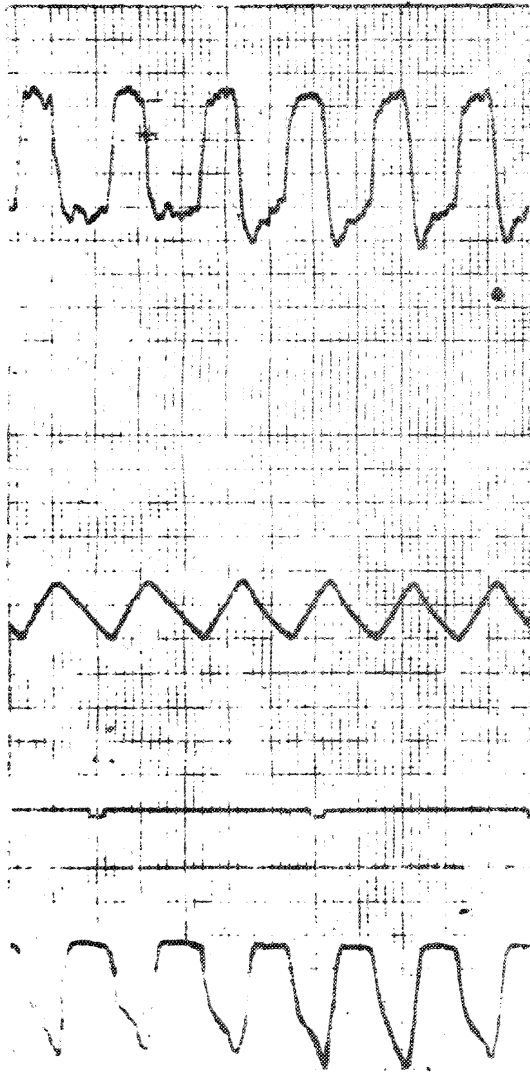
圖五 DOSE OF VASOPRESSIN (IU/Kg)



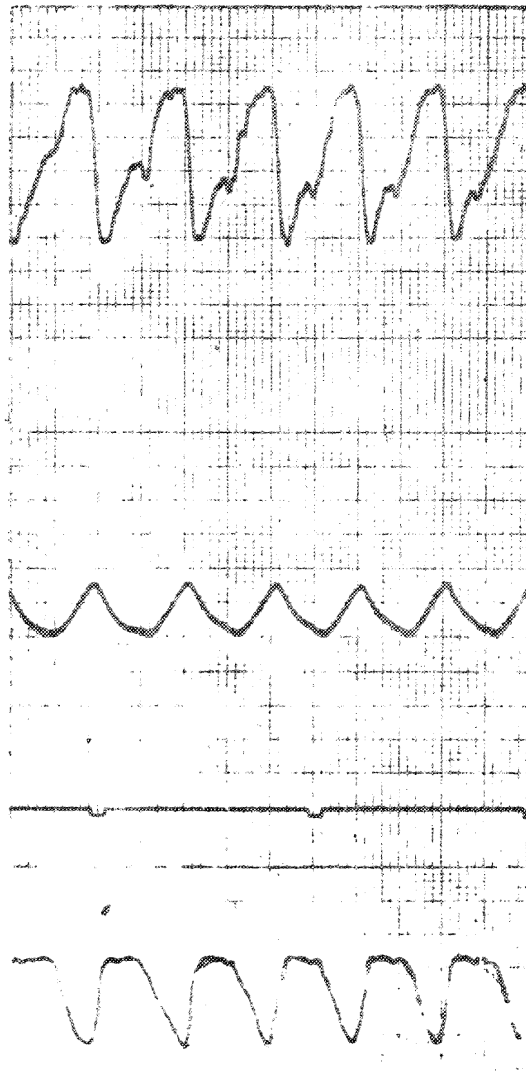
圖六 Dose-response (IU/Kg)

Respiratory tracings of KAT

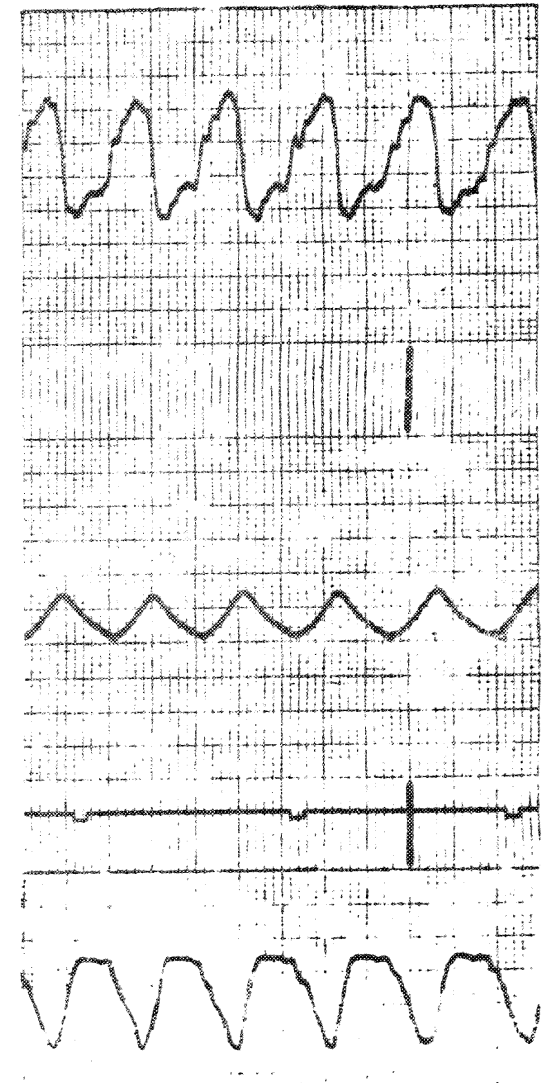
0.4



0.8



1.6



2. 時間反應 (Time-response)

如表 2 及圖七所示，於注射血管加壓素一兩分鐘內，肺彈性逐漸減小，呼吸阻力相對略增，之後則漸恢復。注射前測得其呼吸體積為 1.827 ml，肺彈性平均為 1.021 ml/cm H₂O，呼吸阻力平均為 0.143 cm H₂O/ml/sec，注射後一分鐘，呼吸體積降為 0.735 ml，約為注射前之 40.1%；肺彈性降至最小，為 0.428 ml/cm H₂O，僅為注射前之 41.9%；呼吸阻力升至最高，為 0.202 cm H₂O/ml/sec，較注射前約增加 41.3%。但由統計檢定結果，血管加壓素對肺彈性之影響於五分鐘內極為顯著，而呼吸阻力則否。(儀器記錄參閱圖八)

TABLE 2 Lung compliance and respiratory restence detetmined by injection of vasopressin (1.6 IU/Kg) in rats.(n=1

Time after injection	Tidal volume (ml)	Lung compliance (ml/cm H ₂ O)	Airway resitance (cm H ₂ O/mlsec)
Control	1.827 ± 0.141	1.021 ± 0.116	0.143 ± 0.014
0.5 min	1.249 ± 0.084**	0.805 ± 0.110(NS)	0.148 ± 0.017(NS)
1 min	0.735 ± 0.052***	0.428 ± 0.053**	0.202 ± 0.055(NS)
2 min	0.783 ± 0.054***	0.435 ± 0.052**	0.195 ± 0.033(NS)
3 min	0.836 ± 0.062***	0.461 ± 0.063**	0.165 ± 0.017(NS)
5 min	1.100 ± 0.078***	0.632 ± 0.148*	0.145 ± 0.017(NS)
10 min	1.241 ± 0.083**	0.861 ± 0.166(NS)	0.134 ± 0.014(NS)
15 min	1.390 ± 0.085**	1.036 ± 0.195(NS)	0.147 ± 0.014(NS)
30 min	1.523 ± 0.060(NS)	0.921 ± 0.118(NS)	0.157 ± 0.022(NS)

TESTED BY STUDENT'S T-TEST.

" * " P < 0.05

" ** " P < 0.01

" *** " P < 0.001

NS : P > 0.05

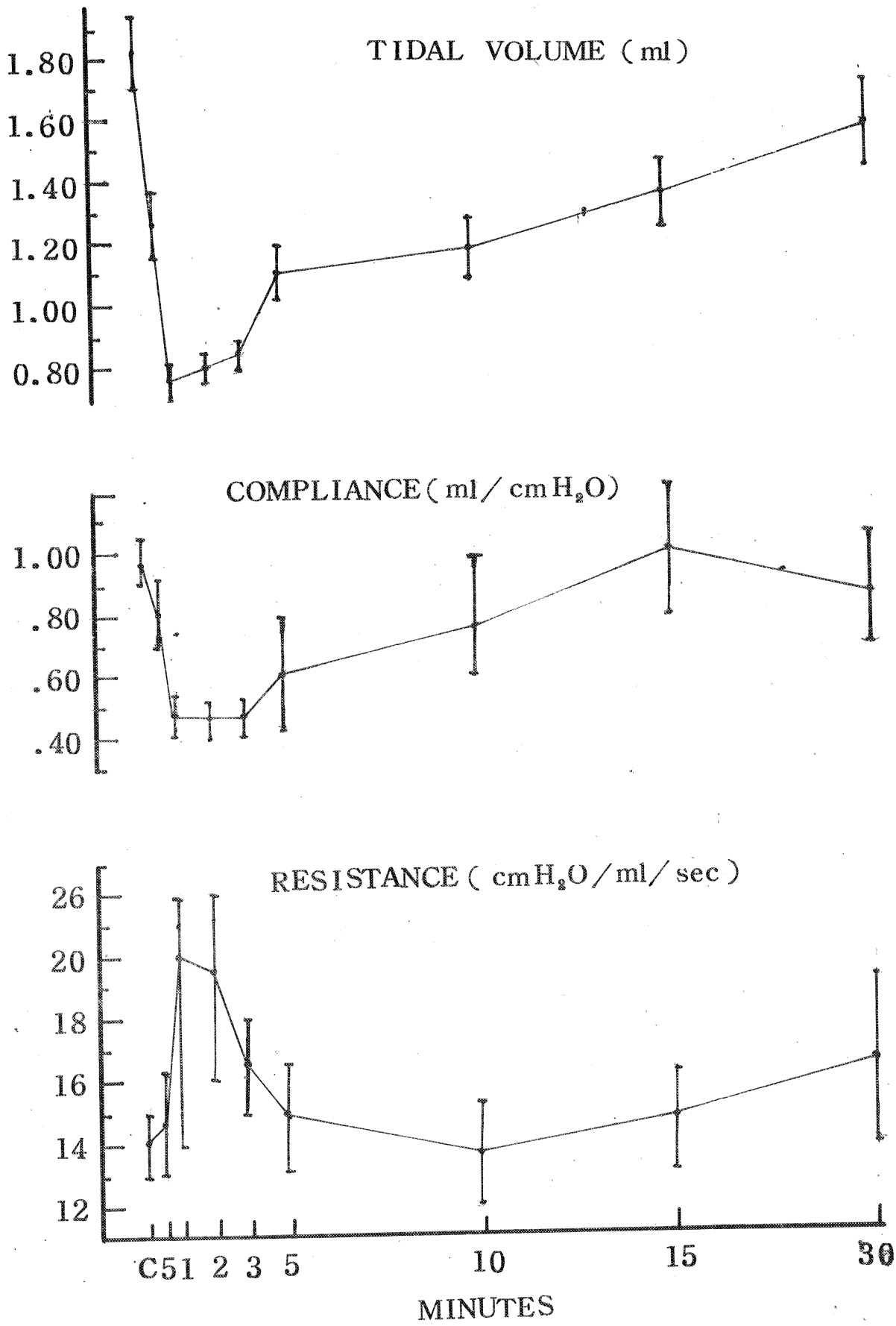
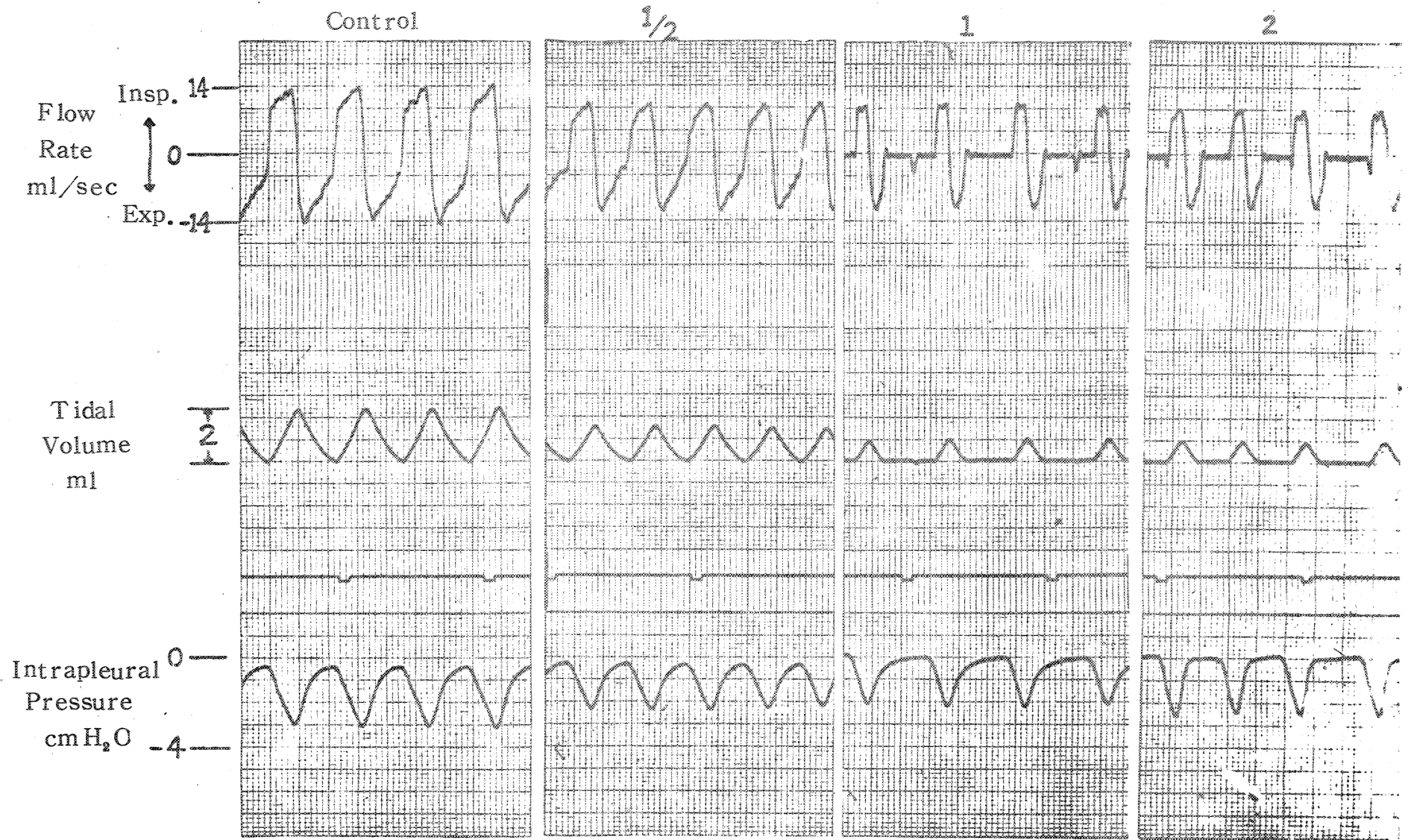
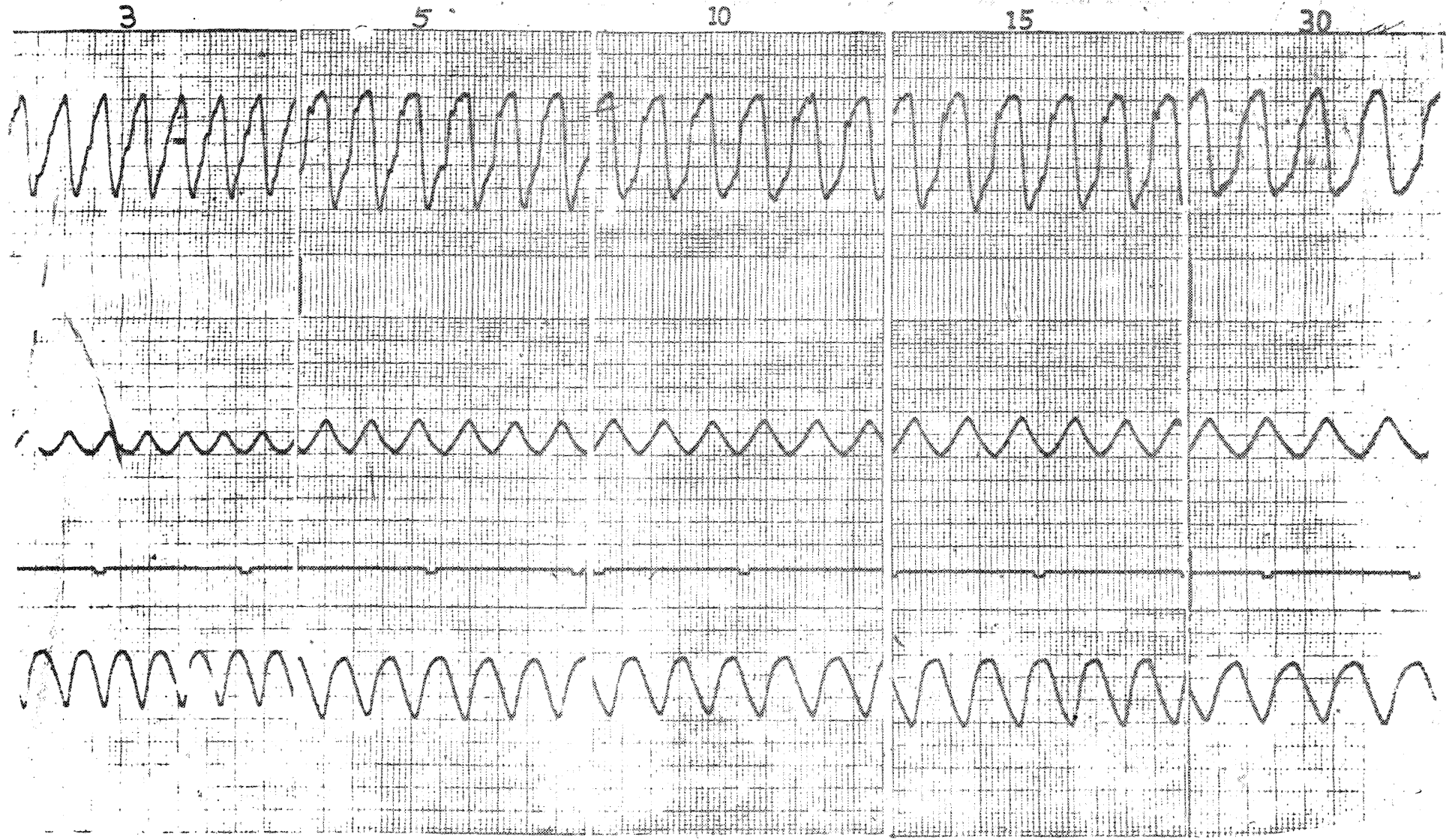


圖 七



圖八 Time - response (minute)

Respiratory tracings of rat



五、討 論：

由圖一可見血管加壓素對大白鼠肺彈性之影響是有劑量反應存在。本實驗之初曾以五倍於 1.6 IU/Kg 之劑量 (8.0 IU/Kg) 處理，發現其效果與 1.6 IU/Kg 並沒有差別，此即顯示 1.6 IU/Kg 已達高劑量效應，為最有效劑量，故選其進行次階段的时间反應。時間反應結果一至三分鐘內血管加壓素效用顯著，而以注射後一分鐘影響最大，五分鐘時尚稍有作用，五分鐘後作用消失，可見其作用功能極為迅速，但為時短暫。

實驗結果，發現血管加壓素降低了肺彈性，但沒有增加呼吸阻力。1939年 Bayliss 與 Robertson 曾報導組織胺 (Histamine) 降低肺彈性，而無增加氣道阻力；1966年 Colebatch 等人對組織胺之實驗亦作同樣之結果，並認為此效應機制非一般的支氣管收縮。按 Macklin 與 Miller，呼吸氣道可分兩部分；第一部分為引導氣道，乃由支氣管樹至終末微支氣管，藉支氣管循環灌注；第二部分為外圍氣道，包括呼吸微支氣管和肺泡管，藉肺循環灌注。支氣管收縮是由於支氣管之平滑肌收縮，致使第一部分之引導氣道整個或部分變窄，應會嚴重增加氣道阻力；外圍氣道收縮則由於呼吸微支氣管及肺泡管之平滑肌收縮，此作用致使肺彈性減小，對氣道阻力則影響甚小或無影響。本實驗顯示血管加壓素對呼吸機械特性的影響頗類似於組織胺，乃作用於外圍氣道，致使肺泡管平滑肌收縮，影響了彈性組架，減少了整個肺泡系統的伸張性，肺泡減少，因而肺彈性顯著降低，而對呼吸阻力則無顯著影響。另外有人以貓作實驗，組織胺作用於外圍氣道，而不是支氣管收縮劑。

至於血管加壓素影響呼吸機械特性之詳細機制，亦即如何影響？目前尚未十分清楚。曾有人報導組織胺影響呼吸機械特性，於天竺鼠，或兔子或人類等，乃主要賴於迷走神經反射，所引起之效應可為迷走神經阻斷劑消除。已知阿妥品 (Atropine) 量足會阻斷迷走神經。如血管加壓素亦是經由迷走神經而影響呼吸，則當可為阿妥品所抵制；或將迷走神經冷卻，亦應可消除其對呼吸之作用，此等均為吾實驗日後努力之方向。

有關血管加壓素作用於腎之機制業已明瞭，而其對呼吸之影響是否亦可能藉促活 Cyclic AMP，直接作用於呼吸道之平滑肌，實有待更深層之探討。