

氨基啡林對大白鼠舌肌呼吸活動的影響

莊慧明 吳忠信 黃基礎*

國立台灣師範大學生物學系

摘要

本研究的目的是想探討氨基啡林 (aminophylline) 對舌肌活動的影響。利用 urethane 麻醉大白鼠，記錄舌肌與橫膈的肌電圖及血壓，動物自然呼吸。從靜脈注入氨基啡林，低劑量 (4 mg/kg b.w.) 的氨基啡林促使舌肌活動在 1-3 分鐘增加了 144% ($p < 0.01$)，橫膈增加了 111% ($p > 0.05$)；高劑量 (32 mg/kg b.w.) 的氨基啡林使這兩種呼吸肌肉在 1-3 分鐘分別增加為注射前的 188% ($p < 0.01$) 及 122% ($p < 0.01$)，然後逐漸下降，橫膈於 30 分鐘降回正常，但舌肌吸氣活動則仍然明顯高於注射前。這些結果顯示氨基啡林不但能促使舌肌的吸氣活動增強，且增強程度大於橫膈的反應。

關鍵詞：氨基啡林、橫膈、舌肌、肌電圖、呼吸活動、大白鼠

緒言

舌肌 (genioglossus muscle) 是構成舌頭的主體，其原點是下頷骨。舌頭位於口腔咽喉部，這是上呼吸道最狹窄的部位，吸氣時，受胸腔負壓的影響，舌頭會向咽喉後部移動，使原本就已狹窄的部位，變的更為窄小，影響氣流流通，為避免這種現象發生，舌肌每於吸氣時就會收縮，促使舌頭向前移動，以保持上呼吸道的通暢，此所謂舌肌的呼吸活動 (respiratory-modulated activity) (Lowe and Seesle, 1973; Sauerland and Mitchell, 1975; Brouillette and Thach, 1980)。舌肌活動受舌下神經管制，因此舌肌與舌下神經的呼吸活動對維持上呼吸道暢通扮演著重要的角色。臨床上有一種疾病叫做睡眠呼吸中止症候群 (sleep apnea syndrome)，患者於入睡後發作，此時舌肌的呼吸活動降低或完全喪失，在胸腔負壓

的作用下，舌頭向後移動把上呼吸道堵住 (Remmers *et al.*, 1978; Strohl *et al.*, 1978; Guillemainault *et al.*, 1978)。

舌肌或舌下神經呼吸活動對許多刺激的反應並不完全相同，例如：二氧化碳濃度增加或氧分壓降低，對舌下神經呼吸活動的促進作用大於對膈神經的影響 (Hwang *et al.*, 1983)，少量麻醉劑對舌下神經呼吸活動的抑制作用也大於膈神經 (Hwang *et al.*, 1983)，上呼吸道的壓力對舌下神經具促進作用，但卻抑制膈神經的活動 (Hwang *et al.*, 1984)，氣流的影響也一樣 (Hwang, 1987)，舌肌呼吸活動也會因上呼吸道氣流或壓力的刺激而增強 (Abu-Osba *et al.*, 1981; Mathew *et al.*, 1982)，不僅如此，有些藥物如 protrytylline 對舌下神經呼吸活動的促進作用，也大於對膈神經的影響 (Bonora *et al.*, 1985)，而酒精卻會降低舌下神經的活動 (Krol *et al.*, 1984)。這些結果顯

*通信作者 (corresponding author)：黃基礎 (Ji-Chuu Hwang)；FAX: 886-2-9312904; E-mail: jehwang@cc.ntnu.edu.tw

示中樞神經對舌下神經與膈神經的管制機制可能不同 (Hwang *et al.*, 1983)。

氨基啡林 (aminophylline) 是一種 xanthine 的衍生物，臨床上應用於治療某些呼吸疾病，如氣喘，支氣管炎 (bronchitis)，肺氣腫 (emphysema) 及各種堵塞性肺疾病 (Dowell *et al.*, 1965; Barnes and Pauwels, 1994)，主要原因是氨基啡林會興奮呼吸中樞，並且促進氣管平滑肌舒張，這種藥物也會抵消低氧 (hypoxia) 對呼吸中樞的抑制作用 (Georgopoulos *et al.*, 1989)，最近甚至被用於治療呼吸中止症候群的患者 (Uauy *et al.*, 1975; Kelly and Shannon, 1981; Espinoza *et al.*, 1987)。然而有關其作用原理並不清楚，Lahive 等 (1988) 最近報導氨基啡林具有選擇性增強人體鼻唇肌的作用，鼻唇肌與舌肌一樣，具有明顯的呼吸活動，然而氨基啡林對舌肌的影響如何，甚少有人注意，值得進行一些動物實驗。本研究的第一個目的就是想探討，這種藥物對動物舌肌有無增強作用，其次是想瞭解舌肌與橫膈對氨基啡林的反應有無差異。

材料與方法

動物準備

選用台大動物中心的大白鼠，雌雄不拘，平均體重為 235 ± 40 公克。先以 顛茄素 (atropine) 作肌肉注射 (0.5 mg/kg b.w.)，經 20 分鐘後，再用尿酯 (urethane) 麻醉 ($1.2 \text{ g/kg b.w. i.p.}$)，然後使動物仰臥並固定於手術台上，作氣管插管及股動靜脈插管，以便記錄血壓及注射藥物，在插管中充以少量 heparin，剪斷迷走神經並從腹部中線處剪開皮膚及肌肉層，在胸骨劍突下方約 0.5 公分處的橫膈上，縫妥兩條電極線，彼此相距 0.2 至 0.3 公分，再把剪開之肌肉和皮膚縫合，另將兩條電極線，埋進舌肌之根部，也是相距 0.2 至 0.3 公分。將橫膈及舌肌之電極線分別接到兩個放大器 (Grass preamplifier, P511)，記錄橫膈與舌肌之肌電圖，動脈插管也接至

壓力功能轉換器記錄血壓 (吳和黃, 1989; 1996)。

電極製作

利用不銹鋼絲 (A-M System Inc. No. 7935) 製作記錄橫膈活動之電極，作法是取包有絕緣層的不銹鋼絲 30 公分，在其一端 0.5 公分處剝開絕緣層約 0.1 公分長，此一剝開部分將要縫入橫膈的肌肉層內，在電極線的另一端則剝開全長約 0.5 公分的絕緣層，接在放大器的輸入端，把肌肉活動的信號傳到放大器。舌肌的電極線則採用不銹鋼絲 (A-M System Inc. No. 7915) 長約 30 公分，在一端剝開一小段絕緣層，長約 0.3 公分，將電極線穿過 25G 的注射針頭，把剝開的部分留在針尖外，並作成一彎勾，如此，可利用針頭把電極之彎勾插埋入舌肌內，另一端也剝開 0.5 公分的絕緣層，接放大器的輸入端 (吳和黃, 1996)。

注射氨基啡林

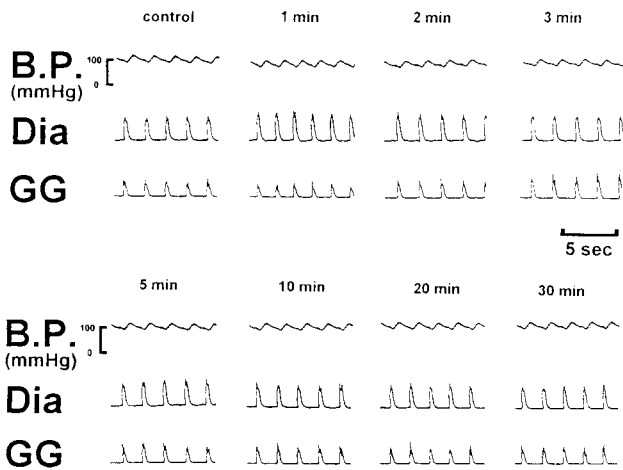
由靜脈插管注入氨基啡林，氨基啡林溶於生理食鹽水，並調整濃度為 4 及 32 mg/kg b.w.。

舌肌與橫膈肌電圖及血壓的記錄

舌肌及橫膈肌電圖的信號由電極傳出，經放大器放大，並經積分器 (時間常數 0.02 秒) 積分，然後輸入 DC 放大器 (Grass 7DA)，經由記錄器 (Grass Model 7) 記錄之。兩種肌電圖信號也同時顯示於示波器 (Gould 1425) 上，並由監聽器 (audiomonitor) 監聽之。記錄大白鼠橫膈和舌肌的肌電圖約 20 個呼吸週期，然後由靜脈插管注入藥物，約 20 秒之時間注射完畢，在打藥後立即記錄，並在 1、2、3、5、10、20 及 30 分鐘時各記錄約 15 個呼吸週期，待完全恢復後，則再注射另一個劑量。血壓的記錄是將動脈插管接至壓力轉換器 (Statham P23) 與放大器，再輸入記錄器 (Grass 7D)。

實驗設計與結果分析

將記錄所得之肌電圖平放在直讀板 (digitizer) 平



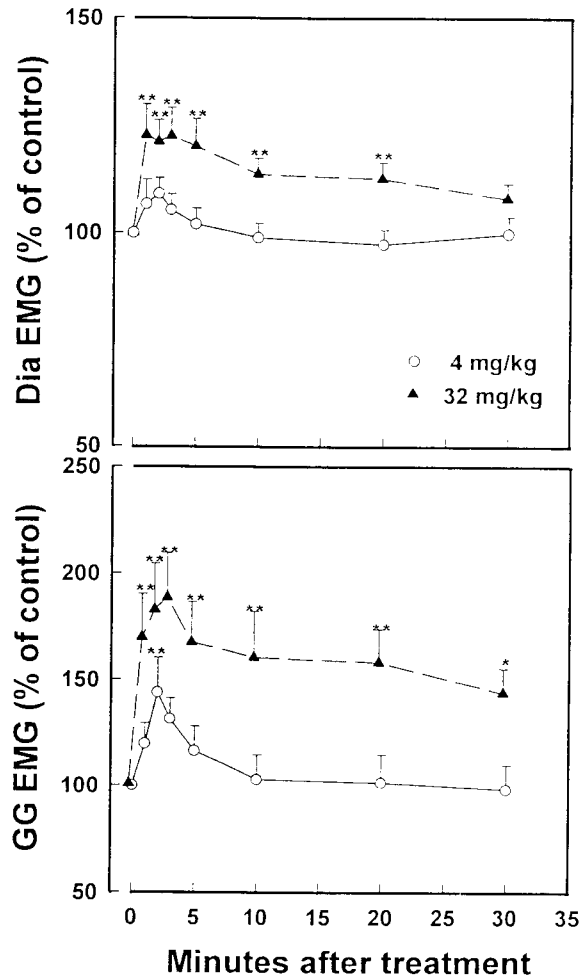
圖一、氨基啡林靜脈注射對一隻大白鼠舌肌(GG)、橫膈(Dia)肌電圖與血壓(BP)的影響。注射後1~3分鐘舌肌與橫膈活動增強，5分鐘後逐漸恢復。血壓短暫降低後恢復正常。

Figure 1. Aminophylline (AP) treatment produced increases in EMG activities of the diaphragm (Dia) and genioglossus muscle (GG) and decrease in blood pressure (B. P.). Peak response of GG and Dia EMGs was observed in 1-3 minutes after AP treatment and then restored gradually to control level. Decrease in BP was recovered immediately.

面上，鍵入核對信號，依肌電圖形狀由電腦程式核對，取連續的十次呼吸週期加以平均，得橫膈吸氣時肌電圖的高度 (Dia EMG)，橫膈活動時間 (T_I)，橫膈的不活動時間 (T_E)，呼吸的總時間 (T_{TOT}=T_I+T_E) 以及舌肌吸氣時的最大高度 (GG EMG)。以每次打藥前之肌電圖為基準，將注射藥物後 1、2、3、5、10、20 及 30 分鐘的實驗值化為注射藥物前的百分比。統計方法採變方分析 (One-Way ANOVA)，再以改變 t- 測定 (modified t-test) (Dunnett, 1964) 測定各組間之差異，並以 p < 0.05 為顯著差異水準。

結 果

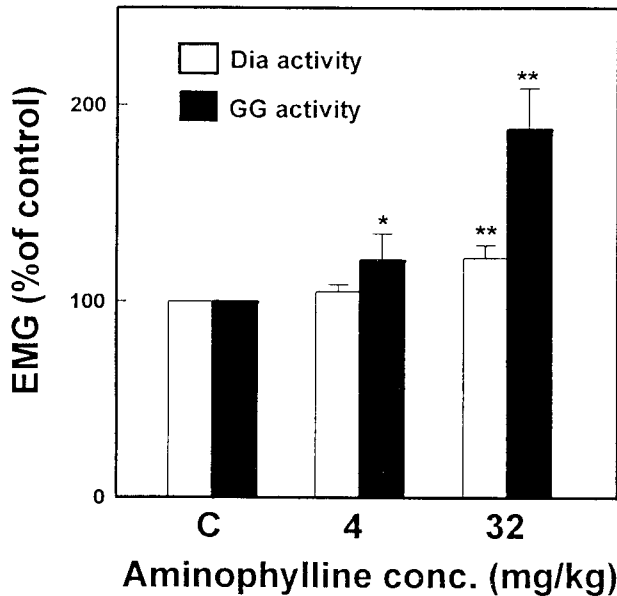
靜脈注射 (bolus injection) 氨基啡林不僅會促進



圖二、注射氨基啡林後三十分鐘內，大白鼠橫膈 (Dia) 與舌肌 (GG) 的肌電圖 (EMG) 的平均值±標準誤差的變化。○表示氨基啡林注射濃度為 4 mg/kg b.w.; ▲為 32 mg/kg b.w.。* 代表 p<0.05; ** 代表 p<0.01 與處理前的控制組相比較 (採用 Dunnett multiple comparison 後再以 modified t-test 測試)。實驗動物為十隻。

Figure 2. Changes in mean ± S.E. of EMG activities of the diaphragm (Dia, upper panel) and genioglossus muscle (GG, lower panel) within 30 minutes following aminophylline treatment. (○): aminophylline conc. = 4 mg/kg b.w.; (▲): = 32 mg/kg b.w.. *p<0.05; **p<0.01 compared with control by Dunnett multiple comparison and modified t-test. n=10.

大白鼠舌肌的呼吸活動，也會促進橫膈的吸氣活動 (圖一)。這種促進作用大約在 1-3 分鐘內達最明顯，



圖三、大白鼠舌肌 (GG) 與橫膈 (Dia) 肌電圖對氨基啡林處理後的最大反應平均值 ± 標準差。* 代表 $p < 0.05$ ；** 代表 $p < 0.01$ 與處理前的控制組比較，採用 Dunnett multiple comparison 後再以 modified t-測試。實驗動物為十隻。

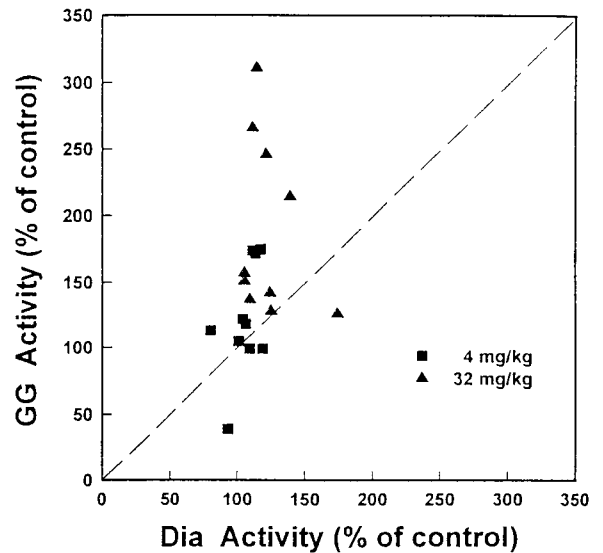
Figure 3. Mean \pm S.E. of peak EMG activities of the genioglossus muscle (GG) diaphragm (Dia) in response to aminophylline treatment. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ compared with control by Dunnett multiple comparison and then modified t-test. $n = 10$.

然後逐漸降低，30 分鐘後恢復正常，唯高劑量氨基啡林 (32 mg/kg b.w.) 對舌肌的增強作用於注射 30 分鐘後仍然比注射前高很多。

時間反應

低劑量氨基啡林 (4 mg/kg b.w.) 注射後 1-3 分鐘，舌肌活動明顯升高，於 2 分鐘升到最高，平均值為注射前的 144% ($p < 0.01$)，然後逐漸下降，於 5 分鐘時幾乎降回注射前的高度並且繼續降低，到 30 分鐘完全恢復至注射前的程度 (圖二)。橫膈活動也隨氨基啡林注射後立即增強，注射後 2 分鐘增至最高，為注射前的 111%，與注射前相較並不顯著 ($p > 0.05$)，然後也逐漸恢復正常 (圖二)。

高劑量氨基啡林 (32 mg/kg b.w.) 對舌肌與橫膈



圖四、以舌肌活動為縱座標，橫膈活動為橫座標，每一隻大白鼠舌肌活動對橫膈活動的相對座標關係圖。圖中僅少數反應是舌肌高度較橫膈小 (佔 4/20)，其餘大多是舌肌的反應大於橫膈 (佔 16/20)。實心方形表示氨基啡林濃度為 4 mg/kg b.w.；三角形為 32 mg/kg b.w.。實驗動物為十隻。

Figure 4. Relationship between peak activities of diaphragm (Dia) and genioglossus (GG) in response to the treatment of low dose AP (closed squares) and high dose AP (striped triangles). Note that GG responses to AP treatment are higher than Dia.

的影響，就時間反應曲線來看與低劑量很相似，唯反應較強，因此，整條反應時間曲線向上移動 (圖二， $p < 0.01$)，之後逐漸下降，橫膈於 30 分鐘後恢復正常，但舌肌的高度仍然比注射前高很多 (圖二， $p < 0.05$)，這證明舌肌的反應比橫膈持久。

劑量反應

本實驗採用高低兩種不同濃度的氨基啡林，但均於 1-3 分鐘反應最大。為了便於比較，仍選擇注射氨基啡林後 2 分鐘的肌電圖高度來比較。此時，低劑量 (4 mg/kg b.w.) 氨基啡林使舌肌顯著增加了 44% (圖三， $p < 0.05$)，但橫膈僅增加 11%，在統計上並不明顯 (圖三， $p > 0.05$)。若氨基啡林劑量增加到 32 mg/kg b.w.，則舌肌與橫膈的活動分別顯著增加了 88 %

表一、注射氨基啡林後呼吸週期的變化。

Table 1. Changes in respiratory pattern following aminophylline treatment.

aminophylline conc.(mg/kg)		minutes after treatment							
		0	1	2	3	5	10	20	30
4	T _I	0.44 ± 0.05	0.43 ± 0.05	0.45 ± 0.04	0.42 ± 0.05	0.45 ± 0.04	0.45 ± 0.05	0.43 ± 0.04	0.41 ± 0.05
	T _E	1.12 ± 0.07	1.13 ± 0.05	1.16 ± 0.06	1.17 ± 0.07	1.15 ± 0.06	1.15 ± 0.08	1.12 ± 0.06	1.17 ± 0.08
	F	38.4 ± 3.1	36.4 ± 3.0	37.3 ± 3.1	37.7 ± 3.3	37.5 ± 3.1	37.5 ± 3.3	38.4 ± 3.1	38.0 ± 3.4
32	T _I	0.45 ± 0.06	0.44 ± 0.05	0.46 ± 0.06	0.46 ± 0.05	0.47 ± 0.05	0.45 ± 0.07	0.47 ± 0.05	0.46 ± 0.08
	T _E	1.17 ± 0.07	1.14 ± 0.08	1.18 ± 0.07	1.17 ± 0.06	1.21 ± 0.07	1.16 ± 0.09	1.20 ± 0.07	1.17 ± 0.08
	F	37.0 ± 3.2	37.9 ± 3.3	36.5 ± 3.2	36.9 ± 3.1	35.74 ± 3.1	37.3 ± 3.4	35.9 ± 3.2	36.8 ± 3.3

Values are expressed in mean ± SE (standard error). T_I, period of phrenic discharge (sec); T_E, period between phrenic activity (sec); T_{TOT}, T_I+T_E. F, respiratory frequency (breaths/minute). n=10.

表二、注射氨基啡林後血壓的變化。

Table 2. Changes in blood pressure following aminophylline treatment.

aminophylline conc.(mg/kg)	minutes after treatment							
	0	1	2	3	5	10	20	30
4	96.6 ± 6.6	70.7 ± 4.9**	84.1 ± 6.9*	93.3 ± 7.6	94.9 ± 8.5	99.2 ± 9.8	98.9 ± 9.2	97.5 ± 8.7
32	95.5 ± 9.8	66.9 ± 6.1**	70.5 ± 6.6**	81.7 ± 6.9*	84.7 ± 7.4*	88.3 ± 7.3*	93.9 ± 7.6	96.8 ± 8.3

Values are expressed in mean ± SE. Blood pressure in mmHg. * p<0.05; ** p<0.01 compared with control by Student's paired-t test, n=10.

與 22% (圖三, p<0.01), 可見舌肌與橫膈的活動高度隨氨基啡林注射劑量增加而增強。

舌肌與橫膈對氨基啡林的反應不一樣

為便於比較這種呼吸肌對氨基啡林的反應差異, 本實驗特別以舌肌活動為縱座標, 橫膈活動為橫座標, 將每隻動物的結果繪成圖四, 在所有觀察的測試中, 僅少數反應是舌肌高度較橫膈小 (圖四, 佔 4/20), 其餘大多是舌肌的反應大於橫膈 (圖四, 佔 16/20)。

氨基啡林對呼吸類型的影響

高劑量或低劑量氨基啡林對呼吸頻率(respiratory frequency)雖有降低現象, 但在統計上並無差異(表一)。

血壓對氨基啡林的反應

氨基啡林具有降壓作用, 不論是高劑量或低劑量氨基啡林的降壓作用, 均於處理後第一分鐘降到最低(表二), 然後隨時間而逐漸恢復, 惟高劑量氨基啡林的降壓作用的持續時間較長, 於處理後20分鐘才恢復正常(表二)。

討論

本研究所得結果顯示, 靜脈注射氨基啡林會促進大白鼠舌肌呼吸活動及橫膈收縮增強, 不僅如此, 舌肌增強作用大於橫膈的反應。

舌肌呼吸活動增強有利於維持上呼吸道暢通, 本研究發現靜脈注射一次氨基啡林對舌肌有明顯的促進作用, 唯低劑量(4 mg/kg b.w.) 所能維持的時間

甚短暫，不到 5 分鐘，這種增強作用就消失(圖二)。高劑量氨基啡林不但可使舌肌活動更強，且能維持較久(圖二)，30 分鐘後，橫膈活動已恢復正常，但舌肌的高度仍比注射前高出許多且很明顯。Remmers 等 (1978) 認為舌肌的拉力使上呼吸道變寬，但橫膈收縮所產生的胸腔負壓卻使上呼吸道變窄，擴張力量(舌肌收縮)必需大於變窄的力量(胸腔負壓)，上呼吸道才能保持暢通。就這點來看，氨基啡林增強舌肌呼吸活動對上呼吸道是有利的。Lahive 等 (1988) 也發現氨基啡林會特別使人鼻唇肌的呼吸活動增強，由於鼻唇肌與舌肌均為上呼吸道的擴張肌(dilating muscles)，這種結果也許可以解釋為什麼氨基啡林對中樞性與混合型睡眠呼吸中止病病患的病情大有改善(Espinoza *et al.*, 1987)。舌肌活動的降低是引起堵塞性睡眠呼吸中止症的重要因素，而舌肌活動受舌下神經的管制，若中樞神經系統因某種因素對舌下神經的影響起了變化，以致舌肌活動降低而堵住了上呼吸道，則氨基啡林增強舌肌活動(本研究結果)對病情當然會有所改善。

氨基啡林對舌肌與橫膈的影響可能是作用於中樞神經系統或化學接受器，也可能是直接做用於肌肉本身，Lahive 等 (1988) 認為氨基啡林是作用於網狀致活系統(reticular activating system)，許多報告也指出氨基啡林刺激呼吸作用，是經由中樞的興奮作用所引起(Lakshminarayan *et al.*, 1978; Mueller *et al.*, 1981; Aubier *et al.*, 1983; Georgopoulos *et al.*, 1989)。Lundbug 等 (1981) 認為氨基啡林刺激呼吸作用是由於作用於腦部的多巴胺接受器，原因是以 haloperidol 阻斷腦部的多巴胺系統後，氨基啡林就不再具有刺激作用。Georgopoulos 等 (1989) 也報導氨基啡林會防止低氧(hypoxia)對呼吸的抑制作用，由於低氧抑制呼吸與 adenosine 有關(Eldridge *et al.*, 1985; Easton and Anthonison, 1988)，因此建議氨基啡林對呼吸的影響可能與 adenosine 系統有關。唯氨基啡林究竟是以何種方式作用於中樞神經系統，目前並無定論，遺憾的是尚無報告將氨基啡林直接注入中樞某個區域而觀其對呼吸的影響。

Eldridge 等 (1983) 的報告指出 methylxanthine 對呼吸的影響不是經由迷走神經，而且頸動脈竇也不參與，因此，周邊化學接受器似乎不會參與氨基啡林對呼吸的影響。唯這種藥物對中樞化學接受器的作用不能不予考慮，然而所謂中樞化學接受器一直很難定位，傳統認為是在延腦腹面外側，1989 年 Nattie 等才指出後顏面神經核(retrofacial nucleus)可能涉及。氨基啡林是否會作用於後顏面神經核還有待實驗去証實。

目前已有的報告顯示氨基啡林會加強骨骼肌的收縮，原因是藥物會增強神經肌肉間神經傳遞物的作用(Breckenridge *et al.*, 1967)，Aubier 等 (1981, 1983) 則發現氨基啡林不但會促進橫膈的收縮力(contractility)，而且會延緩橫膈發生疲勞，這種作用雖可解釋本實驗橫膈肌電圖高度增大的一部分原因，但舌肌肌電圖增高是否也有部分因素是氨基啡林的直接作用則有待証明。我們實驗室曾將氨基啡林注入去大腦貓，結果是不論高劑量(16 mg/kg b.w.) 或低劑量(4 mg/kg b.w.) 均使腦神經活動增加(Chiang *et al.*, 1995)，如前述所論，這應是氨基啡林直接作用於中樞所引起。然而舌下神經的反應則不一樣，低劑量會使舌下神經呼吸活動增強，但高劑量的增強作用反不如低劑量的作用明顯，本研究所得的結果是高劑量會促使舌肌呼吸活動更為增強，這雖可解釋為動物種類不同，但氨基啡林直接作用於舌肌或加強神經傳遞物的作用也不無可能。

綜合以上討論，本實驗証明氨基啡林會促使舌肌與橫膈的活動增強，而且舌肌增強的程度大於橫膈的反應，因此，氨基啡林對於上呼吸道堵塞的病患，可能具有療效，惟需注意這種藥物的降壓作用。

誌 謝

本研究承行政院國家科學委員會提供經費資助(NSC 82-0115-C003-005B)，謹此致謝。

參 考 文 獻

- Abu-Osba, Y. K., P. O. Mathew, and B. T. Thach. 1981. An animal model for airway sensory deprivation producing obstructive apnea with postmortem findings of sudden infant death syndrome. *Pediatrics*. 68: 796-801.
- Aubier, M., A. DeTroyer, M. Sampson, P. T. Macklem, and C. Roussors. 1981. Aminophylline improves diaphragmatic contractility. *N. Engl. J. Med.* 365: 249-252.
- Aubier, M., D. Murciano, N. Viires, Y. Lccocguic, S. Palacios, and R. Pariente. 1983. Increased ventilation caused by improved diaphragmatic efficiency during aminophylline infusion. *Am. Rev. Respir. Dis.* 127: 148-154.
- Barnes, P. J., and B. A. Pauwels. 1994. Theophylline in the management of asthma: time for reappraisal. *Eur. Respir. J.* 7:579-591.
- Bonora, M. W. M. St. John, and T. A. Bledsoe. 1985. Differential elevation by protriptyline and depression by diazepam of upper airway respiratory motor activity. *Am. Rev. Respir. Dis.* 131: 41-45.
- Breckenridge, B. M., J. H. Burn, and F. M. Matschinsky. 1967. Theophylline, epinephrine, and neostigmine facilitation of neuromuscular transmission. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 57: 1893-1897.
- Brouillette, R. T., and B. T. Thach. 1980. Control of genioglossus muscle inspiratory activity. *J. Appl. Physiol.* 49: 801-808.
- Dowell, A. R., A. Heyman, and H. O. Sieker. 1965. Effect of aminophylline on respiratory-center sensitivity in Cheyne-Stokes respiration and in pulmonary emphysema. *N. Engl. J. Med.* 273: 1447-1453.
- Chiang, C.-H., Y.-C. Tang, S.-E. Wang, and J.-C. Hwang. 1995. Changes in phrenic, hypoglossal and recurrent laryngeal nerve activities after intravenous infusions of aminophylline in cats. *Eur. Respir. J.* 8: 632-636.
- Dunnett, C. W. 1964. New tables for multiple comparisons. *Biometrics*. 20:482-491.
- Easton, P. A., and N. R. Anthonisen. 1988. Ventilatory response to sustained hypoxia after pretreatment with aminophylline. *J. Appl. Physiol.* 64: 1445-1450.
- Eldridge, F. L., D. E. Millhorn, T. G. Waldrop, and J. P. Kiley. 1983. Mechanism of respiratory effects of methylxanthines. *Respir. Physiol.* 53: 239-261.
- Eldridge, F. L., D. E. Millhorn and J. P. Kiley. 1985. Antagonism by theophylline of respiratory inhibition by adenosine. *J. Appl. Physiol.* 59: 1428-1433.
- Espinoza, H., R. Antic, A. T. Thorenton, and R. D. McEvoy. 1987. The effect of aminophylline on sleep apnea syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.* 136: 80-84.
- Georgopoulos, S. G., Holtby, D. Berezanski, and N. R. Anthonisen. 1989. Aminophylline effects on ventilatory response to hypoxia and hyperoxia in normal adults. *J. Appl. Physiol.* 67: 1150-1156.
- Guilleminault, C., M. W. Hill, F. B. Simmons, and W. C. Dement. 1978. Obstructive sleep apnea: electromyographic and fiberoptic studies. *Exp. Neurol.* 62: 48-67.
- Hwang, J.-C., W. M. St. John, and D. Bartlett, Jr. 1983. Respiratory-related hypoglossal nerve activity: influence of anesthetics. *J. Appl. Physiol.* 55: 785-792.
- Hwang, J. -C., W. M. St. John, and D. Bartlett, Jr. 1984. Afferent pathways for hypoglossal and phrenic responses to changes in upper airway pressure. *Respir. Physiol.* 55: 341-354.
- Hwang, J.-C. 1987. Influences of airflow changes in the upper airway on phasic hypoglossal activity. *Bioscience.* 29: 35-46.
- Kelly, D. H., and D. C. Shannon. 1981. Treatment of apnea and excessive periodic breathing in full-term infants. *Pediatrics.* 48:183-186.
- Krol, R. C., S. L. Knuth and D. Bartlett, Jr. 1984. Selective reduction of genioglossal muscle activity by alcohol in normal human subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.* 129: 247-250.
- Lahive, K. C., J. W. Weiss, and S. E. Weinberger. 1988. Low dose aminophylline selectively increases upper airway motor activity in normals. *Respir. Physiol.* 72: 163-170.
- Lakshminarayan, S. S. A. Sahn, and J. V. Weil. 1978. Effect of aminophylline on ventilatory responses in normal man. *Am. Rev. Respir. Dis.* 117: 33-38.
- Lowe, A. A., and B. J. Seesle. 1973. Tongue-activity during respiration, jaw opening, and swallowing in cat. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 51: 1009-1011.
- Lundberg, D. B., G. R. Breese, and R. A. Mueller. 1981. Aminophylline may stimulate respiration in rats by activation of dopaminergic receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 217: 215-221.
- Mathew, O.P., Y. K. Abu-Osba, and B. T. Thach. 1982. Influence of upper airway pressure changes on genioglossus muscle respiratory activity. *J. Appl. Physiol.* 52: 438-444.
- Montserrat, J. M., J. A. Barbera, C. Viegus, J. Roca, R. Rodriguez-Roisin. 1995. Gas exchange response to intravenous aminophylline in patients with a severe exacerbation of asthma. *Eur. Respir. J.* 8:28-33.
- Mueller, R. A., D. B. Lundberg, and G. R. Breese. 1981. Alteration of aminophylline-induced respiratory stimulation by perturbation of biogenic amine systems. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 218: 593-599.
- Nattie, E. E., J. Wood, A. Mega, and W. Goritski. 1989.

- Rostral ventrolateral medulla muscarinic receptor involvement in central ventilatory chemosensitivity. *J. Appl. Physiol.* 66:1462-1470.
- Remmers, J. E., W. J. deGroot, E. K. Sauerland, and A. M. Anch. 1978. Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J. Appl. Physiol.* 44: 9313-938.
- Sauerland, E. K., and S. P. Mitchell. 1975. Electromyographic activity of intrinsic and extrinsic muscles of the human tongue. *Tex. Rep. Biol. Med.* 33: 444-455.
- Strohl, K. P., N. A. Saunders, N. T. Feldman, and M. Hallett. 1978. Obstructive sleep apnea in family members. *N. Eng. J. Med.* 299: 969-973.
- Uauy, R., D. Shapiro, B. Smith, and J. B. Warshwa. 1975. Treatment of severe apnea in prematures with orally administered theophylline. *Pediatrics.* 55: 595-598.
- 吳忠信, 黃基礎 1989. 增加大白鼠無效腔體積對鼻唇肌呼吸活動的影響。生物科學 32(2): 17-28。
- 吳忠信, 黃基礎 1996. 比較不同呼吸路徑與迷走神經切斷後大鼠舌肌呼吸活動對無效腔增加的反應。生物科學 39(1): 9-18。

(接受日期: 1996. 12.16)

Effect of Aminophylline on Respiratory Genioglossus Activity in Rats

Hwei-Ming Chuang, Jong-Shin Wu and Ji-Chuu Hwang

Department of Biology, National Taiwan Normal University
Taipei, Taiwan 117, Republic of China

ABSTRACT

The purpose of the present study was to evaluate the response of genioglossus muscle (GG) to bolus injection of aminophylline (AP). Adult rats were anesthetized with urethane. Electromyograms (EMG) of the GG and the diaphragm (Dia) were observed. Blood pressure was monitored. GG EMG increased to 144% ($p < 0.01$) and Dia EMG enhanced to 111% in response to 4 mg/kg of AP. With high dose of AP treatment (32 mg/kg b.w.), GG EMG increased to 188% ($p < 0.01$) while Dia EMG augmented to 122% ($p < 0.01$). After peak response, Dia activity was gradually recovered to normal level. Yet, GG EMG was still higher than that of control 30 minutes after high dose of AP treatment. These results indicate that Dia and GG activities were enhanced by AP and that enhancement of GG response is much more than that of the Dia.

Key words: aminophylline, diaphragm, genioglossus muscle, electromyogram, respiratory activity, rat