

## 血管加壓素和催產素對大鼠呼吸機械特性的影響

林正發\* 史金燾\*\*

## 摘 要

麻醉狀態的大鼠由靜脈注射血管加壓素和催產素(劑量為血管加壓素的100倍)後1分鐘,其肺彈性顯著降低( $p < 0.001$ ),並有劑量反應(dose-response)之關係存在;呼吸阻力雖增加,但不明顯( $p > 0.05$ )。這兩種激素在藥理劑量下(pharmacological doses)會影響大鼠的呼吸機械特性,可能與周圍氣道平滑肌的活性有關。

## 緒 言

依生理功能大鼠呼吸氣道可分為兩部分,即中央氣道(Central airway,或稱引導氣道 Conducting airway)與周圍氣道(Peripheral airway)。此兩者對藥物處理的反應並不一致(Admur and Mead, 1958; Colebatch *et al.*, 1966; Douglas *et al.*, 1972; Gold, *et al.*, 1972; Fishman, 1976),例如:氣態組織胺(Histamine)、乙酰膽素(Acetylcholine)、血管緊張素(Serotonin)可使中央氣道的平滑肌收縮,而使解剖無效腔(Anatomical dead space)減小,以致呼吸阻力增加(Widdicombe 1963; Colebatch *et al.*, 1966),但對周圍氣道的平滑肌則無多大作用;而SRS-A(Slow-reacting substance of anaphylaxis),硫酸鋇( $BaSO_4$ )能使周圍氣道平滑肌收縮,以致肺彈性降低(Nadel, 1964; Drazen and Austen, 1974),但對中央氣道的平滑肌則無明顯的作用。

血管加壓素和催產素均為下視丘的上視核(Supraoptic nuclei)和旁室核(Paraventricular nuclei)所分泌,二者在分子構造上相似,只是第3及第8個氨基酸不同,但二者對臟器平滑肌如:

消化道,子宮的收縮作用則不一致(Bolling, 1965),至於此二激素對大鼠呼吸機械特性的影響則鮮有報告,黃與陳(1977)曾就血管加壓素對大鼠呼吸機械特性的影響,作一初步的探討,發現會使肺彈性降低。本文的主要目的乃為進一步瞭解血管加壓素究竟如何影響肺的彈性,並比較這兩種激素對呼吸機械特性作用之異同。

## 材料與方法

體重為200克至400克之大鼠(Long-Evans strain)購自臺大醫學院醫學研究中心,在動物房( $25 \pm 1^\circ C$ )自然日光週期飼養一星期後,取用為實驗動物。血管加壓素(購自於Sigma)以生理鹽水稀釋至2 IU/ml, 1 IU/ml, 0.5 IU/ml, 0.25 IU/ml, 催產素(購自於Sigma)以生理鹽水稀釋至200 IU/ml, 100 IU/ml, 50 IU/ml, 25 IU/ml。

## 一、氣體流量(Flow rate)與呼吸體積(Tidal volume)之測定:

將鼠(雌雄不拘)以戊巴比妥鈉(Sodium Pentobarbital) 30~50 mg/kg b. w. 腹腔注射。麻醉後,固安在手術臺上,在左側頸靜脈(Left common jugular vein)以聚乙炔管(polyethylene tube, 直徑1 mm)做一插管,以便注射激素。在右側股動脈(Right femoral artery)以聚乙炔管(直徑1 mm)做一動脈插管,管內注滿含肝素(heparin, 2%)之生理鹽水,管之另一端接三方活塞,以便測定血壓。

激素之給予係依隨機(Random)的方式行之,由頸靜脈注入(歷時約30秒),注射完後即時記錄,定為0分鐘,其後0.5分鐘、1分鐘、2分鐘、3分鐘、5分鐘、10分鐘、15分鐘及30分鐘各記錄一次,每兩種劑量的給予時間至少相隔1小時。以自製的塑膠面罩(Hwang and Chen, 1977)套入鼠頭,面罩的另一端開口接至小動物用的呼吸速率描記器(Screen pneumotachograph, Hewlett Packard),呼吸時氣體流經描記器所引起的壓力差

\* 私立嘉南藥專公共安全科。

\*\* 國立臺灣師範大學生物學系。

，經由功能轉換器 (Differential Pressure transducer, Model 270, Hewlett Packard)，而接至壓力放大器 (Pressure amplifier, Model 8805C, Hewlett Packard)，於校正後，可換算成大鼠呼吸時之氣體流量。將壓力放大器的輸出信號接至呼吸積分器 (Respiratory Integrator, Model 8815A, Hewlett Packard) 即可自動積分而得呼吸體積。

二、胸腔內壓 (Intrapleural pressure) 之測定：

切去注射針頭座 (21 號)，磨平斷面，將之插入聚乙烯管 (直徑 1 1/8 mm)，管之另一端接三方活塞，再接至功能轉換器 (Pressure transducer, Model 280C, Hewlett Packard) 然後接至壓力放大器。聚乙烯管內注滿含肝素之生理鹽水。將針尖由鼠體背側第六或第七肋間肌插入胸腔 (Machlem, 1971)，呼吸時胸腔內壓力的變化傳至功能轉換器轉變為電訊後，由壓力放大器加以放大。信號經水壓 (cm H<sub>2</sub>O) 校正後，即換算成胸腔內壓。

三、血壓之測定：

將接至股動脈插管之三方活塞接至功能轉換器 (Model 280C, Hewlett Packard)，再接至壓力

放大器。經水銀血壓計 (Sphygmomanometer, Nippon, Rinsho, Kikai Kogyo Co., Ltd.) 校正後，即換算成血壓。

以上四種信號係同時記錄於多用途記錄器上，記錄速率為 50 mm/sec 及 0.25 mm/sec。記錄之同時，亦將信號顯示於示波器 (Oscilloscope, Model 565, Tektronix) 之螢光幕上，以便隨時監視並做適當的調整。

四、計算方法：

大鼠肺彈性及呼吸阻力的計算，係依 Amdur 與 Mead (1958) 的方法，即在安靜呼氣之末及吸氣之末所得之潮氣容積 (Tidal volume) 除以胸腔內壓的差，即為肺彈性，即：

$$\text{肺彈性 (ml/cm H}_2\text{O)} = \frac{\text{潮氣容積 (ml)}}{\text{胸腔內壓差 (cm H}_2\text{O)}}$$

呼吸阻力為吸氣與呼氣達一半時胸腔內壓的差，除以當時氣體流量的差。即：

$$\text{呼吸阻力 (cm H}_2\text{O/ml/sec)} = \frac{\text{胸腔內壓差 (cm H}_2\text{O)}}{\text{流量差 (ml/sec)}}$$

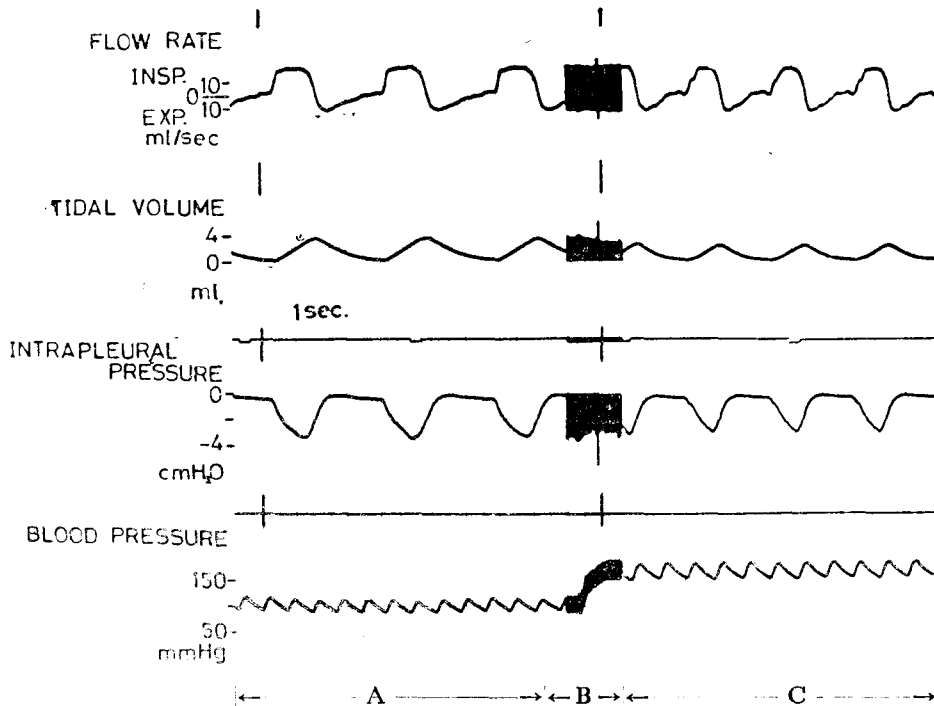


圖 1 催產素 (劑量為 80 IU/kg b. w.) 注入大鼠，血壓立即升高，A 為注射前，B 為注射時，C 為注射完後記錄之血壓。

實驗結果所得之潮氣容積、肺彈性、呼吸阻力、血壓均與未經激素處理前(即對照組)之值相比,換算為百分比後,以 Student's *T*-test 檢定其在統計上的意義。

### 結 果

#### 一、血管加壓素的影響

大鼠未經激素處理時其呼吸機械特性的記錄圖形如圖 1 中 A 部分所示。依上述之計算方法,得知正常大鼠(十隻)之潮氣容積為  $3.24 \pm 0.14$  ml; 血壓為  $126 \pm 3$  mm Hg; 肺彈性為  $1.768 \pm 0.0814$  ml/cm H<sub>2</sub>O, 以及呼吸阻力為  $0.0810 \pm 0.0046$  cm H<sub>2</sub>O/ml/sec。

當血管加壓素劑量為 1.6 IU/kg b. w. 時,對呼吸機械特性的時間反應如圖 2 所示,在注射後 1 分鐘,肺彈性降低最為顯著,降至注射前的 41.24%

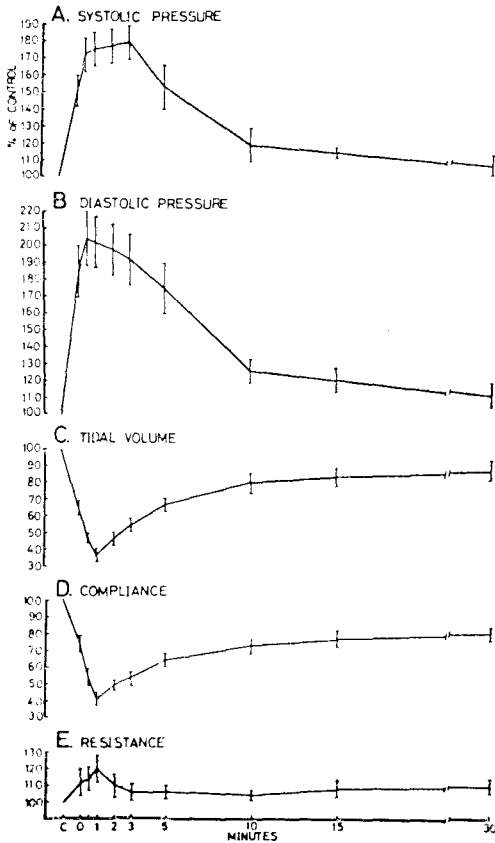


圖 2 血管加壓素劑量為 1.6 IU/kg b. w. 注入大鼠,對血壓、潮氣容積、肺彈性和呼吸阻力改變的時間反應圖 (N=10), 垂直線表 ± S. E., c 為對照組。

( $p < 0.001$ ), 此種趨勢在注射後 30 分鐘以內其數值均極有意義 ( $p < 0.001$ ), 在注射後約 40 分鐘,就逐漸恢復至注射前的數值。在同樣劑量 (1.6 IU/kg b. w.) 於注射後 1 分鐘,呼吸阻力升高至注射前的 120.13% ( $p < 0.05$ ), 但為時甚短,經過 1 分鐘就恢復至注射前的數值。

血管加壓素注入大鼠在 1 分鐘後肺彈性的劑量反應如圖 3 所示,其降低情形係隨注射劑量的增加而直線遞減,直線迴歸係數為  $-39.64$ , 統計上具有顯著的意義 ( $p < 0.001$ )。

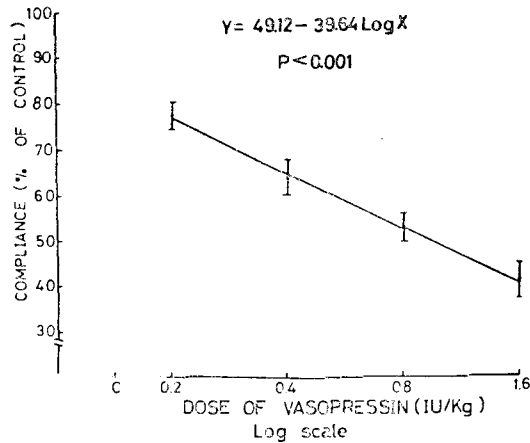


圖 3 各種濃度的血管加壓素注入大鼠 1 分鐘後,對肺彈性降低的劑量反應圖 (N=10), 垂直線表 ± 1 S. E., c 為對照組。

如圖 4 所示,四種不同劑量的血管加壓素對大鼠潮氣容積的影響隨注射劑量的增加而遞減,肺彈性亦隨注射劑量的增加而遞減,而呼吸阻力則隨注射劑量的增加而遞增。

如圖 5 所示,以低劑量 (0.2 IU/kg b. w. 或 0.4 IU/kg b. w.) 的血管加壓素注入大鼠後血壓立即 (0 分鐘) 有顯著的升高 ( $p < 0.001$ ), 不過此變化為時較短,約為 5 分鐘,以高劑量 (0.8 IU/kg b. w. 或 1.6 IU/kg b. w.) 處理時,則可持續 15 至 30 分鐘。

#### 二、催產素的影響

當催產素劑量為 160 IU/kg b. w. 時,對呼吸機械特性的時間反應如圖 6 所示,在注射後 1 分鐘肺彈性降低最明顯,為注射前的 55.62%, 此種趨勢在注射後 30 分鐘以內,其數值皆有意義 ( $p < 0.01$ ), 但至注射後約 40 分鐘就逐漸恢復至注射前

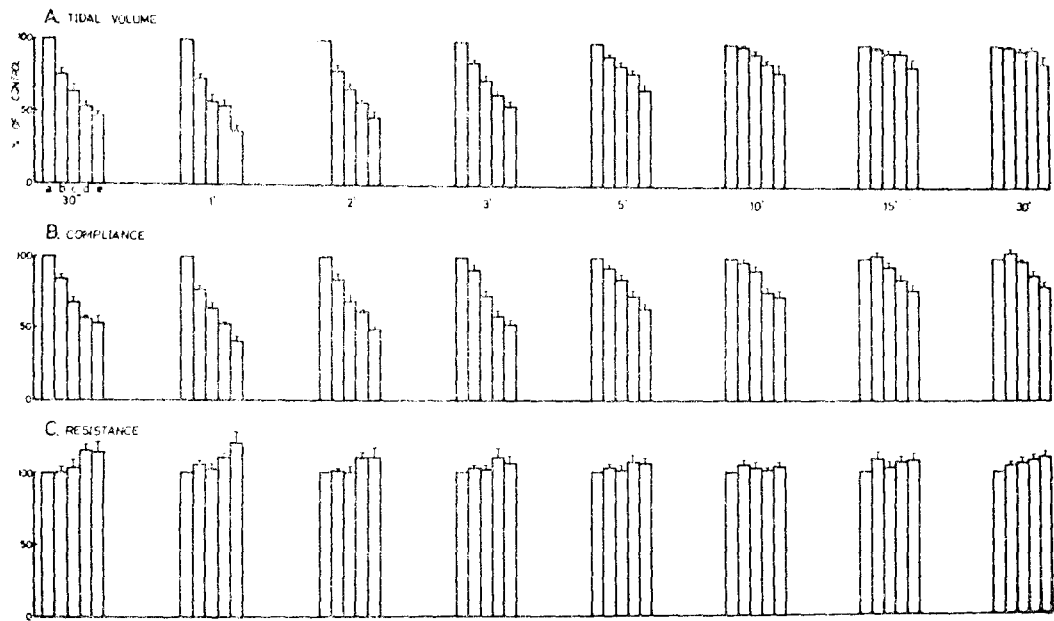


圖 4 不同劑量之血管加壓素對潮氣容積、肺彈性和呼吸阻力的影響 ( $N=10$ )。  
 $a$ =對照組,  $b=0.2$  IU/kg b. w.,  $c=0.4$  IU/kg b. w.,  $d=0.8$  IU/kg b. w.,  
 $e=1.6$  IU/kg b. w., 柱上垂直線表  $\pm$ S. E.。

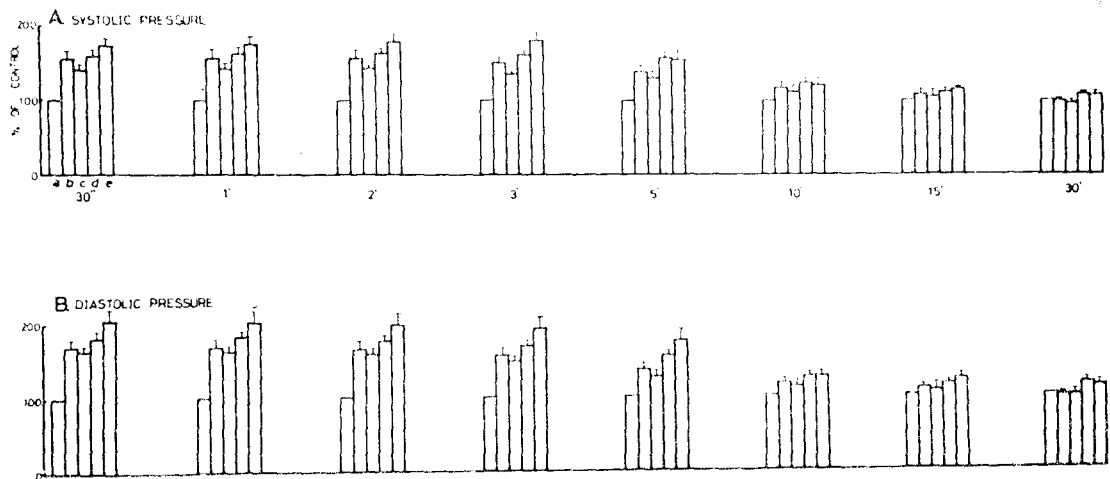


圖 5 不同劑量之血管加壓素對血壓的影響 ( $N=10$ )。  
 $a$ =對照組,  $b=0.2$  IU/kg b. w.,  $c=0.4$  IU/kg b. w.,  $d=0.8$  IU/kg b. w.,  
 $e=1.6$  IU/kg b. w., 柱上垂直線表  $\pm$ S. E.。

的數值。呼吸阻力在注射後 30 分鐘內並無顯著的改變 ( $p < 0.05$ )。

催產素注入大鼠在 1 分鐘後肺彈性的劑量反應如圖 7 所示，其降低情形隨注射劑量的增加而直線遞減，直線迴歸係數為  $-34.49$ ，統計上具有顯著的意義 ( $p < 0.05$ )。

如圖 8 所示，四種不同劑量的催產素對大鼠潮氣容積的影響隨注射劑量的增加而遞減，肺彈性亦隨注射劑量的增加而遞減，而呼吸阻力則無顯著的改變。

大鼠經注射催產素後，血壓立即 (0 分鐘) 有顯著的升高 (圖 1 及 9)，此變化以低劑量 (20 IU/kg

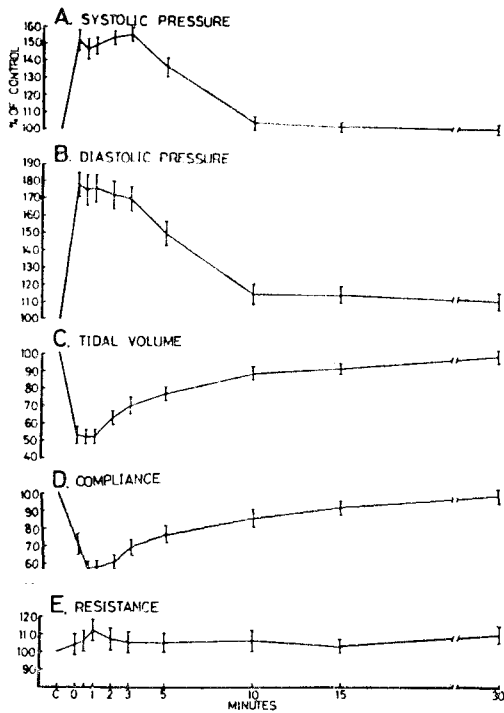


圖 6 催產素劑量為 160 IU/kg b.w. 注入大鼠，對血壓、潮氣容積、肺彈性和呼吸阻力改變的時間反應圖 (N=10)，垂直線表 ±S. E.，c 為對照組。

b. w. 或 40 IU/kg b. w.) 處理時即十分明顯，唯作用時間較短，約為 5 分鐘，在高劑量 (80 IU/kg b. w. 或 160 IU/kg b. w.)，此種情形則可持續 15 至 30 分鐘。

### 討 論

本實驗以血管加壓素及催產素(均為藥理濃度)對麻醉的大鼠呼吸機械特性作觀察，結果顯示大鼠對兩種激素的反應是隨劑量之增加而有劑量反應。因取同一動物須作不同劑量的實驗，所以在實驗過

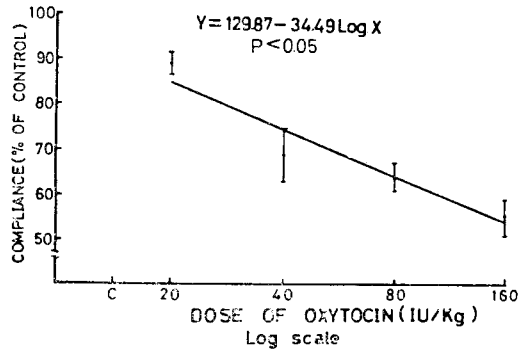


圖 7 各種濃度的催產素注入大鼠 1 分鐘後，對肺彈性降低的劑量反應圖 (N=10)，垂直線表 ±S. E.，c 為對照組。

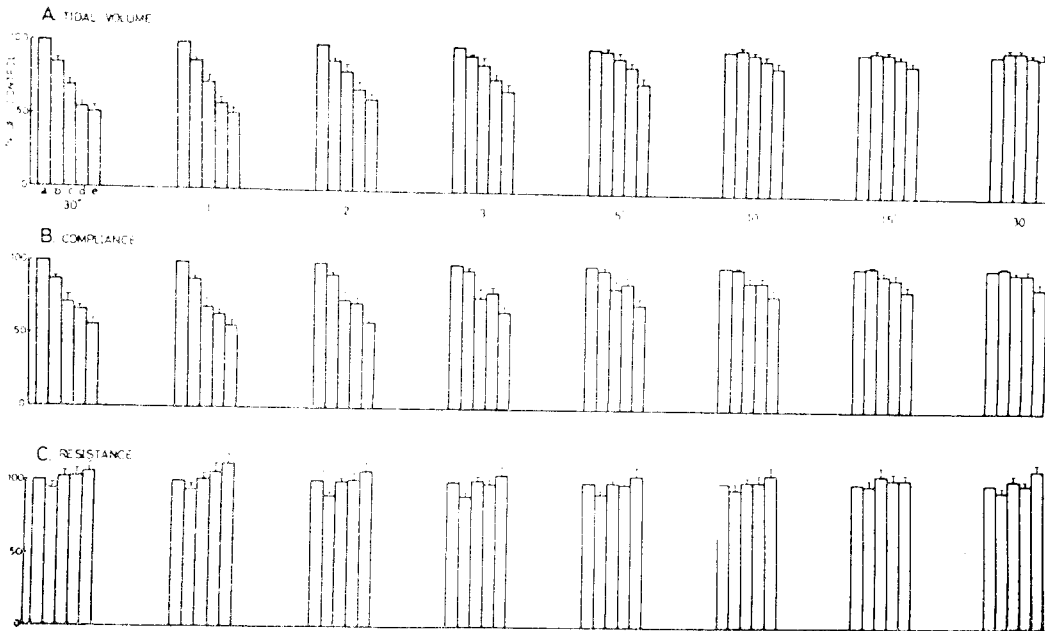


圖 8 不同劑量之催產素對潮氣容積、肺彈性和呼吸阻力的影響 (N=10)。a=對照組，b=20 IU/kg b. w.，c=40 IU/kg b. w.，d=80 IU/kg b. w.，e=160 IU/kg b. w.，柱上垂直線表 ±S. E.。

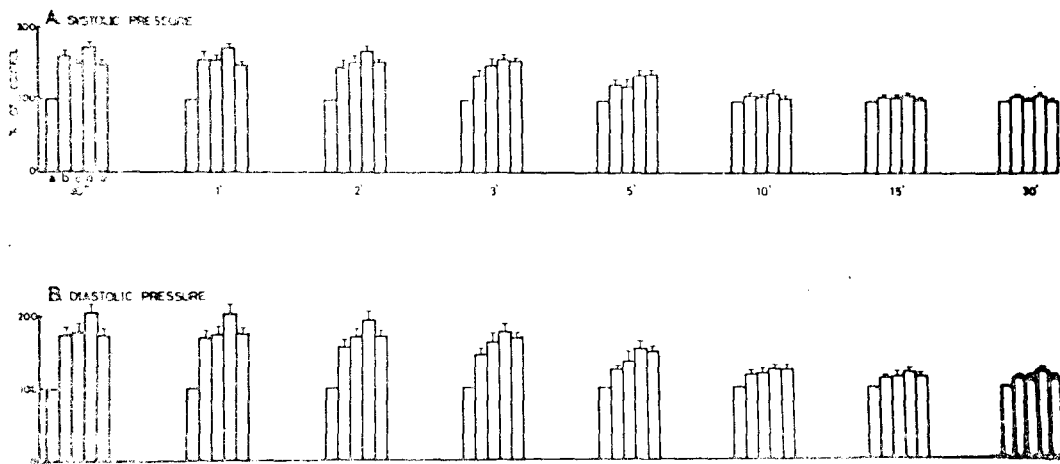


圖9 不同劑量之催產素對血壓的影響 ( $N=10$ )。  
 $a$ =對照組,  $b=20$  IU/kg b. w.,  $c=40$  IU/kg b. w.,  $d=80$  IU/kg b. w.,  
 $e=160$  IU/kg b. w., 柱上垂直線表  $\pm$  S. E.。

程中,不同劑量的給予均採逢機方式,以避免激素在動物體內累積而影響結果。同時,兩種劑量給予的間隔至少在一小時以上,並於確定動物已恢復正常後,方進行下一實驗。又為使激素能迅速到達組織,我們採用心導管注射法,將激素直接注入心房,並在歷時30秒鐘之注射過程中,即記錄反應情形,因此實驗的時間過程中,有完整之記錄。

大鼠在注入血管加壓素後,導致肺彈性及潮氣容積降低,並在激素注入後一至二分鐘內最明顯。在同一時間內,其對呼吸阻力的影響,則僅見於高濃度(1.6 IU/kg b. w.),本實驗結果和黃與陳(1977)所報告者相似。但黃與陳(1977)報告中未曾對大鼠之血壓作記錄,亦未對呼吸機械特性之機制作解釋,故本實驗曾以硫酸阿托品(atropine, 5 mg/kg b. w., unpublished data)注入大鼠,以阻止迷走神經之作用,結果發現肺彈性的降低並未改變。因此血管加壓素可能與迷走神經沒有直接的關係,亦即不會興奮分布於小氣道上的迷走神經末梢。

大鼠經血管加壓素(0.2 IU/kg b. w.)處理後,其血壓在一分鐘內已經比對照組高出 $142.3 \pm 7.4\%$ 至 $155.3 \pm 12.1\%$ (systolic pressure)。在血壓升高的同時,潮氣容積也隨着下降,因此血壓升高是否也反射性地抑制呼吸,則不得而知。由上述阿托品的實驗,可知血壓的升高不會影響迷走神經的作用,但也不能排除由於血壓升高而引起的其他神經反射,諸如對交感神經的抑制及對壓力反射接受器

(Baroreceptor reflex)的興奮。許多文獻顯示以組織胺處理實驗動物後,也發現肺彈性之改變大於阻力之變化,且持續的時間亦較長久(Stein *et al.*, 1966; Nadel *et al.*, 1964; Colebatch *et al.*, 1966; Woolcock *et al.*, 1969; Machlem, 1971; Douglas *et al.*, 1972; 黃與陳, 1977)。這些現象均顯示當外圍氣道收縮時,肺體積減小,肺彈性降低,但呼吸阻力並不增加,本實驗以血管加壓素及催產素處理大鼠,結果及其可能的機制與其他學者的報告相似。

催產素也促使大鼠的潮氣容積及肺彈性降低,當濃度五十倍於血管加壓素時,其對呼吸機械特性的影響也不如血管加壓素。這可能與周圍氣道上的神經分布有關,因用Hexamethonium與Pentolinium能够抑制血管加壓素對天竺鼠消化道的收縮作用,但對催產素則無抑制作用。Botting (1965)稱周圍氣道上之神經分布很廣,所以有助於血管加壓素的作用。

血管加壓素及催產素使大鼠的潮氣容積減小,但持續的時間很短(三至五分鐘),可能與周圍氣道上的血管收縮,以致肺泡組織發生急性缺氧有關(Fishman, 1976; Szidon and Flint, 1977; Unger *et al.*, 1977; Holes and Westphal, 1979)。因肺泡組織發生急性缺氧時,也會使潮氣容積減小及肺彈性降低,本實驗結果是否與此有關,有待實驗證明。

當肺泡的大小改變時，表面張力的作用就使肺泡彈性發生改變 (Young *et al.*, 1970)。因為肺泡的穩定度是由肺泡表面液 (Surfactant) 與肺泡口彈性纖維的排列而決定 (Radford and Bosten, 1963)，所以這兩種因素中任何一種發生變化，當然會影響肺泡的穩定度，亦即改變其彈性。血管加壓素和催產素都可能使周圍氣道的平滑肌收縮，但是否也使肺泡口的彈性纖維收縮，而使肺泡的彈性降低，則有待進一步研究加以證明。

### 參 考 文 獻

- ADMUR, M. O., and J. MEAD, 1958. Mechanics of respiration in unanesthetized guinea pigs. *Amer. J. Physiol.* **192**: 364-368.
- BOTTING, J. H., 1965. An isolated preparation with a selective sensitivity to vasopressin. *Brit. J. Pharmacol.* **24**: 156-162.
- COLEBATCH, H. J. H., C. R. OLSEN and J. A. NADEL, 1966. Effect of histamine, serotonin, and acetylcholine on the peripheral airways. *J. Appl. Physiol.* **21**: 217-226.
- DOUGLAS, J. S., M. W. DENNIS, P. RIDGWAY and A. BOUHUYS, 1972. Airway constriction in guinea pigs. *J. Pharmacol. Expt. Therap.* **184**: 98-109.
- DRAZEN, J. M. and K. F. AUSTEN, 1974. Effects of intravenous administration of slow-reacting substance of anaphylaxis, histamine, bradykinin and prostaglandin  $F_{2\alpha}$  on pulmonary mechanics in the guinea pig. *J. Clin. Invest.* **53**: 1679-1685.
- FISHMAN, A. P., 1976. Hypoxia on the pulmonary circulation: How and where it acts. *Circ. Res.* **38**: 221-231.
- GOLD, W. M., G. F. KESSLER and D. Y. C. YU., 1972. Role of vagus nerves in experimental asthma in allergic dogs. *J. Appl. Physiol.* **33**: 719-725.
- HALES, C. A. and D. M. WESTPHAL, 1979. Pulmonary hypoxic vasoconstriction: not affected by chemical sympathectomy. *J. Appl. Physiol.* **46**: 529-533.
- HWANG, J. C. and S. M. CHEN, 1977. The effect of vasopressin on respiratory mechanics in rats. *Biol. Bull. N. T. N. U.* **12**: 15-22.
- MACHLEM, P. T., 1971. Airway obstruction and collateral ventilation. *Physiol. Rev.* **51**: 368-436.
- NADEL, J. A., H. J. H. COLEBATCH and C. R. OLSEN, 1964. Location and mechanism of airway constriction after barium sulfate microembolism. *J. Appl. Physiol.* **19**: 387-394.
- RADFORD, E. P. and BOSTEN, Jr., 1963. Mechanical stability of the lung: determination by surface active agents. *Arch. Environ. Health.* **6**: 128-139.
- STEIN, M., R. C. SCHIAVI, P. OTTENBERG and C. HAMILTON, 1961. The mechanical properties of the lungs in experimental asthma in the guinea pig. *J. Allergy* **32**: 8-16.
- SZIDON, J. P. and J. F. FLINT, 1977. Significance of sympathetic innervation of pulmonary vessels in response to acute hypoxia. *J. Appl. Physiol.* **43**: 65-71.
- UNGER, M., H. ATKINS, W. A. BRISCOE and T. K. C. KING, 1977. Potentiation of pulmonary vasoconstriction response with repeated intermittent hypoxia. *J. Appl. Physiol.* **43**: 662-667.
- WIDDICOMBE, J. G. 1963. Regulation of tracheobronchial smooth muscle. *Physiol. Rev.* **43**: 1-37.
- WOOLCOCK, A. J., P. T. MACHLEM, J. C. HOGG and N. J. WILSON, 1969. Influence of autonomic nervous system on airway resistance and elastic recoil. *J. Appl. Physiol.* **26**: 814-818.
- YOUNG, S. L., D. F. TIERNEY and J. A. CLEMENTS, 1970. Mechanism of compliance in excised rat lungs at low transpulmonary pressure. *J. Appl. Physiol.* **29**: 780-785.

## Effects of Vasopressin and Oxytocin on Respiratory Mechanics in Rats

JENG-FAR LIN\* and JIN-TAUR SHIH\*\*

\* *Department of Public Safety, Chia Nan Junior College of Pharmacy*

\*\* *Department of Biology, National Taiwan Normal University*

### ABSTRACT

Pharmacological doses of vasopressin and oxytocin were injected into anesthetized rat intravenously. One minute after the administration of either vasopressin or oxytocin (100 times of the vasopressin dosage) into the rat, the lung compliance decreased substantially ( $p < 0.001$ ). Results showed dose-response relationship. The respiratory resistance did not change (except high dosage of vasopressin) during the whole time course of the experiment. The possible action site of these hormones was discussed.