

呋喃苯胺酸对急性呼吸性酸中毒脑脊液 $[\text{HCO}_3^-]$ 的影响

金发光 钱桂生 邵丽丽 赵自强

(第三军医大学新桥医院, 重庆 630037)

摘要 通过观察犬急性呼吸性酸中毒动脉血和 CSF 酸碱变量及 CSF 主要离子变化, 结果表明, 两组 PaCO_2 和 $[\text{HCO}_3^-]_a$ 分别升高约为 3.999 kPa 和 3 mmol/L 时, $\text{P}_{\text{CSF}}\text{CO}_2$ 升高同血浆相似。然而, I 组 (iCV 速尿) $[\text{HCO}_3^-]_{\text{CSF}}$ 和 $[\text{Cl}^-]_{\text{CSF}}$ 的互逆变量 (8.2 mmol/L) > II 组 (iCV 等量生理盐水, 5 mmol/L, $P < 0.01$)。说明速尿有抑制 CSF HCO_3^- 和血浆 Cl^- 的交换作用, 能增强 CSF 的代偿能力, 减少 CSF 的生成, $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ 交换对 CSF 酸碱调节有一定作用。

关键词 脑脊液 速尿 呼吸性酸中毒

急性呼吸性酸中毒(简称急性呼酸)时, 脑脊液 (Cerebrospinal fluid, CSF) 中 $[\text{HCO}_3^-]$ 随着动脉二氧化碳分压 (PaCO_2) 的升高而升高^[1], 与碳酸酐酶 (Carbonic anhydrase, CA) 活性密切相关^[2]。近年研究表明, CSF 主要离子变化亦参与 $[\text{HCO}_3^-]_{\text{CSF}}$ 的调节^[3,4]。本文通过脑室注射 (iCV) 呋喃苯胺酸 (速尿), 动态观察动脉血和 CSF 酸碱变量及主要离子变化, 旨在对速尿在 SCF 酸碱调

节中的作用作初步探讨。

1 材料与方法

1.1 动物及分组

10条正常杂种犬 (12—15 kg), ♀♂兼用, 随机分为2组 ($n = 5$)。I组: 急性呼酸 iCV 速尿; II组: 急性呼酸 iCV 等量生理盐水。

1.2 动物模型

犬麻醉用 3% 戊巴比妥钠 (30 mg/kg, i.v.),

肌肉松弛用琥珀酰胆碱(4 mg/kg, i.v)。通气使用 SC-2 型定容呼吸机(上海产),按 15 ml/kg 定容,呼吸频率 14 次/min。调整 PaCO₂ 为 5.10 ± 0.27 kPa。左股动脉分离插管接三通管和肝素帽,以供采集动脉血标本用。左前肢静脉分离插管供输液和注入药物用。犬头固定在立体定向仪上,18号硬膜外针枕骨下经皮穿刺入枕骨下池接三通管供采集 CSF 标本和注入药物用。整个实验过程中犬直肠温度维持在 38 ± 0.5°C。

在取得正常对照的动脉血和 CSF 样本后, I 组注入枕骨下池速尿(2 mg/kg, 上海信谊药厂提供), II 组注入枕骨下池等量生理盐水。法射液预先用 0.1 mol HCl 调制 pH 为 7.3 后缓慢注入,注入 30 min 后开始吸入含有 8~10% CO₂ 和 28% O₂ 混

合气体,使 PaCO₂ 逐渐升高,6 h 时 PaCO₂ 升高到 9.33 ± 0.27 kPa。

1.3 取材和检测方法

两组犬分别在脑室注药前(-0.5 h)、CO₂ 气体吸入后 1、3、6 h 各取动脉血和 CSF 标本,立即用 IL-1303 型全自动血气分析仪(美国产)在 38°C 经两次校正后检测动脉血和 CSF 酸碱变量,用 Beckman-E₄A 型全自动生化分析仪(美国产)检测动脉血和 CSF 主要离子值。

1.4 统计学处理

组内用药前后比较采用配对 t 检验,两组间均数比较采用未配对 t 检验。值用 X ± S 表示。

2 结果

2.1 两组犬动脉血酸碱变量值见表 1

表 1 动脉血酸碱变量值 ($\bar{x} \pm s$)

CO ₂ 吸入后时间(h)	I 组			II 组		
	pH	PCO ₂ (kPa)	HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	pH	PCO ₂ (kPa)	HCO ₃ ⁻ (mmol/L)
-0.5	7.394 ± 0.011	4.85 ± 0.16	21.9 ± 0.7	7.380 ± 0.073	4.85 ± 0.37	21.1 ± 1.9
1	7.212 ± 0.013*	7.94 ± 0.28*	23.6 ± 1.1*	7.220 ± 0.043*	7.92 ± 0.39*	23.3 ± 1.9*
3	7.186 ± 0.011*	8.79 ± 0.28*	24.0 ± 0.6*	7.190 ± 0.018*	8.53 ± 0.31*	23.5 ± 0.8*
6	7.182 ± 0.008*	9.33 ± 0.16*	25.3 ± 0.6*	7.162 ± 0.020*	9.33 ± 0.22*	24.2 ± 1.8*

* 组内与对照值比较 P < 0.01

表 1 显示在 6 h 实验过程中两组犬动脉血酸碱变量均无明显差异。吸入 CO₂ 6 h 时两组 PaCO₂ 均

达到 9.33 ± 0.27 kPa。

2.2 两组犬 CSF 酸碱变量值见表 2

表 2 CSF 酸碱变量值 ($\bar{x} \pm s$)

CO ₂ 吸入后时间(h)	I 组			II 组		
	pH	PCO ₂ (kPa)	HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	pH	PCO ₂ (kPa)	HCO ₃ ⁻ (mmol/L)
-0.5	7.313 ± 0.018	6.27 ± 0.21	23.5 ± 1.2	7.320 ± 0.013	6.13 ± 0.17	22.0 ± 0.5
1	7.228 ± 0.011*	8.69 ± 0.21*	26.2 ± 0.8*	7.189 ± 0.014*	8.93 ± 0.21*	24.7 ± 0.4*
3	7.223 ± 0.008*	9.41 ± 0.16*	28.8 ± 0.7*	7.192 ± 0.014*	9.41 ± 0.32*	26.2 ± 0.5*
6	7.225 ± 0.011*	10.56 ± 0.25*	31.7 ± 0.4*	7.184 ± 0.022**	10.29 ± 0.35*	27.0 ± 0.8**

* 组内与对照值比较 P < 0.01, + 组间相同时间比较 P < 0.01。

表 2 显示两组 pH_{CSF}、[HCO₃⁻]_{CSF} 在吸入 CO₂ 后 6 h 时组间均数比较相差非常显著 (P < 0.01)。I 组 pH_{CSF} 6 h 时下降了 0.088 u, II 组 pH_{CSF} 下降了 0.136 u; I 组 [HCO₃⁻]_{CSF} 6 h 时增加了 8.2 mmol/L, II 组 [HCO₃⁻]_{CSF} 增加了 5 mmol/L。

2.3 两组犬 CSF 主要离子值见表 3

表 3 显示两组 CSF Na⁺、K⁺ 在整个实验过程中无显著差异。两组 [Cl⁻]_{CSF} 在 CO₂ 吸入 6 h 时同对照值比较明显减少。I 组下降了 8.2 mmol/L, II 组下降了 5 mmol/L, 分别同 [HCO₃⁻]_{CSF} 增加值相等。

表3 CSF 主要离子值 ($\bar{x} \pm s$)

CO ₂ 吸入后时间(h)	I 组			II 组		
	Na ⁺	K ⁺ (mmol/L)	Cl ⁻	Na ⁺	K ⁺ (mmol/L)	Cl ⁻
-0.5	152.4±2.1	2.8±0.06	131.2±3.4	152.0±1.8	2.8±0.05	131.0±2.5
1	152.8±2.4	2.9±0.07	128.4±3.3*	152.0±1.6	3.0±0.08	129.0±2.4*
3	152.9±2.1	3.0±0.05	128.0±3.2*	152.0±1.9	2.9±0.07	127.8±3.0*
6	152.3±2.3	2.8±0.06	123.0±0.5*	152.0±2.0	2.8±0.05	126.0±0.5**

* 组内与对照组比较 $P < 0.01$, + 组间相同时间比较 $P < 0.01$ 。

3 讨论

速尿是一种抑制肾脏髓祥升支粗段的 Cl⁻ 及 Na⁺ 的再吸收, 干扰肾脏的浓缩和稀释功能而产生利尿作用的利尿剂^[5]。已证明速尿能抑制 Cl⁻ 在红细胞的运动, 减少红细胞膜内外 HCO₃⁻/Cl⁻ 的交换^[6]。速尿是否在脉络丛和中枢神经系统(Central nervous system, CNS)亦有同样的作用, 本文结果初步证明了这种作用。可能正是由于速尿抑制了 CSF HCO₃⁻ 和血浆 Cl⁻ 的等量交换, 结果在两组 PaCO₂ 相似的情况下, I 组 [HCO₃⁻]_{CSF} 的升高值和 [Cl⁻]_{CSF} 的下降值 > II 组, 相差非常显著 ($P < 0.01$)。I 组 CSF 对急性呼酸的代偿能力增强, pH_{CSF} 相对维持在较高水平。其抑制部位及其机理尚待阐明。近年来, Kopito 等人^[7]已从脉络丛上皮细胞及脑毛细血管内皮细胞膜上分离出一种红细胞膜带 3 蛋白(band 3)同系物, 命名为阴离子转换器(AE₃)。其主要功能是介导 CSF HCO₃⁻ 和血浆 Cl⁻ 的等量交换, 速尿可能是通过某种化学或特异性受体结合抑制了 AE₃ 的功能, 使 HCO₃⁻/Cl⁻ 交换受限, 结果引起 [HCO₃⁻]_{CSF} 升高, CSF 对 CO₂ 的缓冲能力增强。

另外, CSF 主要是由脉络丛通过 Na⁺-Cl⁻ 联合转运而分泌的一种低蛋白离子溶液^[8], 循环在脑室系统, 最终经蛛网膜颗粒吸收。正常情况下, 分泌和吸收保持动态平衡。当急性呼酸并发肺性脑病时, CSF 严重酸中毒和急性脑水肿常是病人致死的根本原因。酸中毒可致病人出现 CNS 抑制症状, 如嗜睡、反射减弱, 严重时昏迷。脑水肿又可致 CSF 循环通路受阻, 吸收障碍, 使 CSF 在颅内压增高时的缓冲、代偿作用大为减弱, 同时 CSF 回流减少又可加重脑水肿和增加颅内压。所以, 急性呼酸时, 纠正 CSF 呼酸和降低颅内压是救治成功的主要因素。本文表明速尿能抑制 CSF HCO₃⁻ 和

血浆 Cl⁻ 的等量交换, 减少脉络丛对 Cl⁻ 的分泌。在 Cl⁻ 分泌减少的同时, 必然伴有 Na⁺、水的分泌减少, 结果 SCF 生成也必然减少。Vogh 等人^[9]研究报道速尿能减少 CSF 生成的 45%。那么, 速尿亦可有减轻脑水肿, 降低颅内压的作用。

综上所述: 急性呼酸时, 速尿能抑制 CSF HCO₃⁻ 和血浆 Cl⁻ 的等量交换, 提高 [HCO₃⁻]_{CSF}, 增强 CSF 的代偿能力, 以维持 CSF 酸碱内环境的相对稳定。另外, 速尿能通过抑制脉络丛 Cl⁻ 的分泌, 减少 CSF 的生成, 减轻脑水肿, 降低颅内压。本文结果说明 HCO₃⁻/Cl⁻ 交换在 CSF 酸碱调节中有一定作用, 并为急性呼酸时大剂量快速使用速尿纠正 CSF 酸中毒, 救治急性脑水肿, 防治肺性脑病提供了新的有参考价值的理论依据。

参 考 文 献

- Freidel JF, Javaheri S. Bumetanide and cerebrospinal fluid acid-base variables during acute CO₂ elevation. *Respir Physiol*, 1990, 79: 91
- Javaheri S, James K, Clay D, et al. Cerebrospinal fluid ions in metabolic acidosis in dogs: effects of acetazolamide. *J Appl Physiol*, 1986, 61(2): 633
- Javaheri S. Acetazolamide and cerebrospinal fluid ions with normal acid-base balance. *Respir Physiol*, 1987, 69: 257
- Murphy VA, Johanson CE. Na⁺-H⁺ exchange in choroid plexus and CSF in acute metabolic acidosis or alkalosis. *Am J Physiol*, 1990, 258: F1528
- Burg M, Good D. Sodium chloride coupled transport in mammalian nephrons. *Ann Rev Physiol*, 1983, 45: 533
- Brazy PC, Gunn RB. Furosemide inhibi-

- tion of chloride transport in human red blood cells. *J Gen Physiol*, 1976, 68: 583
- 7 Kopito RR, Beth SL, Donna MS et, al. Regulation of intracellular pH by a neuronal homolog of the erythrocyte anion exchanger. *Cell*, 1989, 59: 927
- 8 Kazemi H, Johanson DC. Regulation of

- cerebrospinal fluid acid-base balance. *Physiol Rev*, 1986, 66(4): 953
- 9 Vogh BP, Langham MR. The effects of furosemide and bumetanide on cerebrospinal fluid formation. *Brain Res*, 1981, 221: 171

收稿日期: 1993-11-20

Effect of Furosemide on Cerebrospinal Fluid HCO_3^- in Acute Respiratory Acidosis

Jin Faguang, Qian Guisheng, Shao Lili, Zhao Zhiqiang

(Department of Respiratory Disease, Xinqiao Hospital, Third Military
Medical College, Chongqing, 630037)

Abstract Acid-base variables were dynamically observed in the arterial blood and cerebrospinal fluid (CSF) of a canine model of acute respiratory acidosis. It was found that when blood PaCO_2 and plasma level of bicarbonate ions (HCO_3^-) were elevated to 3.999 kPa and 3 mmol/L respectively, the elevation of CSF, PaCO_2 was similar but the change of CSF HCO_3^- and Cl^- different between the two groups ($P < 0.01$). In the 6th hour after injection, the average elevation of CSF HCO_3^- was 8.2 mmol/L in group I (icv furosemide) and 5 mmol/L in group II (icv normal saline). The findings indicate that a furosemide inhibitable $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ exchange may play a role in the CSF HCO_3^- regulation in acute respiratory acidosis.

Key words Cerebrospinal fluid Furosemide Respiratory acidosis