

# 講學資料匯編

---

中华医学会安徽省淮北市分会编

---

一九八〇年四月

# 前 言

我们为了执行党的十一大五中全会的战斗任务，在医疗战线上，做好繁荣医学科学工作，提高医疗质量，为实现我国四个现代化建设的需要而贡献力量。现将我会于1979年，全年邀请各地区的同志来我市讲学的资料选择了部份稿件，汇编成册，与有关兄弟单位进行交流，以供参考。在整编工作中不免存在缺点和错误之处，请予批评指正。

编 者 李景洲

一九八〇年四月

# 目 录

|                                  |             |
|----------------------------------|-------------|
| 1. 肺癌诊断的进展.....                  | 陈慧漪 ( 1 )   |
| 2. 莨菪碱类药物的临床应用.....              | 杨国栋 ( 7 )   |
| 3. 急性脑梗塞治疗的重新探讨.....             | 杨仁民 ( 41 )  |
| 4. 缺氧性脑损害治疗生理学基础.....            | 林桂芳 ( 47 )  |
| 5. 缺血性脑血管病的诊断和治疗.....            | 倪明山 ( 61 )  |
| 6. 散发性脑炎.....                    | 杨仁民 ( 57 )  |
| 7. 高血压诊断与治疗上的几个问题.....           | 张世道 ( 73 )  |
| 8. 膀胱炎.....                      | 李宗晋 ( 80 )  |
| 9. 癌前期病变.....                    | 俞孝庭 ( 86 )  |
| 10. 输尿管的手术损伤.....                | 胡永来 ( 93 )  |
| 11. 恶性肿瘤转移的若干问题.....             | 陈约翰 ( 98 )  |
| 12. 胃肠道穿孔的X线诊断.....              | 任树桥 ( 108 ) |
| 13. 显微外科的临床应用.....               | 封国刚 ( 111 ) |
| 14. 急性颅脑损伤.....                  | 张同增 ( 123 ) |
| 15. 应急性胃十二指肠急性出血诊治进展.....        | 杨永康 ( 129 ) |
| 16. 非分流术治疗门静脉高压、食道静脉曲张破裂大出血..... | 中跃家 ( 131 ) |
| 17. 胃大部切除术的若干问题.....             | 张守琪 ( 136 ) |
| 18. 反应性肠郁积对急腹症平片诊断的意义.....       | 任树桥 ( 141 ) |
| 19. 原位癌及最早期癌.....                | 俞孝庭 ( 143 ) |
| 20. 直接法结肠双重造影检查.....             | 任树桥 ( 151 ) |

# 肝癌诊断的进展

蚌埠医学院内科教研组 陈慧清

近20年来虽然外科手术,放射治疗及化学疗法均有相当的进展,以及免疫疗法的出现,但是肝癌的面貌并无改变。其予后仅某些细胞类型稍有改善而一般来讲仍然很差。肝癌患者的唯一希望在于早期发现。现将近来发表的一些有关文献综合於下。

## 一、X线检查

胸部X线检查是早期诊断的一种重要工具。90%患者一般在临床症状出现前几个月即可有X线的异常表现。在发现时病变的平均大小为1厘米,按其自然病史可有25至30倍增时间。计算肺癌的平均倍增时间在30至1440天之间,即所有1厘米大小的病变55%已存在7年或27%已存在14年。按此意义,“早期”肺癌在X线上不能发现。但是无症状患者的可切除率远比有症状者为高。

### (一) 普查

Davis报告普查1,867,201人口中发现3,500人(0.18%)有可疑肿瘤,244人(0.013%)有肺癌,其中21人存活5年(为普查人口的0.0011%)。另一组较有选择性的45岁以上男性6136人,以70毫米荧光摄影普查121人(1.9%有肺癌,存活5年者5人为普查人口的0.14%)。在67例男性中其肿瘤在一次正常胸片后的6个月以内发现者5年生生存率12%(8例);而在54例男性中其肿瘤距正常胸片超过6个月发现者5年生生存率为4%(2例)。其他国家也有类似报告,因而认为普查是不经济的,浪费的、陡劳的。70毫米荧光摄影普查,检查者要很快的阅读几百张质量好坏不等的片子,可使明显的异常易被忽略。Kundel曾以10名放射科医生在2秒钟内阅读10名正常及10例异常的X线片,有30%的病变被误诊。如不限定时间,则97%可被诊断出。

### (二) 常规X线检查

肺癌的早期征象不常是常见的结节性或钱币样病灶,仅有20—30%病人开始可为孤立性病变。早期病变可为阻塞性肺炎,局限性肺气肿,干酪性肉芽肿,疤痕及肺炎增厚等。问题在于辨认在高险病人中出现似乎常见良性阴影的潜在危险性。

### (三) 高电压X线摄片

三分之一以上的肺癌直至症状出现时,可部分的或全部的隐蔽在肺门中。试以

1—6百万电子千伏的高压摄片，可明显的改善肺野的清晰度使其不受胸廓及纵隔组织所遮蔽。在很多病例中这种X线片的病变比常规片更为清晰。但是一般放射科无这样设备，因其需特殊的片子及显影过程。

350千伏胸部X线摄影的新进展，使诊断有了大的提高，不需特殊的X线片及片夹或过程。球管曝光时间需短，对呼吸困难病人有很大的鉴别力。其有高压片的大多优点，尤其是能更好的看到软组织的境界，心后区及骨骼后的病变。3.5%患者易被遗漏病变的机会大大的减少了。

#### (四) 干板X线体层摄影

Harle等最近报告关于气管支气管树的干板X线体层摄影的研究。由于干板X线摄影特有的边缘效应，其与体层摄片合用可能为一有希望的方法。

#### (五) 钽支气管造影

但是一种实验性造影剂，为一种无毒性，不透X线的金属粉剂。粉末复盖在气道内面，可显示支气管粘膜的细微表现从而发现那些常规胸片与分层片不能发现的小肿瘤。并且粉末是由支气管粘膜纤毛清除的，因为早期癌肿破坏粘膜纤毛，故在造影后24至48小时的胸片上可看到延迟清除的部位。

## 二、放射性同位素检查

放射性同位素的应用在支气管恶性肿瘤的诊断与估价方面有很大的进展。同位素可用于以下三个方面：(1) 直接显示肿瘤；(2) 间接显示肿瘤的存在；(3) 估价转移性改变。

正在作多种努力的同位素直接标记肿瘤，但病变至少需1至1.5厘米大小。这常用放射性<sup>76</sup>Se，肿块与扫描阳性呈高度相关。放射性<sup>67</sup>Cu对肿瘤细胞有同样的亲和力，对支气管癌的诊断与估价是一种很有用的方法。但是这些同位素在炎症病变中的浓度限制了它们鉴别诊断的能力，放射性枸橼酸<sup>67</sup>Se在支气管癌中仅59%阳性。这种同位素对支气管癌不同的细胞类型有不同的亲和力。其在未分化细胞癌中100%阳性，在分化良好的鳞癌中85%阳性，小细胞癌中70%阳性，在腺癌中仅70%阳性。

将同位素吸附在博来霉素上可大大加强其搜寻肿瘤的特异性。似于博来霉素将其本身吸附在DNA上，这可能是这种药物对癌肿的肿瘤特异性的重要机制。Verna报告博来霉素与<sup>67</sup>Se结合在肺癌的阳性率为96%，与<sup>111</sup>In结合为84%及与<sup>99</sup>Tc结合为72%。

在肺癌中用<sup>99</sup>Tc分子研究肺血流对肺癌的检出，手术可能性的估计及放疗后随访均有很大的帮助。肺癌时尤其在中央型者其血灌障碍常比予期者更为严重。在很多病例中观察到有一例肺血灌缺如者，这在肺癌是一种有实用意义的特殊病理征。

病人在放疗前后有47.8%血流灌注可有改善，但是这对长期疗效无予后意义。在随访时及早发现放射性肺炎也是有价值的。

### 三、显象密度测定法

显象密度测定法是很多生理测定的新方法。萤光透视检查的显象带记录病人不需进一步的照射而可得到所需的资料。Rasen等以“Wiener过滤”作显象密度测定法检查肺血流,滤光器可增强显象带的信息,把正常不能看见的外周肺血流灌注显示在放射电视屏上。在肺癌时可发现肺血管搏动的损害或消失。搏动可以局部缺损至全部消失。这174例中可见到86.8%。这个发展有很大的希望,可使机械普查更为容易。讲这种方法能看到与肿瘤有点变化,这在通常情况下在早期是不能发现的。在肺癌最一致的发现是受累区域与未受累部分相比较的幅度的改变。再者,观察到肿瘤侵犯部位加倍搏动。并且,用其它方法不能发现的肿瘤,此时用这种方法也能显示。

### 四、支气管镜检查

硬管支气管镜在诊断中央性病变时较好。因可更好的评定隆突的僵硬及中间支气管的移位。用一直角透镜可以看到上叶。

可弯纤维支气管镜比硬管更好,尤在周围性病变者。通常能进入狭窄或弯曲的支气管。病人在局麻下能很好的耐受,并可进入亚段窥视,扩大了可窥视的范围。

### 五、灌洗、刷检与活检

#### (一) 经支气管导管

在直接透视下作选择性支气管导管及毛刷活检取得了经验,禁忌症为新近严重咯血,疑为血管病变,出血素质,静息时严重的呼吸困难。进入癌的失败率及刷检的假阴性率约为30%。并发症包括皮下气肿,纵膈气肿,气胸及大咯血。在一组750例严重出血死亡病例中有2例及另一组中有1例,在经皮经环状软骨作肿瘤刷检时发生癌移植。

#### (二) 经硬管支气管镜

通过较大的管腔容易进行支气管灌洗与活检。虽然中支气管镜检查时以盐水冲洗收集细胞学检查的标本常有诊断学意义,但收集检查后48小时的痰液检查常可取得更多而有痰的标本。

#### (三) 经纤维支气管镜

经纤维支气管镜在其远端作直接活检几段支气管刷检阳性率很高,近来在一些痰细胞学阳性而胸片正常之少见病例,在每一段支气管作选择性刷取了以检出潜惹的肺癌。

Saltstien管在112例作过114次纤维支气管镜检查。通过纤镜作刷检,灌洗或活检,在每一次检查时有时三种同做,有时仅做两种或一种视具体情况决定。如周围性病变所见支气管正常时即不作活检。在114例次检查中肯定肺癌诊断者45例次,未能肯定而以后

证实者19例，以后可能为肺癌者3例次‘随访证实为良性者47例次‘在45例次肯定为肺癌之诊断中三种检查的情况如上：

|          |      |
|----------|------|
| 灌洗、刷检及活检 | 10例次 |
| 刷检及活检    | 7例次  |
| 灌洗及刷检    | 8例次  |
| 灌洗及活检    | 8例次  |
| 仅作活检     | 11例次 |
| 仅作灌洗     | 5例次  |
| 仅作刷检     | 1例次  |
| 共计       | 45例次 |

据上表作过活检者36例次，作过刷检者21例次，作过灌洗者26例次。作过两次检查者：活检加灌洗者44例次，活检加刷检者40例次，刷检加灌洗者34例次。因此，活检加灌洗诊断率最高，诊断率较低之刷检在较好的透视设备时可能改善。活检是最准确的方法。其他学者有不同的看法认为活检加刷检最好，也有认为单作刷检最好，但未作活刷对照。

在22例未能获得诊断为肺癌者，其病变情况如下：

|              |     |
|--------------|-----|
| 病变肯定在周围者     | 9例次 |
| 病变可能在周围者     | 3例次 |
| 病变在中央者       | 8例次 |
| 少见病变（癌内癌伴坏死） | 1例次 |
| 喉癌           | 1例次 |

其中一半以上病变在周围，故活检与刷检均不能检出。他们认为如在气管镜检查能看到肯定的支气管内病变时，则常能确定诊断

在诊断取得成功的病例中比在失败时病例中活检做的明显较多。在未做活检的病例中诊断“成功的”5/45（11%），诊断“失败的”12/22（55%），随访为良性的32/47（68%）。因此失败的大多是在周围性病变。在以后手术切除标本中也证实了这种判断，因为在标本中从未见到支气管的受累能大到支气管镜能到达的部位。

在刷检与灌洗或两堵检查中有29例次细胞学诊断“可疑”。其中21例次在其他细胞检查或活检肯定了肺癌的诊断，2例其它方法也未证实，排除了肺癌。6例以后随访为良性。因此，在用刷检或灌洗作细胞学检查为可疑的病人中有百分之四证实为肺癌。

作者们指出这一组诊断成功率较低是由于大部分为周围性病变，缺乏双向透视也是一个重要因素。

#### （四）经皮肤穿刺

在直接透视观察下经皮通过胸壁穿刺活检对估价不明原因的肺部病变是一种快速、简易，病人能很好耐受的方法。肺补片法（Lung Patch technique）使得这种活检安全且无并发症，Sinner报告5300例经皮穿刺活检，27.2%发生气胸，11%有局限性出血，仅2%有咯血。但这主要发生于当中央性病变抽吸时，除7%气胸外无1例需进一步治

疗。1例皮下肿瘤移植。82.6%得出阴性诊断。

经皮直接肺活检是用于周围性病变直径大于15毫米者。目前应用有三种方法，Vim-Silverman穿刺针，16号腰椎穿刺针及高速钻孔。均需透视下进行。Vim-Silverman穿刺针可取得满意的组织，但几乎1/3的病人可发生气胸。而在用18号腰椎穿刺针抽吸时较少发生，但也可取得很好的细胞学检查标本。Muller等至在很中心的病变喜用这种方法。

## 六、转移性病变的检查

### (一) 同位素扫描

以 $^{133}\text{Xe}$ 作吸入性扫描可估计肺癌手术的可能性。在大多病例中肺癌是一个全身性也是一个局部性病变。原发肿瘤的大小通常与转移累及的范围一点也没有关系。转移的频率与细胞的类型有关。最多的是小细胞癌，最少侵犯的为类上皮癌，转移侵犯四个主要部位为肝、肾上腺、骨髓及脑。其频率依次减低。必须以此来全面估计所有肿瘤病人，估计其手术可能性或为随访作一对照基础。

肝脏的病转移常用放射性 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 硫胶进行估计。用这种同位素，特别是结合血清碱性磷酸酶试验是检出局限转移的可靠指针，但对常见的肾上腺（40%）的转移未见简易可靠的试验方法。骨髓转移仅在晚期可以X线发现。以所谓骨探查研究仍有17%假阴性。用骨扫描的方法，特别是用多磷酸或二磷酸 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 复合物，仅1.6%假阴性。

脑扫描是显示有无转移的一个有效方法。病理发现与阳性结果呈高度相关，目前 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 最常用，尤其结合以延迟3—4小时扫描作脑血流检查。这是决定转移最敏感的方法，通常在临床神经症状出现前扫描即呈阳性。用 $^{67}\text{Ga}$ 作脑扫描可提高扫描的准确性，对脑内的病变鉴别诊断可提供更多的资料。

### (二) 超声波探查

脑超声波检查是检出脑转移的有希望的非创伤性的辅助方法。超声扫描对检出肝腹移、肾或胰腺的侵犯以及腹部肿大淋巴结转移是有价值的，也能检出心包渗液与早期转水。

### (三) 电子计算机X线体层摄影

脑的电子计算机X线体层摄影是一种新的重要的神经放射学技术。它可直接看到脑实质的异常及更好的估价病变及其周围的情况，在诊断局灶性症状的肿瘤，估价术后并发症及肿瘤复发以及疑及后颅凹病变时应作这种检查。

现在已可作全身电子计算机X线体层摄影。全面估价它的作用尚嫌过早，但是它打开了诊断技术一个新的方向，尤其在评定胸腔、胸膜、心包、纵膈及腹腔以及超声扫描应用前的不易显示出内脏。

#### (四) 斜角肌淋巴结活检与纵膈镜检查

malder将斜角肌淋巴结活检及纵膈镜检查同时进行，作一低位颈横切口从中线至外颈静脉，使其易于接近这两个部位。周围性病变在X线片上无纵膈淋巴结肿大，也未打到斜角肌淋巴结时一般不作这两种检查，在这类病例中的纵膈淋巴结转移不到10%，如斜角肌淋巴结阳性，作冻冰切片，如发现恶性病变即不作纵膈镜检查，如在膈斜角肌脂肪垫未打到明显的淋巴结，则沿大气管小心的分离直至纵膈。大多可用手指分离以后再以纵膈镜顺序探查，尤需注意对侧及高位纵膈淋巴结及淋巴结外的肿瘤。这些肿瘤由于不良，不能进行手术。分离尽可能到达两侧主支气管。所有病变在活检前均需先以21号针头抽吸，以免血管的意外。

纵膈镜检查时严重的并发症包括少见的大血管损伤，张力性气胸及由于一时性无名动脉闭塞所致的卒中。严重大出血在准备剖胸前可用压迫止血，往往压迫一段时间即可止血。这些并发症目前在有经验的医生是很少发生的。

左肺门病变及左肺中心部病变伴有淋巴结肿大，前纵膈切开术可以更好的评定。将第2或第3肋软骨作软骨膜下切除，探查胸膜及纵膈，此法优点是胸骨上纵膈镜检查不能发现的较远处的淋巴结可作直接活检，此外，恶性病变侵犯至大血管的，尤其是在主动脉弓下的可以显示，这是一个很安全而有价值的诊断方法。

上述这些简单的手术包括支气管镜检查，淋巴结活检及经皮穿刺肺活检等诊断方法，除极少的例外，都很提供阳性诊断而无死亡率且很少致病。这些方法的扩大应用，可减少诊断剖腹探查，而提高了手术切除可能性。恶性细胞类型与病变范围的确定可使更好的分期与拟定适当的治疗方案。

#### 参考文献：

- |                   |       |          |      |
|-------------------|-------|----------|------|
| 1. Falkenbach K H | Chest | 71 : 625 | 1977 |
| 2. Alnldr G A     | Chest | 71 : 629 | 1977 |
| 3. Saltstein S L  | Chest | 71 : 630 | 1977 |

# 莨菪碱类药物的临床应用

宁波地区医学科学研究所 杨国栋

## 一、意义

莨菪碱类药具有我国鲜明的特点，它是我国医务工作中从中草药的发掘、测定有效成份，定出化学结构以至人工合成到药厂的大量生产，都有自己的独特创造，在临床应用方面亦逐渐渗透到各种疾病的治疗。为此，我国学者钱潮氏提出血管痉挛学说和祝寿河氏提出微循环障碍学说。我们试从发病学、治疗方法学方面来探讨原理，并逐渐形成体系。

莨菪碱类药通过十余年的临床实践，初步摸索出许多疾病有共同的发病规律，并能初步形成一种理论雏型，这种理论是建筑在辩证唯物主义基础上，许多难治性疾病所以能治疗，就是摆脱了长期占统治地位的外因致病的机械唯物论，而莨菪碱药是提高机体抗病能力，作用于机体的内因，因而许多疾病解决了外在发病某一环节，中止了疾病的发展，得以治愈，或者提高了机体的抗病能力，外在致病因素对机体不发生作用，在治疗中却有生动的例子可加以说明，进一步证明了莨菪碱药是着眼于内因，或者是以内因为依据的哲理。

## 二、概况

1959年上海钱潮医生首先将莨菪碱药——阿托品应用于中毒性菌痢的抢救，从病死率20%下降到0.5%以下，以后逐渐过渡到感染性休克的治疗，1963年我们应用抗胆碱药——东莨菪碱治疗暴发型脑膜炎休克和乙型脑膜炎呼吸衰竭收到显著效果。

1965年北京祝寿河教授用抗胆碱药——山莨菪碱抢救感染性休克、出血性肠炎、肾性脑病……取得卓越效果，为此，并提出微环境障碍性疾病新概念。

1970年徐州医学院用莨菪碱药——洋金花冬眠合剂复合麻醉（中麻）应用于临床。

1971年我们应用东莨菪碱、冬眠合剂静脉复合麻醉应用于休克病人，为外科休克病人麻醉提供了一种新途径。

同年，北京军区、河南、内蒙古等单位应用莨菪碱药——洋金花、热参、莨菪子治疗慢性气管炎，取得显著疗效，并得到中央首长赞许。

同年，我国提取的新莨菪碱药——樟柳碱开始用于临床，四川医学院等单位在神经

系统疾病中取得优异的成绩。我们把此药引用于麻醉，取得成功。

1972年以后，我们应用抗胆碱药，在以发病学、方法治疗学新概念的指导下，相继扩大临床使用：

- 1、323例感染性休克从死亡率50%下降到11.2%。
- 2、22例子癱伴呼吸衰竭无一例死亡。
- 3、55例胰腺炎不用抗菌、不禁食与过去用抗菌素、禁食方法相比，症状控制早，住院天少。
- 4、24例肺水肿，在快速洋地黄和吗啡治疗无效的情况下，抢救成功。
- 5、5例暴发型肝炎抢救成功。
- 6、4例肺心病抢救成功。
- 7、58例支气管哮喘和哮喘的持续状态予以临床控制。
- 8、2例勾端螺旋体病大咯血抢救成功。
- 9、7例出血热治疗成功。
- 10、4例安眠药中毒抢救成活。
- 11、166例农药中毒抢救成活。

1974年，我们对慢性难治性疾病的治疗如：类风湿关节炎、颈椎病、坐骨神经痛、植物神经失调、绝经期综合症……。其中类风湿性关节炎已积累上千例病例，显效率71.8%，有24病人卧床不起。不能行动，经过治疗已开始昂首阔步走向工作岗位。

为什么许多不同原因的病，可用相同的药得到治疗？我们初步认为，许多不同的病，有共同的发病规律，即全身平滑肌痉挛、微循环障碍，这就构成疾病发生、发展的原因，抗胆碱药能解除痉挛，活跃微循环，这就成为中断疾病、治愈疾病的根据。

为此，我们提出：活血化瘀的实质是改善微循环，亦是“异病同治”的关键，这同“久病必虚”、“久虚必瘀”，其实质都与乙酰胆碱儿茶酚胺比例失衡有关。我们用抗胆碱药把当前的微循环的基础学科、免疫学科两大领域搭起桥来，因此，莨菪碱药——微循环——活血化瘀异病同治——免疫性疾病成为相互联系的有关体系，并指导临床工作。

在使用莨菪碱药中，慢性疾病提出“化”、急性疾病提出抓住“战机”的理论。这是用药取得成效的关键，亦是“异病同治”的具体体现。

### 三、提出发病学、治疗方法学与抗胆碱药的新概念

由于多种疾病通过抗胆碱药的临床应用，我们逐步形成一个发病学的“概念”。

“概念”的实质是一些不同原因（生物的、物理的、化学的、免疫的）的疾病在其发病、发展过程中，有一个共同的发病规律，这个规律的表现就是全身平滑肌的痉挛、微循环功能障碍，即——矛盾的普遍性。（更确切地说，疾病的某一个阶段）我们应用抗胆碱药为手段，调节植物神经，解除痉挛，疏通微循环。因此，能中断许多疾病的病理过程而得到治疗，起到祖国医药学中的“异病同治”的效果。但在每一个具体疾病上，疾病所处的不同阶段，用抗胆碱药治疗所取得的效果和用药的时机、剂量都不同，

即——矛盾的特殊性。这就是抗胆碱药在治疗方法学上的“战机”与“化”的认识，亦是祖国医学“同病异治”辩证对立统一唯物史观的体现。以上是我们提出“概念”的第一部分，解决一个为什么抗胆碱药能治疗多种疾病的原理，亦从矛盾对立统一观点阐明了祖国医药学“异病同治”和“同病异治”的道理。

“概念”的第二部分是抗胆碱药立足于外因是变化的条件，内因是变化的依据，外因通过内因起作用的指导思想。抗胆碱药能提高一些疾病的治愈率，其原理就是改善机体的内因——机体内环境的平衡（包括微循环功能的平衡），提高机体的免疫能力，起到祖国医药学中的“扶正固本”作用。作用于致病的外因，或者提高机体的抗病能力，使外因不发生作用。

#### 四、新概念的病理学基础，是全身平滑肌的痉挛 (包括血管平滑肌的痉挛)以及当前的认识

全身平滑肌的痉挛是我们提出发病学新概念的病理学基础。而平滑肌痉挛与环状一磷酸腺苷(cAMP)和环状一磷酸鸟苷(cGMP)比例失调有关。

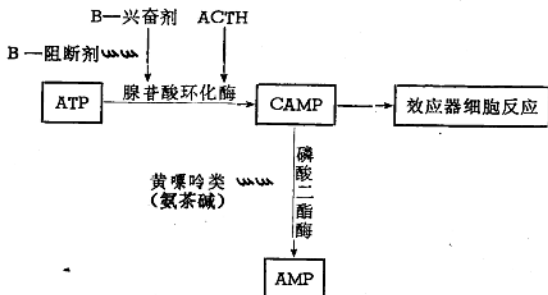
抗胆碱药可以对cAMP/cGMP失调进行调节达到治疗的目的。

##### (一) cAMP和cGMP的简介

环一核苷酸是指：环一磷酸腺苷(cBMP)和环一磷酸鸟苷(cGMP)，它们是存在同一机体细胞内的二种不同的生理活性物质。

cAMP的生成与分解：

cAMP生成是由ATP受腺苷环化酶的作用生成cAMP，而发挥生理效应。cAMP受磷酸二酯酶裂环作用，而分解成5'AMP而失去其生理效应。因此，凡能作用于腺苷环化酶和磷酸二酯酶的物质（激素、化学介质、药物），均能影响cAMP含量水平并影响生理效应。例如：肾上腺素类药物和茶碱类药物都能增高cAMP含量。肾上腺素是加强催化cAMP生成酶——腺苷环化酶。茶碱是抑制催化cAMP分解酶——磷酸二酯酶；

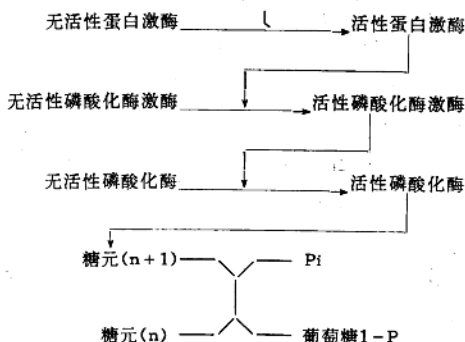
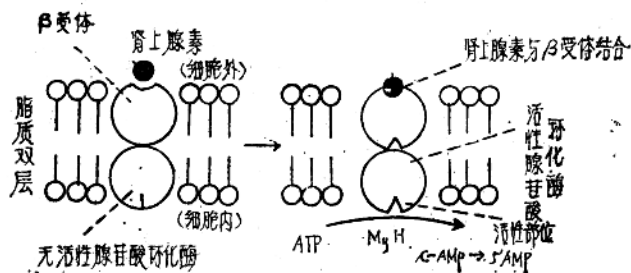


cGMP的生成与分解:

cGMP的生成是GTP（三磷酸鸟苷）受鸟苷酸环化酶作用生成cGMP而发挥生理效应。同样cGMP与受磷酸二酯酶的裂环变成5'GMP而失去效应。

资料表明： $\beta$ -肾上腺素受体，就是腺苷酸环化酶，该酶以脂蛋白的形式（二极体）构成细胞膜成分之一。

激素、介质或药物对腺苷酸环化酶作用时并不进入细胞。腺苷酸环化酶坐落在细胞膜上，不同组织中的腺苷酸环化酶的分子构型不完全一样。对激素、化学解质和药物结合能力亦不一样，这就有一定的选择和特异性。



激动细胞膜受体对细胞内部的影响

腺苷酸环化酶位于细胞膜上，有两个部分，向细胞膜外的部分称为调节亚单位，向细胞膜内的部分称为催化亚单位。当激素、介质或药物与调节亚单位结合，而改变了调节亚单位的构型，从而影响了催化亚单位的催化活性，并使细胞内的ATP生成cAMP。

亦有人指出， $\alpha$ -受体是三磷酸腺苷酶。 $\alpha$ -受体兴奋剂作用于 $\alpha$ -受体使ADP产

生能量,发生 $\alpha$ -一生理效应。 $\alpha$ -受体兴奋剂使ATP消耗而间接地使cAMP含量降低。

目前,把不进入细胞内进行调节物质激素、介质称为第一信使,将传递第一信使而发生生理反应的cAMP和cGMP谓为第二信使。最近又有人提出,受到第二信使支配和参与某些生理效应离子,如 $Ca^{++}$ 等谓之第三信使。

交感神经的传递介质,是作用于 $\beta$ -受体(即腺苷环化酶),使cAMP含量上升而发挥作用。付交感神经是通过化学乙酰胆碱作用于鸟苷酸环化酶,使cGMP含量增高而产生M样生理效应。抗胆碱药可抑制乙酰胆碱或毒蕈碱样药理作用,同时也抑制cGMP上升,此时cAMP对cGMP比例相对增加,而N样阻滞剂则不能。说明乙酰胆碱是作用M样受体而引起cGMP水平升高。即乙酰胆碱通过cGMP而产生M样效应。

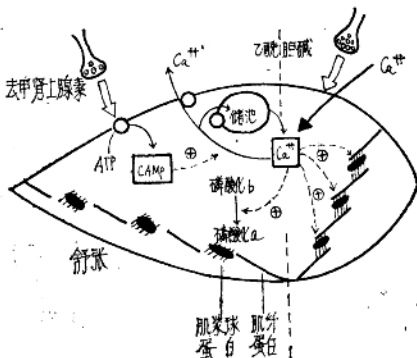
有人指出,cGMP与cAMP在植物神经传递中的作用可相互影响,相互调节,并认为胆碱能神经的效应可通过各种环核苷酸的相对浓度而反映出来,当cGMP/cAMP比例大时产生胆碱能效应(迷走相),小时则产生肾上腺素能效应。(交感相)因此,国外有些学者指出cGMP与cAMP是东方医学中阴阳学说的物质基础。

cAMP与cGMP是相互调节、相互制约而达到机体内在的平衡。这种平衡的破坏显示病理状态,而临床上表现为疾病。我们只能运用矛盾对立的统一规律认识cAMP和cGMP的生理效应。正如恩格斯指出:“大多数自然科学者,还以为同一和差异是不可调和的对立。而不是同一个东西的两极,这两极只是由于它们相互作用,由于差异性包含在同一性中,才具有真理性”(见:自然辩证法194)。

## (二) 平滑肌痉挛与cAMP和cGMP

### 平滑肌:

cAMP在平滑肌的主要作用是使其舒张, $\beta$ 型似肾上腺素药物兴奋 $\beta$ 受体,激活支气管平滑肌上的腺苷酸环化酶,催化细胞内cAMP合成,cAMP水平增高,使细胞内储存的蛋白磷酸化,从而摄取 $Ca^{++}$ ,使 $Ca^{++}$ 进入结合状态,细胞内游离 $Ca^{++}$ 减少,于是平滑肌内收缩蛋白系统兴奋性下降,因而平滑肌舒张。 $\alpha$ 受体的作用相反。最近有人认为 $Ca^{++}$ 称为“第三信使”,足证 $Ca^{++}$ 在细胞内的重要地位了。游离 $Ca^{++}$ 增加,则又抑制磷酸二酯酶,从而cAMP水平又增高,cAMP又促进 $Ca^{++}$ 结合,游离 $Ca^{++}$ 下降,又可兴奋磷酸二酯酶,cAMP下降,这样反馈调节维持支气管平滑肌的正常功能状态,子宫平滑肌的作用机理相似。



平滑肌的收缩与舒张作用原理

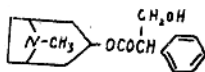
外源性cAMP或它的衍生物，可引起平滑肌肉舒张。此外引起血管扩张的药物如二氮嗪（Diazoxid）、肼本达嗪以及硝酸甘油亦有升高cAMP的水平作用。乙酰胆碱的作用使平滑肌收缩。给乙酰胆碱后cGMP的水平很快升高，引起平滑肌收缩或舒张二重作用。1974年Hardman等认为cGMP对细胞内Ca<sup>++</sup>的调节有反馈作用。

## 五、抗胆碱药的结构与其作用原理的探讨

阿托品、山莨菪碱、东莨菪碱、樟柳碱均属阿托品类生物碱。它们是从托品环与托品酸脂化而成母体结构。因此它们在抗胆碱药的共同特征。由于它们结构的差异，亦存在各自不同特点，所谓“大同小异”。

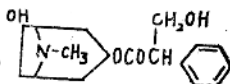
阿托品 (Atropine)

莨菪碱 (Hyoscyamine)



山莨菪碱

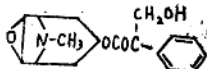
(6(S)Hydroxyhyoscyamine)



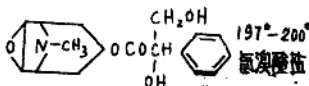
氢溴酸盐 { 84.5-85.5°  
174~80  
氢溴酸盐

东莨菪碱

(Hyoscinine)



樟柳碱



按其化学结构，樟柳碱与东莨菪碱相似，均有氧桥存在，但在托品酸部分多一羟基，阿托品与山莨菪碱均无氧桥存在，山莨菪碱又在托品环上多一羟基。已知氧桥在药物的中枢作用方面具有重要作用，羟基又可使中枢作用方面减弱。已证明四个化合物对中枢的作用，由强至弱依次为东莨菪碱、阿托品、樟柳碱、山莨菪碱。东莨菪碱在托品酸位多一羟基，成为樟柳碱，后者的中枢作用即大大减弱，东莨菪碱在氧桥部位断裂为羟基即

成山莨菪碱，中枢作使非常显著减弱。樟柳碱虽有羟基存在，但比莨菪碱又多一氧桥，因此中枢作用仍远较山莨菪碱为强。这一事实进一步证明氧桥与羟基的存在可以直接影响到托品类生物碱中枢作用的强弱。

1、对脑电活动影响，其中以东莨菪碱最著，樟柳碱对脑电活动影响与阿托品近似。

2、对大白鼠回避性条件反射的影响，其中条件反射及二级条件反射作用剂量的，以东莨菪碱最强，阿托品次之，樟柳碱最小。

3、对抗震颤镇痛作用，以东莨菪碱为最强，其强度比值东莨菪碱：樟柳碱：阿托品应为23：1：0.84。

4、对抗槟榔碱的震颤作用，其以东莨菪碱（10）>阿托品（1）>樟柳碱（0.5），故在临床上以东莨菪碱对各类抽搐病人镇静作用为最佳。

5、对抗乙酰胆碱所导致肠痉挛作用，樟柳碱与山莨菪碱近似，但小于东莨菪碱解痉能力八倍。

6、山莨菪碱扩瞳作用小于樟柳碱作用五倍。

7、抑制唾液分泌以阿托品最强，次为樟柳碱，最小为山莨菪碱。

8、东莨菪碱、樟柳碱对有机磷的介毒都强于阿托品、山莨菪碱。

近年来，根据我们临床实践，动物实验，以及查阅文献可将抗胆碱药归纳成七大方面的作用。

### （一）循环、呼吸中枢的兴奋剂：

试验证明东莨菪碱1毫克能对抗吗啡20毫克对呼吸的抑制作用，我们临床应用不亚于可拉明，洛贝林，樟脑等循环呼吸中枢的兴奋作用。致死与有效量相差100倍，所以安全范围是很大的在此剂量下，不引起心、肝、肾肺脑等器官功能的损害。（过去往往以出现中枢症状为中毒指征的看法是不全面的）。

### （二）植物神经调节剂：

抗胆碱药区别于扩血管药主要之点，前者具备调节植物神经的功能，换言之抗胆碱药具有双相作用；既有对抗儿茶酚胺引起的血管痉挛，亦能对抗乙酰胆碱分泌亢进造成的血管扩张，其调节作用，视当时机体所处的植物神经状态，即是“交感相”抑是“迷走相”占优势而进行相应的调节，其细胞内物质基础即cAMP/cGMP的比值态势。

并以下列几点证明其不同于扩血管药，而是进行植物神经调节。

1、抗胆碱药应用于休克治疗无需要先扩容，不像扩血管药如硝普钠、酚妥拉明、冬眠灵等药所招致血压的骤降。

2、正常机体与病理状态下各器官对抗胆碱所引起的效应不同。

（1）正常机体使用抗胆碱药后，心率加快，一般可达120次/分，而病理状态心动过速者如：150—200次/分之间时，用药后，可使心率减慢至100次/分左右，例如东莨菪碱用于休克治疗，对心率的影响有其特殊的规律，使心率慢者变快，快者变慢，并非一律加速，而形成一种所谓东莨菪碱控制心律不再是休克本身的快速心率。

（2）正常机体使用抗胆碱药后，痰液抑制分泌，难以咳出，病理性慢支病人用药

后反而容易祛痰。

(3) 病理状态下高温病人使用抗胆碱药可使体温维持原来水平或稍降。低温或者婴儿使用后反而可使体温上升。

(4) 病情沉重者，与正常机体对该药的耐受量相距几十倍到几百倍之距。

(5) 付交感神经亢进者（肾阳虚）与交感神经亢进者（肾阴虚）对该药的反应耐受程度亦不同，前者反应甚少，耐受量大，后者则反。

以上均证明抗胆碱药具有双向的对植物神经调节作用和反应。

从植物神经：胆碱能神经（付交感）和肾上腺素能神经（交感）种系进化发育解剖的分布均反应了抗胆碱药具有双相调节物质基础。

根据动物进化和种系发育的资料，胆碱能神经比较原始古老，分布广泛，功能亦较复杂，随着动物的进化，在较高等动物中出现的肾上腺素能神经，但在个体发育过程中，往往表现出返始现象，例如：兔和狗等许多动物出生时的肾上腺素能神经（交感）分泌介质还是显示胆碱能的。人体有否这种现象？为啥幼儿付交感偏亢？足以证明肾上腺素能神经是由胆碱能神经过渡来的。据认为，乙酰胆碱的释放是儿茶酚胺的前提，所以乙酰胆碱释放的多少，直接影响儿茶酚胺的释放。肾上腺素能神经的兴奋，可以增强或减弱乙酰胆碱的释放，这种正负反馈维持着机体的动态平衡，胆碱能神经通过N型受体，促进儿茶酚胺的释放，又通过M受体抑制其释放，肾上腺素能神经则是通过 $\alpha$ 受体来完成上述生理效应的，由此证明，胆碱能神经的N和M型受体和儿茶酚胺 $\alpha$ 受体有着更直接的关系，而和 $\beta$ 受体彼此相依存在的间接关系。

以上这些论证说明抗胆碱药应区别于扩血管药，故建议称它为植物神经调节药或血管解痉药为妥。

### (三) 全身平滑肌的解痉剂

过去将抗胆碱药仅对血管平滑肌的解痉作用，其实通过临床实践（首先钱潮教授提出和我们亦观察到）均表现高烧危重男病孩（菌痢、暴脑）往往伴阴囊的收缩（照理说应该松弛的），例如：用东莨菪碱解除痉挛之后，全身症状好转后阴囊亦可开始松弛，这非但可以作为一种治疗指标，而且说明抗胆碱药，对抗调节交感神经的根据，因为阴囊平滑肌是交感神经支配的。中医观察危重病人对所谓的“舌卷囊缩”即此道理。又如佝偻病患儿由于气管软骨发育不完备，加至小儿的气管和支气管特点，略受刺激很易造成气管和支气管痉挛，而呼吸困难最后窒息。如用抗胆碱药静脉推注。即解痉而显著。以上均说明抗胆碱药不仅是血管平滑肌，而是全身平滑肌的解痉剂，因而亦可用于哮喘和哮喘的持续状态治疗。

### (四) 免疫调节剂

我们初步认为一些传染病的“暴发型”往往是“病原体免疫复合体病”的一种表现，其物质基础是抗碱酯酶活力下降，乙酰胆碱在体内的蓄积。这和付交感神经亢进免疫亢进是一致的。

在一些胶原性变态免疫性疾病中，例类风湿性关节炎，我们发现体液免疫指示增高，