维普资讯 http://www.cqvip.com

1,6－二磷酸果糖抗失血性休克实验研究

临床学院 临床药理研究室 周远大 雷自强 何海霞 朱治本
消 化 科 王丕龙

提 要 本实验观察了FDP抗失血性休克作用。3组失血性休克大鼠分别接受5%FDP溶液(A组)、5%葡萄糖溶液(B组)和生理盐水(C组)静注。给药60min后，A组MAP为10.4±2.1kPa，与B、C组7.9±2.4和7.7±2.6kPa间均有差异($P<0.01$)；A组动物存活率75%，而B、C组分别为25%和15%($P<0.01$)；A组动脉血pH和PaO_2分别为7.24±0.14和13.46±1.22kPa，与B、C组7.14±0.14和10.29±3.84kPa与7.02±0.10和7.25±2.12kPa间有显著差异($P<0.01$)；A组回输血液再灌流后血浆SOD和MDA分别为1200±126U·ml^{-1}和0.47±0.25nmol·ml^{-1}，同B、C组1081±119U·ml^{-1}和0.91±0.29nmol·ml^{-1}与835±9U·ml^{-1}和1.13±0.16nmol·ml^{-1}间均有显著差异($P<0.01$)。结果表明FDP保护组织损伤而产生抗休克作用。

关键词 1,6－二磷酸果糖；失血性休克；缺血；再灌流
中图分类号 R973

近年来Markov等应用1,6－二磷酸果糖(FrUctose1,6－Diphosphate, FDP)治疗内毒素性，创伤性和失血性休克取得满意疗效[1,2,3]，但其作用机制尚未阐明。本文旨在探讨FDP抗失血性休克时对动脉血氧分压(PaO_2)、二氧化碳分压(PaO_2)和血液pH以及对血浆MDA和SOD的影响。

1 失血性休克的模型制作

戊巴比妥30mg·kg^{-1}腹腔注射麻醉大鼠，全身肝素化500u·kg^{-1}，以平均动脉压(AAP)5.3kPa为标准，休克状态维持60min，使动物达不可逆休克(血压稳定不再回升)，总放血量约为全身血量的40%左右。休克维持60min，治疗组动物静注5%FDP(Esafosfina，意大利Biomedical·Foscama生产)，对照组分别静脉注射5%葡萄糖溶液(G·S)或等量生理盐水(N·S)。于给药后60min各自回输自身肝素化血液。

2 实验动物分组及标本采集

健康Wistar大鼠60只，雌雄各半，体重250～300g，随机分为3组，每组20只。各组动物左颈总动脉插管，经三叉管一端联接于储血瓶放血，另一端联结于LMS－2B型二道生理记录仪记录血压和心率，直接计数呼吸频率(RR)。A组为FDP组(500mg·kg^{-1})，B组为G·S组(500mg·kg^{-1})，C组为N·S。分2次给药，第一次于MAP5.33kPa维持60min时静注FDP或G·S250mg·kg^{-1}或等量N·S，并观察和记录给药后10、30、60min.MAP、HR和RR变化，然后各自回输全部肝素化血液，并第二次腹腔注射药物(剂量同前)。30min后经颈总动脉采集血样行血气分析PaO_2、$PaCO_2$、pH和血浆SOD、MDA，并观察记录各组动物24h生存率。

3 结果

3.1 FDP对休克大鼠MAP的影响 如表1所示，A组大鼠MAP较B、C组明显升高，且维持时间较长和稳定，G·S虽能暂时升高休克大鼠MAP，但维持时间较短，N·S对休克大鼠MAP的作用则更

表1 FDP对休克大鼠MAP的影响 kPa. $\bar{x}\pm s(n=20)$

组别	给药前	给药后		
		10min	30min	60min
A组	5.1±0.3	10.6±2.8**	10.4±2.5**	10.4±2.1**
B组	5.4±0.2	8.0±2.5	7.9±2.3	7.1±1.1
C组	5.3±0.2	7.2±1.8	7.2±2.3	7.4±2.6

注：A组与B组相比较，* $P<0.05$；** $P<0.01$；以下相同
A组与C组相比较，* $P<0.05$；** $P<0.01$；以下相同

维普资讯 http://www.cqvip.com

表2 FDP对休克大鼠存活率的影响 ($n=20$)

组别	实验动物数(只)	死亡(只)	存活数(只)	存活率(%)
A组	20	5	15	75****
B组	20	15	5	25
C组	20	17	3	15

弱。

表4 FDP对休克大鼠血浆SOD和MDA的影响 ($\bar{x}\pm s$) ($n=10$)

组别	SOD($u\cdot ml^{-1}$)	MDA($nmol\cdot ml^{-1}$)
A	1200±126****	0.47±0.25****
B	1081±119	0.91±0.29
C	835±93	1.13±0.16

3.2 FDP对休克大鼠RR和HR的影响 FDP对休克大鼠RR和HR引起的变化与B、C组相似，组间无明显差别。

3.3 FDP对休克大鼠存活率的影响 结果如表2所示，A组动物24h存活率75%，与B、C组动物存活率25%和15%有显著差异($P<0.01$)。表明FDP能明显提高失血性休克动物存活率。

3.4 FDP对休克大鼠动脉血pH、PaO_2和$PaCO_2$的影响 结果表3所示，各实验组大鼠动脉血pH、和PaO_2均有降低，其中A组降低变化较小，而B、C组降低明显，组间有显著差异($P<0.01$)。而各实验组动脉血中$PaCO_2$均有升高，但A组升高较小，B、C组升高明显，与BC组间有显著差异($P<0.01$)。

3.5 FDP对休克大鼠血浆SOD和MDA的影响 结果如表4所示，A组大鼠血浆SOD为1200±126U·ml^{-1}，较B、C组1081±119和835±93U·ml^{-1}有差异或显著差异($P<0.05$或$P<0.01$)。而A组大鼠血浆MDA为0.47±0.25nmol·ml^{-1}，较B、C组0.91±0.29和1.13±0.16nmol·ml^{-1}低($P<0.01$)。表明FDP能有效防治缺血再灌流组织损伤所致过氧化反应。

4 讨论

FDP是糖酵解的中间产物，在许多代谢通路中起重要的调节作用，是6—磷酸葡萄糖和6－磷酸果糖在磷酸果糖激酶(Phosphofructo kinase, PFK)催化下产生。而PFK是糖酵解的限速酶，对pH很敏感。在休克缺血缺氧时，机体酸性产物增加，导致PFK失活，糖酵解过程受限，组织细胞对缺血缺氧的耐受性降低。外源性FDP既可激活PFK启动糖酵解过程，又可作为底物形式直接进入糖酵解过程，促进糖的无氧酵解，产生足够能量，增加细胞膜的稳定性，改善心肌收缩和舒张功能[4]，提高心脏每博输出量，维持MAP，保持有效循环血容量，维持组织血供，增加局部组织对缺血缺氧的耐受性，改善组织缺血缺氧条件下的能量代谢，促进休克组织的恢复，提高休克动物的存活率[5]。如表1所示，A组动物静注FDP后10、30和60min MAP分别为10.6±2.8、10.4±2.5和10.4±2.1kPa，较B、C组8.0±2.5、7.9±2.3和7.1±1.1与7.2±1.8、7.2±2.5和7.4±2.6kPa有明显提高($P<0.01$)。G、S和N、S虽能暂时提高MAP，但作用短暂而不持

表3 FDP对休克大鼠动脉血pH、$PaCO_2$和PaO_2的影响 $\bar{x}\pm s$ ($n=10$)

组别	pH	$PaCO_2$(kPa)	PaO_2(kPa)
正常组	7.38	4.65	18.42
A 组	7.24±0.14(－0.09±0.05)****	7.06±1.67(+1.96±1.00)****	13.461.22(－4.94±1.20)****
B 组	7.14±0.13(－025±0.12)	8.85±1.94(+4.54±2.00)	10.29±3.84(－8.09±2.40)
C 组	7.02±0.10(－0.4±0.11)	10.94±1.69(+10.84±1.69)	7.25±2.12)－11.30±1.92)

注:"－"或"＋"表示与正常值相比较降低或增加

维普资讯 http://www.cqvip.com

久，无明显抗休克作用。如表2所示，A组动物存活率为75%，与B、C组25%和15%间有显著差异($P<0.01$)，同文献报道相符[5]。

缺血缺氧时，红细胞变形能力受阻。FDP有利于降低红细胞脆性，增加红细胞韧性，提高红细胞在毛细胞管中的变形能力[6]，促进红细胞向组织释放O_2，从而改善细胞功能。如表3所示，A组大鼠动脉PaO_2为13.46±1.22kPa，较B、C组10.29±3.84和7.25±2.12kPa为高($P<0.01$)。而且FDP还能明显降低休克大鼠动脉血中$PaCO_2$，A组为7.06±1.67kPa，B、C组分别为8.85±1.94和10.84±1.69kPa($P<0.01$)。故A组大鼠动脉pH为7.24±0.14，较B、C组7.14±0.13和7.02±0.10为高($P<0.01$)。表明FDP能改善红细胞功能，促进其释放氧的能力，防止缺血缺氧条件下的酸中毒。

此外，缺血缺氧后再灌流时将导致大量$\overline{O_2}$产生，大量的$\overline{O_2}$可破坏自由基生成和消除之间的平衡，体内抗氧化酶(SOD)活性降低，不能及时清除再灌流后产生的大量自由基，造成膜细胞脂质的过氧化，膜结构和功能受损。SOD是重要的内源性氧自由基清除酶，MDA是过氧化脂质的分解产物之一，其量多寡可反应细胞膜脂质过氧化程度。如表4 B、C组动物休克后再灌注，SOD分别为1081±119和835±93U·ml^{-1}，活性降低；而MDA明显升高，分别为0.91±0.29和1.13±0.16nmol·ml^{-1}，提示组织遭受再灌流自由基增多的损害；而A组结果则相反，SOD活性高，为1200±126U·ml^{-1}，MDA明显较低，为0.47±0.25nmol·ml^{-1}，与B、C组间有显著差异($P<0.01$)，表明FDP能抑制自由基的产生，具有与SOD相似的作用，可防止再灌流后氧自由基损害，对组织有保护作用[7]。

参考文献

1.Markov AL, Terry J. White TZ, et al. Surg, 1987; 102(3)515
2.Markov AK, Oglethorpe N, Grillis M, et al. World J Surg, 1983;7:430
3.Markov AK, Turner MD, Oglethorpe N, et al. Surgery 1981;90:482
4. Heng MK, Norris RM, Singh BNet al. Br, Heart J. 1977;39:748
5. Markov AK, Terry D, Heckler Fet al. Circ, Shock 1983; 10(3):262
6. *Marchionni N, Conti A, Alfieri AW et al. AM. J.* Cardiol 1985;56:266
7. Markov Am, Oglethorpe N, Young DB, et al. Circ shock 1981;8:9

(收稿日期 1996－09－28)

Experimental study on antihemorrhagic shock effect of fructse 1,6－diphosphate

Zhou Yuanda, et al
Department of Clinical Pharmacology, The college of Clinical Medicine

The antihemorrhagic shock action and mechanism of fructose 1,6－diphosphate(FDP) were studied on rats. Sixty rats in hemorrhagic shock were randomly divided into three groups($n=20$). Treatment group (A) received FDP (250mg/kg) as aqueous solution, and a control group (B) received 5% glucose solution (250mg/kg), another control group (C) received equal volume of saline in the same manner. 60min after administion, the mean arterial pressure (MAP) of the group a was 10.4±2.1kPa, while those of two control (B、C) were 7.9±2.4 and 7.7±2.6 kPa respectively ($P<0.01$). Survival rats of groups A, B and C were 75%, 25% and 15% respectively ($P<0.01$). pH and PaO_2 were reduced from 7.04±0.14 and 13.46±1.22 kPa in group A to 7.14±0.14 and 10.29±3.84 kPa or 7.02±0.10 and 7.25±2.12 kPa in control group B and C ($P<0.01$). 30min after retransfusion of the shed blood, serum concentration of SOD and MDA of group A were 1200±126u/ml and 0.47±0.25 nmol/ml, 1081±119 u/ml and 0.91 +0.29nmol/ml or 835+91μ/ml and 1.13±0.16nmol/ml in control group B and C (all $P<0.01$) respectively. The results showed that FDP could offectively prevent hemorrhagic shock in blood shed rats.

KEY WORDS Fructose 1, 6－diphosphate; Hemorrhagic shock; Ischemia; Reperfusion