DOI:10.16016/j.1000-5404.2004.04.001
第26卷第4期 第三军医大学学报 Vol. 26, No. 4
2004年2月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Feb. 2004

文章编号:1000-5404(2004)04-0279-04

论著

TRH与HSAD用对高原失血性休克合并肺水肿大鼠的治疗作用

胡德耀[1],刘良 明[1],李 萍[1],刘建仓[1],霍小萍[1],刘厚东[2],田昆仑[1],石泉贵[2],何燕梅[2],周学武[1] ([1]第三军医大学大坪医院野战外科研究所第二研究室,创伤烧伤复合伤国家重点实验室,重庆 400042;[2]西藏军区总医院一外科,拉萨 850003)

提 要:目的 研究促甲状腺素释放激素(thyrotropin-releasing hormone, TRH)与高渗氯化钠-醋酸钠-右旋糖酐40(hypertonic sodium acetate/dextran 40, HSAD)伍用对急进高原失血性休克合并肺水肿大鼠的治疗作用。方法 实验在海拔3 760 m的西藏拉萨市进行,急进高原大鼠49只,从股动脉放血至50 mmHg,静脉注射5 μl/kg油酸制造肺水肿,维持该血压1 h,复制失血性休克合并肺水肿模型。实验分为正常对照组(不放血、不给油酸)、单纯休克组、失血性休克合并肺水肿对照组、乳酸林格(4 ml/kg, LR)对照组、TRH(5 mg/kg)组,HSAD(4 ml/kg)单用组和TRH与HSAD合用组,每组7只动物。观察给药后15、30、60、120 min的血流动力学指标变化,30 min和120 min的血气指标变化和120 min肺脑含水量变化。结果 TRH(5 mg/kg)与HSAD(4 ml/kg)单用或伍用,给药后MAP升高,LVSP、±dp/dt$_{max}$改善,酸碱平衡紊乱减轻,肺湿干质量比减少,其中两药伍用疗效在众多方面都比单独给药为强。结论 TRH与HSAD单用及伍用对高原失血性休克合并肺水肿大鼠有良好的抗休克及减轻肺水肿的作用,其中两药伍用疗效更优。

关键词:高原;失血性休克;肺水肿;油酸;促甲状腺素释放激素;高渗氯化钠-醋酸钠-右旋糖酐40
中图法分类号:R453; R541.63; R605.971 文献标识码:A

Therapeutic effects of TRH plus HSAD on hemorrhagic shock combined with pulmonary edema in rats at high altitude

HU De-yao[1], LIU Liang-ming[1], LI Ping[1], LIU Jian-cang[1], HUO Xiao-ping[1], LIU Hou-dong[2], TIAN Kun-lun[1], SHI Quan-gui[2], HE Yan-mei[2], ZHOU Xue-wu[1] ([1]State Key Laboratory of Trauma, Burns and combined Injury, Department 2, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042; [2]Department of General Surgery, General Hospital of Tibetan Military Area Command, Lhasa 850003, China)

Abstract: Objective To investigate the therapeutic effects of thyrotropin-releasing hormone (TRH) plus hypertonic sodium acetate/dextran 40 (5% NaCl, 3.5% NaAc, 6% Dextran 40, HSAD) on hemorrhagic shock combined with pulmonary edema in rats several days after arrival at the high altitude area. Methods A total of 49 SD rats, transported by air to Lhasa, Tibet, at 3 760 m above the sea level, were anesthetized one week later with sodium pentobarbital (30 mg/kg, ip). Hemorrhagic shock model combined with pulmonary edema was induced by hemorrhage (50 mmHg) plus intravenous injection of oleic acid (5 μl/kg) for 1 h. Rats were equally divided into 7 groups (n= 7 in each group): normal control, hemorrhagic shock, hemorrhagic shock combined with pulmonary edema (HSPE), lactated Ringer's solution (4 ml/kg, LR), HSPE plus TRH (5 mg/kg), HSPE plus HSAD (4 ml/kg), and HEPE plus TRH and HSAD. Hemodynamic parameters including mean arterial blood pressure (MAP), left intraventricular systolic pressure (LVSP), and the maximal rate of changes of intraventricular pressure (±dp/dt$_{max}$) were observed at 15, 30, 60 and 120 min after administration. Changes of blood gases were observed at 30 and 120 min, and the lung and brain water content was determined at 120 min after drug administration. Results TRH or HSAD used alone or in combination could significantly increase MAP, LVSP and ±dp/dt$_{max}$ (P< 0.05—0.01), attenuate disturbance of acid-base balance, and decrease the lung and brain water content. The effect of the two used in combination was superior to that used alone. Conclusion TRH in combination with HSAD can result in good therapeutic effect on hemorrhagic shock combined with pulmonary edema in rats at high altitude.

Key words: high altitude; shock; pulmonary edema; oleic acid; thyrotropin-releasing hormone; hypertonic sodium acetate/dextran 40

作者简介:胡德耀(1940—),男,江西省南昌市人,研究员,主要从事战创伤药理学方面的研究。电话:(023)68757522
收稿日期:2003-02-18;修回日期:2003-06-30
?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

初次急进高原的人群特别是发生失血性休克时很容易并发肺水肿，此时对容量复苏的耐受极小，不足以纠正休克[1]，而一般缩血管作用的升压药又因为升高肺动脉压，可能加重肺水肿。为此，寻找小容量的复苏溶液和少依赖容量复苏，升高血压又不影响肺动脉压的抗休克药就十分必要。高渗氯化钠-醋酸钠-右旋糖酐溶液（hypertonic sodium acetate / dextran，HSAD）为我们研制的一种新型的高渗溶液，它是在高渗氯化钠-右旋糖酐（hypertonic sodium chloride dextran，HSD）与高渗醋酸钠-右旋糖酐（hypertonic sodium acetate dextran，HAD）的基础上加以改进[2~6]。我们研究证实，HSAD与促甲状腺素释放激素（thyrotropin-releasing hormone，TRH）单用对高原失血性休克有一定疗效[7]，TRH与HSAD伍用对高原失血性休克比单用疗效要优[8]，本研究目的为研究两药伍用治疗高原失血性休克合并肺水肿是否比单用有更优的治疗作用。

1 材料与方法

1.1 药品试剂

HSAD（5%NaCl/3.5%NaAc/6%右旋糖酐40）溶液为本室自配，TRH购自丽珠公司上海东风生化试剂厂，油酸购自江苏正兴化工研究院。

1.2 实验方法

急进高原SD大鼠49只，体质量（176±21.4）g，雌雄不拘，由本所实验动物中心提供，空运至拉萨（海拔3 760 m）。戊巴比妥钠腹腔注射30 mg/kg麻醉，采用拉丁方设计，随机分为7组，每组7只：Ⅰ组为假手术对照组（sham operation group）；Ⅱ组为失血性休克组（hemorrhagic shock group）；Ⅲ组为失血性休克合并肺水肿组（HSPE）；Ⅳ组为TRH治疗组（TRH）；Ⅴ组为HSAD治疗组（HSAD）；Ⅵ组为TRH＋HSAD治疗组（TRH＋HSAD）；Ⅶ组为等容量平衡盐液对照组（lactated Ringer's solution）。全部动物股静脉插管供给药及给油酸用，股动脉插管监测平均动脉压（mean arterial pressure，MAP）及抽血测血气，右颈总动脉插心导管至左心室，利用多道生理记录仪（Power Lab AD，Austrilia）监测血流动力学指标，包括左心室内压（LVSP），左心室内压最大变化速率（$\pm dp/dt_{max}$）。除Ⅰ组外其它组动物5 min内放血至50 mmHg，Ⅲ-Ⅶ组动物放血后立即静脉注射油酸5 μl/kg，维持血压在50 mmHg 1 h，剩余血不回输，完成休克复合肺水肿模型；Ⅳ组静脉注射TRH 5 mg/kg，Ⅴ组静脉注射HSAD 4 ml/kg，Ⅵ组静脉注射TRH 5 mg/kg＋HSAD 4 ml/kg，Ⅶ组静脉注射等容量平衡盐液，所有药物容量都是4 ml/kg。给药后120 min内（所有观察动物均存活），不同时相点监测MAP，心率（HR），呼吸率（RR）、LVSP、$\pm dp/dt_{max}$及抽动脉血测血气（取血后补等量平衡盐液），观察2 h后活杀，取肺脑测肺脑含水量（以湿干重比表示）。

1.3 统计学处理

实验数据以$\bar{x}\pm s$表示，血流动力学和血气指标用双因素方差分析，肺脑含水量用单因素方差分析，所用软件为SPSS 10.1。

2 结果

2.1 TRH与HSAD伍用对高原失血性休克合并肺水肿大鼠MAP、HR、RR的影响

高原失血性休克合并肺水肿大鼠及单纯高原失血性休克大鼠休克末HR、RR明显下降，组间无明显统计学差异。TRH、HSAD单用及伍用能显著提高MAP，其中以伍用组（Ⅵ组）效果最好，见表1；两药伍用对RR也有增加趋势，但无统计学差异，各种治疗措施对心率影响不明显。

2.2 TRH与HSAD伍用对高原失血性休克合并肺水肿大鼠血流动力学的影响

休克组（Ⅱ组）及休克合并肺水肿组（Ⅲ组）血流动力学指标都比假手术对照组（Ⅰ组）明显降低，4 ml/kg平衡盐液与Ⅲ组比较无任何改善。TRH与HSAD单用及伍用都能有效改善LVSP及$\pm dp/dt_{max}$，但两药伍用比单用TRH或HSAD明显为优，见表2、3。

2.3 TRH与HSAD伍用对高原失血性休克合并肺水肿大鼠动脉血气的影响

急进高原失血性休克大鼠表现明显的酸中毒，此时动脉血pH下降，血HCO_3^-减少，氧饱和度降低，随时向延长，症状更重即治疗后2 h比治疗后30 min为重，此种休克大鼠如果出现肺水肿则上述变化更重。而TRH与HSAD单用及伍用可以减轻动脉血气的恶化，似乎伍用组比单用组疗效稍好，但并没有显著的统计学差异，见表4。

表1 TRH与HSAD伍用对高原失血性休克合并肺水肿大鼠MAP（mmHg）的影响（$\bar{x}\pm s$）

Tab 1 Effects of TRH in combination with HSAD on MAP (mmHg) following hemorrhagic shock with pulmonary edema at high altitude in rats ($\bar{x}\pm s$)

Group	Preshock	Shock	After administration (min)			
			15	30	60	120
Ⅰ	98.3±8.6	102±11.2	101.1±10.7	95.8±8.6	95.4±23.3	92.1±23.3
Ⅱ	91.1±23.6	50	44.5±22.1^{++}	43.2±21.9^{++}	36.1±14.2^{++}	34.1±13.5^{++}
Ⅲ	98.3±14.9	50	46.3±12.4^{++}	40.8±18.1^{++}	32.2±15.3^{++}	30.1±8.9^{++}
Ⅳ	91.1±9.6	50	64.2±11.5*	61.3±12.8*	54.2±8.4*	49.1±6.9**
Ⅴ	96.0±10.7	50	49.5±12.5	63.5±9.7**	60.3±8.8**	55.3±12.1**
Ⅵ	95.3±7.8	50	67.3±14.4$^{*\Delta\Delta}$	76.7±17.4$^{**\#}$	70.2±13.1$^{**\#}$	63.5±11.2$^{**\#}$
Ⅶ	95.6±13.1	50	51.0±7.8	42.6±13.4	38.5±9.7	34.2±7.8

*：$P<0.05$，**：$P<0.01$，*vs* group Ⅶ；#：$P<0.05$，*vs* group Ⅳ；ΔΔ：$P<0.01$，*vs* group Ⅴ；++：$P<0.01$，*vs* group Ⅰ

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表 2　TRH 与 HSAD 伍用对高原失血性休克合并肺水肿大鼠 LVSP(mmHg)的影响($\bar{x}\pm s$)

Tab 2　Effects of TRH in combination with HSAD on LVSP (mmHg) following hemorrhagic shock with pulmonary edema at high altitude in rats ($\bar{x}\pm s$)

Group	Preshock	Shock	Time after administration (min)			
			15	30	60	120
Ⅰ	155±14.7	147±27.3	145±29.8	144±30.4	143±29.5	140±28.4
Ⅱ	157±31.4	116±41.3	102±40.9^{++}	95±27.1^{++}	90±21.5^{++}	70±23.4^{++}
Ⅲ	159±27.9	106±32.1	94±27.1^{++}	84±19.5^{++}	75±19.3^{++}	67±21.5^{++}
Ⅳ	159±20.5	103±17.6	124±15.3**	118±17.3**	108±21.6**	91±19.1**
Ⅴ	142±28.7	94±20.3	124.5±24.1**	138±25.4**	131±19.5**	98±21.5**
Ⅵ	167±22.7	94±21.5	154±27.4$^{**\#\triangle}$	148±22.3$^{**\#\#}$	135±18.5$^{**\#}$	130±20.9$^{**\#\#\triangle\triangle}$
Ⅶ	155±20.1	99±17.8	93±18.1	86±18.4	77±18.5	65±20.4

**: $P<0.01$, *vs* group Ⅶ; #: $P<0.05$, ##: $P<0.01$, *vs* group Ⅳ; △: $P<0.05$, △△: $P<0.01$, *vs* group Ⅴ; ++: $P<0.01$, *vs* group Ⅰ

表 3　TRH 与 HSAD 伍用对高原失血性休克合并肺水肿大鼠±dp/dt_{max}(mmHg/s)的影响($\bar{x}\pm s$)

Tab 3　Effects of TRH in combination with HSAD on ±dp/dt_{max} (mmHg/s) following hemorrhagic shock with pulmonary edema at high altitude in rats ($\bar{x}\pm s$)

Group	Preshock	Shock	Time after administration (min)			
			15	30	60	120
$+dp/dt_{max}$						
Ⅰ	4 675±1 572	4 657±1 138	4 583±1 089	4 517±1 239	4 414±1 315	4 407±1 312
Ⅱ	4 381±1 728	2 415±984	2 015±837^{++}	1 817±567^{++}	1 619±714^{++}	1 320±854^{++}
Ⅲ	4 831±1639	2 115±1083	1 847±635^{++}	1 783±492^{++}	1 513±358^{++}	1 219±456^{++}
Ⅳ	4 248±1 314	1 847±621	2 733±316**	2 611±389**	2 314±298**	2 289±443**
Ⅴ	4 182±1 108	1 875±868	2 454±814**	2 635±534**	2 511±478**	2 219±417**
Ⅵ	4 024±1 437	1 921±694	3 443±583$^{**\#\triangle\triangle}$	3 874±557$^{**\#\triangle\triangle}$	3 329±354$^{**\#\#\triangle\triangle}$	2 960±417$^{**\#\#\triangle\triangle}$
Ⅶ	4 723±1 215	2 151±924	1 892±415	1 724±398	1 675±398	1 516±297
$-dp/dt_{max}$						
Ⅰ	−3 144±893	−2 916±774	−3 014±834	−3 105±758	−2 926±758	−2 947±478
Ⅱ	−2 956±743	−1 309±458	−1 041±554^{++}	−954±414^{++}	−900±434^{++}	−755±289^{++}
Ⅲ	−3 342±893	−854±478	−814±355^{++}	−765±346^{++}	−712±349^{++}	−625±341^{++}
Ⅳ	−3 219±634	−1 053±419	−1 854±512**	−1 634±315**	−1 521±435**	−1 104±219**
Ⅴ	−3 018±667	−1 089±534	−1 521±345**	−1 415±326$^{\#\#}$	−1 341±525**	−1 054±298**
Ⅵ	−3 147±674	−1 173±439	−2 614±554$^{**\#\triangle\triangle}$	−2 576±388$^{**\#\triangle\triangle}$	−2 311±341$^{**\#\#\triangle\triangle}$	−2 012±314$^{**\#\#\triangle\triangle}$
Ⅶ	−3 341±796	−1 243±748	−893±294	−776±312	−703±253	−632±192

**: $P<0.01$, *vs* group Ⅶ; ##: $P<0.01$, *vs* group Ⅳ; ++: $P<0.01$, *vs* group Ⅰ; △△: $P<0.01$, *vs* group Ⅴ

表 4　TRH 与 HSAD 伍用对高原失血性休克合并肺水肿动脉血气的影响($\bar{x}\pm s$)

Tab 4　Effects of TRH in combination with HSAD on blood gases following hemorrhagic shock with pulmonary edema at high altitude in rats ($\bar{x}\pm s$)

Group	30 min after treatment				120 min after treatment			
	pH	HCO_3^- (mmol/L)	O_2sat(%)	PO_2(mmHg)	pH	HCO_3^- (mmol/L)	O_2sat(%)	PO_2(mmHg)
Ⅰ	7.44±0.18	17.00±2.26	94.60±3.18	85.10±11.4	7.39±0.11	15.20±2.73	95.50±1.51	92.90±18.2
Ⅱ	7.24±0.14^{++}	12.30±4.2	84.10±1.56	78.70±14.5	7.27±0.17	11.40±1.38	86.80±2.43	83.40±17.2
Ⅲ	7.24±0.11^{++}	12.40±3.21^{++}	82.10±2.98^{++}	84.20±11.4	7.02±0.26^{++}	11.30±4.76^{++}	80.10±3.45^{++}	80.20±11.5
Ⅳ	7.21±0.08	12.30±2.14	86.20±4.47	85.70±14.1	7.25±0.04*	13.80±3.12*	87.30±6.3*	87.30±13.2
Ⅴ	7.29±0.19*	13.50±1.93*	83.50±14.2*	80.10±14.2	7.28±0.11*	13.40±2.31*	94.10±3.95**	86.70±12.4
Ⅵ	7.27±0.08*	15.20±3.22*	91.20±5.12$^{**\#}$	88.20±9.31*	7.31±0.06*	14.90±2.67*	92.40±4.49**	91.20±9.22*
Ⅶ	7.20±0.19	10.90±2.47	63.10±2.98	68.10±21.1	7.04±0.12	9.85±2.96	80.10±4.13	77.10±15.3

*: $P<0.05$, **: $P<0.01$, *vs* group Ⅶ; #: $P<0.05$, *vs* group Ⅳ; ++: $P<0.01$, *vs* group Ⅰ

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

2.4 TRH 与 HSAD 伍用对高原失血性休克合并肺水肿大鼠肺脑含水量的影响

用 5 μl/kg 油酸便可诱导高原失血性休克大鼠肺水肿，活杀动物，肉眼观肺体肿胀、苍白，轻轻挤压有大量粉红色液体流出，肺湿干重比明显增多，但在平原内地诱发大鼠肺水肿的剂量为(6~8)×10^3μl/kg，为高原的 120~140 倍，可见高原失血性休克大鼠很容易诱发肺水肿。TRH 与 HSAD 单用及伍用都可降低肺湿干重比，即减轻肺水肿，其中 TRH 与 HSAD 伍用组(Ⅵ组)肺湿干重比恢复到假手术对照组(Ⅰ组)水平，见表 5。本实验模型没有观察到脑水肿变化。

表 5 TRH 与 HSAD 伍用对高原失血性休克合并水肿大鼠肺脑湿干重比的影响($\bar{x}\pm s$)

Tab 5 Effects of TRH in combination with HSAD on lung and brain water content (wet/ dry ratio) following hemorrhagic shock with pulmonary edema at high altitude in rats ($\bar{x}\pm s$)

	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	Ⅴ	Ⅵ	Ⅶ
Lung	4.90±0.19	4.79±0.22	6.17±0.23++	5.63±0.15 **	5.18±0.21 **	4.92±0.15 **##△	6.24±0.19
Brain	4.78±0.22	4.58±0.18	4.79±0.17	4.61±0.18	4.49±0.21	4.39±0.21	4.78±0.17

**: $P<0.01$, *vs* group Ⅶ; ##: $P<0.01$, *vs* group Ⅳ; △: $P<0.05$, *vs* group Ⅴ; ++: $P<0.01$, *vs* group Ⅰ

3 讨论

高原空气稀薄，氧分压低，创伤失血后休克发生快、程度重。由于高原休克缺氧、组织酸中毒、肺泡上皮细胞和血管内皮细胞损伤较平原休克重，毛细血管通透性高，同时常伴有肺动脉高压，所以高原休克易诱发肺水肿和脑水肿[9]，特别是对于初进高原尚未适应者。对合并有肺水肿的高原休克目前国内外尚无好的解决办法。

HSAD 是近年来才出现的高渗复苏液体，在平原休克救治中具有“高流量低压力”的复苏特点，且没有单纯高渗氯化钠致高氯性酸中毒的作用，对平原休克有较好的治疗作用[2,3]，对高原创伤休克也有一定效果[8]。HSAD 主要通过高渗扩容、强心和扩张血管改善微循环，提高组织氧供和改善线粒体功能发挥抗休克作用[2,3]。根据 HSAD 的抗休克作用机制，推测 HSAD 对有肺水肿的高原休克有一定效果。TRH 是一个新型抗休克药物，有很强的升压和心功能改善作用，对平原及高原休克有很好治疗作用，它的特点是较少依赖于容量复苏，在平原对肺挫伤合并失血性休克犬及家兔有很好作用[10]。推测 TRH 与 HSAD 合用可能有较好的抗高原休克合并肺水肿的作用。本研究结果证实了我们的推论，结果显示，TRH 与 HSAD 伍用可较好的治疗大鼠高原失血性休克合并肺水肿的作用，可显著升高血压，改善休克合并肺水肿血大鼠血流动力学指标，减轻肺水肿，改善血气指标。提示 TRH 与 HSAD 伍用可能是一个较好的高原休克合并肺水肿的早期救治措施。

本实验模型，包括血压维持高度，油酸用量是通过反复预实验确定，模型较为稳定，重复性好。由于本实验为动物实验，实验结果尚需临床验证。实验所观察到的休克末期呼吸、心率减慢可能与动物麻醉和观察的时间是 50 mmHg 低血压维持 1 h 后有关。实验中观察到放血初期心率和呼吸是加快的，随着维持时间的延长，可能由于机体的代偿功能逐渐消失，所以出现了呼吸、心率减慢。

参考文献：

[1] 刘良明，卢儒权，但飞君，等. 高原创伤失血性休克有效液体复苏量和限量的实验研究[J]. 中华创伤杂志，2000，16(7)：428.

[2] 周学武，胡德耀，刘良明. 小容量高渗氯化钠-醋酸钠溶液对失血性休克大鼠的治疗作用[J]. 中华实验外科杂志，2001，18(4)：333—335.

[3] 林秀来，刘良明，胡德耀. HAD 对创伤失血性休克大鼠肝细胞线粒体功能的保护作用[J]. 第三军医大学学报，2000，22(5)：439—441.

[4] Krausz M M，Amstislavsky T. Hypertonic sodium acetate treatment of hemorrhagic shock in awake rats[J]. Shock，1995，4(1)：56—60.

[5] Mei J M，Hui S C，Xiao N，*et al*. Effects of small-volume in fusion of 7.5% hypertonic saline/6% dextran-70 on the cardiovascular function of traumatic-hemorrhagic shock rats at high altitude[J]. Shock，1995，4(6)：421—424.

[6] Doucet J J，Hall R I. Limited resuscitation with hypertonic saline，hypertonic sodiam acetate，and lactated Ringer's solutions in a model of uncontrolled hemorrhage from a vascular injury[J]. J Trauma，1999，47(5)：956—963.

[7] 但飞君，刘良明，卢儒权，等. TRH 抗高原创伤失血性休克大鼠的作用[J]. 第三军医大学学报，1999，21(2)：146—147.

[8] 刘良明，卢儒权，林秀来，等. TRH 与 HAD 单用及合用对大鼠高原创伤失血性休克的治疗作用[J]. 第三军医大学学报，1999，21(7)：491—494.

[9] 车惠民. 高原创伤休克的特点及其救治原则[A]. 见：黎 鳌，盛志勇，王正国，主编. 现代战伤外科学[M]. 北京：人民军医出版社，1997. 589—592.

[10] 胡德耀，李春华，蒋国顺，等. TRH 对肺挫伤合并失血性休克的治疗作用[J]. 中华创伤杂志，2000，16(6)：228—231.

(编辑 薛国文)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net