DOI:10.16016/j.1000-5404.2002.10.026
第24卷第10期 第三军医大学学报 Vol 24, No 10
2002年10月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Oct 200

文章编号:1000-5404(2002)10-1185-04

论著

阿片受体拮抗剂对失血性休克大鼠血管收缩功能的影响

开 丽,胡德耀,刘良明 (第三军医大学附属大坪医院野战外科研究所第二研究室,重庆 400042)

提 要:目的 研究阿片受体拮抗剂对重度失血性休克阻力血管收缩功能的影响,探讨内源性阿片肽或阿片受体在失血性休克血管收缩反应低下中的作用。方法 采用传统法,由股动脉放血制备大鼠失血性休克模型(平均压动脉压3.73~4.26 kPa,维持3 h),观察阻力血管对儿茶酚胺类血管活性药物去甲肾上腺素(Norepinephrine,NE)的反应性降低,以及阿片受体阻断剂对它们的影响。结果 复制出失血性休克血管收缩反应性的双相表现,在休克失代偿期(本模型中,休克1 h以后),NE的缩血管而升压的作用减弱,即血管表现低反应性。非特异性阿片受体阻断剂Naloxone(0.8~1.6 mg/kg)和δ、κ、μ 3种特异性阿片受体阻断剂Naltrindole、Nor-binaltorphimine(Nor-BNI)、β-funaltrexamine(β-FNA)(均为0.8 mg/kg)可以改善失血性休克血管低反应期的血管收缩反应水平,对休克低血压有明显升高作用;此外,阿片受体阻断剂与NE合用,缩血管而升高休克血压的作用较单一者显著增强。结论 在失血性休克失代偿期阻力血管对缩血管活性药物的收缩反应水平降低中,阿片受体可能参与介导了血管低反应性的产生;而且参与失血性休克血管反应性低下的阿片受体有δ、κ、μ 3种亚型。

关键词:失血性休克;血管低反应;平均动脉压;阿片受体
中图法分类号:R331.32;R605.971;R971.9 文献标识码:A

Modulation of opioid receptors on vascular hyporeactivity of rats after hemorrhagic shock

KAI Li, HU De-yao, LIU Liang-ming (Research Institute of Field Surgery, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: Objective To detect the regulatory effects of opioid receptors on vascular hyporesponsiveness to constrictor stimuli of rats after hemorrhagic shock (HS) and investigate the roles of endogenous opiates or opioid receptors involved in resistant vascular hyposensitivity. Methods Rat HS model was prepared by withdrawing blood from the femoral artery. The vascular responsibility of constriction was measured by monitoring the changes of the mean arterial pressure (MAP). Results The biphasic reactivity of resistant blood vessels in shock pathological procedure was duplicated in HS model prepared in our laboratory. The vascular response to NE was hyporesponsive after the long period of HS (longer than 1 h). The antagonists of non-specific and δ, κ, and μ, specific opioid receptor elevated the shock MAP significantly by the improvement of vascular responsiveness. Moreover, the enhanced vascular reactivity and MAP induced by NE was augmented obviously by blocking opioid receptors. Conclusion The results suggest that δ, κ, and μ opioid receptor subtypes contribute to the development of vascular hyposensitivity in HS rat. Combining use of opioid receptor inhibitors, including the δ, κ, and μ opioid receptor inhibitors, with α—adrenoceptor stimulation may be an available pathway to treat shock vascular disfunction.

Key words: hemorrhagic shock; vascular hyporesponsiveness; mean arterial pressure; opioid receptor

休克(Shock)是涉及临床各科的危重病症,其中的失血性休克(Hemorrhagic shock,HS)是战创伤死亡的主要原因之一。在休克的病理生理发展过程中,体循环阻力血管的功能状态随机体所处的病理时相而发生改变,当休克进入失代偿状态(Decompensatory phase),体内虽交感-肾上腺髓质强烈兴奋,缩血管体液因子大量产生,体循环血管,尤其是阻力血管,对它们的反应性却下降(Vascular hyporesponsiveness),处于舒张或麻痹状态,使体循环血管压力和阻力降低。血管收缩功能低反应性的出现也是休克失代偿的重要标志之一,它在休克时血管扩张、心输出量和血压进行性下降、微循环功能紊乱甚至衰竭的病理过程中起重要作用,是休克致死的原因之一[1,2]。Zoloev(1992)和Ludbrook(1994)及本室的研究表明[3],创伤低血容量性休克时,血中内源性阿片肽(Endogenous opioid peptides, EOP),主要是β-内啡肽(β-endorphins,β-EP)增加,而且β-EP抗血清明显拮抗β-EP对创伤低血容量休克心血管的作用;一些阿片受体(Opioid receptors)阻断剂如δ、κ等亚型受体阻断剂可以改善休克时的血流动力紊乱。这说明休克时心血管功能紊乱有EOP通过激动δ、κ等亚型阿片受体参与介导。除此之外,Armstead(1995)和Shankar(1995)的研究显示,许多病理状况下的血管扩张,与某些阿片受体有关,如:κ受体参与缺氧所致的软脑膜动脉扩张;阿片肽通过δ受体激活ATP敏感钾通道参与缺氧引起的脑动脉扩张;血管内皮细胞产生的一氧化氮导致的血管扩张与μ受体有关等。但是,阿片受体是否也参与休克失代偿期阻力血管扩张,即阿片受体是否也参与休克血管低反应性的发生,目前尚未见研究报道。

1 材料与方法

1.1 复制失血性休克大鼠模型

参照文献[2,4],建立大鼠失血性休克模型。Wistar大鼠

基金项目:国家自然科学基金资助项目(39870829)
作者简介:开 丽(1961—),女,四川省自贡市人,博士,副教授,主要从事心脑血管疾病的药物治疗机制方面的研究,现在基础医学部药理学教研室工作。电话:(023)68752265
收稿日期:2001-12-20;修回日期:2002-03-22

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

(中国科学院上海实验动物中心提供)18只,体重220~260 g,雄性,氨基甲酸乙酯0.8 g/kg和氯醛糖30 mg/kg肌肉注射麻醉后,双侧股动脉插管,其中一侧股动脉接血压计,观察平均动脉血压;另一侧放血,复制失血性休克模型。单侧股静脉插管用于给药。失血性休克组12只,动脉放血至平均动脉压为3.73~4.26 kPa,维持3 h;正常对照(假手术)组6只,除不放血外,其他处理同休克组。

1.2 检测失血性休克期间血管舒缩功能的反应水平变化

在上述动物模型中,于放血后(休克组,n=12只)或假手术后(对照组,n=6只)的3 h内,每隔0.5 h静脉注射去甲肾上腺素(NE,6 μg/kg),观察平均动脉血压的升高值,以此了解血管对缩血管剂的收缩反应水平的改变,即用失血性休克组动物阻力血管对NE升压效应的变化,可以确定休克血管收缩反应性高低的时相变化,找出表现低反应性的时段。

1.3 观察阿片受体阻断剂或/和NE对休克血管低反应性的改善作用

根据上述1.2项实验结果所提供的时间数据,复制失血性休克血管低反应期大鼠模型,并观察阿片受体阻断剂或/和NE对休克血管低反应性的改善作用。

取12只Wistar大鼠(来源及特性同前),制成失血性休克血管收缩功能低反应期模型,并在此期内选择1个或4个时相点(各时相点间隔0.5/1 h),静脉注射阿片受体阻断剂或/和NE,观察平均动脉血压的升幅变化,以此判断药物对血管收缩功能反应性水平的影响。所给药物剂量为:NE,6 μg/kg;Naltrindole、Nor-BNI、β-FNA分别均为0.8 mg/kg;Naloxone,0.8或1.6 mg/kg。

1.4 主要药品试剂

氯醛糖(Germany);氨基甲酸乙酯(中国医药集团上海化学试剂公司);肝素钠(中国医药集团上海化学试剂公司);去甲肾上腺素(norepinephrine,NE,Serva);naloxone(Sigma);naltrindole(Sigma);Nor-binaltorphimine(Nor-BNI,Sigma);β-funaltrexamine(β-FNA,research biochemicals international,USA)。

1.5 统计学分析

采用Spw 2.0应用程序的组间或自身对照t检验。

2 结果

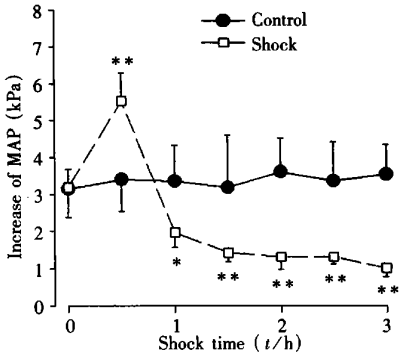
2.1 失血性休克不同时期阻力血管收缩反应性变化有两个时相

失血性休克病理过程中,作为体循环阻力的小动脉血管的功能状态随病程而变化。实验以平均动脉血压升高值为指标,测试了大鼠失血性休克引起的血管平滑肌对缩血管药NE反应性的变化,测试结果见图1。

图1的结果可以看出,对照组和失血性休克组大鼠休克前平均动脉血压为(13.41±0.64)kPa;NE强烈收缩阻力血管可使机体血压明显升高;而等量的生理盐水对血压水平无显著影响。对照组动物NE的平均升压效应为(3.38±0.22)kPa,各时点NE的升压幅度无显著性差异(P>0.05),即对照组大鼠血管对缩血管药NE的收缩反应水平在不同时相无明显变化。但失血性休克组,同样注射NE引起的升压效应则显著不同,其升压幅度随休克时间而变化。

2.1.1 休克代偿期收缩反应性升高 图1结果显示,失血性休克早期,即休克持续约0.5 h左右,NE的升压效应平均可达(5.53±0.76)kPa,升压作用显著强于休克前或对照组(P<0.01),提示休克早期大鼠,其血管对缩血管活性药物的反应增高,机体处于代偿阶段。

2.1.2 休克失代偿期收缩反应性降低 随着休克时间延长,即同样休克血压水平,持续约1 h以后,NE的升压效应逐渐降低,在休克3 h时点,同等剂量NE的升压作用显著减弱,平均仅升高(1.04±0.24)kPa,与相应时点正常对照组动物差别明显(P<0.05),表明此时血管对缩血管剂的反应性降低,转为低反应状态,休克进入失代偿阶段。



*: P<0.05 **: P<0.01 *vs* control at the same time point

图1 去甲肾上腺素(NE,6 μg/kg)在正常和失血性休克大鼠引起的升压效应

Fig 1 Effect of norepinephrine (NE, 6 μg/kg) on MAP of rats in both control and hemorrhagic shock groups

2.2 阿片受体阻断剂改善失血性休克血管收缩低反应性和低血压

2.2.1 阿片受体阻断剂对失血性休克血管收缩低反应性的改善作用 见图2。在失血性休克1~3 h,即血管低反应期间,非特异性阿片受体阻断剂Naloxone(1.6 mg/kg)对休克低血压有明显升高作用,一次给药,使MAP在未用药的水平上,平均升高(1.11±0.34)kPa。

进一步研究提示,在此期间,选择性阻断阿片受体亚型也可显著改善休克低血压,δ、κ、μ特异性阿片受体阻断剂Naltrindole、Nor-BNI、β-FNA(均为0.8 mg/kg),一次给药可分别使MAP平均升高(2.56±1.02)kPa、(1.93±0.44)kPa、(2.16±0.72)kPa。

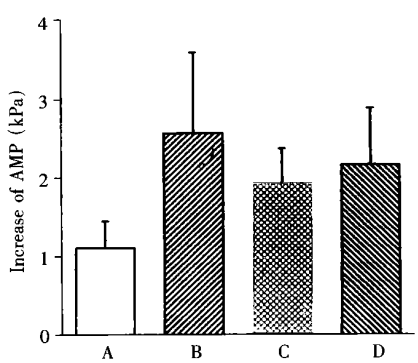


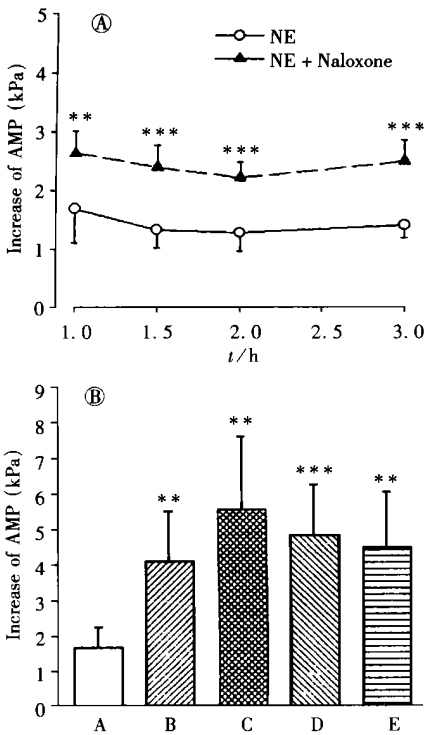
图2 阿片受体拮抗剂对休克低血压的改善效应

Fig 2 Effects of opioid receptor blockers [Naloxone at 1.6 mg/kg (A), and Naltrindole (B), Nor-BNI (C), β-FNA (D) at 0.8 mg/kg, iv, respectively] on MAP of rats in 1 and 3 hours' hemorrhagic shock groups

2.2.2 阿片受体阻断剂加强NE升高失血性休克低血压的作用 从前面第一部分实验结果(图1)和图3可知,在失血性

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

休克 1h 以后的血管功能状态反应性降低期, NE 诱导的阻力血管收缩, 平均仅使 MAP 升高(1.42±0.35)kPa。考虑到 NE 和阿片受体阻断剂均能升高 MAP, 为此, 我们观察了两者合用对休克大鼠 MAP 的影响。NE 与非特异性阿片受体阻断剂 naloxone (0.8~1.6 mg/kg)合用, 可使 MAP 升高至(2.43±0.34)kPa 或(4.10±1.42)kPa, 显著较单用 NE 时的作用增强($P<0.01$)。因此, Naloxone 明显改善休克血管收缩反应性, 加强 NE 对休克血压的升压效应, 结果见图 3A、B。此外, δ、κ、μ 特异性阿片受体阻断剂(Naltrindole、Nor-BNI、β-FNA, 均为 0.8mg/kg)与 NE(NE, 6 μg/kg)合用, 也分别使 MAP 升高到(5.56±2.04)kPa、(4.81±1.43)kPa、(4.48±1.55)kPa, 均显著较单用 NE 时增强($P<0.01$), 统计结果见图 3B。



*: $P<0.05$, **: $P<0.01$ *vs* control at the same time point. Ⓐ: Naloxone (0.8 mg/kg); Ⓑ: Naloxone (1.6 mg/kg), and Naltrindole, Nor-BNI, β-FNA (0.8 mg/kg, iv, respectively); A: NE; B: NE+ Naloxone (1.6 mg/kg); C: NE+ Naltrindole; D: NE+ Nor-BNE; E: NE+β-FNA

图 3　阿片受体阻断剂增强 NE 对休克血管低反应期的升压作用

Fig 3　Effect of opioid receptor blockers on MAP increased by NE (6 μg/kg) of rats during hemorrhagic shock

3　讨论

关于休克失代偿期出现的血管低反应性的发生机制, 目前认为与多种因素有关, 其中, Suba(1992)等的研究表明主要是肾上腺素受体减敏, 包括受体数目下调, 亲和力减弱, 藕联酶活性降低等[5]。此外, 血管收缩蛋白对胞内 Ca^{2+} 减敏, 以及一些体液因子, 如一氧化氮, 肿瘤坏死因子-α 产生增多等也起一定作用[6~8]。除此以外, ATP 敏感钾通道(KATP)和钙激活钾通道(KCa)活动增强导致细胞膜超极化、外钙内流减少可能也参与其中[4,9]。但因其详细病理机制尚未完全阐明, 而影响到临床抗休克的治疗效果。

Holady 和 Faden 于己 1978 年首次报告非特异性阿片受体阻断剂 naloxone 具有抗内毒素休克作用。研究证明, 阿片受体除了产生镇痛效应外, 还参与调节心血管功能, 特别是在病理情况下。Parra(1995)和 Stefano (1995)等报道动物与人的血管壁上存在阿片受体, 血管平滑肌细胞上有 δ受体亚型表达, 也有通过血管 μ、κ 等受体介导的对血管舒缩功能的影响; Armstead (1995)和 Shankar(1995)的研究均显示, 许多病理状况下的血管舒张与阿片受体激动有关。本研究室及其他实验室以往的研究发现, 失血性休克时, 血中内源性阿片肽增加; 一些 δ、κ 亚型阿片受体阻断剂可以改善失血性休克血流动力紊乱[3], 说明失血性休克时 EOP 释放增加, 并对心血管系统功能进行抑制性地调控。然而, 增多的阿片肽与失血性休克血管舒缩反应水平减少之间究竟有什么样的联系尚不十分清楚。

本实验, 阻断阿片受体, 明显改休克失代偿期的血管收缩低反应性、部分逆转休克低血压; 明显提高休克血管对缩血管剂 NE 的反应性, 增强 NE 的升压效应, 说明休克时增加的阿片受体可能确实参与了失血性休克血管反应低下的发生。特异性 δ、κ、μ 阿片受体阻断剂均能够显著改善失血性休克血管低反应水平, 使可能参与失血性休克血管功能抑制的阿片受体具体落实为 δ、κ、μ 阿片受体亚型。这项研究结果, 在非选择性阿片受体阻断剂 Naloxone 抗休克治疗研究的基础上又进了一步, 因为 Naloxone 阻断阿片受体的选择性不高, 阻滞 δ、κ、μ 受体抗休克的同时, 还减弱了内源性阿片肽或吗啡类药物激动 μ 受体而产生的镇痛效应, 这对创伤失血性休克有不利的一面, 如果不影响 μ 受体, 只选择性作用于 δ、κ 等受体也有与 Naloxone 相同的、甚至更好的抗休克、改善休克血管反应性的效果, 问题得到部分解决。阻断阿片受体, 还可明显提高休克血管对血管活性药物 NE 的反应性, 提示, 采用激动 α 肾上腺素受体, 同时又阻断阿片受体的方法, 可能对迅速和有效改善休克血管收缩反应水平更加有利。但是, 更详细的机制, 如阻断阿片受体后通过怎样的机制调节血管平滑肌的收缩功能, 有待进一步研究探讨。

参考文献:

[1] 金惠铭. 病理生理学[M]. 第 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2001. 124—130

[2] Pieber D, Horina G, Sander-Kiesling A, *et al*. Pressor and mesenteric arterial hyporesponsiveness to angiotensin II is an early event in haemorrhagic hypotension in anaesthetised rats[J]. Cardiovasc Res, 1999, 44(1): 166—175.

[3] 胡德耀, 潘学坤, 刘良明, 等. δ和κ受体拮抗剂在治疗创伤低血容量性休克中的意义[J]. 中国危重病急救医学, 2000, 12(2): 101—104.

[4] 开　丽, 胡德耀, 王中峰, 等. 失血性休克引起大鼠肠系膜动脉平

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

滑肌依钙 K^+ 通道活动改变[J]. 生理学报, 2001, 53(4): 291－295.
[5] 陈惠孙, 刘良明, 赵克森. 现代创伤与休克-基础与临床[M]. 北京: 人民军医出版社, 1999. 49－53.
[6] Mei J M, Hu D Y, Chen H S, *et al*. Effect of MCI-154, a calcium sensitizer, on cardiac dysfunction in endotoxic shock in rabbits[J]. Shock, 2000, 13(6): 459－463.
[7] Hauser G J, Wasserloos K, Dayao E K, *et al*. Effect of sodium arsenite on iNOS expression and vascular hyporeactivity associated with cecal ligation and puncture in the rat[J]. Shock, 2001, 15(1): 73－76.
[8] Wu C C, Liao M H, Chen S J, *et al*. Pentoxifylline improves circulatory failure and survival in murine models of endotoxaemia[J]. Eur J Pharmacol, 1999, 373(1): 41－49.
[9] Chen S J, Wu C C, Yang S N, *et al*. Abnormal activation of K^+ channels in aortic smooth muscle of rats with endotoxic shock: electrophysiological and functional evidence[J]. Br J Pharmacol, 2000, 131(2): 213－222

（编辑 薛国文）

个案与短篇

文章编号: 1000-5404(2002)10-1188-01

卡维地洛对冠心病心率变异性和代谢的影响

Effects of carvedilol on the variability of heart rate and metabolism of patients with coronary heart disease

储 伟, 方玉强, 杨成明 （第三军医大学附属大坪医院野战外科研究所心血管内科, 重庆 400042）

卡维地洛是一种新的β受体阻滞剂和血管扩张剂, 它是非α-1 选择性β受体阻滞剂, 无内源的拟交感活性, 它的血管扩张特性来源于对α-1 受体的阻滞, 当剂量高于临床应用时还有钙通道拮抗作用。故卡维地洛对高血压和冠心病稳定性心绞痛有明确疗效。但其对血糖、血脂和胰岛素水平等代谢及心率变异性(Heart rate variability, HRV)方面的影响如何, 本研究就该方面的研究结果报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选自 1998 年 1 月以来入院的冠心病(CHD)患者和部分门诊患者。除外心功能 III级以上者、房颤、严重心律失常、心动过缓(HR＜60 次/min)、房室传导阻滞、高龄(年龄＞70 岁)及其它不宜使用β受体阻滞剂治疗的患者。共计 90 例 CHD 患者, 其中男 53 例, 女 37 例。诊断按 1979 年 WHO 制定的缺血性心脏病的命名及诊断标准。其中急性心肌梗死 18 例, 陈旧性心肌梗死 22 例, 心绞痛 50 例。将 90 例患者随机分为对照组和卡维地洛组。两组间匹配情况见表 1。

表 1 两组患者各项基础特性比较

组别	例数	男/女	年龄(岁)	病程(年)
对照组	45	28/17	52±5.4	4.0±3.6
卡维地洛组	45	25/20	50±5.8	4.4±2.8

组间比较 $P>0.05$

1.2 方法

两组患者均停用可能影响 HRV 的药物, 如心律平、地高辛等药物 1 周以上, 并均接受阿司匹林、硝酸酯类药物作为基础用药。卡维地洛组加用卡维地洛(北京巨能制药生产)50 mg/d, 疗程 4 周。所有入选患者 4 周后抽血测定血脂、空腹血糖、胰岛素及血尿酸浓度, 并接受 Holter 检查(美国 GE Marquette 公司 Mars-5000 型)。HRV 分析采用由欧洲心血管学会和北美起搏电生理学会组成的 HRV 专题委员会推荐的方法及指标[1], 并参照中华医学会 HRV 协作组规定的统一方法[2,3], 分析 HRV 时域指标: ①SDNN: 全程相邻正常 R-R 间期标准差。②SDANN: 将全部记录的 R-R 间期按记录的时间顺序每 5 s 为一个时间段, 计算其 R-R 间期的平均值的标准差。③SDNNindex: 24 h 内每 5 min 正常 R-R 间期标准差的平均值。④RMSSD: 全程相邻窦性心搏 R-R 间期差值的均方根值。⑤PNN50%: 计算全程相邻心搏的 R-R 间期差值大于 50 ms 的窦性心搏数占心搏总数的百分比。

1.3 统计学方法

计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示, 两组间比较采用 t 检验, 所有统计数据均用 MS Excel 5.0 软件处理。

2 结果

2.1 卡维地洛对 HRV 的影响

见表 2。

2.2 卡维地洛对代谢的影响

见表 3。

表 2 卡维地洛组与对照组 **HRV** 比较($\bar{x}\pm s$, **ms**)

组别	n	SDNN	SDANN	SDNNindex	RMSSD	PNN50(%)
对照组	45	102.35±21.81	94.30±22.42	38.54±11.86	24.63±8.12	6.92±5.06
卡维地洛组	45	135.83±20.16	128.12±24.17	54.66±9.80	26.90±7.18	7.92±4.50
P 值		＜0.01	＜0.01	＜0.01	＞0.05	＞0.05

表 3 卡维地洛组与对照组间血脂、血糖、胰岛素及尿酸的比较($\bar{x}\pm s$)

	对照组	卡维地洛组	P 值
血脂			
TC	4.20±0.72	4.23±0.83	＞0.05
TG	1.32±0.56	1.38±0.48	＞0.05
HDLc	1.27±0.18	1.16±0.19	＞0.05
血糖	5.21±1.68	5.26±1.46	＞0.05
胰岛素	10.84±3.86	9.95±5.14	＞0.05
血尿酸	267.11±1.72	258.20±2.06	＞0.05

TC: 胆固醇; TG: 甘油三醇; HDLc: 高密度脂蛋白胆固醇 C

3 讨论

心率变异性是反映心脏交感和迷走神经活性及其平衡协调关系的指标, 时域法和频域法有较好的相关性。在迷走神经

（下转 1192 页）

作者简介: 储 伟(1959－), 男, 重庆市人, 主管技师, 主要从事心电生理方面的研究, 发表论文 10 篇。电话: (023)68757360

收稿日期: 2001-11-13; 修回日期: 2001-12-28

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