DOI:10.16016/j.1000-5404.2002.08.033
第24卷第8期 第三军医大学学报 Vol. 24, No. 8
2002年8月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Aug. 2002

文章编号:1000-5404(2002)08-0949-03

论著

可乐定和普萘洛尔对大鼠烫伤早期心室及外周血淋巴细胞β-受体的影响

黄 恩[1],宋裕南[2],李福涛[2] ([1]解放军第324医院药剂科,重庆 400020;[2]第三军医大学基础医学部药理学教研室,重庆 400038)

提 要:目的 研究可乐定和普萘洛尔对大鼠烫伤早期心室及外周血淋巴细胞β-受体的影响。方法 采用离体灌流心脏模型和放射配体结合分析法,观察大鼠烫伤后心功能,心室及外周血淋巴细胞β-受体的变化。结果 大鼠烫伤后心功能、心肌和外周淋巴细胞β-受体密度显著下降,可乐定和普萘洛尔可阻止其降低。结论 可乐定和普萘洛尔可阻止心室β-受体下调而改善心肌功能。

关键词:β-肾上腺素受体;烫伤;可乐定;普萘洛尔
中图法分类号:R331.31;R644.02;R972 文献标识码:A

Effect of clonidine and propranolol on changes of ventricle and lymphocyte β-adrenoceptors after burn injury in rats

HUANG En, SONG Yu-nan, LI Fu-tao (Department of Pharmacy, No. 324 Hospital of PLA, Chongqing 400020, China)

Abstract Objective To study the effects of clonidine and propranolol on the change of ventricle and lymphocyte β-adrereceptors after burn injury in rats. Methods Radioligand binding assay was used to observe the changes of left ventricular function and the density of β-adrenoceptors of ventricle and peripheral lymphocytes in isolated perfused heart of burned rats. Results After burn injury in rats, left ventricular function, density of ventricle and lymphocyte β-adrenoceptors were decreased significantly. Clonidine and propranolol inhibited significantly the decrease. Conclusion Burn injury induced down-regulation of ventricle β-adrenoceptors in rats may be one of the reasons for cardiac dysfunction. Clonidine and propranolol can prevent the down-regulation, and so protect cardiac function. The mechanism might attribute to antisympathetic tension.

Key words β-adrenoceptors; burn; clonidine; propranlolol

严重烧伤或烫伤常伴心功能降低[1]。但至于烫伤后其心功能改变是否与心脏β-受体变化有关的报道甚少见到。近年来一些研究表明,血循环中淋巴细胞上β-受体的某些性质,例如膜单位面积密度,可以反映心血管组织中β-受体的性质[2]。但烫伤后外周血淋巴细胞β-受体变化是否能反映心脏β-受体的变化尚不清楚。近年来研究表明,可乐定对烧伤后的休克,溶血具有一定的防治作用[3];普萘洛尔治疗充血性心衰病人,可使症状好转,β-受体上调[4],其机制均与减少交感神经紧张的影响有关。但可乐定和普萘洛尔是否能改善烫伤后心肌功能以及改变心肌细胞和外周淋巴细胞β受体尚鲜有报道。本研究旨在初步探讨可乐定及普萘洛尔对烫伤的治疗及其可能机制,为临床救治烫伤病人提供一些参考依据。

1 材料与方法

1.1 仪器和药品

J_2-21M型高速冷冻离心机(美国Beckman);LKB-1217型液体闪烁计数仪(瑞典Wallac);LMS-2B型二道生理记录仪(成都仪器厂);^{3}H-DHA双氢心得舒(中国原子能科学研究院);淋巴细胞分离液(上海试剂厂);普萘洛尔(Sigma);盐酸可乐定(卫生部药品生物制品检验所)。

1.2 实验动物分组及动物模型

健康雄性Wistar大鼠56只,(体重180~220 g,第三军医大学实验动物中心)。随机分为4大组:①正常对照组(8只);②烫伤4、8、16、32 h组(32只);③烫伤8 h+可乐定组(8只);④烫伤8 h+普萘洛尔组(8只)。

于致伤前1 d,乙醚麻醉动物,8%Na_2S脱去背部占30%体表面积的毛,隔天经乙醚麻醉后置95 ℃水浴中烫9 min,造成体表30% III度烫伤(经病理切片证实)。

1.3 离体心脏灌注方法[5]

于烫伤后预定时间,将动物断头处死并取出心脏。将其主动脉断端套在主动脉套管上,结扎固定后开始逆灌。在肺动脉起始部剪一小口以记录冠脉流量。在左心耳上剪一小口,将左房导管插入并固定,改逆灌为顺灌。经主动脉和肺动脉收集主动脉及冠脉流出量,二者之和为心排血量。将压力传感器连于主动脉套管的侧管上,在左室前壁下方插管,用二导生理记录仪测定AP,LVP,LV±dp/dt_{max}。实验结束后,将心脏称重,然后烘干,称其干重,求出心脏干/湿比。

1.4 血淋巴细胞分离

参照Boyum[6]法分离淋巴细胞,大鼠经麻醉后,颈动脉快速放血,常规肝素抗凝。经Hanks液3倍稀释后,加于淋巴细胞分离液上,以400 r/min,20 ℃离心20 min,仔细分离出中层淋巴细胞。将淋巴细胞用Hanks液离心洗涤3次(400 r/min,10 min),重悬于适量Hanks液中,调整浓度为10^7个细胞/ml左右。

1.5 心肌细胞膜样本制备

参照Williams[7]法略加改进,心室肌剪碎后经匀浆器制成匀浆,经1 000 r/min,4 ℃离心10 min,取上清液40 000 r/min,4 ℃离心20 min,重复1次,沉淀以Tris-HCl缓冲液混匀,蛋白定量按Lowrry法进行。

1.6 受体结合试验

心肌β受体测定的结合试验,实验用双复管,总反应体积为250 μl,总结合管含100 μl膜蛋白,不同量的^{3}H-DHA及Tris-HCl缓冲液,非特异结合管除含上述成分外,尚含10^{-4}普萘洛尔100 μl。各管置37 ℃恒温水浴振摇温育20 min,冰浴中止反

作者简介:黄 恩(1963-),男,重庆市人,硕士,主管药师,主要从事药物药理学研究。电话:(023)67710025
收稿日期:2002-03-07;修回日期:2002-05-09

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

应,迅速在多头细胞样品收集器经 69 型醋酸纤维膜抽滤,再用缓冲液冲洗 3 次,全过程在 30 s 内完成。滤膜经烘干后置于 5 ml闪烁液中静置 12 h,测定其放射性强度。外周血淋巴细胞β受体测定过程基本同上。^{3}H-DHA 浓度范围为 0.5~12 nmol/L,反应管在 37 ℃水浴振摇温育 10 min 后,即置冰浴中止反应。

1.7 统计学分析

结果以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 SPSS 统计软件包进行单因素方差分析和相关分析。

2 结果

2.1 烫伤后心率、心排血量及心脏干/湿比的变化

大鼠烫伤后各组心率(HR)虽有升高和降低,但除 8 h 个别组降低外($P<0.05$),其余各组与正常对照组相比,均不显著($P>0.05$)。其心排血量(CO)急剧下降,伤后 8 h 降至最低水平,此后略有回升,但不显著。其心脏干/湿重比(D.W/W.W)的变化与正常对照组相比无显著性差异($P>0.05$),见表 1。

表 1 大鼠烫伤后心率、心排血量及心脏干/湿重比的变化($n=8$, $\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Changes of HR, CO and ratio of dry to wet weight in rats after burn injury($n=8$, $\bar{x}\pm s$)

	HR(beats/min)	CO(ml/min/g)	D.W/W.W
Normal control	195.1±8.4	91.6±4.1	0.17±0.01
4 h after burn	190.5±8.2	79.9±4.6$^{2)}$	0.18±0.01
8 h after burn	175.5±6.3$^{1)}$	58.0±3.8$^{2)}$	0.17±0.01
16 h after burn	183.3±7.3	67.8±3.8$^{2)}$	0.18±0.01
32 h after burn	185.3±7.0	71.3±4.0$^{2)}$	0.17±0.01

1): $P<0.05$, 2): $P<0.01$ *vs* normal control, Tab 2 and 3 are the same as Tab 1

2.2 烫伤后 LVP, LV±dp/dt$_{max}$, AP 的变化

大鼠烫伤后,左心室内压(LVP)明显下降,伤后 8 h 降至最低点,此后稍有回升,但不显著,维持于低水平。左室压最大上升及下降速率(LV±dp/dt$_{max}$)以及主动脉压(AP)有大致相同规律的变化,见表 2。

2.3 烫伤后外周血淋巴细胞β受体的变化

放射配基实验表明,外周血淋巴细胞β受体和^{3}H-DHA 的结合是饱和性和单一位点型,Scatchard 作图为直线。烫伤后各时间点血淋巴细胞β受体密度均显著低于正常组,以伤后 8h 为最低、平衡解离常数(kd)则无明显改变,见表 3。

表 2 大鼠烫伤后主动脉压,左室内压,左室压最大上升和下降速率的变化($n=8$, $\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Changes of AP, LVP, LV+dp/dt$_{max}$ and LV−dp/dt$_{max}$ after burn injury in rats($n=8$, $\bar{x}\pm s$)

	AP(kPa)	LVP(kPa)	LV+dp/dt$_{max}$ (kPa/s)	LV−dp/dt$_{max}$ (kPa/s)
Normal control	6.9±0.5	8.9±0.8	160.0±12.3	86.5±8.2
4 h after burn	5.4±0.4$^{2)}$	6.4±0.5$^{2)}$	130.4±11.5$^{2)}$	72.9±9.0$^{2)}$
8 h after burn	4.0±0.4$^{2)}$	4.8±0.7$^{2)}$	80.6±8.9$^{2)}$	45.2±6.0$^{2)}$
16 h after burn	4.7±0.6$^{2)}$	5.2±0.6$^{2)}$	86.6±11.8$^{2)}$	50.5±8.5$^{2)}$
32 h after burn	5.0±0.5$^{2)}$	5.5±0.7$^{2)}$	92.5±8.7$^{2)}$	56.3±7.9$^{2)}$

2.4 心室β受体变化和外周血淋巴细胞β受体以及心功能变化的相关性

大鼠烫伤后心室和外周淋巴细胞的β受体密度测定,见表 3,显示了它们在烫伤后的时相变化呈平行关系。心肌β受体的平均值与相应各组淋巴细胞β受体密度和 LVP 的均值呈高度正相关,相关系数(r)分别为 0.992($P<0.01$)和 0.978($P<0.01$)。同时其与 LV±dp/dt$_{max}$的变化趋势一致,显示它们之间的相关性良好($r=0.895$, $P<0.05$ 和 $r=0.878$, $P<0.05$)。

表 3 大鼠烫伤后心室和外周淋巴细胞β受体密度的变化($n=8$, $\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Changes of β-receptor density for the ventricle and lymphocyte after burn injury in rats($n=8$, $\bar{x}\pm s$)

	Ventricle Bmax (fmol/mg)	kd(mol/L)	Lymphocyte Bmax (fmol/10^{7}cell)	kd(mol/L)
Normal control	69.4±4.1	2.17±0.15	126.4±9.5	10.48±1.2
4 h after burn	35.1±3.6$^{2)}$	2.07±0.20	68.3±7.1$^{2)}$	9.7±1.5
8 h after burn	27.1±1.4$^{2)}$	2.05±0.18	54.0±2.9$^{2)}$	9.5±0.9
16 h after burn	30.0±1.3$^{2)}$	2.04±0.08	59.3±3.4$^{2)}$	9.9±0.7
32 h after burn	32.7±2.7$^{2)}$	2.14±0.22	63.3±3.2$^{2)}$	10.0±0.6

2.5 可乐定和普萘洛尔对左心功能,心室肌β受体以及外周血淋巴细胞β受体的影响

与模型组相比,可乐定和普萘洛尔腹腔给药后,能不同程度地阻止 CO, AP, LVP, LV±dp/dt$_{max}$以及心肌和淋巴细胞β受体密度的下降,但不能使上述指标回复到正常水平。实验表明可乐定对上述指标的影响比普萘洛尔强,见表 4。

表 4 可乐定和普萘洛尔对左心功能,心室肌β受体以及外周血淋巴细胞β受体的影响($n=8$, $\bar{x}\pm s$)

Tab 4 Effect of clonidine and propranolol on the changes of left ventricular function, ventricular β-receptor density and lymphocyte β-receptor density after burn injury in rats($n=8$, $\bar{x}\pm s$)

	CO(ml/min/g)	AP(kPa)	LVP(kPa)	+dp/dt$_{max}$ (kPa/s)	−dp/dt$_{max}$ (kPa/s)	Bmax(fmol/10^{7}cell)	Bmax (fmol/mg)
Model control	58.0±3.8	4.0±0.4	4.0±0.7	80.6±8.9	45.2±6.0	54.0±2.9	27.1±1.4
Clonidine (0.3mg/kg)	78.2±6.7$^{2)}$	5.8±0.4$^{2)}$	6.9±0.4$^{2)}$	113.5±10.0$^{2)}$	66.8±6.4$^{2)}$	90.4±3.9$^{2)}$	54.5±4.2$^{2)}$
Propranolol (2.5mg/kg)	73.1±7.4$^{2)}$	5.1±0.6$^{1)}$	6.6±0.5$^{2)}$	99.1±2.7$^{1)}$	61.4±2.6$^{1)}$	79.1±5.4$^{2)}$	46.8±4.7$^{2)}$

1): $P<0.05$, 2): $P<0.01$ *vs* model control

3 讨论

早已证明,严重烧伤后常伴心泵功能降低[1]。心肌细胞膜上的β受体通过介导儿茶酚胺的作用而对心脏肌力有重大的调节作用,因此我们观察了大鼠烫伤后不同时相心功能及心脏β受体的变化。从实验结果来看,实验后心脏干/湿比各组之间无明显差异。大鼠烫伤后其血 AP, CO, LVP 及 LV±dp/dt$_{max}$等指标不同程度地降低,以烫伤后 8 h 至最低点。烫伤后心室β受体密度也下降,与上述心功能指标有大致相同规律的变化。相关分析显示他们之间的相关性良好,这提示心室β受体密度的降低可能是左心功能降低的重要原因。近年来一些研究表明,血循环中淋巴细胞上β受体的某些性质,可以反映心肌组织中β受体的变化。实验表明,烫伤后大鼠外周血淋巴细胞β受体密度明显降低,以烫伤后 8 小时降至最低点,且与不同时相心室β受体变化呈高度正相关,这样便通过检测外周淋巴细胞β受体来反映难以测定的心脏β受体成为可能。

据报道,烫伤后交感-肾上腺髓质系统活动增加,交感神经活性增强,儿茶酚胺分泌显著增加[8],因此抑制过度紧张的交感神经功能可能有益于烫伤后的治疗。可乐定为中枢α_2受体激动剂,能使外周交感活性降低[9],普萘洛尔可阻滞外周β受体,减少交感神经紧张的影响[10]。实验结果表明,可乐定和普萘洛尔腹腔给药后均可不同程度地阻止心肌和外周血淋巴细胞β受体的下调,同时也阻止左心功能的下降,其机制可能

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

与抗交感神经紧张和降儿茶酚胺对心肌的影响有关。实验表明,中枢交感抑制比外周交感抑制更有效。

参考文献:

[1] Kuzin M I, Potnoy V F. The effect of burn injury on the heart in the whole and extracorporeally perfused heart[J]. Burns, 1982, 9(1): 53—61.
[2] Bradde O E. Human heart-adrenoceptor a fair comparison with lymphocyte beta-adrenoceptor[J]. TIPS, 1987, 8(6): 403—407.
[3] 石 晶, 陶静仪, 许顺尧. 可乐定对动物烫伤后溶血的抑制作用[J]. 中国药理学报, 1987, 8(2): 138—142.
[4] Forler M B. Rational for β-adrenergic blocking drugs in cardiomyopathy[J]. Am J Cardiol, 1985, 55(2): 120—124.
[5] 李 靖, 萧家思. 小哺乳动物心脏顺行性灌流技缩[J]. 第三军医大学学报, 1990, 12(1): 32—34.
[6] Boyum A. Isolation of mononuclear cells and granulocytes from blood[J]. Scand J Clin Invest, 1968, 21(1): 77—89.
[7] Williams R S, Robort J L. α-Adrenergic receptors in rat myocardium[J]. Circ Res, 1978, 43(6): 721—727.
[8] Shirani K Z, Vaughan G M. Reduced serum T_4 and T_3 and their altered serum binding after burn injury in rats[J]. J Trauma, 1985, 25(9): 953—958.
[9] Giles T D, Thomas M G, Saneler G E, *et al*. Central alpha—adrenergic agonists in chronic heart failure and ischemic heart disease[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 1985, 7(Suppl 8): S51—54.
[10] Acon S, Nies M D. Clinical pharmacology of propranolol[J]. Circalation, 1975, 52(1): 6—14.

(编辑 冷怀明)

文章编号: 1000-5404(2002)08-0951-01

个案与短篇

窦性心动过缓伴严重眼心反射 2 例

Report of 2 cases of sinus bradycardia concomitant with severe oculocardiac reflex

何春燕[1], 郑 汉[1], 刘清富[2] ([1] 第三军医大学附属西南医院眼科, 重庆 400038; [2] 四川省青白江区人民医院眼耳鼻喉科, 成都 610300)

病例 1, 女, 22 岁。因“左眼视网膜母细胞瘤行眼球摘除术后 19 年、义眼安装不稳 3 年”, 门诊以“左眼结膜囊狭窄”收入院。眼部检查: 左眼球缺如, 结膜囊中度狭窄。右眼球检查未见异常。全身检查: 血压 18.8/12.4 kPa, 心率 52 次/min, 呼吸 19 次/min。全身各系统检查未见异常。辅助检查: 心电图示窦性心动过缓伴率不齐。局麻下施行“左眼义眼胎植入术”。术中寻找四直肌时, 患者有明显不适感, 随即突然全身抽搐, 不省人事, 面色苍白, 口吐白沫, 口唇发绀, 牙关紧闭, 瞳孔散大, 颈动脉搏动消失。立即停止手术, 予以胸外按摩, 吸氧, 维持呼吸道通畅, 约 2 min 后患者心跳恢复, 瞳孔恢复正常, 生命体征恢复平稳, 心电监护示心率维持在 50～58 次/min。当日暂停手术。第 2 天全麻术中牵拉肌肉时, 心率明显下降至 40 次/min, 在给予阿托品使心率升达 50～60 次/min 状况下完成手术。

病例 2, 女, 38 岁。因“右眼红肿、畏光伴视力下降 7 d”, 诊断“右眼虹膜睫状体炎”收入院治疗。眼部检查: 视力: 右眼 数指/眼前, 结膜充血, kp(+), Tyn 征(+), 虹膜纹理不清, 晶体前囊色素沉着, 玻璃体混浊, 眼底窥不清。血压 13.7/9.84 kPa, 心率 58 次/min, 呼吸 20 次/min。全身检查未见异常。心电图示窦性心动过缓、预激综合征(A 型)。患者在一次球周注射地塞米松后约 2 min, 突感心慌、头晕, 随即面色苍白, 呼之不应, 立即测血压 10/7.4 kPa, 心率 45 次/min, 呼吸 16 次/min, 血糖 5.4 mmol/L。予以吸氧、输液治疗。心电监护示心率在 45～49 次/min 波动。心内科会诊考虑为迷走神经张力过高, 予以阿托品 0.5 mg 肌注后, 患者面色渐红润, 神志清醒。

讨论

该两例的眼科危象均与眼心反射有关。加压眼球或牵拉肌肉均可引起眼心反射, 表现为心律减慢、心率异常、伴有胸闷等异常感觉, 严重者可致心跳停止[1]。病例 1, 患者早在 3 岁摘除眼球, 其眼肌未能正常发育并伴有纤维化, 因此术中牵拉肌肉时张力较大, 过分牵拉肌肉更易诱发眼心反射。病例 2 则为球周注射后轻压眼球诱发了轻度眼心反射, 使心率明显下降, 从而导致短暂昏迷。眼心反射多发生于儿童, 这两例患者均为成人, 均伴有窦性心动过缓的心电图改变。眼心反射可引起窦性心动过缓, 当心率低于 40 次/min, 常引起心功能不全或中枢神经系统功能障碍[2]。我们认为眼心反射可使窦性心动过缓患者心率较正常人更快低于正常下限, 从而更易出现心功能或中枢神经系统的功能障碍, 危及生命。因此, 对于窦性心动过缓的患者需行眼科治疗或手术时, 应提高警惕。术前应详细检查排除心脏器质性疾病, 特别要排除病窦综合征的可能。眼部操作或手术时, 动作轻巧, 牵拉肌肉时避免过分用力, 同时询问病人有无不适感。一旦病人有明显的不适, 需暂停操作。待病人不适感消失后继续操作。术中心电监护可密切观察心率变化。如果心率低于 40 次/min, 可给予阿托品治疗。同时做好急救的准备, 如给氧、体外心脏按摩等。如果患者局麻下无法耐受手术, 可改行全麻手术, 因为术中麻醉师可用药调整心率血压的变化[3], 使手术安全可行。通过采取上述综合措施可有效的避免窦性心动过缓患者发生严重的眼心反射。

关键词: 窦性心动过缓; 眼心反射
中图法分类号: R338.61 文献标识码: B

参考文献:

[1] 李凤鸣 主编. 眼科全书[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1996. 2 945—2 946.
[2] 陈灏珠 主编. 实用内科学[M]. 第 11 版. 北京: 人民卫生出版社, 2001. 1 269—1 270.
[3] Feeley T W. Management of perioperative dysrhythmias[J]. Middle East J Anesthesiol, 1993, 12(3): 225—243.

(编辑 郭建秀)

作者简介: 何春燕(1968—), 女, 四川省南充市人, 硕士, 主治医师, 主要从事眼前节病研究, 发表论文 5 篇。电话: (023)68754306

收稿日期: 2002-04-01; 修回日期: 2002-06-20

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