DOI:10.16016/j.1000-5404.2000.08.017
第22卷第8期 第三军医大学学报 Vol. 22, No. 8
754 2000年8月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Aug. 2000

论著

文章编号:1000-5404(2000)08-0754-03

维拉帕米对创伤后大鼠痛觉过敏的影响

黄 健,陈 强,葛衡江,刘怀琼 (第三军医大学附属大坪医院野战外科研究所麻醉科,重庆 400042)

提 要:目的 观察维拉帕米对创伤后痛觉过敏的影响。方法 Wistar大鼠48只,以截肢作为创伤模型。大鼠创伤后分别腹腔注射不同剂量的维拉帕米、芬太尼、芬太尼+维拉帕米以及生理盐水,于创伤后15、30、60、120 min观察创伤部位周围皮肤痛阈变化情况。结果 10 mg/kg维拉帕米即可抑制创伤部位周围皮肤的痛阈下降,其中芬太尼+维拉帕米作用最强。结论 维拉帕米可抑制痛觉过敏,具有一定的镇痛作用并加强芬太尼的镇痛效应。

关键词:维拉帕米;痛觉过敏;创伤
中图法分类号:R641;R972 文献标识码:A

Antinociceptive effects of verapamil on hyperalgesia of rats after trauma

HUANG Jian, CHEN Qiang, GE Heng-jiang, LIU Huai-qiong (Department of Anesthesiology, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: Objective To investigate the antinociceptive effect of verapamil on hyperalgesia of rats after trauma. Methods Rat trauma model was established in 48 Wistar rats by limb amputation. The animals were intraperitoneally injected with verapamil (5 mg/kg, 10 mg/kg or 20 mg/kg), Fentanyl (15 μg/kg), the combination of the former (10 mg/kg) and the later (15 μg/kg) and normal saline respectively and the pain threshold around the wounded site was recorded at the 15, 30, 60 and 120 min after the amputation. Results Verapamil of the dosage of 10 mg/kg could induce the pain threshold and the combination of the 2 drugs exerted most powerful effects on the pain threshold. Conclusion Verapamil contributes to the antinociceptive and intensifies the effect of Fentanyl because of its potency of inhibiting hyperalgesia after trauma.

Key words: verapamil; hyperalgesia; trauma

电压依从性钙通道(Voltage-operaterd calcium channels, VOCs)广泛存在于哺乳动物的许多细胞中,是控制细胞外钙离子内流的主要途径,广泛参与细胞的生理过程。根据激活范围、失活速率及单通道导电性等生理及其药理学特性将VOCs分为L、N、T、P、R及Q型,其中以L型钙通道研究得较为深入,也是各种组织中最为普遍的钙内流的主要途径。神经系统内的L型钙通道对神经元的信号传导具有重要的调节作用,而应用L型钙通道阻滞剂(Calcium channel blockers, CCBs)可产生一定的镇痛作用或可加强阿片类物质的镇痛作用[1,2],但对此也有不同的观点[3],其镇痛作用机制同样不甚清楚。炎症及组织损伤后,因外周感受器和中枢致敏而发生的痛觉过敏(Hyperalgesia)[4],在疼痛发生发展过程中的作用越来越受到重视。因此,我们从痛行为学的角度,观察了L型CCBs维拉帕米对大鼠创伤后痛觉过敏的影响,探讨其镇痛作用机制。

1 材料与方法

1.1 动物分组及模型制备

雄性Wistar大鼠48只,体重160~220 g,由本校动物实验动物中心提供。实验过程中,实验室室温保持在22~25 ℃,每日8:00~20:00开灯,20:00~次日8:00熄灯。实验前3天每日将大鼠置于一特制塑料筒内30 min,使之适应环境。大鼠随机

基金项目:全军"九五"指令性课题(96L041)
作者简介:黄 健(1969—),男,湖北省恩施市人,硕士,主治医师,主要从事钙通道在疼痛信号传导中的作用及其与阿片耐受的关系等方面的研究。电话:(023)68757347
收稿日期:1999-11-16;修回日期:2000-05-22

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

分为对照组和药物处理组。参照文献[5], 大鼠在乙醚麻醉下, 右后肢手术区剪毛, 消毒皮肤, 于踝关节以下约 0.5 cm 处横断后肢, 修正创面, 缝合皮肤, 待进行实验。

1.2　痛觉过敏实验

截肢前将大鼠置于特制塑料筒内, 尾和双后肢露于袋外, 以热痛测试仪(第四军医大学生产, RTY-I 型)发出的辐射热照射踝关节周围皮肤, 以后肢回缩反应潜伏期作为基础痛阈, 共测 3 次, 间隔 5 min, 取其均值作为"0" min 时的基础痛阈。基础痛阈大于 30 s 者弃之不用。药物处理组于截肢后分别腹腔注射维拉帕米(德国基诺药厂)5 mg/kg(V1 组, $n=8$), 10 mg/kg(V2 组, $n=8$); 20 mg/kg(V3 组, $n=8$); 芬太尼(湖北宜昌制药厂生产) 15 μg/kg(F 组, $n=8$); 维拉帕米 10 mg/kg+芬太尼 15 μg/kg (V+F 组, $n=8$)。以上药物均用生理盐水稀释成 2 ml。对照组($n=8$)注射生理盐水 2 ml。于创伤后 15、30、60、120 min 用辐射热照射踝关节周围皮肤, 测定痛阈。

1.3　统计学处理

所得数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 应用方差分析进行统计学处理。

2　结果

各组间基础痛阈差异不显著($P>0.05$)。大鼠创伤后, 肉眼可见伤肢周围皮肤出现充血、肿胀。对照组创伤后 15 min 时痛阈下降至 5.87 s, 相当于基础值的 29%, 并基本稳定于这一水平, 即大鼠创伤后处于痛觉过敏状态, 见表 1。V1 组虽高于对照组, 但差异并不显著($P>0.05$)。药物处理组中的其他各组均显著高于对照组($P<0.01$), 其中 V2 与 V3 组间差别不显著($P>0.05$), 但都高于 V1 组($P<0.01$), 说明维拉帕米 10、20 mg/kg 可有效抑制创伤后的痛觉过敏。F 组显著高于 V2、V3 组($P<0.01$)。F+V 组的痛阈最高($P<0.01$), 创伤后 15 min 时痛阈为 12.36 s, 相当于基础痛阈的 61%, 表明维拉帕米可显著增强芬太尼的作用。

表 1　大鼠创伤后痛阈变化情况(t/s, $\bar{x}\pm s$, $n=8$)

Tab 1　Changes of pain threshold after trauma in rats(t/s, $\bar{x}\pm s$, $n=8$)

	0 min	15 min	30 min	60 min	120 min
V1	20.49±0.87	6.12±0.60	5.91±0.49	5.74±0.56	5.76±0.82
V2	20.36±2.36	8.36±1.00 **☆☆	8.10±1.15 **☆☆	8.73±1.09 **☆☆	8.54±1.15 **☆☆
V3	20.96±1.23	8.68±0.95 **☆☆	8.92±0.98 **☆☆	8.66±1.13 **☆☆	8.80±1.11 **☆☆
F	19.87±0.80	9.72±1.14 **△	10.05±1.33 **△	9.97±0.87 **△△	9.68±0.79 **△
F+V	20.32±1.61	12.36±1.71 **△△##	12.17±1.51 **△△##	11.50±1.84 **△△##	11.73±0.88 **△△##
Control	18.97±1.24	5.87±0.63	5.48±0.62	5.43±0.73	5.28±0.34

**: $P<0.01$ *vs* control; ☆☆: $P<0.01$ *vs* V1; △: $P<0.05$, △△: $P<0.01$ *vs* V2 or V3 group; ##: $P<0.01$ *vs* F

3　讨论

痛觉过敏是一种以痛阈降低和/或对正常刺激的过激反应为特点的皮肤感觉异常现象, 其可能发生机制为[4]: ①外周感受器致敏: 损伤后的局部炎性致痛物质从损伤部位向周围扩散, 激活邻近正常组织的伤害感受器; ②中枢敏化: 组织损伤后激活脊髓背角伤害感受器传入的中枢端, 使其释放兴奋性氨基酸(EAA)、神经肽(如 P 物质、降钙素基因相关肽)等, 从而使广动力范围(Wide dynamic range, WDR)神经元及伤害感受特异细胞敏化。本实验从痛行为学上观察到维拉帕米可抑制大鼠截肢创伤后痛觉过敏, 与其他学者发现 L 型钙通道阻滞剂具有镇痛作用或加强阿片类物质镇痛作用的结果相似[1,2]。L 型钙通道主要位于神经元突触后膜, 组织损伤后或炎症时, 持续伤害刺激使脊髓后角神经元持续去极化, 此时 L 型钙通道可形成较强的离子流。Ca^{2+} 进入细胞内后, 除自身作为第二信使外, 还可激活其它第二信使, 导致一些神经递质释放, 引发中枢敏感性[6]。电生理研究发现[7], L 型 CCBs 局部用于脊髓表面, 对炎症膝关节给予有害刺激时, 脊髓后角放电神经元减少; 而对正常膝关节给予同样的刺激, 脊髓后角放电神经元却无明显变化。说明 L 型钙通道的激活需较强烈的刺激, 而在静息状态下, L 型钙通道并未激活, 对 Ca^{2+} 的调节无多大作用, 这可能是使用热板法未见 L 型 CCBs 有镇痛效应的原因之一, 也是我们选择截肢作为创伤模型的原因。

考虑到截肢过程本身会对大鼠造成恐惧、不安等不良影响, 本实验在截肢时采用了乙醚麻醉。通过预实验观察, 大鼠在模型制作完毕 7 min 内完全苏醒, 可不影响随后的痛觉过敏实验。同时, 本实验采用的模型与其他设有正常对照组的实验同时进行, 正常对照组未发现麻醉因素对本实验结果产生影响。

由于能抑制组织损伤后的痛觉过敏, 维拉帕米具有一定的镇痛作用。临床常用的镇痛药物如阿片类, 镇痛效果满意, 但副作用也十分明显。如果将阿片类药物与 L 型 CCBs 合用, 可能会起到增强其镇痛作用、减少其用量, 从而达到降低其副作用的效果。

参考文献:

[1] Hara K, Satio Y, Kirihara Y, *et al*. Antinociceptive effects of in-

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

trathecal L-type calcium channel blockers on visceral and somatic stimuli in the rat[J]. Anesth Analg, 1998, (1): 382—387.

[2] Omote K, Sonoda H, Kawamata M, *et al*. Potentiation of antinociceptive effects of morphine by calcium-channel blockers at the level of spinal cord[J]. Anesthesiology, 1996, 84(2): 636—643.

[3] Diaz A, Dickenson A H. Blockade of spinal N-and P-type, but not L-type calcium channels inhabits the excitability of rat dorsal horn neurons produced by subcutaneous formalin inflammation[J]. Pain, 1997, 69(2): 93—100.

[4] Johnson M I. The physiology of the sensory dimensions of clinical pain[J]. Physiother, 1997, 83(10): 526—536.

[5] 孙文颖, 李小文, 娄之聪, 等. 电针"夹脊穴"抑制创伤痛诱发的脊髓 Fos 蛋白表达[J]. 针刺研究, 1996, 21(1): 60—64.

[6] Sluka K A. Blockade of calcium channels can prevent the oneset of secondary hyperalgesia and allodynia induced by intradermal injection of capsaicin in rats[J]. Pain, 1997, 71(2): 157—164.

[7] Neugebauer V, Vangegas H, Nebe J, *et al*. Effects of N-and L-type calcium channel antagonists on the responses of nociceptive spinal cord neurons to mechanical stimulation of the normal and the inflamed knee joint[J]. J Neurophysiol, 1996, 76(6): 3 740—3 749.

（编辑 陈聪连）

经验与短篇

文章编号: 1000-5404(2000)08-0756-01

乳房外阴囊 Paget 病 21 例报告

Report of 21 cases of Paget disease on scrotum

李 伟[1], 颜 坤[2], 李文维[1], 赵莉蓉[1], 伍津津[1], 朱堂友[1], 鲁元刚[1] （第三军医大学: [1] 附属大坪医院野战外科研究所皮肤科, 重庆 400042; [2] 卫生处, 重庆 400038）

Paget 病又称湿疹样癌, 是一种少见的恶性肿瘤。发生于阴囊部位的 Paget 病易误诊为慢性湿疹或皮炎而延误治疗, 我们收治 21 例, 报告如下。

1 临床资料

1992～1995 年共诊治阴囊 Paget 病人 21 例, 年龄 53～79 岁, 平均 67 岁, 病程 2～7 年, 平均 3.5 年。患者初诊时, 均有阴囊皮肤瘙痒, 刺痛及阴囊皮损。皮损一处或多处, 多处皮损呈分散状或相互融合, 皮损初为红斑, 丘疹, 丘疱疹, 随后增大, 破溃, 表面有渗液、结痂, 较大皮损浸润明显伴疼痛, 表面呈菜花样或疣状增生, 常继发感染并伴有恶臭。术时最小皮损为 1.5 cm× 2 cm, 最大为 12 cm× 20 cm, 3 例发现腹股沟区淋巴肿大。均未发现肝、肺等转移。

2 方法及结果

全部病例均作广泛病灶切除, 深度应达到筋膜层。对于表面糜烂溃疡和继发感染的较大病灶, 术前常规湿敷创面, 待清洁后才手术。手术切缘距病灶边缘至少 2 cm, 如病灶边缘欠清晰, 距离还应扩大, 并于术后取切口边缘作病理切片。创面较大者用下腹部中厚皮片移植覆盖, 其余手术创面均利用剩余皮肤直接与周围皮肤缝合。

3 例发现腹股沟淋巴结肿大者, 取淋巴结活检证实为瘤细胞转移, 因患者分别为高龄肺气肿, 未行淋巴结清扫术, 仅作局部病灶切除及肿大淋巴结摘除。术后 4 例复发, 均再次行手术切除, 3 例腹股沟淋巴结转移者, 术后随访发现, 1 例因肺转移 2 年内死亡, 1 例因肺气肿并发肺心病于 1 年内死亡, 1 例术后 1 年零 3 个月仍带瘤生存。

3 讨论

阴囊 Paget 病临床报告较少, 目前认为其来源于大汗腺, 早期易与阴囊慢性湿疹、皮炎等混淆, 21 例患者起病初期, 在基层医院初诊时均误诊, 因此对阴囊部位经久不愈的湿疹样病灶, 尤其是中老年患者, 因考虑 Paget 病, 及时行皮肤活检。

Paget 病病灶大都边界清楚, 为一处或多处。21 例患者术后 4 例复发, 其原因: ①切缘距病灶太近, 主要是对较大病灶术者担心皮肤切除过多, 难以闭合创面。②病灶边界不清。③多中心病灶呈跳跃状分布或肿瘤于表皮内扩散[1], 病灶表面皮肤外观可以完全正常。本病病程缓慢, 本组最长为 7 年而未发生淋巴结转移。但一旦有淋巴结转移, 其 5 年生存率低。预后取决于病灶是否侵犯真皮以及是否蔓延至淋巴结, 若病灶已侵犯真皮及邻近淋巴结, 很少有生存超过 5 年者。阴囊 Paget 病对放、化疗均不敏感, 不能作为主要治疗手段。

关键词: 阴囊; Paget 病
中图法分类号: R730.269 文献标识码: B

参考文献:

[1] 实用肿瘤学编辑委员会. 实用肿瘤学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1979. 652.

（编辑 汪勤俭）

作者简介: 李 伟(1973—), 女, 重庆市人, 医师。电话: (023) 68757448

收稿日期: 2000-02-29; 修回日期: 2000-05-11

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