DOI:10.16016/j.1000-5404.1999.07.012

TRH与HAD单用及合用抗大鼠高原创伤失血性休克的作用*

刘良明** 卢儒权 林秀来 但飞君 张勇义*** 黄永红*** 胡德耀 陈惠孙 (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**:在西藏拉萨进行现场实验,观察促甲状腺素释放激素(TRH)与5%NaCl/2.5%醋酸钠/6%右旋糖酐70(HAD)伍用对高原创伤失血性休克大鼠的治疗作用。**方法**:初进高原大鼠27只,分乳酸林格氏液对照组(8只),TRH治疗组(7只),HAD治疗组(6只)和TRH与HAD合用组(6只),大鼠右侧股骨粉碎性骨折加放血(维持动脉血压6.0 kPa 1 h)复制创伤失血休克模型,观察TRH(5 mg/kg),HAD(4 ml/kg)和两者合用对创伤失血性休克大鼠血流动力学指标和动物存活时间的影响,以等容量乳酸林格氏液作对照。**结果**:TRH、HAD单用或合用均能显著提升创伤休克大鼠血压,改善其左室内压(LVSP),左室内压最大变化速率($\pm dp/dt_{max}$),实测心肌最大收缩速度(Vpm),心肌收缩向量环面积(Lo),明显延长休克动物的存活时间,合用效果稍优于TRH或HAD单用效果。**结论**:TRH、HAD均具有较好的抗高原创伤失血休克作用,两药可联合用于高原创伤休克的早期救治。

关键词 高海拔;休克;创伤失血性;TRH;HAD

中图法分类号 R605.971;R972.5

促甲状腺素释放激素(Thyrotropin-releasing hormone,TRH)对多种平原休克有良好的治疗作用[1,2],对低压舱模拟高原创伤失血性休克也有一定的治疗作用[3],是一个较有希望的抗休克新药。小剂量高渗右旋糖酐(Hypertonic acetate dextran,HAD)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,没有单纯高渗NaCl易致高氯性酸中毒的作用,对平原休克有很好的治疗作用[4~6],但它对高原休克有无治疗作用,效果如何,可否与TRH合用,研究甚少。本实验在西藏拉萨(3 658 m)高原现场观察了TRH与HAD单用及合用的抗高原创伤失血性休克大鼠的作用。

1 材料与方法

1.1 药品试剂及仪器设备

TRH由上海东风生化试剂厂提供,HAD实验室自制。心功能分析仪由上海第二军医大学研制;大鼠由第三军医大学动物中心提供。

1.2 方法

新进高原(西藏拉萨,海拔3 658 m)Wistar大鼠27只,雌雄不拘,体重(212±23)g,戊巴比妥钠(30 mg/kg,ip)麻醉。动物分为4组:乳酸林格氏液对照组(8只),TRH(5 mg/kg)单用组(7只),HAD(4 mg/kg)单用组(6只)和TRH、HAD合用组(6只)。所有动物作一侧股动脉、颈外静脉插管分别用于放血、监测动脉血压(Mean arterial pressure,MAP)和给药。经右颈总动脉作左心室插管,接压力传感器,经LMS-2B生理记录仪放大后接血流动力学分析系统,用于适时监测动物的各项血流动力学指标:左室内压(Left intraventricular systolic pressure,LVSP),左室内压最大变化速率($\pm dp/dt_{max}$),实测心肌最大收缩速度(Maximal physiological velocity of contractile element shortening, Vpm)和心肌收缩向量环面积(Area of p-dp/dt vector loop,Lo)等。插管后,动物稳定5 min,记录正常值。用铁钳致大鼠右侧股骨中上段粉碎性骨折,并经股动脉放血至血压6.0 kPa(45 mmHg),维持60 min,复制创伤失血性休克模型(记为休克末)。休克大鼠经颈外静脉插管给TRH、HAD或等容量乳酸林格氏液(对照组)。观察给药后30、60、90、120 min的MAP、心率(HR)、呼吸(RR)及各项血流动力学指标的变化,观察动物存活时间。

1.3 统计学处理

所有数据以$\bar{x}\pm s$表示,采用student's t检验。

2 结果

2.1 MAP,HR和RR的变化

TRH、HAD单用及合用均可非常显著地升高高原创伤失血性休克大鼠MAP,加快HR及RR。合用组MAP略高于两单用组。HR和RR在合用组明显高于两单用组,见表1。

* 全军"九五"攻关项目,No. 96L041

** 刘良明,男,37岁,副研究员,博士

*** 成都军区西藏总医院 拉萨,850003

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

表1 TRH与HAD伍用对高原创伤失血性休克大鼠MAP、HR、RR的影响

Tab 1 Effects of TRH in combination with HAD on the MAP, HR and RR following traumatic hemorrhagic shock at high altitude

Parameters	Groups	Baseline	Postshock	Time after administration of TRH and HAD (min)			
				30	60	90	120
MAP(kPa)	Control	12.2±2.1	6.3±3.5	5.9±1.5	5.6±1.5	5.6±1.7	4.9±2.0
	TRH	11.6±1.0	6.8±0.9	8.1±0.9**	8.9±0.9**	8.9±1.0**	9.1±1.1**
	HAD	11.8±1.0	6.8±0.4	7.4±1.4*	8.2±0.9**	8.1±0.7**	7.8±0.6**
	TRH+HAD	12.4±0.3	6.5±0.8	9.1±0.9**	9.3±1.3**	9.5±1.5**	9.7±1.8**
HR(beat/min)	Control	395±106	312±66	266±60	231±41	231±70	207±82
	TRH	425±12	345±45	322±28*	323±39**	302±44*	304±40**
	HAD	357±63	335±55	327±57*	328±49**	329±42**	324±37**
	TRH+HAD	380±40	357±77	423±73**	438±85**	432±77**	416±97**
RR(breath/min)	Control	780±25	63±23	50±27	49±23	45±20	42±20
	TRH	76±11	68±15	79±14*	78±15**	71±25*	68±34*
	HAD	70±14	61±12	62±8	70±6*	68±8*	72±10**
	TRH+HAD	71±7	81±18	96±13*	85±20**	78±17*	77±19**

MAP: Mean arterial pressure; HR: Heart rate; RR: Respiratory rate; *: $P<0.05$, **: $P<0.01$ *vs* control

2.2 LVSP, $\pm dp/dt_{max}$的变化

TRH、HAD单用及合用均可显著地升高高原创伤失血性休克大鼠的LVSP及$\pm dp/dt_{max}$，HAD升高$\pm dp/dt_{max}$的作用较TRH稍弱。合用组作用大于两单用组，合用组$\pm dp/dt_{max}$在给药后30 min显著高于两单用组，见表2。

表2 TRH与HAD伍用对高原创伤失血性休克大鼠LVSP、$\pm dp/dt_{max}$的影响

Tab 2 Effects of TRH in combination with HAD on LVSP, $\pm dp/dt_{max}$ following traumatic hemorrhagic shock at high altitude

Parameters	Groups	Baseline	Postshock	Time after administration of TRH and HAD (min)			
				30	60	90	120
LVSP(kPa)	Control	14.5±5.9	7.8±3.3	8.0±3.1	7.8±3.8	8.3±3.4	6.5±3.6
	TRH	15.9±1.0	8.7±0.8	10.6±2.5	11.8±1.3*	11.0±1.2*	11.4±1.3**
	HAD	12.4±2.4	9.4±3.1	12.1±1.3**	11.5±2.0*	12.0±1.6*	11.3±1.1**
	TRH+HAD	15.1±0.8	9.8±2.2	12.4±1.5**	12.1±0.9*	12.2±1.7*	12.1±1.1**
$\pm dp/dt_{max}$(kPa/s)	Control	515±236	270±124	288±41	252±117	257±53	219±58
	TRH	584±95	336±92	447±88**	467±88**	429±87**	483±67**
	HAD	459±130	370±44	401±66**	411±78**	283±90	356±91**
	TRH+HAD	521±73	359±79	627±78**#	455±32**	475±54**	484±42**
$-dp/dt_{max}$(kPa/s)	Control	384±207	216±81	215±88	211±87	215±68	178±76
	TRH	362±73	272±79	328±54**	345±64**	323±59**	361±50**
	HAD	389±105	321±81	320±55*	311±65*	317±55*	308±71**
	TRH+HAD	415±94	286±122	369±53**	405±36**	412±59**	375±48**

LVSP: Left intraventricular systolic pressure; $\pm dp/dt_{max}$: Maximal rate of left intraventricular pressure rise or decline; *: $P<0.05$, **: $P<0.01$ *vs* control; #: $P<0.05$ *vs* TRH, HAD used alone

2.3 Vpm和Lo的变化

TRH、HAD单用组及合用组的Vpm和Lo均显著升高。两药合用升高Vpm的作用与两药单用相似，升高Lo作用强于两药单用，见表3。

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

表 3　TRH 与 HAD 伍用对高原创伤失血性休克大鼠 Vpm、Lo 的影响

Tab 3　Effects of TRH in combination with HAD on Vpm and Lo following traumatic hemorrhagic shock at high altitude

Parameters	Groups	Baseline	Postshock	Time after administration of TRH and HAD (min)			
				30	60	90	120
Vpm(l/s)	Control	9.4±2.69	6.6±1.9	5.4±1.9	5.3±2.2	4.9±1.6	4.3±2.0
	TRH	9.7±2.0	6.7±1.5	8.1±1.2**	6.9±0.4*	7.0±1.4**	7.4±0.7**
	HAD	8.2±2.5	7.1±1.7	6.4±1.1	7.4±0.9*	6.6±1.6*	6.4±1.4*
	TRH+HAD	9.0±1.2	7.4±1.4	7.2±1.7*	6.7±1.5	6.9±1.5*	7.9±2.0**
Lo	Control	51.2±40.7	24.0±13.0	20.4±14.9	18.2±6.4	16.6±7.7	18.0±7.5
	TRH	52.4±12.5	25.8±13.0	35.8±10.4*	36.3±10.3**	34.0±9.5**	39.3±10.6**
	HAD	50.6±15.5	25.0±16.5	32.2±8.3*	32.1±10.3**	32.0±9.9**	28.0±8.2*
	TRH+HAD	59.0±18.9	28.4±19.2	34.6±13.8*	37.4±11.5**	38.6±12.1**	42.0±7.0**

Vpm: The maximal physiological velocity of contractile element shortening; Lo: The area of p-dp/dt rector loop; *: $P<0.05$, **: $P<0.01$ *vs* control

2.4　TRH、HAD 单用及合用对高原创伤失血性休克大鼠存活时间的影响

TRH、HAD 单用及合用均可明显延长高原创伤失血性休克大鼠的存活时间[3 组分别是(15.5±7.6)h，(21.3±6.5)h，(20.1±8.1)h]，与对照组[(4.75±2.2)h]比较差异非常显著。

3　讨论

高原休克的病理生理特点是组织缺氧、酸中毒严重，各组织器官功能障碍出现早、重，病情发展快，病死率高。稍多的输液易致肺水肿、脑水肿和右心功能衰竭，救治较为困难[7,8]。积极寻找有效的早期治疗措施，对高原休克的救治有重要意义。TRH 是由谷氨酸、组氨酸和焦谷氨酸组成的三肽，对多种循环休克包括失血性休克、内毒素性休克和脊髓损伤休克都有很好的治疗作用。本实验研究表明，它在抗休克的同时不影响休克动物的痛阈，对创伤休克治疗尤为有利。毒副作用小，无致畸及致突变作用，且其抗休克作用较少依赖容量复苏，在容量复苏不足或不复苏情况下也有较好地抗休克作用。高渗溶液用于创伤休克的复苏，已有广泛深入的研究，特别是高渗氯化钠/右旋糖酐。HAD 为新近发现的较好的小容量复苏液，它具有“高流量低压力”、不致高氯性酸中毒、可提高组织氧供和氧摄取的复苏特点。推测他们的这些特点正好适合高原休克的救治。但究竟他们对高原休克的治疗效果如何？可否合用，目前国内外尚未见报道。

本实验研究结果显示 TRH(5 mg/kg)、HAD(4 mg/kg)单用或合用，一次性静脉输注均可显著提升创伤休克大鼠血压，改善其左室内压，左室内压最大变化速率，心肌最大收缩速度和心肌收缩向量环面积等血流动力学指标，延长休克动物的存活时间，对高原创伤失血性休克大鼠表现出良好的急救效果。其作用特点是起效快，一次给药可维持 2 h 以上。两药合用效果优于各单药效果。两药在高原休克救治中的应用原则、条件和注意事项值得进一步研究。目前正在高原现场做临床过渡。

参考文献

1　McIntosh T K, Faden A J. Review, thyrotropin releasing hormone and circulatory shock. Circ Shock, 1986, 18(4): 241

2　Hu D Y, Chen H S, Liu L M, *et al*. The antishock property of TRH and its mechanisms. Chin J Traumatol, 1993, 9(6): 22

3　刘良明，陈惠孙，肖　南，等. 促甲状腺素释放激素抗大鼠高原创伤失血性休克作用. 第三军医大学学报，1994，16(3)：191

4　Wguyen T T, Zwischenberger J B, Waston W C, *et al*. Hypertonic acetate dextran achieves high flow low pressure resuscitation of hemorrhagic shock. J Trauma, 1995, 38(4): 602

5　Poli-de-Figueiredo L F, Elgjo G L, Mathru M, *et al*. Hypertonic acetate-alpha alpha hemoglobin for small volume resuscitation of hemorrhagic shock. Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol, 1997, 25(1～2): 61

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

7　李　敏，汤　逊，陈家璟，等. 高原火器伤休克输液与肺水肿关系的实验研究. 中华护理杂志，1997，32(1)：19

8　车惠民，刘厚东，朱素琼，等. 高原失血性休克犬再灌注致肺水肿及右心衰机理. 中华创伤杂志，1995，11(2)：117

(收稿：1998-12-15；修回：1999-03-31)

(编辑　汪勤俭)

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

Effects of TRH or HAD alone and in combination on traumatic hemorrhagic shock at high altitude in rats*

Liu Liangming, Lu Ruquan, Lin Xiulai, Dang Feijun, Zhang Yongyi, Huang Yonghong, Hu Deyao, Chen Huisun (Research Institute of Field Surgery, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400042)

Abstract Objective: To investigate the effects of thyrotrophin releasing hormone (TRH) or 5% NaCl/2.5% acetate sodium/dextran70 (HAD) alone and in combination on traumatic hemorrhagic shock in rats at high altitude (LaSa, Tibet). Methods: Twenty-seven Wistar rats were employed to establish the model of traumatic hemorrhagic shock with femeral fracture and bleeding. The animals were given 5 mg/kg of TRH ($n=7$) or 6 ml/kg of HAD ($n=6$) alone and in combination ($n=6$). For the controls ($n=8$), equal volume of lactated Ringer's solution was given. The changes in hemodynamics and survival time of the rats were then observed. Results: TRH or HAD alone and in combination could significantly improve the hemodynamic parameters and prolong the survival time of the rats with traumatic hemorrhagic shock. The effects of the two reagents in combinaion were superior to those of the two used alone. Conclusion: TRH or HAD alone and in combination can exert significant promoting effects on traumatic hemorrhagic shock at high altitude.

Key words high altitude; trauma; hemorrhage; TRH; HAD; therapy

* This project was supported by the "Ninth five" obligatory budget of PLA, No. 96L041

慢性宫颈炎78例临床疗效观察

Clinical observation on the treatment of 78 cases of chronic cervicitis

祝 华* 孔祥泉** (大连医学高等专科学校专科教研室) 大连,116013
安胜利 (哈尔滨生物化学制药厂) 哈尔滨,150076

慢性宫颈炎是妇科的常见病、多发病,其发病机制与单纯疱疹病毒(HSV)和人乳头瘤病毒(HPV)感染有关[1]。1997年6月至1998年10月我院门诊应用奥平栓(武汉天奥公司产品)治疗慢性宫颈炎78例,效果明显,现报告如下。

1 资料和方法

1.1 临床资料

78例慢性宫颈炎患者,年龄24～50岁,用药前半年内未接受过其他治疗,宫颈涂片排除宫颈癌,阴道涂片检查排除念珠菌、滴虫或性病感染。

1.2 诊断标准

根据全国高等院校第四版妇产科学教材,目测法分Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ度或轻、中、重度,深浅分为单纯型:糜烂面平坦;颗粒型:糜烂面凹凸不平,呈颗粒状;乳突型:表面凹凸更显著,形成乳头状突起。

1.3 给药方法

首次用药由医生指导将奥平栓1枚(效价为60 KIU/粒)放阴道后穹窿,隔日1次,连用12 d,治疗期间禁性生活和盆浴。于月经干净后观察宫颈局部变化并记录治疗情况,判断其疗效。

1.4 疗效判断标准

痊愈:宫颈面光滑,糜烂面消失;显效:糜烂面积缩小>50%或Ⅲ度转为Ⅰ度,Ⅱ度转为Ⅰ度,或乳头状转为颗粒状,颗粒状转为单纯型;有效:糜烂面积缩小<50%或糜烂面积缩小Ⅰ度以上或颗粒型转为单纯型而面积无缩小、乳头型转为颗粒型而面积无缩小;无效:糜烂面无变化。

2 结果

本组78例患者用药12 d,月经后复查。结果见表1、2。其中治愈13例,占治疗总数的16.6%;显效32例,占41%;有效23例,占29.5%;无效10例,占12.8%。Ⅰ度糜烂的治愈率显著高于Ⅱ度和Ⅲ度者($P<0.01$),而Ⅱ度和Ⅲ度之间差异无显著意义($P>0.05$)。

(下转498页)

* 祝 华,女,42岁,讲师
** 大连215医院 大连,116041

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