DOI: 10.16016/j.1000-5404.1998.05.013

促甲状腺素释放激素与多巴胺伍用对失血性休克大鼠心功能和存活时间的影响*

周学武** 刘良明 胡德耀 陈惠孙 卢儒权 (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: 研究促甲状腺素释放激素(TRH)和多巴胺(DA)伍用对失血性休克大鼠心肌收缩性能及存活时间的影响。方法: Wistar大鼠随机分成生理盐水(NS), TRH, DA, TRH+DA 4组, 10 min内放血至5.3 kPa(40 mmHg),维持1.5 h,分别静脉给药治疗。结果: 5 mg/kg TRH和1 mg/kg DA单用能显著提高失血性休克大鼠平均动脉压(MAP),升高左室收缩压(LVSP)和左室内压最大变化速率(± dp/dt$_{max}$),延长存活时间。2.5 mg/kg TRH和0.25 mg/kg DA伍用有相似的改善心肌收缩性能、延长存活时间的作用,且稍优于两单用药组。结论: TRH和DA配伍应用治疗失血性休克,可降低两单用药剂量,有一定的协同作用。

关键词 促甲状腺素释放激素;多巴胺;失血性休克;大鼠;心肌收缩性能;存活时间
中图法分类号 R605.971

促甲状腺素释放激素(Thyrotropin-releasing hormone, TRH)可增敏调节休克动物心血管系统肾上腺素能受体及多巴胺(Dopamine, DA)受体,提高β-肾上腺素能受体的亲和力,发挥其抗失血性休克的作用[1,2]。离体实验表明TRH可增强DA的正性肌力作用,提示TRH和DA伍用可能有协同抗失血性休克的作用[3],但尚未在整体实验上得以证实,为此本实验旨在探讨TRH和DA伍用的协同抗休克作用。

1 材料和方法

1.1 药品与试剂

TRH,上海东风生化试剂厂生产;多巴胺,广州明兴制药厂生产。其余均为市售品,分析纯。

1.2 大鼠失血性休克实验

Wistar大鼠,体重(245.7± 25.6)g,雌雄不拘。实验前12 h禁食,自由饮水,戊巴比妥钠30 mg/kg ip.麻醉。左股静脉插管,给肝素500 U/kg抗凝,供输液和给药用。右颈总动脉插管至左心室,接压力换能器,RM-6200C四道生理记录仪(成都仪器厂生产)记录心率(Heart rate, HR)、左室收缩压(Left ventricular systolic pressure, LVSP)、左室内压最大变化速率(Maximal rate of left intraventricular pressure changes,± dp/dt$_{max}$)。左股动脉插管,用以记录血压和放血。放血于10 min内使平均动脉压(Mean arterial pressure, MAP)降至5.3 kPa(40 mmHg),维持1.5 h。失血性休克大鼠随机分成4组: NS组(n= 11); 5 mg/kg TRH组(n= 10); 1 mg/kg DA组(n= 9); 2.5 mg/kg TRH和0.25 mg/kg DA伍用组(n= 11)。NS组给生理盐水,其它各组药物溶于生理盐水中输注,给液量均为20 ml/kg, 15 min内输完。测休克前、后、给药后120 min内不同时相点的呼吸频率(Respiratory rate, RR)和心肌收缩性能指标。120 min后结扎血管,缝合伤口,单笼喂养,观察存活时间。

1.3 统计学处理

实验结果均以x± s表示。组间差异用方差检验,组内自身比较用配对t检验。

2 结果

2.1 TRH和DA伍用对RR、HR和MAP的影响

给药后NS组和DA组RR无明显变化,TRH组和伍用组RR加快,于5~90 min显著高于NS组,并于15 min显著高于DA组。NS组30 min内HR无明显变化,30 min后逐渐减慢。TRH、DA单用及伍用组HR均加速,于15~120 min均显著高于NS组,其中两单用药组间差异不显著,但均稍慢于伍用组。

休克后各组MAP均显著下降,给药后升高。TRH、DA单用及伍用组于5~90 min显著高于NS组,TRH组和DA组间差异不显著,60 min内伍用组稍优于两单用药组,但无统计学意义,见图1。

2.2 TRH和DA伍用对LVSP、± dp/dt$_{max}$的影响

给药后15 min内NS组LVSP较休克时有所升高,15 min后降至休克水平。TRH、DA单用及伍用组给药后LVSP升高,于5 min和60 min显著高于NS组,3组间差异不显著。

± dp/dt$_{max}$于休克后显著下降,NS组给药后5 min稍有升高,随后呈逐渐下降趋势。TRH、DA单用或伍用组在给药后± dp/dt$_{max}$均显著升高,15 min内伍用组稍优于两单用药组,15 min后3组差异不显著,见图2。

* 全军"八五"攻关项目
** 周学武,男,32岁,助理研究员,博士研究生

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

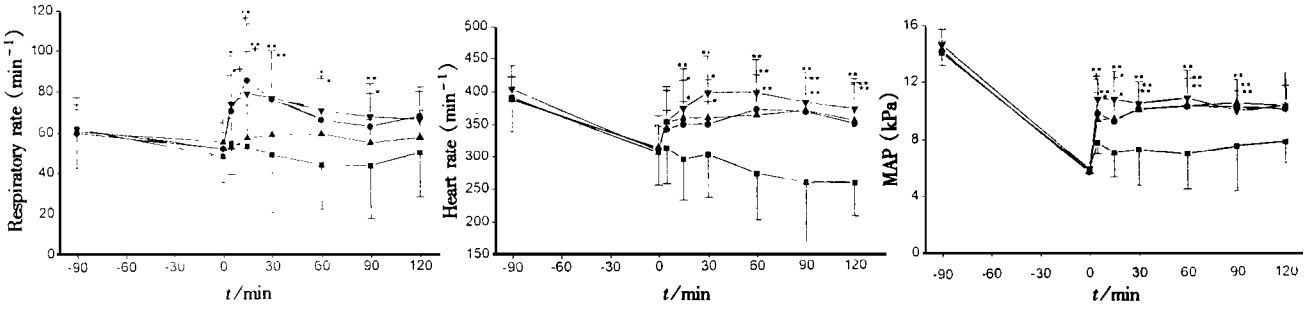


图 1 TRH和 DA伍用对失血性休克大鼠 RR HR MAP的影响

Fig 1 Effects of TRH in combination with DA on RR, HR and MAP in rats subjected to hemorrhageic shock

NS(■), TRH(●), DA(▲) and TRH+ DA(▼), ($\bar{x}\pm s$), *: $P<0.05$, **: $P<0.01$ *vs* NS; +: $P<0.05$ *vs* DA

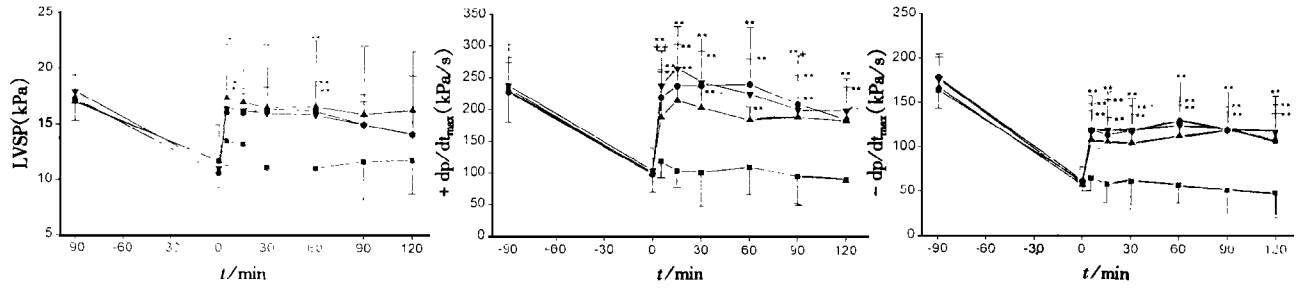


图 2 TRH和 DA伍用对失血性休克大鼠 LVSP、± dp/dt_{max}的影响

Fig 2 Effects of TRH in combination with DA on LVSP, + dp/dt_{max} and - dp/dt_{max} in rats subjected to hemorhagic shock

NS(■), TRH(●), DA(▲) and TRH+ DA(▼), ($\bar{x}\pm s$), *: $P<0.05$, **: $P<0.01$ *vs* NS; +: $P<0.05$, ++: $P<0.01$ *vs* DA

2.3 TRH和 DA伍用对存活时间的影响

给药后 NS组、TRH组、DA组、TRH和 DA伍用组的存活时间分别为(3.79± 2.86) h、(9.20± 5.56) h、(13.3± 5.16) h、(14.66± 6.24) h,各治疗组与 NS组相比较,均显著延长失血性休克大鼠存活时间,其中伍用组最为明显,但与两单用药组比较无统计学差异。

3 讨论

有报道 TRH对正常动物的呼吸中枢有兴奋作用,可加快呼吸频率[4]。本实验中,TRH组和伍用组给药后呼吸频率加快,说明 TRH对失血性休克大鼠的呼吸功能也有兴奋作用,这有利于减轻休克时的代谢性酸中毒。本结果表明,5 mg/kg TRH和 1 mg/kg DA单用治疗失血性休克大鼠,均能显著升高 MAP,改善心肌收缩性能,延长存活时间。而 2.5 mg/kg TRH和 0.25 mg/kg DA伍用也能起到相似的抗休克作用,且稍优于两单用药组,说明两药伍用治疗失血性休克有一定的协同作用。由于大剂量 DA刺激 α受体可收缩肾脏和肠系膜血管,并可致心率失常,不利于失血性休克的好转[5],因此通过 TRH和 DA配伍应用治疗失血性休克,可降低两单用药剂量,从而防止大剂量 DA所引起的副作用,并发挥相同甚至更好的抗休克作用,较单用 DA优越。

休克时,虽然儿茶酚胺大量释放,但由于肾上腺素能受体及 DA受体处于失敏状态[6],因此仍然会出现心功能降低,细胞代谢障碍等变化。TRH一方面通过增敏调节休克大鼠心血管系统肾上腺素能受体及 DA受体,提高β肾上腺素能受体的亲和力[2],另一方面通过增强 DA的促进钙内流作用和正性肌力作用[3],与 DA发挥协同抗休克作用。TRH和 DA是否可协同舒张外周血管,改善血流动力学和器官微循环,还有待进一步研究。

参考文献

1 Zhen Da, Chen H S, Hu D Y. Cardiovascular mechanism of TRH against experimental hemorrhagic shock. Circ Shock, 1992, 36(3): 168

2 Liu L M, Chen H S, Hu D Y, *et al*. Effects of thyrotropin-

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

releasing hormone on myocardial adrenoceptors and dopaminergic receptors following hemorrhagic shock in the rat. Shock, 1995, 3(6): 430
3 刘良明,陈惠孙,胡德耀,等.促甲状腺素释放激素增敏失血性休克大鼠心脏肾上腺素受体及其机理.中国药理学与毒理学杂志, 1995, 9(3): 212
4 Long J B, Lake C R, Reid A A, *et al*. Effects of naloxone and thyrotropin-releasing hormone on plasma catecholamines, corticosterone, and arterial pressure in normal and endotoxemic rats. Circ Shock, 1986, 18(1): 1
5 郑明祺.循环性休克的药物治疗.见:郑明祺,黄钺华 主编.心血管疾病药物治疗学.北京:人民卫生出版社, 1989. 307-309
6 Shepherd R E, Lang C H, McDonough K H. Myocardial adrenergic responsiveness after lethal and nonlethal doses of endotoxin. Am J Physiol, 1987, 252(2 Pt 2): H410

(收稿: 1997-12-27;修回: 1998-05-20)
(编辑　冷怀明)

Effects of TRH in combination with DA on cardiac function and survival time during hemorrhagic shock in rats*

Zhou Xuewu, Liu Liangming, Hu Deyao, Chen Huisun, Lu Ruquan (Research Institute of Field Surgery, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400042)

Abstract **Objective**: To investigate the effects of TRH in combination with DA on myocardial contractility and survival time during hemorrhagic shock in rats. **Methods**: After the Wistar rats were randomized into four groups of NS, TRH, DA and TRH+ DA and bled to reach a MAP of 5.3 kPa, the MAP value was maintained for 1.5 h and then the animals were intravenously injected with normal saline, TRH, DA and TRH+ DA respectively. **Results**: 5 mg/kg TRH or 1 mg/kg DA alone could significantly increase MAP, LVSP and ± dp/dt_{max} and prolong the survival time in rats during hemorrhagic shock. 2.5 mg/kg TRH in combination with 0.25 mg/kg DA could exert the same or even superior effects to TRH or DA alone. **Conclusion**: TRH in combination with DA can reduce the dose of TRH or DA used alone and exert certain synergetic effects in the treatment of hemorrhagic shock.

Key words thyrotropin-releasing hormone (TRH); dopamine (DA); hemorrhagic shock; rat

* This project was supported by the "Eight five" obligatory budget of PLA

(上接 397页)

眶形态结构而言,猫和狗均没有完整的骨性结构,只有兔有完整的骨性眶壁,在间接视神经损伤中,骨性眶壁的力传导作用起重要作用。临床资料表明,颅脑外伤伴发视神经损伤病例中70%的伤者是前额或额颞部受力所致[2]。Gross的研究也表明施力到前额骨,通过骨的传导使力最终集中在视神经管的区域[3],说明受力部位与视神经损伤有密切关系。因此,在制作动物模型时,眼眶的形态及受力点是模型成功的关键。猫的眶缘位于前方,而视神经孔则位于眼眶后内侧壁,其颅顶圆突,对其眶缘施加打击力,难以使力量传导至视神经孔部位造成视神经损伤,而若对其颅顶施打击,则可能直接对大脑造成重伤。狗的眼眶形态与猫很相似;此外,狗的眶内壁与颅底形成约85度夹角,而其视神经管则在颅底走行较水平,若在狗的颅顶施力,力的传导将在这一夹角处受力最大,而这一位点距视神经管口尚有一定距离。而兔有相对完整的骨性眶壁,半球状的形态有利力向眶底(视神经孔位)传导;两侧眶缘较颅顶稍高,两上眶缘间的距离较近,有利对上眶缘施力而不致对颅顶产生重损;两眼后眦间的连线正好对应于眼眶的视神经孔,大体标志也明显。因此,从综合因素考虑,兔用于制作间接性视神经损伤模型较为适宜。

关键词　视神经 /损伤;疾病模型,动物
中图法分类号　R774.6

参考文献

1 Steinsapir K D, Goldberg R A. Traumatic optic neuropathy. Surv Ophthalmol, 1994, 38(6): 187
2 Sofferman R A. The recovery potential optic nerve. Laryngoscope, 1995, 105(1): 1
3 Gross C E, Dekock J R, Paujet W R, *et al*. Evidence for orbital deformation that may contribute to monocular blindness following minor frontal head trauma. J Neurosurg, 1981, 55(6): 963

(收稿: 1998-02-20;修回: 1998-09-08)
(编辑　王　红)

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