DOI: 10.16016/j.1000-5404.1996.04.013

伍用 TRH与 ICI174,864对兔失血性休克心功能的影响*

卢儒权 刘良明 胡德耀 陈惠孙 吴 炎 (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,630042

提 要 采用脑室给药方法研究了促甲状腺素释放激素(TRH)与 δ阿片受体特异性拮抗剂 ICI174,864合用对失血性休克兔心功能指标的影响,旨在探讨 TRH与 ICI174,864是否可配伍用药治疗休克。TRH ICI174,864两药单用剂量各为 50μg,合用剂量各 25μg 结果显示,两药半量合用改善失血性休克兔心血管功能作用不仅可达单药 50μg的效果,且较单用效果更佳。表明两药可配伍用药治疗失血性休克,且有一定的协同作用。

关键词 促甲状腺素释放激素;ICI174,864;失血性休克;心功能指标;兔
中图法分类号 R541.6405

促甲状腺素释放激素(Thyrotropin releasing hormone, TRH)对多种循环性休克皆有良好的治疗作用[1-2],有关研究表明 TRH拮抗内阿片肽对心血管的抑制作用是 TRH抗休克的重要机理之一[3-4],它可以通过下调休克动物脑阿片受体(主要是 δ阿片受体)数量,解除内阿片肽的心血管抑制作用,从而发挥抗休克效果[5]。阿片受体特异性拮抗剂如纳洛酮(Naloxone),纳屈酮(Naltrexone)和纳可啡(Nalbulphine)、M154,129等也有较好的抗休克作用[6-8]。既然如此,δ阿片受体特异性拮抗剂与 TRH合用可否产生协同抗休克作用,值得研究。阐明这一问题对今后 TRH与阿片受体特异性拮抗剂联合用药抗休克有重要的指导意义。因此,本实验利用兔侧脑室给药研究 TRH与 δ阿片受体特异性拮抗剂 ICI174,864合用的抗失血性休克作用。

1 材料和方法

1.1 药品试剂及仪器设备

TRH由上海东风生化试剂厂提供;δ阿片受体拮抗剂 ICI174,864由 John Holaday 博士提供;心功能分析仪(微机处理)上海第二军医大学研制;兔由本校动物研究所提供。

1.2 方法

日本大耳兔 24只,雌雄不拘,体重 2.2~2.8 kg,戊巴比妥钠(40 mg/kg,iv)麻醉,肝素(500 u/kg)抗凝,气管插管,股动脉插管监测血压,右颈总动脉插管至左心室接压力传感器,经 LMS-2B型生理记录仪放大后连接血液动力学分析系统,监测心功能指标。按 Sawyer法定位作侧脑室埋管[9],用牙托水泥固定,用微量注射器给药。动物分为 4组,生理盐水组(NS 20μl),TRH治疗组(TRH 50μg),ICI174,864治疗组(ICI174,864 50μg),两药合用治疗组(TRH 25μg; ICI174,864 25μg),每组 6只动物,经股动脉放血至平均动脉压(MAP)5.3 kPa,维持 1 h,从侧脑室给药,观察给药后心率(HR),呼吸(RR),平均动脉血压(MAP),左室收缩压(LVSP),心室压力最大上升和下降速率(± dp/dtmax),左室内压在 5.3 kPa时心肌纤维收缩速度(Vce40),心肌最大收缩速度(Vpm)和心肌收缩向量环面积(Lo)的变化。

1.3 统计学处理

所有数据均以 $\bar{x}\pm s$表示,用 Student's t检验作统计学分析。

2 结果

2.1 HR RR和 MAP的变化

ICI174,864单用组及合用组在 5~20 min内,心率显著增快,以后与 NS组比较虽有加快趋势,但无统计学差别。TRH有加快 HR趋势。各治疗组给药后 RR显著加快,与 NS对照组比较 $P<0.05$或 $P<0.01$ TRH ICI174,864单用及合用均可显著升高失血性休克兔 MAP,TRH单用组在 5 min内 MAP显著升高,ICI174,864单用和合用较之 TRH单用组稍慢,而且 ICI174,864升压作用较 TRH稍弱,合用组在观察后期 MAP与 TRH相似(表 1)。

2.2 LVSP± dp/dtmax的变化

TRH ICI174,864单用及合用均可升高失血性休克兔 LVSP± dp/dtmax,两药合用较之 TRH单用效果稍强。合用组 LVSP± dp/dtmax在 1 h后各项指标较单用组均有升高趋势,LVSP在给药后 90 min显著高于 TRH单用组(表 2)。

2.3 Vce40 Vpm和 Lo的变化

各治疗组 Vce40 Vpm和 Lo与生理盐水组相比均有显著升高,Vpm合用组较两单用组有升高趋势,但无统计学差异(表 3)。

* 国家自然科学基金资助项目,No. 39370663

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

表 1 TRH与 ICI174, 864合用对失血性休克兔心率 (HR)、呼吸 (RR)和平均动脉血压 (MAP)的影响

Tab 1 Effects of TRH in combination with ICI174, 864 on HR RR and MAP following hemorrhagic shock in rabbits

Time	HR (beats/min)				RR (beats/min)				MAP (kPa)			
(min)	NS	TRH	ICI174, 864	TRH+ ICI	NS	TRH	ICI174, 864	TRH+ ICI	NS	TRH	ICI174, 864	TRH+ ICI
B	275± 31	291± 40	292± 39	298± 38	40± 10	34± 7	40± 13	34± 5.0	12.0± 2.5	13.0± 1.8	12.0± 2.0	13.4± 1.3
0	209± 42	218± 59	206± 29	248± 40	40± 7	42± 11	50± 13	40± 11.0	5.3± 0.0	5.3± 0.0	5.3± 0.0	5.3± 0.0
5	198± 49	248± 63	252± 26*	245± 39*	35± 10	55± 18*	65± 25**	52± 11.0*	5.2± 1.3	7.5± 1.6	6.1± 1.0	6.1± 1.0
10	185± 68	240± 62	233± 55	246± 37*	30± 13	58± 12*	72± 34**	53± 12.0*	5.2± 1.4	9.1± 1.7**	8.1± 1.7*	7.4± 2.2
20	183± 73	229± 64	240± 27*	247± 32*	38± 9	62± 21*	63± 20**	54± 12.0	5.4± 2.2	10.1± 1.6**	8.6± 1.2**	8.8± 2.2
30	200± 73	244± 44	240± 32	246± 27	37± 18	63± 22*	55± 15*	53± 6.8	5.5± 2.4	9.6± 1.3**	8.6± 0.8**	9.5± 2.1**
40	198± 81	241± 63	234± 31	239± 31	37± 10	66± 27*	53± 16*	55± 10.0*	5.6± 2.6	9.0± 1.2**	8.3± 1.1*	9.1± 2.6
60	228± 65	237± 68	225± 32	233± 37	38± 12	65± 24*	56± 15*	54± 8.0	4.5± 3.4	8.9± 1.7**	8.0± 1.8*	8.4± 2.3*
90	213± 66	216± 70	212± 32	231± 31	32± 8	56± 22*	55± 14**	55± 13.0*	5.4± 3.6	8.8± 0.9	7.2± 2.1	8.9± 1.5*
120	209± 71	210± 71	202± 45	223± 30	34± 6	55± 22	54± 20*	55± 15.0*	5.6± 2.6	8.7± 1.1*	7.0± 3.3	8.8± 1.5*

$\bar{x}\pm s$; $n = 6$; B: baseline; *: $P < 0.05$ *vs* NS; **: $P < 0.01$ *vs* NS; ***: $P < 0.001$ *vs* NS

表 2 TRH与 ICI174, 864合用对失血性休克兔左室收缩压 (LVSP)、心室压力最大上升和下降速率 (± dp/dtmax)的影响

Tab 2 Effects of TRH in combination with ICI174, 864 on LVSP and± dp/dtmax following hemorrhagic shock in rabbits

Time	LVSP (kPa)				+ dp/dtmax (kPa/s)				- dp/dtmax (kPa/s)			
(min)	NS	TRH	ICI174, 864	TRH+ ICI	NS	TRH	ICI174, 864	TRH+ ICI	NS	TRH	ICI174, 864	TRH+ ICI
B	22.2± 2.9	19.8± 2.1	20.6± 2.2	21.3± 3.5	1168± 293	1027± 329	1096± 532	1194± 262	724± 126	740± 206	804± 313	902± 260
0	10.2± 2.9	10.2± 1.7	11.4± 3.6	12.0± 3.5	392± 232	412± 282	412± 168	456± 159	283± 104	294± 140	308± 80	321± 91
5	9.3± 3.6	12.5± 2.6	14.5± 2.6*	12.6± 2.8	387± 308	683± 391	464± 176	856± 159*** ##	261± 154	415± 151	405± 166	403± 103*
10	9.3± 3.4	15.1± 3.7**	16.1± 2.7**	14.4± 2.9**	382± 287	826± 469*	747± 308*	605± 158*	276± 147	358± 218*	453± 166*	478± 142*
20	5.4± 4.4	15.6± 3.6*	16.3± 2.7*	15.9± 3.6**	303± 273	923± 412**	790± 276**	805± 334**	294± 204	555± 329	572± 128**	521± 140*
30	9.5± 4.9	15.6± 3.3*	16.6± 3.9**	16.3± 4.7*	304± 189	924± 351**	803± 263**	785± 336**	245± 218	561± 310*	536± 116**	523± 169*
40	9.7± 4.5	14.8± 2.8*	17.3± 3.7**	15.9± 4.8*	264± 191	920± 472**	783± 271**	778± 306**	178± 177	506± 310*	489± 66**	513± 168**
60	9.5± 1.0	13.4± 1.2***	16.0± 4.2**	15.2± 4.4**	239± 102	697± 289**	686± 305**	691± 329**	191± 105	412± 161**	450± 94**	482± 192**
90	9.6± 4.3	12.6± 1.3	15.0± 4.1*	16.2± 1.3** ▲▲▲	229± 98	673± 324**	608± 288**	738± 253**	136± 100	407± 136**	398± 125**	513± 198**
120	9.5± 4.1	12.9± 1.6	14.0± 5.3	15.5± 1.3** ▲▲	234± 89	661± 292**	634± 329**	724± 347**	98± 65	362± 135***	400± 158***	581± 253***

$\bar{x}\pm s$; $n = 6$; B: baseline; *: $P < 0.05$ *vs* NS; **: $P < 0.01$ *vs* NS; ***: $P < 0.001$ *vs* NS; ▲▲: $P < 0.01$ *vs* NS; ▲▲▲: $P < 0.001$ *vs* TRH; # #: $P < 0.01$ *vs* ICI174, 864 alone

表 3 TRH与 ICI174, 864合用对失血性休克兔左室内压在 5.3kPa时心肌纤维收缩速度 (Vce40)、心肌最大收缩速度 (Vpm)和心肌收缩向量环面积 (Lo)的影响

Tab 3 Effects of TRH in combination with ICI174, 864 on Vce40, Vpm and Lo following hemorrhagic shock in rabbits

Time	Vce40 (1/s)				Vpm (1/s)				Lo			
(min)	NS	TRH	ICI174, 864	TRH+ ICI	NS	TRH	ICI174, 864	TRH+ ICI	NS	TRH	ICI174, 864	TRH+ ICI
B	6.4± 1.8	5.3± 1.2	6.1± 2.1	5.7± 3.3	9.3± 3.1	8.3± 0.5	8.6± 2.1	9.6± 4.3	144± 48	161± 64	169± 100	189± 78
0	3.4± 3.3	3.5± 1.3	3.5± 2.7	3.2± 1.1	5.1± 1.7	5.8± 3.1	5.9± 1.6	5.8± 1.7	19± 16	21± 12	20± 12	24± 24
5	4.6± 2.9	5.3± 3.1	5.3± 2.1	5.3± 0.8	5.4± 2.3	10.5± 7.1	6.4± 0.8	6.5± 1.9	13± 10	39± 49	37± 29*	37± 28*
10	4.2± 3.3	6.7± 3.4	5.4± 2.1	4.8± 1.1	5.1± 1.5	9.8± 4.2*	7.0± 1.1*	7.9± 1.9**	12± 4	99± 82*	76± 29***	44± 24** #
20	3.5± 3.1	6.7± 2.9*	5.3± 1.5*	5.9± 3.0	5.2± 3.0	8.8± 4.7*	6.9± 1.2	8.5± 4.8	13± 8	101± 85	88± 37**	93± 76*
30	1.5± 1.2	6.4± 3.1**	5.3± 1.2**	5.1± 2.6**	4.1± 2.7	8.7± 5.6*	7.3± 1.3*	10.4± 6.5*	16± 7	94± 77	90± 40**	95± 75*
40	1.6± 0.9	5.5± 1.9**	5.7± 2.2**	5.3± 1.7**	3.8± 1.9	11.3± 7.7*	7.8± 2.1**	10.2± 6.1*	21± 5	85± 67	89± 35**	83± 57*
60	1.7± 1.3	4.5± 1.2**	5.4± 2.0*	5.5± 1.7**	2.6± 2.1	8.9± 6.5*	7.6± 2.2**	9.3± 4.4**	14± 6	54± 25*	75± 39*	71± 28**
90	1.6± 0.9	4.3± 1.5**	4.5± 1.9**	5.1± 1.1***	2.3± 1.4	8.9± 5.7*	6.5± 1.4**	10.3± 6.1**	13± 5	53± 25*	49± 32*	58± 31**
120	1.4± 0.7	5.4± 2.4**	4.6± 2.2*	5.3± 1.5**	2.5± 1.3	6.5± 2.0**	7.7± 3.1**	9.0± 3.5***	11± 4	52± 25*	58± 50*	63± 47*

$\bar{x}\pm s$; $n = 6$; B: baseline; *: $P < 0.05$ *vs* NS; **: $P < 0.01$ *vs* NS; ***: $P < 0.001$ *vs* NS; #: $P < 0.05$ *vs* ICI174, 864 alone

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

3 讨论

本实验室以前的研究表明 TRH可以通过下调休克动物脑阿片受体数量 (主要是 δ阿片受体),解除内阿片肽对心血管系统及肾上腺素能受体系统的抑制作用而发挥抗休作用[3~5],推测 TRH与阿片受体特异性拮抗剂合用会有较好的抗休克效果. 因此本实验研究了 TRH与 δ阿片受体特异性拮抗剂的抗休克效果,主要以心功能为观察指标. 实验结果显示,TRH在剂量减半时 (25μg)与 ICI174, 864(25μg)合用可显著改善失血性休克兔的心功能指标,其效果与 TRH单用 (50μg)相似,甚至稍强. 表明 TRH与 ICI174, 864可以配伍用于抗休克治疗,提示在今后临床治疗休克病人时,TRH与 ICI174, 864可减量配伍用,这样既可达到较好的抗休克作用,又可减少因单药剂量过高而带来一些毒副作用.

参考文献

1 McIntosh TK, Faden AI. Thyrotropin releasing hormone and circulatory shock. Circ Shock, 1986; 18(4): 241

2 Hu DY, Chen HS, Liu LM *et al*. The antishock property of TRH and its mechanisms. Chin J Traumatol(Eng), 1993; 9(6): 22

3 刘良明,陈惠孙,胡德耀等. TRH拮抗 β-内啡肽的心血管抑制作用. 第三军医大学学报, 1994; 16(6): 402

4 刘良明,陈惠孙,胡德耀等. 促甲状腺素释放激素抗休克与肾上腺能受体及β内啡肽的关系. 现代应用药学, 1994; 11(6): 1

5 刘良明,陈惠孙,胡德耀等. 促甲状腺素释放激素对失血性休克大鼠脑 μ、δ、κ阿片受体的影响. 中国药理学与毒理学杂志, 1995; 9(3): 3

6 Ludbrook J, Ventura S. The decompensatory phase of acute hypovolaemia in rabbits involves a central delta opioid receptors. Eur J Pharmacol, 1994; 252(1): 113

7 Haglind E. Effects of continuous naloxone infusion in intestinal ischemia shock in the rat. Circ Shock, 1992; 38(3): 195

8 Hanckshaw KV, Parker GA, Roberts JW *et al*. Naloxone in septic shock. Crit Care Med, 1990; 18(1): 47

9 丁·布瑞希,著. 范进潘,江振裕译. 电生理学方法. 上海: 上海科学技术出版社, 1963: 353

(收稿: 1995-11-24;修回: 1996-05-10)

(编辑　仇玉福、冷怀明)

Effects of thyrotropin releasing hormone in combination with ICI174, 864 on cardiac function during hemorrhagic shock in rabbits

Lu Ruquan, Liu Liangming, Hu Deyao, Chen Huisun, Wu Yan (Research Institute of Field Surgery, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 630042)

Abstract The therapeutic effects of thyrotropin releasing hormone(TRH) in combination with ICI174, 864 (a high selective delta-opioid receptor antagonist) on the cardiac functions during hemorrhagic shock were observed in rabbits after the 2 agents were intracerebroventricularly administered. The dosage was 50 μg when TRH and ICI174, 864 were used alone and 25μg of each agent when used combinedly. It was found that the combined therapeutic efficiency of the 2 agents could be equal to or even better than that of each agent administered alone, which indicates that TRH and ICI174, 864 can be administered in combination to treat hemorrhagic shock since the 2 can act synergistically.

Key words thyrotropin releasing hormone (TRH); ICI174, 864; hemorrhagic shock; cardiac function; rabbit

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