DOI:10.16016/j.1000-5404.1994.06.005

促甲状腺素释放激素拮抗β-内啡肽对心血管的抑制作用*

刘良明 陈惠孙 胡德耀 卢儒权 (第三军医大学野战外科研究所) 630042

提 要 本研究用兔侧脑室给药观察了促甲状腺素释放激素(TRH)对β-内啡肽心血管抑制作用的影响。结果显示,β-内啡肽(10 μg,icv)能显著抑制兔心血管功能,表现为血压下降,心肌收缩力指标如左室收缩压(LVSP),心室内压最大上升和下降速率(±dp/dtmax),心肌纤维收缩速度(Vce40,Vpm)和心肌收缩向量环面积(Lo)明显降低。β-内啡肽的这一作用可被TRH(50 μg,icv)取消,阿片受体拮抗剂纳洛酮(NAL,50 μg,icv)也可拮抗β-内啡肽的心血管抑制作用,表明,TRH与内源性阿片肽系统有密切关系,结合以前的实验结果提示TRH拮抗β-内啡肽的心血管抑制作用有可能是作用在阿片受体上的。

关键词 促甲状腺素释放激素;内啡肽类;纳洛酮;血液动力学;兔

中图法分类号 Q574.14;R331.3

促甲状腺素释放激素(Thyrotropin-Releasing Hormone,TRH)对多种循环性休克有良好治疗作用[1~7]。TRH抗休克的机理目前多倾向于与内阿片肽和交感-肾上腺髓质系统密切相关[8~10],但也仅为理论推测,没有直接证据。了解TRH抗休克作用是从功能拮抗了内阿片肽的作用,还是从受体水平上拮抗了内阿片肽的作用,对今后TRH用于临床抗休克特别是联合用药抗休克有很重要的指导意义,为此,本文观察了TRH脑室给药对β-内啡肽(β-endorphin,β-END)心血管抑制作用的影响,并比较观察了阿片受体拮抗剂纳洛酮(Naloxone,NAL)对β-内啡肽作用的影响,旨在弄清TRH与内阿片肽系统的关系,即TRH能否直接拮抗阿片肽的作用,以便为进一步研究TRH抗休克作用与阿片受体的关系奠定基础。

1 材料与方法

TRH由中国科学院上海东风生化试剂厂提供,β-内啡肽属Sigma公司产品,NAL属军科院产品。

日本大耳白兔34只,雌雄兼有,体重2.2~2.8 kg,戊巴比妥钠(40 mg/kg,iv)麻醉,肝素(500 u/kg,iv)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血液动力学分析系统(微机处理)监测血液动力学指示。按Sawyer[11]法定位作侧脑室(AP:-1~-2.5 mm,LR:2~2.5 mm,DV:5~8 mm)埋管,用No.8不锈钢针作引导管,引导管用于托水泥固定,将连有微量注射器之内管插入侧脑室用以给药。实验分两部分进行,第一部分观察β-END对心血管功能的影响,兔12只,平均分为β-END组和生理盐水组,记录基础值后,从侧脑室给β-END 10 μg和等量生理盐水(对照组),观察呼吸(RR),心率(HR),平均动脉压(MAP),左室收缩压(LVSP),心室内压最大上升和下降速率(±dp/dtmax),心室内压为5.3 kPa时心肌纤维收缩速度(Vce40),心肌最大生理收缩速度(Vpm)和心肌收缩向量环面积(Lo)的变化,观察时间为150 min。第二部分实验观察TRH和NAL对β-END心血管抑制作用的影响,22只兔分为三组,Ⅰ组为生理盐水对照组($n=6$),Ⅱ组为TRH预处理组($n=8$),Ⅲ组为NAL预处理组($n=8$)。TRH(50 μg,20 μl),NAL(50 μg,20 μl)或等量生理盐水(生理盐水对照组)于β-END(10 μg,20 ml)给予前5 min经侧脑室给予。观察指标和时间同第一部分。

所有数据均以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,用Student's检验作统计学分析,$P<0.05$认为有显著性差异,$P<0.01$认为有非常显著性差异。

2 结果

2.1 β-END对心血管系统的抑制作用

给β-END后5 min MAP开始下降,与基础值比较$P<0.05$,30~40 min降至最低水平但生理盐水对照组MAP无明显改变,给β-END后HR,RR有下降趋势,但两组间比较无统计学差异。LVSP,±dp/dtmax在给β-END后5~10 min开始下降,30~40 min降至最低水平,与基础值和生理盐水比较$P<0.05$或$P<0.01$(图1)。Vce40,Vpm和Lo在给β-END后显著降低,从给药后5 min一直持续到给药后150 min(图2)。

2.2 TRH拮抗β-END对心血管功能的抑制作用

Ⅰ组(生理盐水对照组),所有血液动力学指标(MAP,LVSP,±dp/dtmax,Vce40,Vpm,和Lo)在给β-END后均显著下降,但Ⅱ组(TRH-预处理组)和Ⅲ组(NAL-预处理组)这些指标在给β-END后无明显改变。同时Ⅱ组和Ⅲ组的RR与Ⅰ组比较有升高趋势,(图3,4)。Ⅱ组在120 min,150 min,Ⅲ组在60,90,120,150 min与Ⅰ组比较$P<0.05$)。

* 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

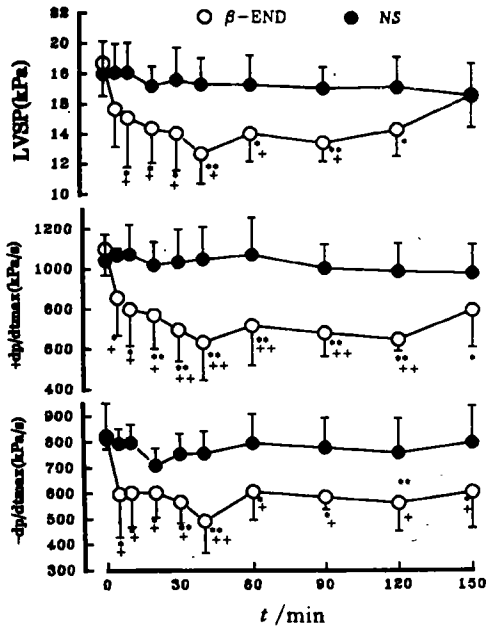


图1　β-内啡肽(10 μg，icv)对兔左室内压(LVSP)，左室内压最大变化速率(±dp/dtmax)的影响

Fig 1　The effects of β-endorphin (10 μg, icv) on LVSP, ±dp/dtmax in rabbits. * $P<0.05$, * * $P<0.01$ *vs* **baseline (O)**; + $P<0.05$, ++ $P<0.01$ *vs* **saline.**

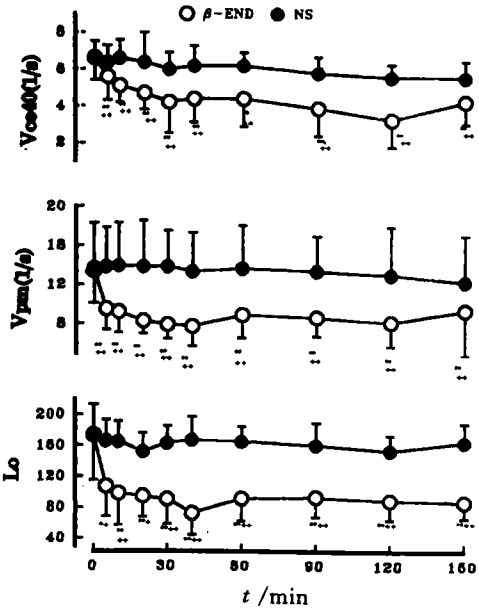


图2　β-内啡肽(10 μg，icv)对心肌收缩速度(Vce40)，实测心肌最大收缩速度(Vpm)和心肌收缩向量环面积的影响

Fig 2　The effcets of β-endorphin (10μg, icv) on Vce40, Vpm and Lo in rabbits.

* $P<0.05$, * * $P<0.01$ *vs* O (baseline); + $P<0.05$, ++ $P<0.01$ *vs* NS group.

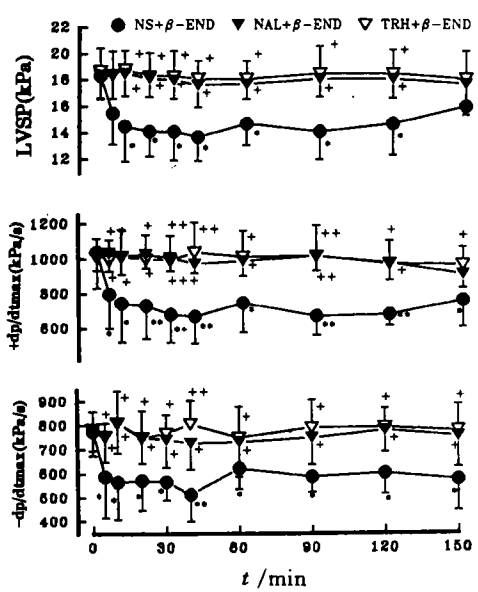


图3　TRH(icv)拮抗β-内啡肽抑制兔 LVSP 和±dp/dtmax 的作用

Fig 3　The reversal effects of TRH (icv) on β-endorphin in LVSP and ±dp/dtmax in rabbits.

* $P<0.05$, * * $P<0.01$ *vs* O (baseline); + $P<0.05$, ++ $P<0.01$ *vs* NS group.

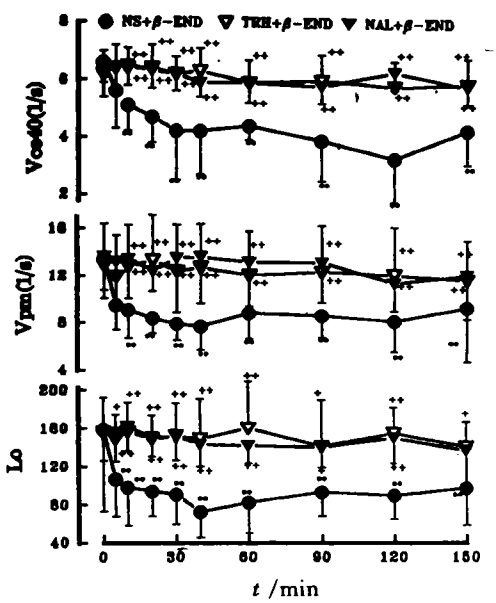


图4　TRH(icv)拮抗β-内啡肽抑制兔 Vce40，Vpm 和 Lo 的作用

Fig 4　The reversal effects of TRH on β-endorphin in Vce40, Vpm and Lo in rabbits.

* $P<0.05$, * * $P<0.01$ *vs* O (baseline); + $P<0.05$, ++ $P<0.01$ *vs* NS group.

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

3 讨论

TRH的抗休克作用与其拮抗内源性阿片肽的心血管抑制作用有关[9]，有人认为TRH抗休克是通过TRH从功能上拮抗了内阿片肽的作用来实现的，但另有人认为TRH抗休克是通过TRH作用在阿片受体水平上来实现的[1,12]，但所有这些报道均为理论推测，并无直接证据证明。Bhargava等研究发现δ阿片受体拮抗剂$ICI_{154,129}$，κ阿片受体配体EKC和σ阿片受体激动剂SKF_{10047}可影响TRH与脑膜上的TRH受体的结合率，而μ阿片受体激动剂吗啡却不影响它们的结合率[13]。反之，TRH能否影响内阿片肽与阿片受体的结合，TRH能否直接拮抗内阿片肽的作用，以及TRH能否直接作用在阿片受体上，尚未见有关的研究，值得深入研究。

本实验结果显示，β-END(10 μg，icv)能显著抑制心血管功能，所有血液动力学指标(MAP，LVSP)，心肌收缩性能指标(±dp/dtmax，Lo)和心肌纤维收缩速度(Vce40，Vpm)均明显下降。TRH(50 μg，icv)预处理可取消β-END的心血管抑制作用，各血液动力学指标在TRH预处理组无明显变化，经典的阿片受体拮抗剂NAL(50 μg，icv)同样可取消β-END对心血管系统的抑制作用。结果表明，TRH与内阿片肽有很密切的关系，表现为TRH可拮抗内阿片肽的心血管抑制作用。由于本实验所用TRH的剂量很小，仅为50 μg，与NAL(50 μg)剂量相同，拮抗β-END心血管抑制作用效果也与NAL相似，本实验室以前的结果表明，TRH不拮抗吗啡的镇痛，成瘾及呼吸抑制作用，却能部分取消双氢埃托啡的致僵凝作用[14]，提示TRH与阿片受体是有一定关系的，且TRH可能具有一定的亚型阿片受体选择性。TRH与阿片受体的相互作用关系，TRH与哪些阿片受体有直接作用，TRH对休克动物脑阿片受体有无调节作用，本实验室正在进一步研究。

参考文献

1 Mcintosh TK, Faden AI. Thyrotropin-releasing hormone and circulatory shock. Circ Shock, 1986, 18: 241～258

2 Hu Deyao, He Xiandi, Chen Huisun. Effects of TRH on cardiovascular function in dogs with hemorrhagic shock. J of Tongji Medical University, 1988, 8(4): 223～228

3 Zhen Da, Hu Deyao, Chen Huisun. Cardiovascular mechanism of TRH against experimental hemorrhagic shock. Circ Shock, 1992, 36: 168～173

4 胡德耀，何贤弟，陈惠孙. TRH抗大鼠失血性休克的作用及毒性. 中国药理学通报，1986，2(2)：32～33

5 胡德耀，陈惠孙，廖世海. TRH抗兔失血性休克效应. 中华实验外科杂志，1987，4：127

6 陈惠孙，汪江淮，刁有芳. TRH对创伤性休克大鼠生命器官组织脂质过氧化损伤的保护作用. 中华医学杂志，1991，71：438

7 蒋建新，汪江淮，陈惠孙. TRH对创伤性休克大鼠肝线粒体呼吸功能的作用. 中国药理学与毒理学杂志，1992，6(1)64

8 Dedhia HV. Changes in plasma endorphin during therapy of canine hemorrhagic shock with thyrotropin-releasing hormone. Circ Shock, 1985, 16: 68

9 Long JB, Lake CR, Reld AA, et al. Effects of naloxone and thyrotropin-releasing hormone on plasma catecholamine, corticosterone, and arterial pressure in normal and endotoxemic rats. Circ Shock Reg Peptide, 1983, 7: 111～125

10 丁·布瑞希，著. 范世潘，江振裕，译. 电生理学方法. 上海：上海科技出版社，1963：353

11 Guillemin R. Peptides in brain: The new endocrinology of neuron. Science, 1978, 202: 390

12 Bhargava HN, Das S. Evidence for opiate action at the brain receptor for thyrotropin-releasing hormone. Brain Res, 1986, 368: 262

13 刘良明，胡德耀，陈惠孙. TRH对吗啡镇痛作用的影响及其对呼吸、循环和中枢神经系统的作用. 现代应用药学，1991，8(4)：1

(收稿：1993-12-21；修回：1994-10-24)

Studies of the antagonism of thyrotropin releasing hormone against the inhibitory effect of beta-endorphin on cardiovascular system

Liu Liangming, Chen Huisun, Hu Deyao, Lu Ruquan (Research Institute of Field Surgery, Third Military Medical College, Chongqing, 630042)

Abstract The effects of thyrotropin-releasing hormone (TRH) after intracerebroventricular administration (icv) on the inhibition of beta-endophin on the cardiovascular system were observed in rabbits. It was found that 10 μg icv beta-endophin could result in a marked decrease of LVSP, $\pm dp/dt_{max}$, Vce 40, Vpm and Lo. The effects of beta-endophin could be abolished with 60 μg of TRH or naloxone (50 μg icv), an opioid antagonist. These findings suggest that there is a close relationship between TRH and the endogenous opioid system and the reversal effects of TRH on beta-endophin may be mediated through the opioid receptors. Whether TRH could directly act on opioid receptors await further investigation.

Key words thyrotropin releasing hormone; endophins; naloxone; hemodynamics; rabbits

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