DOI:10.16016/j.1000-5404.1994.03.015

促甲状腺素释放激素抗大鼠高原创伤失血性休克的作用

刘良明 陈惠孙 肖南 刘萍 (第三军医大学野战外科研究所) 630042

提要 本实验在低压氧舱内模拟海拔4 000 m复制大鼠创伤失血性休克模型,以期探讨促甲状腺素释放激素(Thyrotropin-Releasing Hormone,TRH)可否治疗大鼠高原创伤失血性休克。研究结果表明TRH(5 mg/kg,iv)具有明显的抗高原创伤失血性休克的作用,给药后,治疗组动物平均动脉压显著升高($P<0.001$),LVP,±dp/dtmax明显改善。提示TRH可用于治疗高原休克。TRH对血气和肺脑含水量无明显影响。

关键词 促甲状腺激素释放激素;高海拔;休克,失血性;休克,创伤性;血液动力学;血气分析

中图法分类号 R605.971

国内外大量文献报道,促甲状腺素释放激素(Thyrotropin-Releasing Hormone,TRH)对多种循环性休克包括失血性、内毒素性、过敏性及脊髓休克有良好疗效[1]。本实验室以前的工作也证明了这点[2~5],即TRH可提高休克动物的存活率,升高血压,改善心泵功能,改善微循环,增加休克动物重要器官血流量,且毒副作用小,无致畸及致突变作用[6,7],是一个很有希望的抗休克药物。至今尚未见TRH用于高原创伤失血性休克治疗的报道。本实验用低压氧舱模拟4 000 m高原观察了TRH对高原创伤失血性休克大鼠的治疗作用。

1 材料与方法

TRH由上海中国科学院生化所东风生化试剂厂提供。

SD大鼠,47只,雌雄不拘,体重250~300 g,进低压舱减压,待压力减至相当于高原4 000 m时,乌拉坦1 mg/kg腹腔注射麻醉。实验分三部分进行,第一部分,大鼠29只,作股动静脉插管分别用以监测血压(MAP),放血和给药,肝素500 u/kg iv抗凝,右颈总动脉插管至左心室,与压力传感器相连后接日产四道生理记录仪记录左心室压力(LVP),左室压力最大上升和下降速率(±dp/dtmax)。用自制台钳折断大鼠右侧股骨并放血至MAP为5.86 kPa维持1 h复制高原创伤失血性休克模型。模型完成后,动物分2组,TRH组($n=13$),iv TRH 5 mg/kg,生理盐水对照组($n=15$),iv等容量生理盐水,观察给药后5,15,30,60,90 min的MAP,LVP,±dp/dtmax的变化。第二部分,大鼠12只,不作左室插管,余同前。取休克前,休克末,给药(同前)后30,60,90 min血各0.3 ml作血气分析。以观察TRH对动脉血气的影响,生理盐水对照组和TRH治疗组各6只。第三部分,作脑肺含水量测定,先取6只正常大鼠肺脑作为休克前对照,然后在第二部分12只动物实验结束时取肺脑,肺脑含水量以肺脑干湿重比例表示,以观察TRH对休克动物肺脑含水量有无影响。

实验数据用Student's t 检验作统计学处理,结果以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。

2 结果

2.1 TRH对高原创伤失血性休克大鼠MAP,LVP,±dp/dtmax的影响

TRH治疗组给药后1 min血压即开始升高,5 min达10.9 kPa,比生理盐水组6.4 kPa高70%($P<0.001$),以后TRH治疗组血压一直高于生理盐水组($P<0.001$)(图1)。TRH组的LVP,+dp/dtmax给药后5 min开始升高,30 min达高峰,而生理盐水组的LVP,±dp/dtmax却逐渐下降,TRH组的−dp/dtmax在给药后60 min达最高值,也显著高于生理盐水对照组($P<0.05$)(表1)。

表1 TRH对高原创伤失血性休克大鼠左室内压及左室内压最大变化速率的影响

Tab 1 Effects of TRH on LVP, ±dp/dtmax in traumatic-hemorrhagic shock at high altitude

		n	Baseline	Shock	After drug administration (min)				
					5	15	30	60	90
LVP (kPa)	NS	16	7.89±1.60	5.23±0.99	4.67±0.77	5.00±0.69	4.79±0.35	4.61±1.09	4.60±1.69
	TRH	13	8.32±1.75	5.67±1.83	7.47±1.37***	7.27±1.52***	7.60±1.18***	7.46±1.54***	7.53±1.21***
+dp/dtmax	NS	16	166.70±76.88	118.90±16.00	105.60±16.85	116.70±18.71	122.30±16.67	98.90±31.20	101.60±42.00
(kPa/s)	TRH	13	172.30±77.87	105.60±35.87	140.20±11.29***	145.60±18.80***	165.60±44.13***	149.30±38.66***	142.70±13.33***
−dp/dtmax	NS	16	58.70±29.46	43.30±27.20	50.00±22.67	43.30±16.85	41.50±14.40	47.30±21.01	47.30±27.33
(kPa/s)	TRH	13	70.00±66.67	44.40±34.93	53.70±7.60	44.40±34.93	56.40±10.67**	67.10±16.00**	60.40±13.33**

Note: $\bar{x}\pm s$, ** $P<0.05$, *** $P<0.001$ vs NS group

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

2.2 TRH对高原创伤失血性休克大鼠血气的影响(见表2)

TRH组给药后30,60,90 min血pH值基本接近正常或正常,而生理盐水组pH相对较低,似有轻度酸中毒。两组的P_{CO_2},P_{O_2},SAT-O_2没有显著差异。

表2 TRH对高原创伤失血性休克大鼠血气的影响

Tab 2 Effects of TRH on blood gas in traumatic-hemorrhagic shock at high altitude

		No. of animal	Pre-shock	End of shock	Post-shock(min)		
					30	60	90
pH	NS	6	7.310±0.007	7.295±0.131	7.26±0.159	7.206±0.101	7.219±0.088
	TRH	6	7.324±0.083	7.258±0.141	7.40±0.131	7.261±0.081	7.329±0.038
P_{CO_2} (kPa)	NS	6	5.020±0.780	3.760±0.650	3.46±0.450	4.060±1.680	4.570±1.620
	TRH	6	4.550±1.390	4.070±0.440	3.65±0.470	4.080±1.310	4.800±0.680
P_{O_2} (kPa)	NS	6	8.740±1.210	9.880±1.510	9.01±1.760	10.750±2.850	12.710±2.450
	TRH	6	7.800±1.060	9.620±1.270	9.88±1.590	10.350±1.290	12.190±1.180
SAT-O_2 (%)	NS	6	89.500±3.990	91.950±3.660	88.55±8.670	92.200±4.840	94.620±2.850
	TRH	6	85.920±7.660	89.330±7.220	89.17±6.910	91.980±3.830	92.220±2.300

Note: $\bar{x} \pm s$, there is no significant difference between two groups

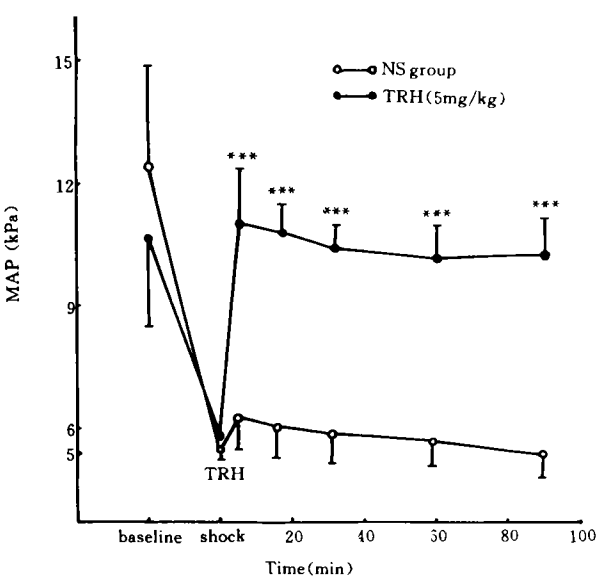


图1 TRH对高原创伤失血性休克大鼠血压的影响

Fig 1 Effect of TRH on MAP in traumatic-hemorrhagic shock at high altitude. *** $P<0.001$ as compared with NS group

2.3 TRH对高原创伤失血性休克大鼠肺脑含水量的影响(见图2)

TRH治疗组和生理盐水对照组肺脑干湿重比例在治疗90 min时与休克前比较无明显差异,两组间也无明显差异。

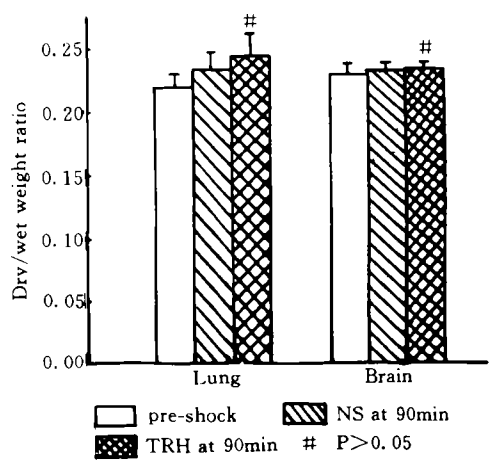


图2 TRH对高原创伤失血性休克大鼠肺脑含水量的影响

Fig 2 Effect of TRH on water content of lung and brain in traumatic-hemorrhagic shock at high altitude (4 000m) #, $P>0.05$ as compared with NS group or pre-shock; The number of animals in each groups is six.

3 讨论

高原创伤失血性休克病理生理特点主要是缺氧、酸中毒严重,稍多的输液易发生肺水肿和脑水肿。以前对高原休克研究报道较少,近来已有较多的学者从事这方面的研究工作,但高原休克的防治仍缺乏积极有效的措施。TRH在平原具有良好的抗休克效果,而且

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

由于它不降低休克动物的痛阈[8]，因而比阿片受体拮抗剂纳洛酮更适于休克的治疗。

本实验结果显示，高原创伤失血性休克大鼠给予 TRH 后血压显著升高，反映心功能指标的 LVP，±dp/dtmax 也明显升高，且起效快，维持时间超过 1.5 h，提示 TRH 对高原创伤失血性休克大鼠确有一定的治疗效果。TRH 对血气和肺脑含水量无显著影响，可能与观察时间不长有关。

平原研究结果表明，TRH 可增敏 β-肾上腺素能受体[3]，提高休克组织的 cAMP 水平，减轻休克自由基介导的脂质过氧化损伤[9]，改善休克时细胞线粒体的氧化磷酸化功能，在容量复苏不足的条件下，仍有良好的抗休克作用，同时可改善休克动物微循环[11]。TRH 这些特点，对高原创伤失血性休克的治疗很有利，特别是在容量复苏不足条件下仍有良好的抗休克作用对高原休克的治疗尤为有利，它可以减少　过多输液造成的肺脑水肿的危险。本实验结果表明了高原创伤失血性休克大鼠在不输液的条件下，给一次 TRH(5 mg/kg/ml)，即有较好的抗休克作用。

参考文献

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

2 Hu De-yao, He Xian-di, Chen Hui-sun. Effects of TRH on cardiovascular function in dogs with hemorrhagic shock. J of Tongji Med Uni, 1988, 8(4): 223

3 Zhen-Da, Chen Hui-sun, Hu De-yao. Cardiovascular mechanism of TRH aganist experimental hemorrhagic shock. Circ Shock, 1992, 36: 169

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

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

6 刘良明，胡德耀，孙惠孙. 促甲状腺素释放激素致突变和致畸胎作用. 中国药理学与毒理学杂志，1991，5(3)：234

7 刘良明，胡德耀，陈惠孙. 促甲状腺素释放激素对小鼠的显性致死作用. 中国药理学与毒理学杂志，1992，6(1)：7

8 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

9 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

10 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

11 胡德耀，何贤弟，陈惠孙. 促甲状腺素释放激素单用或与地塞米松合用对失血性休克狗微循环的影响. 现代应用药学，1988，5(4)：1

(收稿：1993-02-01；修回：1994-04-20)

Effects of thyrotropin-releasing hormone on traumatic-hemorrhagic shock at high altitude in rats

Liu Liangming, Chen Huisun, Xiao Nan, Liu Pin (Research Institute of Field Surgery, Third Military Medical College, Chongqing, 630042)

Abstract The effects of thyrotropin-releasing hormone (TRH) on traumatic-hemorrhagic shock at a simulated altitude of 4 000 m were observed in rats. The rat model of traumatic-hemorrhagic shock was established by fracturing its right femur and bleeding until the blood pressure was 5.86 kPa in an hour. Under general anesthesia, the right femoral artery and vein of the rat were catheterized for bleeding and blood pressure monitoring. The left ventricle of the rat was also catheterized for the determination of left ventricular pressure (LVP), and the maximal range of the changes of left ventricular pressure (±dp/dtmax). The changes of mean arterial pressure (MAP), LVP, ±dp/dtmax and blood gases were observed and the water content of the lungs and the brain determined before and after the administration of 5mg/kg of TRH. It was found that after TRH injection without blood transfusion, MAP came up immediately and reached 10.9 kPa at 5th min after injection, 70% higher than 6.4 kPa of the saline group ($P<0.001$). LVP and ±dp/dtmax began to rise at the 5th minute and reached the peak at the 30th minute. The effects of TRH could last more than 1.5 hours. In the saline group, MAP, LVP and ±dp/dtmax decreased gradually. TRH exerted no effects on blood gases and the water content of the lungs and the brain. On the basis of the findings listed above, it is believed that TRH exerts therapeutic effects on traumatic-hemorrhagic shock at high altitude.

Key words thyrotropin releasing hormone; altitude; shock, hemorrhagic; shock, traumatic; hemodynamics; blood gas analysis

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