DOI:10.16016/j.1000-5404.1991.05.017



# 促甲状腺素释放激素与纳洛酮拮抗吗啡作用的比较

胡德耀 陈惠荪 廖世海 （第三军医大学 野战外科研究所）630042

**提 要** 本文从拮抗吗啡类镇痛、成瘾、制动、抑制呼吸、致死等方面比较纳洛酮与TRH的区别。结果证实TRH与纳洛酮不同，它对吗啡类上述作用没有拮抗作用。故用于创伤性休克的治疗，TRH比纳洛酮更合适。

**关键词** 促甲状腺素释放激素；吗啡类；纳洛酮；止痛

我们已经证实促甲状腺素释放激素（TRH）有较好的抗休克作用[1-3]，文献报道TRH抗休克的机理可能与拮抗β-内啡肽有害的心血管效应有关[4]。纳洛酮拮抗吗啡类的镇痛作用，对创伤性休克治疗不利，TRH是否拮抗吗啡类的镇痛作用，文献报道甚少[5-6]。因此，我们选择吗啡类镇痛、制动、成瘾、抑制呼吸及致死等作用，将纳洛酮与TRH作一比较研究。

## 1 方 法 及 结 果

### 1.1 TRH与纳洛酮拮抗吗啡镇痛作用

1.1.1 热板法：选择痛觉灵敏的♀健康小鼠，体重17g～20g，随机分组，控制热板温度为60±1℃ ip后10min、30min将小鼠放在热板上，以舐后足蹠为疼痛指标。45s内有此反应者为阳性。结果见表1。

表1 TRH与纳洛酮对吗啡镇痛的影响（小鼠热板法）

Tab. 1 Effect of TRH and naloxone on analgesia of morphine (hot plat in the mice)

| Group | Dose of morphine ip mg/kg | Dose of antagonist ip mg/kg | Amimal numbers (n) | 10 min. after administration n.of pain ( ) | P | 30 min. after administration n. of pain n | P |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | — | saline | 20 | 20 | | 20 | |
| 2 | — | TRH 40 | 20 | 13 | >0.05 | 11 | <0.01 |
| 3 | — | TRH 100 | 20 | 10 | <0.01* | 10 | <0.01 |
| 4 | 16 | Saline | 20 | 7 | | 4 | |
| 5 | 16 | Naloxone 4 | 20 | 15 | <0.05** | 16 | <0.01** |
| 6 | 16 | TRH 40 | 20 | 8 | >0.05** | 0 | >0.05** |
| 7 | 24 | Saline | 20 | 5 | | 0 | |
| 8 | 24 | Naloxone 10 | 20 | 13 | <0.01 | 13 | <0.01*** |
| 9 | 24 | TRH 100 | 20 | 3 | >0.05 | 0 | >0.05*** |

$\bar{x}\pm S\bar{x}$ *Compared with group 1 ** Compared with group 4
*** Compared with group 7

1.1.2 扭体法：健康小鼠♀♂不拘，ip 1%乙酸10ml/kg，15min内引起一种间歇性发作的运动反应为特征的扭体反应。所试药物提前30min sc，以抑制扭体反应为镇痛指标，结果列表2。

实验结果证实纳洛酮明显拮抗吗啡的镇痛作用，而TRH无此作用。有意义的是热板法显示高剂量TRH似有一定的镇痛效应。

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

表 2　TRH与纳洛酮对吗啡啡痛的影响（小鼠扭体法）

Tab. 2 Effect of TRH and naloxone on analgesia of morphine (writhing test in the mice)

| Group | Dose of morphine ip mg/kg | Dose of antagonist ip. mg/kg | 1%acetic acid ip ml/kg | Aminal number | n. of writhing (n) | n. of un-writhing (n) | P |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | — | — | 10 | 20 | 19 | 1 | |
| 2 | — | TRH 40 | 10 | 20 | 19 | 1 | |
| 3 | 16 | Saline | 10 | 20 | 0 | 20 | |
| 4 | 16 | Naloxone 4 | 10 | 20 | 19 | 1 | <0.01 |
| 5 | 16 | TRH 40 | 10 | 20 | 0 | 20 | >0.05 |

* Compared with group 3 $\bar{x}\pm S\bar{x}$

1.2　TRH与纳洛酮拮抗吗啡瘾的效应（小鼠跳跃法）

小鼠$d_1$每次30mg/kg，$d_{2-3}$每次36mg/kg盐酸吗啡sc，每日3次于第9次给药后3h ip所试药物，旋即将小鼠单只置于3000ml的玻璃钟罩内，观察10min内有无跳跃反应。见表3。

小鼠多次给吗啡后呈现对吗啡依赖性（即成瘾性），纳洛酮拮抗后激发跳跃反应，该反应与纳洛酮拮抗吗啡瘾的作用有关。而TRH不能拮抗吗啡瘾，故不出现跳跃反应。

表3　TRH与纳洛酮对吗啡瘾的影响（小鼠跳跃法）

Tab.3 Effect of TRH and naloxone on physical dependence of morphine (leap method in the mice)

| Group | Aminal nunber | n. of leap aminal | Rate of leap aminal % | P (compared with group 1) |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 12 | 0 | 0 | |
| 2 | 33 | 18 | 54.5 | <0.01 |
| 3 | 20 | 0 | 0 | |
| 4 | 20 | 0 | 0 | |
| 5 | 7 | 0 | 0 | |

Group 1 morphine saline; Group 2 morphine naloxone 10mg/kg; Group 3 morphine TRH 40 mg/kg ip; Group 4 morphine TRH 100mg/kg ip; Group saline nlloxone 10mg/kg ip $\bar{x}\pm S\bar{x}$

1.3　与纳洛酮拮抗双氢$M_{\beta\beta}$的制动作用

兔iv高效吗啡类镇痛剂双氢$M_{\beta\beta}$，9例，剂量为10γ/kg，1min内迅速发生反复惊厥，角弓反张，呼吸抑制、痛觉消失，瘫痪（以翻正反射消失为指标）等症状。发生后立即给予所试药物，其中3例iv生理盐水以资对照，2例死亡（6min及15min），1例瘫痪，痛觉消失时间长达56min；3例iv纳洛酮0.5mg/kg，给药后15s至3min上列症状全部消失；3例iv TRH2mg～4mg/kg，1例6min后死亡；2例瘫痪，痛觉消失时间延长达1h以上。另6例iv双氢$M_{\beta\beta}$3γ/kg也迅速出现上述症状，但程度较轻。其中1例iv纳洛酮0.5mg/kg，1min后兔恢复正常，2例iv生理盐水对照，瘫痪、镇痛时间长达45min及1h以上。另3例ivTRH 4 mg/kg，给药后瘫痪、镇痛时间长达30min～60min以上，可见纳洛酮有明显拮抗双氢$M_{\beta\beta}$的制动作用而TRH不具备此作用。

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

1.4 TRH与纳酮洛拮抗吗啡抑制呼吸的作用

兔9只，吗啡6mg/kg用呼吸传感器及八导生理记录仪描记，20min后iv纳洛酮0.5mg/kg（3例）或TRH4mg/kg（4例），对照兔（2例）iv生理盐水。结果证明纳洛酮有拮抗吗啡抑制呼吸的作用，而TRH的作用与生理盐水相似。

1.5 TRH与纳洛酮对吗啡$LD_{50}$的影响

按孙瑞元法选择18g～25g小鼠，按体重配群随机分配的原则分为3组，Ⅰ组测得盐酸吗啡ip$LD_{50}$为320.5±22.8mg/kg（$\bar{x}\pm s\bar{x}$，下同），95%可信限为320.5±44.1mg/kg；Ⅱ组同时用10mg/kg的纳洛酮ip保护则盐酸吗啡ip的$LD_{50}$为612.07±27.62mg/kg，95%的可信限为612.07±54.4mg/kg；Ⅲ组同时用TRH40mg/kg ip保护，则盐酸吗啡ip的$LD_{50}$为306.5±18.07mg/kg，95%可信限为306.5±35.42mg/kg。Ⅱ组与Ⅰ组比较$P<0.01$。可见纳洛酮降低吗啡的毒性而TRH则无效。

## 2 讨　论

阿片受体拮抗剂—纳洛酮对多种休克有良好的治疗作用，但因为它也拮抗吗啡类的镇痛效应故不适用于创伤性休克的治疗。

1981年Holaday等证明药理剂量的TRH有类似于纳洛酮的抗休克作用[4][7]，并认为可能系拮抗β-内啡肽的结果。我们也证明TRH在与纳洛酮相近剂量的条件下，对大鼠、兔、狗的失血性休克都有良好的治疗作用[1-3]。文献报道TRH尚能逆转β-内啡肽和吗啡的僵凝及致低温等作用[8]。但TRH与吗啡镇痛的关系尚有争论。有人认为TRH不拮抗β-内啡肽及吗啡的镇痛作用，也不与阿片受体结合[5]。另有人认为TRH icv能对抗吗啡的镇痛作用[6]，也有人认为TRH可能部份介入吗啡的戒断症状群[9]。

我们选择吗啡类镇痛及某些有关指标（制动、成瘾、呼吸抑制、致死）比较TRH与纳洛酮的区别，结果证明TRH与纳洛酮不同，iv数倍于纳洛酮剂量的TRH对吗啡类的镇痛等作用没有影响。据此，我们认为TRH用于创伤性休克的治疗较纳洛酮合适。

## 参 考 文 献


1. 胡德耀　何贤弟，陈惠荪，等。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
2. 胡德耀　陈惠荪　廖世海，等。TRH抗兔失血性休克的效应。中华实验外科杂志　1987；4：127
3. 胡德耀　何贤弟　陈惠荪，等。促甲状腺素释放激素对失血性休克狗的心血管功能的影响。中国药理学与毒理学杂志　1988；2：172
4. Holaday JW, D'Amto RJ, Faden AI. Thyrotropin-releasing hormone improves cardiovascular function in experimental endotoxic and hemorrhagic shock. Science 1981；213：216
5. Bernton EW. Naloxone and TRH in the treatment of shock and trauma; What future roles? Ann Amer Med　1985；14：729
6. 涂宗苹　张自东。脑室内注射促甲状腺素释放激素对电针镇痛及脑室内亮氨酸脑啡肽含量的影响。同济医科大学学报　1985；14：317
7. Mcintosh TK, Faden AI. Thyotropin-releasing hormone (TRH) and circulatory shock. Circ Shock　1986；18：241
8. Holaday JW, Tseng LF, Loh HH, et al. Thyrotropin releasing hormone antagonizes β-endorphin hypothermia and catalepsy. Life Sci　1978；22：1537
9. Morley JE, Bch MB. Extrahypothalamic thyrotropin releasing hormone (TRH)


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

—its distribution and its functions. Life Sci 1979;25:1539

(收稿：1990.10.29；修回：1991.06.05)

## Comparison of thyrotropin relasing hormone and naloxone in their antagonism to morphine

Hu Deyao, Chen Huisun, Liao Shihai (Research Instiitute of Field Surgery, Third Military Medical College, Chongqing,) 630042

**Abstract** Thyrotropin releasing hormone (TRH) and naloxone were compared in their antagonism to the effects of analgesia, addicton-induction, movement restatraining, respiration depression, $LD_{50}$, etc of morphine. It was found that TRH was entirely different from naloxone in that it was not antagonistic at all to the morphine effects mentioned above. So TRH would be a better choice than naloxone in the treatment of traumatic shock.

**Key words** thyrotropin releasing hormone; morphine; nalooxone; analgesia

## 胃术后蛔虫引起腹腔脓肿、黄疸、消化道出血1例

唐开业 单治堂（第三军医大学新桥医院 普外科）630037

**患者**，男，32岁。因十二指肠球部溃疡并消化道出血，在本厂职工医院急诊行胃大部切除BⅠ式溃疡旷置术。术后胃管内持续有血液引出，并发现皮肤巩膜黄染逐渐加重，经保守治疗4 d不见好转而送来本院。查体温39℃，脉搏120次/min，呼吸29次/min，血压13/5kPa，皮肤巩膜明显黄染、腹平坦，上腹压痛，无肌卫反跳痛，胃管内有鲜血引出，Hb43g/L。给予胃肠减压，冰盐水加去甲肾上腺素胃内灌注灌，止血剂、甲氰咪哌，抗感染和输血补液等治疗，术后10d病情仍无好转，胃管内仍间歇性抽出鲜血，解黑便，全身衰竭消瘦，体温39℃左右，黄疸指数达120单位，急诊胃镜检查发现吻合口及胃壁糜烂充血，B超检查胆总管内有蛔虫。术后11 d经术前充分准备后在持硬麻醉下行手术探查。术中见腹腔内粘连严重，组织充血水肿明显，肝及胆囊肿大，胆总管扩张达1.6cm，切开胆总管有大量恶臭脓性胆汁流出，取出死蛔虫1条，金属探条4号不能通过下端开口，胰十二指肠处粘连成团无法探查。分离上腹粘连时于十二指肠残端与胃肠吻合口之间有1个6 cm×7 cm×5 cm大小脓腔，内又有死蛔虫1条。因术中患者血压不稳定。不能继续耐受手术，遂行胆总管引流，腹腔脓肿引流结束手术。术后继续按消化道出血内科方法治疗，并加强抗感染，保肝支持治疗，建立深静脉营养，病情迅速好转，黄疸指数下降至正常，消化道出血停止并能进食。腹腔脓肿引流管造影证实与十二指肠残端相通，夹管后拔除。术后20 d出院，3月后复查将T管拔除，患者痊愈。

该患者胃大部切除术后，蛔虫钻入胆道引起胆道重症梗阻性化脓性感染，同时发生蛔虫钻出十二指肠残端引起腹腔局限性脓肿，并因创伤，感染和黄疸引起胃肠道持续出血，临床较为少见。故对胃肠道手术病人，术前应积极驱虫，以防严重后果[1]。

**关键词** 蛔虫；脓肿；黄疸；出血

### 参 考 文 献

1. 王振刚。必须重视术前术中驱蛔虫。实用外科杂志 1983；3:270

(收稿：1991.03.11；修回：1991.07.23)

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