

· 实验研究 ·

ICI174, 864, Nor-Binaltorphimine 改善
失血性休克兔血流动力学指标¹

刘良明 胡德耀 陈惠孙 卢儒权 吴 炎 周学武

(第三军医大学野战外科研究所, 重庆 630042)

摘要 用兔侧脑室给药后观察了 δ -阿片受体特异性拮抗剂 ICI174, 864 和 κ -阿片受体特异性拮抗剂 Nor-Binal torphimine(Nor-BNI)对失血性休克兔血流动力学指标的影响, 旨在初步阐明新型阿片受体特异性拮抗剂是否具有抗休克作用。结果显示, ICI174, 864(50 μ g, icv)和 Nor-BNI(50 μ g, icv)均可显著改善失血性休克兔各血流动力学指标, 包括血压(MAP), 左室内压(LVSP), 左室内压最大上升和下降速度($\pm dp/dtmax$), 心肌收缩速度(V_{ce40} , V_{pm})和心肌收缩向量环面积(L_0)。结果表明, 特异性 δ 和 κ 阿片受体拮抗剂有一定的抗休克作用, 值得进一步研究。

关键词 阿片受体特异性拮抗剂 失血性休克 血流动力学指标 兔

内阿片肽在循环休克中的作用及阿片受体特异性拮抗剂如纳洛酮(Naloxone, NAL), 纳屈酮(naltrexone)的抗休克作用已被大量实验所证实⁽¹⁻⁴⁾。由于NAL等阿片受体拮抗剂可阻断 μ 阿片受体, 降低休克动物痛阈而对战伤休克治疗不利^(5,6)。因此, 目前人们寻找不阻断 μ 阿片受体的具有高选择性的阿片受体特异性拮抗剂来治疗休克。ICI174, 864为 δ 阿片受体特异性拮抗剂, Nor-Binaltorphimine为 κ 阿片受体特异性拮抗剂, 目前尚未见将此用于治疗休克的报道。因此本实验的主要目的在于探索ICI174, 864和Nor-BNI有无抗休克作用, 以血流动力学为主要观察指标。

1 材料和方法

1.1 药品试剂及仪器设备

δ 阿片受体特异性拮抗剂 ICI 174, 864 和 κ 阿片受体特异性拮抗剂 Nor-BNI 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18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)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, 监测血液动力学指标。按Sawyer法定位作侧脑室埋管, 用No.8不锈钢针作引导管, 引导管用牙托水泥固定, 将连有微量注射器之内管插入侧脑室用以给药。动物分为3组, 生理盐水对照组(NS), ICI 174, 864组和Nor-BNI组, 每组6只动物, 经股动脉放血至平均动脉压(MAP)5.3 kPa, 维持一小时, 侧脑室给ICI174, 864和Nor-BNI各50 μ g (25 μ l), 另给等量生理盐水(NS对照组), 观察给药后心率(HR), 呼吸(RR), MAP, 左室收缩压(LVSP), 心室压力最大上升和下降速率($\pm dp/dtmax$), 左室内压在5.3 kPa时心肌纤维收缩速度(V_{ce40}), 心肌最大收缩速度(V_{pm})和心肌收缩向量环面积(L_0)的变化。

1.3 统计处理

所有数据均以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 用student's t作统计学分析, $P < 0.05$ 认为有显著性

¹ 国家自然科学基金资助项目, No.393700c3.

差别, $P < 0.01$ 认为有非常显著性差别。

2 结果

2.1 ICI174, 864 和 Nor-BNI 对失血性休克兔 HR、RR 和 MAP 的影响。

ICI174, 864 (50 μg , icv) 和 Nor-BNI (50 μg , icv) 有一定加快心率作用, 给药后 5—20 min HR

显著快于生理盐水对照组。RR 在给 ICI174, 864 和 Nor-BNI 后明显加快, 各时相点均显著高于生理盐水对照组 ($P < 0.05$ — $P < 0.001$)。MAP 在给 ICI174, 864 和 Nor-BNI 10 min 后显著升高, 与生理盐水组比较 $P < 0.05$ — $P < 0.01$ (Tab 1)。

Tab 1

Tab 1 Effects of ICI174, 864 and Nor-BNI on HR, RR and MAP following hemorrhagic shock in rabbits.

Time (min)	HR (beats/min)			RR (beats/min)			MAP (kPa)		
	NS	ICI174, 864	Nor-BNI	NS	ICI174, 864	Nor-BNI	NS	ICI174, 864	Nor-BNI
B	275 $\pm$ 31	292 $\pm$ 39	286 $\pm$ 32	40 $\pm$ 10	40 $\pm$ 13	40 $\pm$ 12	12 $\pm$ 2.5	12 $\pm$ 2.0	12.7 $\pm$ 0.7
0	209 $\pm$ 42	206 $\pm$ 29	250 $\pm$ 38	40 $\pm$ 7	50 $\pm$ 13	56 $\pm$ 4	5.3 $\pm$ 0	5.3 $\pm$ 0	5.3 $\pm$ 0
5	198 $\pm$ 49	252 $\pm$ 26*	248 $\pm$ 36*	35 $\pm$ 10	68 $\pm$ 25**	62 $\pm$ 11***	5.2 $\pm$ 1.3	6.1 $\pm$ 1.0	7.1 $\pm$ 0.8
10	185 $\pm$ 68	233 $\pm$ 55	258 $\pm$ 37*	30 $\pm$ 13	72 $\pm$ 34**	61 $\pm$ 12***	5.2 $\pm$ 1.4	8.1 $\pm$ 1.7**	7.8 $\pm$ 0.8**
20	183 $\pm$ 73	240 $\pm$ 27*	241 $\pm$ 35	38 $\pm$ 9	63 $\pm$ 20**	62 $\pm$ 17**	5.4 $\pm$ 2.2	8.6 $\pm$ 1.2**	7.9 $\pm$ 1.0**
30	200 $\pm$ 73	240 $\pm$ 32	240 $\pm$ 37	37 $\pm$ 18	55 $\pm$ 15*	61 $\pm$ 17*	5.5 $\pm$ 2.4	8.6 $\pm$ 0.8**	8.3 $\pm$ 0.9*
40	198 $\pm$ 81	234 $\pm$ 31	235 $\pm$ 38	37 $\pm$ 10	53 $\pm$ 16*	59 $\pm$ 18*	5.6 $\pm$ 2.6	8.3 $\pm$ 1.1*	8.5 $\pm$ 0.9*
60	228 $\pm$ 65	225 $\pm$ 32	225 $\pm$ 30	38 $\pm$ 12	56 $\pm$ 15*	58 $\pm$ 18*	4.5 $\pm$ 3.4	8.0 $\pm$ 1.8*	8.5 $\pm$ 1.4*
90	213 $\pm$ 66	212 $\pm$ 32	210 $\pm$ 20	33 $\pm$ 8	55 $\pm$ 14**	55 $\pm$ 16**	5.4 $\pm$ 3.6	7.2 $\pm$ 2.1	8.7 $\pm$ 0.9*
120	209 $\pm$ 71	202 $\pm$ 45	170 $\pm$ 8	34 $\pm$ 6	54 $\pm$ 20*	51 $\pm$ 12**	5.6 $\pm$ 2.6	7.0 $\pm$ 3.3	8.1 $\pm$ 0.3*

$\bar{x} \pm s$. The number of animal in each group is 6. B₁ baseline, * $P < 0.05$. ** $P < 0.01$. *** $P < 0.001$ as compared with NS group. The baseline value of HR, RR and MAP were no differences among groups.

2.2 ICI174, 864 和 Nor-BNI 对失血性休克兔 LVSP 和 $\pm dp/dt_{\max}$ 的影响。

ICI174, 864 和 Nor-BNI 50 μg icv 可明显升高失血性休克兔 LVSP, 改善反映心肌收缩性能的指标 $\pm dp/dt_{\max}$, 两给药组 LVSP 在给药后 5 min 均开始升高, ICI174, 864 组的 $\pm dp/dt_{\max}$ 在给药后 10 min 开始升高, 而 Nor-BNI 组的 $\pm dp/dt_{\max}$ 在给药后 20—30 min 开始升高 (Tab 2)。

Tab 2

2.3 ICI174, 864 和 Nor-BNI 对失血性休克兔 Vce 40, Vpm 和 L_0 的影响。

ICI174, 864 和 Nor-BNI 50 μg , icv 可明显加快失血性休克兔心肌收缩速度, 给 ICI174, 864 10 min 后 Vpm 开始加快, 20 min 后 Vce 40 开始加快。给 Nor-BNI 后 30—40 min Vce 40, Vpm 开始加快。心肌收缩向量环面积 L_0 。在两药给药后 5 min 均显著升高, 明显高于生理盐水对照组 (Tab 3)。

Tab 3

3 讨论

阿片受体特异性拮抗剂纳洛酮对多种循环休克包括失血性, 内毒素性, 脊髓性休克有较好的治疗作用, 但对过敏性, 创伤性休克无效⁽¹⁻⁴⁾, 且由于它可阻断 μ 阿片受体降低休克动物痛阈, 对休克病人特别是对创伤性休克病人不利, 因而其应用受到一定的限制。研究表明与循环休克有关的阿片受体主要是 δ 和 k 阿片受体^(7,8), 因此寻找不阻断 μ 阿片受体的特异性 δ 和 k 阿片受体拮抗剂来抗休克可能会有较好的前景。

本实验采用侧脑室给药方法观察了 δ 阿片受体特异性拮抗剂 ICI174, 864 和 k 阿片受体特异性拮抗剂 Nor-BNI 对失血性休克兔血流动力学指标的影响, 旨在探讨它是否有抗休克作用, 结果显示 ICI174, 864 (50 μg icv) 和 Nor-BNI (50 μg icv) 一次给药可明显改善失血性休克兔各血流动力学指标, 包括明显加快心率, 升高 MAP 和 LVSP, 改

Tab 2 Effects of ICI174, 864 and Nor-BNI on LVSP and $\pm dp/dtmax$ following hemorrhagic shock in rabbits.

Time (min)	LVSP (kPa)			$\pm dp/dtmax(kPa/s)$			$-dp/dtmax(kPa/s)$		
	NS	ICI174, 864	Nor-BNI	NS	ICI174, 864	Nor-BNI	NS	ICI174, 864	Nor-BNI
B	22.2 $\pm$ 2.9	20.6 $\pm$ 2.2	21.7 $\pm$ 5.2	1168 $\pm$ 293	1096 $\pm$ 532	1063 $\pm$ 572	724 $\pm$ 126	804 $\pm$ 313	819 $\pm$ 122
0	10.2 $\pm$ 2.9	11.4 $\pm$ 3.6	11.5 $\pm$ 0.3	392 $\pm$ 232	412 $\pm$ 168	407 $\pm$ 214	283 $\pm$ 104	308 $\pm$ 80	360 $\pm$ 162
5	9.3 $\pm$ 3.6	14.5 $\pm$ 2.6**	12.8 $\pm$ 1.6*	387 $\pm$ 308	464 $\pm$ 176	535 $\pm$ 271	261 $\pm$ 154	405 $\pm$ 166	390 $\pm$ 150
10	9.3 $\pm$ 3.4	16.1 $\pm$ 2.7**	13.2 $\pm$ 1.3*	382 $\pm$ 287	747 $\pm$ 308*	520 $\pm$ 191	276 $\pm$ 147	453 $\pm$ 166*	475 $\pm$ 259
20	9.4 $\pm$ 4.4	16.3 $\pm$ 2.7**	13.7 $\pm$ 1.1*	303 $\pm$ 276	790 $\pm$ 276**	584 $\pm$ 152*	294 $\pm$ 104	572 $\pm$ 128**	426 $\pm$ 182
30	9.5 $\pm$ 4.9	16.6 $\pm$ 3.3**	14.2 $\pm$ 1.5*	304 $\pm$ 189	803 $\pm$ 263**	662 $\pm$ 196**	245 $\pm$ 218	536 $\pm$ 116**	517 $\pm$ 238*
40	9.7 $\pm$ 4.5	17.3 $\pm$ 3.7**	14 $\pm$ 1.6*	264 $\pm$ 191	783 $\pm$ 271**	633 $\pm$ 154**	178 $\pm$ 177	489 $\pm$ 66**	465 $\pm$ 202*
60	9.5 $\pm$ 1.0	16 $\pm$ 4.2**	15 $\pm$ 1.7***	239 $\pm$ 102	686 $\pm$ 305**	467 $\pm$ 120**	199 $\pm$ 105	450 $\pm$ 94***	460 $\pm$ 226*
90	9.6 $\pm$ 4.3	15 $\pm$ 4.1*	13.6 $\pm$ 0.9*	229 $\pm$ 98	608 $\pm$ 288**	342 $\pm$ 75*	136 $\pm$ 100	398 $\pm$ 125**	418 $\pm$ 266*
120	9.5 $\pm$ 4.1	14.0 $\pm$ 5.3	13.6 $\pm$ 2.8*	234 $\pm$ 89	634 $\pm$ 329**	340 $\pm$ 169	89.7 $\pm$ 65	400 $\pm$ 158***	397 $\pm$ 174**

$\bar{x} \pm s$ The number of animal in each group is 6. B₁ baseline, *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001 as compared with NS group. The baseline value of LVSP, $\pm dp/dtmax$ were no differences among groups.

Tab 3 Effects of ICI174, 864 and Nor-BNI on Vce40, Vpm and Lo following hemorrhagic shock in rabbits.

Time (min)	Vce40(1/s)			Vpm(1/s)			Lo		
	NS	ICI174, 864	Nor-BNI	NS	ICI174, 864	Nor-BNI	NS	ICI174, 864	Nor-BNI
Control	6.4 $\pm$ 1.8	6.1 $\pm$ 2.1	6.8 $\pm$ 2.0	9.3 $\pm$ 3.1	8.6 $\pm$ 2.1	10.3 $\pm$ 4.7	144 $\pm$ 45	169 $\pm$ 100	190 $\pm$ 59
0	3.4 $\pm$ 3.3	3.5 $\pm$ 2.7	4.2 $\pm$ 1.2	5.1 $\pm$ 1.7	5.9 $\pm$ 1.6	5.8 $\pm$ 2.1	19 $\pm$ 16	20 $\pm$ 12	20 $\pm$ 15
5	4.6 $\pm$ 2.9	5.3 $\pm$ 2.1	4.5 $\pm$ 1.3	5.4 $\pm$ 2.3	6.4 $\pm$ 0.8	7.6 $\pm$ 2.0	13 $\pm$ 10	37 $\pm$ 29*	46 $\pm$ 13***
10	4.2 $\pm$ 3.3	5.4 $\pm$ 2.1	4.7 $\pm$ 1.5	5.1 $\pm$ 1.5	7.0 $\pm$ 1.1*	6.2 $\pm$ 0.6	12 $\pm$ 4	76 $\pm$ 29***	40 $\pm$ 10***
20	3.5 $\pm$ 3.1	8.3 $\pm$ 1.5**	4.9 $\pm$ 1.5	5.2 $\pm$ 3.0	6.9 $\pm$ 1.2	5.5 $\pm$ 0.9	13 $\pm$ 8	88 $\pm$ 37***	39 $\pm$ 15**
30	1.5 $\pm$ 1.2	5.3 $\pm$ 1.2***	4.8 $\pm$ 2.1*	4.1 $\pm$ 2.7	7.3 $\pm$ 1.3*	7.4 $\pm$ 4.6	16 $\pm$ 7	90 $\pm$ 40***	67 $\pm$ 21***
40	1.6 $\pm$ 0.9	5.7 $\pm$ 2.2***	5.9 $\pm$ 1.4***	3.8 $\pm$ 1.9	7.8 $\pm$ 2.1**	8.3 $\pm$ 5.5*	21 $\pm$ 5	89 $\pm$ 35***	49 $\pm$ 16**
60	1.7 $\pm$ 1.3	5.4 $\pm$ 2.0**	4.3 $\pm$ 1.5**	2.6 $\pm$ 2.1	7.6 $\pm$ 2.2**	6.5 $\pm$ 0.7***	14 $\pm$ 6	75 $\pm$ 39*	38 $\pm$ 18**
90	1.6 $\pm$ 0.9	4.5 $\pm$ 1.9**	4.3 $\pm$ 1.3***	2.3 $\pm$ 1.4	6.5 $\pm$ 1.4***	7.6 $\pm$ 2.4***	13 $\pm$ 5	49 $\pm$ 32*	39 $\pm$ 19**
120	1.4 $\pm$ 0.7	4.6 $\pm$ 2.2**	5.5 $\pm$ 3.3*	2.5 $\pm$ 1.3	7.7 $\pm$ 3.1**	4.8 $\pm$ 0.9**	11 $\pm$ 4	58 $\pm$ 50*	27 $\pm$ 19*

$\bar{x} \pm s$. The number of animal in each group is 6. B₁ baseline, *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001 as compared with NS group. The baseline value of Vce40, Vpm and Lo were no differences among groups.

善心肌收缩性能($\pm dp/dtmax$), 加快心肌收缩速度(Vce40, Vpm)和增加心肌收缩向量环面积(L₀)。两药作用强度基本相似, 但ICI174, 864起效较Nor-BNI稍快, ICI174, 一般于给药5864—10 min 主要指标即得到改善, Nor-BNI一般在给药20—30 min 才能升高各主要指标。结果表明 δ 和 k 阿片受体特异性拮抗剂ICI174, 864和Nor-BNI可改善失血性休克兔血流动力学指标, 提示

ICI174, 864和Nor-BNI具有一定的抗休克作用, 这类药物值得进一步研究。

参 考 文 献

- 1 Johnson MW, Mitch WE, Walcox CS. The cardiovascular actions of morphine and the endogenous opioid peptides. Prog Cardiovas Dis, 1985, 27(6), 435—450

- 2 Long JB, Lake R, Reid A, et al. Effects of naloxone and Thyrotropin-releasing hormone on plasma catecholamine corticosterone and arterial pressure in normal and endotoxemic rats. *Circ Shock*, 1986, 18:1.
- 3 Schuman RL, Remington MA. The use of naloxone in treating endotoxic shock. *Care Crit Nurse*. 1990; 10(2): 63—73
- 4 Hanckshaw KV, Parker GA, Roberts JW, et al. Naloxone in septic shock. *Crit Care Med*. 1990, 18(1): 47
- 5 刘良明, 胡德耀, 陈惠孙, 等. 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
- 6 Chen PV, eds. Coexistence of neuroactive substances in neurons. New York: a Wiley Interscience Publication, 1984, 305.
- 7 许铁. 内阿片物质在内毒素和心源性休克中作用机制研究. *生理科学进展*, 1993, 24(3):248
- 8 Holaday JW, eds. Endogenous opioids and their receptors. Michigan: The Upjohn Company, 1985. 31.

收稿日期: 1995—12—27

Abstracts in Brief

Improvement of ICI174, 864 and Nor-binaltorphimine to Hemodynamics

Following Hemorrhagic Shock in Rabbits

Liu Liang-ming, Hu De-yao, Cheng Hiu-sun et al.

(Research Institute of Surgery, The Third Military Medical College, Chongqing 630042)

Abstract The present study was aimed to investigate whether ICI174,864, a highly selective delta(δ) opioid receptor antagonist, and Nor-binaltorphimine (Nor-BNI), a highly selective kappa(κ) opioid receptor antagonist could reverse shock. Effects of ICI174, 864 and Nor-BNI on hemodynamics following hemorrhagic shock in rabbits were observed. It was found that, ICI174,864 (50ug, iv) could significantly improve the hemodynamic parameters of shocked rabbits. These hemodynamic parameters include mean arterial pressure (MAP), left intra-ventricular systolic pressure (LVSP), maximal rate of the change of left intraventricular pressure ($\pm dp/dt_{max}$), velocity of contractile element shortening (Vec_{40} , V_{pm}) and area of P-dp/d. vector loop (L_0), and so on. These findings indicate that δ and κ opioid receptor antagonists have some beneficial effects on hemorrhagic shock. It is worthy to study these phenomena further.

Keywords opioid receptor antagonist, shock, hemorrhagic, hemodynamics, rabbit