

## · 论著 ·

## ICI174,864 对失血性休克大鼠全身及局部血管反应性变化的作用

刘良明 李萍 刁有芳 周学武 周荣 廖自福 田昆仑 刘建仓

**【摘要】** 目的 观察大鼠不同程度失血性休克时全身和局部血管反应性变化及  $\delta$  阿片受体特异性拮抗剂 ICI174,864 对失血性休克大鼠血管反应性的影响。方法 56 只 Wistar 大鼠,戊巴比妥钠麻醉(30 mg/kg)。实验分两部分。第一部分实验用 32 只大鼠,随机分为手术对照组、1 h 低血压组、2 h 低血压组和 3 h 低血压组,每组 8 只动物;动物经股动脉插管放血至血压 40 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)分别维持 1、2 和 3 h,然后回输全部残余失血,观察回输后 1、2 和 3 h 血压和肠系膜上动脉(SMA)对去甲肾上腺素(NE, 3  $\mu$ g/kg)的反应性变化。第二部分实验用 24 只大鼠,随机分为失血性休克对照组、ICI174,864 0.5 mg/kg 干预组和 1.0 mg/kg 干预组,每组 8 只动物;动物经股动脉插管放血至血压 40 mm Hg,维持 2 h,回输残余失血,观察给予 ICI174,864 后 1、2 和 4 h 血压和 SMA 对 NE(3  $\mu$ g/kg)的升压和收缩反应。结果 失血性休克后全身(血压对 NE 的升压反应)和局部(SMA 对 NE 的收缩反应)血管反应性显著降低,且呈一定的程度和时间依赖性,即休克程度越重,时间越长,血管反应性降低越多。单纯回输失血不能纠正血管的低反应性,ICI174,864 对休克血管的低反应性有不同程度的恢复作用,且呈一定的剂量依赖关系。结论 失血性休克可诱导全身和局部血管反应性降低,并与休克程度和时间密切相关,全身和局部血管反应性的降低呈现一定的平行关系。 $\delta$  阿片受体特异性拮抗剂 ICI174,864 对失血性休克大鼠的血管低反应性有一定的恢复作用。

**【关键词】** 休克,失血性; 血管低反应; 阿片受体特异性拮抗剂

**Changes in systemic and local vascular reactivity in hemorrhagic shock and the therapeutic effect of  $\delta$  opioid receptor antagonist ICI174,864** LIU Liang-ming, LI Ping, DIAO You-fang, ZHOU Xue-wu, ZHOU Rong, LIAO Zi-fu, TIAN Kun-lun, LIU Jian-cang. State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury, The Second Department of Research Institute of Surgery, Daping Hospital, The Third Military Medical University, Chongqing 400042, China

**【Abstract】** Objective To investigate the changes in systemic and local vascular reactivity following hemorrhagic shock of different severity and the therapeutic effect of  $\delta$  opioid receptor antagonist ICI174,864. Methods Fifty-six Wistar rats were used in two experiments. In experiment I, 32 rats were equally divided into sham operation group, 1 hour, 2 hours and 3 hours hypotension groups. In the latter groups, rats were bled to a mean arterial blood pressure(MAP) of 40 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa) and maintained at this level for 1, 2, 3 hours, respectively. The pressor response of blood pressure and the contractile response of superior mesenteric artery(SMA) to norepinephrine(NE, 3  $\mu$ g/kg) were observed after shed blood was reinfused. In experiment II, 24 rats were divided into shock control, ICI174,864 0.5 mg/kg and 1.0 mg/kg groups. The response of blood pressure and SMA contractility to NE(3  $\mu$ g/kg) were observed at 1, 2, and 4 hours after ICI174,864 administration. Results Following hemorrhagic shock, the systemic and local(SMA) vascular responsiveness was significantly decreased significantly and it was time dependent. Shed blood reinfusion alone did not restore the decreased vascular reactivity. ICI174,864 improved the decreased vascular reactivity in dose-dependent manner. Conclusion Hemorrhagic shock can induce systemic and local vascular hyporeactivity. The decreased vascular reactivity is closely associated with the severity and duration of shock. Loss of systemic vascular reactivity parallels to that of the regional vessel.  $\delta$  opioid receptor antagonist ICI174,864 has some beneficial effect in improving vascular hyporeactivity.

**【Key words】** hemorrhagic shock; vascular hyporeactivity; opioid receptor antagonist

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30271266, 30370563);教育部回国人员启动基金和国家“973”重点基础研究资助项目(G1999054202)

作者单位:400042 重庆,第三军医大学大坪医院野战外科研究所第二研究室,创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室

作者简介:刘良明(1962-),男(汉族),四川省内江县人,博士,研究员,博士研究生导师,主要从事创伤休克病理生理及防治研究,发表论文 112 篇,主编专著 1 部,获 5 项军队科技进步二等奖,1999—2001 年为美国陆军外科研究所客座研究员,现为中国病理生理学会休克专业委员会副主任委员,重庆创伤学会副主任委员,中国危重病急救医学协会全国委员。

近年来研究表明,严重创伤、休克后血管存在着低反应性,这种血管低反应性主要表现为全身血管对缩血管物质和舒血管物质的反应降低或不反应。严重创伤、休克的这种血管低反应性一方面影响着创伤、休克的发生、发展及转归,另一方面也严重影响创伤和休克的治疗<sup>[1-5]</sup>。临床许多重症患者晚期对血管活性药物治疗反应减弱或不反应,都可能与血管的低反应性有关。阐明严重创伤、休克后血管低反应性发生的调节因素及其机制,寻找有效的血管低反应性恢复剂,对严重创伤、休克治疗有重要意义。

我们以前的研究发现,失血性休克血管低反应性存在器官差异,血管低反应性的发生与大电导钙依赖性钾通道(Bkca)密切相关<sup>[6]</sup>。δ阿片受体特异性拮抗剂 ICI174,864 对失血性休克有一定治疗作用<sup>[7]</sup>;它对失血性休克血管低反应期血管平滑肌细胞的 Bkca 通道有重要的调节作用<sup>[8,9]</sup>。但不同程度失血休克后全身和局部血管反应性的变化规律还不清楚,δ阿片受体特异性拮抗剂 ICI174,864 可否恢复失血性休克的血管低反应性,尚未见文献报道。本实验拟观察不同程度失血性休克时全身和局部血管反应性的变化以及 δ阿片受体特异性拮抗剂 ICI174,864 对失血性休克大鼠血管反应性的影响,了解休克后血管低反应性变化规律及 ICI174,864 是否具有血管低反应性的恢复作用。

1 材料与方法

1.1 动物处理与实验方案:56 只 Wistar 大鼠,体重(224±25)g,雌雄各半,戊巴比妥钠 30 mg/kg 腹腔注射麻醉,右侧股动、静脉插管分别用于放血和给药,右颈总动脉插管接压力传感器,通过多道生理记录仪检测血压(Power Lab,澳大利亚)。腹中线切

口,分离暴露肠系膜上动脉(SMA)第 3 级分支,微血管观测仪监测 SMA 微血管管径变化。动物插管及仪器安置完毕后动物稳定 20 min,经右股动脉插管放血至血压 40 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),分别维持 1、2 和 3 h,进行如下实验。

1.1.1 观察失血性休克后血压和 SMA 对去甲肾上腺素(NE)的反应性:32 只大鼠随机分为手术对照组、1 h 低血压组、2 h 低血压组和 3 h 低血压组,每组 8 只动物。动物经股动脉插管,放血至血压 40 mm Hg,分别维持 1、2 和 3 h,然后回输全部残余失血,观察回输血后 1、2 和 3 h 血压和 SMA 管径对 NE(3 μg/kg)的反应性变化。

1.1.2 观察 δ阿片受体特异性拮抗剂 ICI174,864 对失血性休克大鼠血管反应性的影响:24 只大鼠随机分为休克对照组、ICI174,864 0.5 mg/kg 和 1.0 mg/kg 干预组,每组 8 只动物。动物经股动脉插管放血至血压 40 mm Hg,维持 2 h,休克对照组回输残余失血,ICI174,864 干预组回输残余失血后给予 ICI174,864,观察给药 1、2 和 4 h 血压和 SMA 对 NE(3 μg/kg)的升压反应和缩血管反应。

1.2 统计学处理:所有资料均以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间和各时间点间指标的差异用双因素方差分析。血压对 NE 的反应性代表血管的全身反应性,将休克前血压对 NE 的升高值定为 100.0%反应,其他各时间点为其百分比。SMA 对 NE 的收缩反应代表局部血管反应性,休克前对 NE 的反应定为 100.0%反应,其他各时间点计算其百分比。

2 结果

2.1 失血性休克后全身和局部血管反应性的变化(表1,表2):失血性休克后全身和局部血管反应性

表 1 失血性休克后血压对 NE 反应性的影响( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Pressor response of norepinephrine following hemorrhagic shock( $\bar{x} \pm s$ ) %

组别	动物数(只)	休克前	低血压末	回输血后 1 h	回输血后 2 h	回输血后 3 h
手术对照组	8	100.0±0	99.1±3.5	101.4±2.4	97.9±3.8	102.3±4.3
1 h 低血压组	8	100.0±0	70.3±12.4**	60.5±11.9**	47.4±12.6**	30.2±16.3**
2 h 低血压组	8	100.0±0	50.2±13.2**#	41.9±13.2**#	32.1±12.1**#	15.2±7.9**#
3 h 低血压组	8	100.0±0	40.5±11.6**#	35.2±15.1**##	24.6±11.2**##	7.9±6.7**##

注:与手术对照组比较:\*\*P<0.01;与 1 h 低血压组比较:#P<0.05,##P<0.01

表 2 失血性休克后 SMA 对 NE 收缩反应的影响( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Contractile response of superior mesenteric artery to norepinephrine following hemorrhagic shock( $\bar{x} \pm s$ ) %

组别	动物数(只)	休克前	低血压末	回输血后 1 h	回输血后 2 h	回输血后 3 h
手术对照组	8	100.0±0	101.2±3.4	100.6±2.8	102.6±3.8	101.8±4.5
1 h 低血压组	8	100.0±0	70.6±13.7**	56.8±13.6**	41.3±11.9**	24.1±12.4**
2 h 低血压组	8	100.0±0	55.4±12.4**#	40.5±15.2**#	27.6±8.9**#	13.7±10.6**
3 h 低血压组	8	100.0±0	30.2±11.3**#	20.6±13.5**##+	13.9±7.2**##+	3.5±2.8**##+

注:与手术对照组比较:\*\*P<0.01;与 1 h 低血压组比较:#P<0.05,##P<0.01;与 2 h 低血压组比较:+P<0.05

均显著降低,且呈一定的程度和时间依赖性,即休克程度越重,时间越长,血管反应性丢失越多。全身和局部血管反应性的丢失呈现一定的平行关系,SMA 局部反应性较全身反应性丢失略重。在 3 h 低血压组,全身反应性在回输血液后 1、2 和 3 h 分别为休克前的 35.2%、24.6% 和 7.9%,SMA 局部反应性在回输血液后 1、2 和 3 h 分别为休克前的 20.6%、13.9% 和 3.5%。

**2.2 ICI174,864 对失血性休克血管反应性的影响**(表 3~5):ICI174,864 能显著升高失血性休克大鼠本身的血压以及血压和 SMA 对 NE 的反应性,这种反应性升高呈一定的剂量依赖关系。

### 3 讨论

严重创伤、休克后的血管低反应性在休克的发生、发展中起着非常重要的作用。目前的研究提示,制约严重创伤、休克治疗的内源性因素,除机体的物质代谢、能量代谢及全身炎症反应所致器官功能障碍外,其中,血管低反应性的作用至关重要。临床上许多重症晚期患者对血管活性药物治疗反应减弱或不反应,都可能与血管的低反应性有关。目前在创伤、休克和全身炎症反应研究领域,越来越多的目光聚焦在血管低反应性发生的机制、调控和防治措施上<sup>[4,8-14]</sup>。严重创伤、休克血管低反应性的发生,其诱发因素可能与严重创伤、休克后肾上腺素能受体失

敏,一些细胞因子如肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素- $1\beta$ (IL- $1\beta$ )、一氧化氮(NO)和内皮素的释放以及细胞内酸中毒等因素有关<sup>[1,2,10]</sup>,从目前的研究来看,其发生机制可能与血管平滑肌细胞的钾、钙通道功能失常及细胞膜超极化有关<sup>[8,9]</sup>。

我们以前研究了失血性休克血管低反应性的器官差异,结果发现,休克后不同器官、不同血管床血管反应性的降低存在一定的差异,缺血、缺氧明显,且缺血发生早的器官血管反应性降低得早、程度也重<sup>[4]</sup>。但不同程度失血性休克后全身和局部血管反应性的变化规律尚不清楚。本实验结果表明,失血性休克后全身和局部血管反应性的降低呈现一定的平行关系,且呈一定的程度和时间依赖性,即休克程度越重,低血压维持时间越长,血管反应性丢失越重。这一结果与我们以前的研究结果类似<sup>[4]</sup>。本研究中还发现,SMA 局部血管反应性丢失较全身血管反应性丢失略重,可能与休克后血液的重分布机制,即休克后机体为保证重要生命器官供血,使得肠道等相对不是非常重要的器官血供相对减少有关。

ICI174,864 为  $\delta$  阿片受体的特异性拮抗剂,对失血性休克大鼠和家兔有一定治疗作用<sup>[7,15]</sup>,同时发现它还可调节低反应性血管平滑肌细胞的 Bkca 通道开放活性<sup>[16]</sup>。我们以前的研究显示其具有显著改善失血性休克时血流动力学指标的作用。但它是

表 3 ICI174,864 对失血性休克大鼠平均动脉血压的影响( $\bar{x}\pm s$ )

Table 3 Effect of ICI174,864 on mean arterial pressure of rat following hemorrhagic shock( $\bar{x}\pm s$ ) mm Hg

组别	动物数(只)	休克前	低血压末	给药后 1 h	给药后 2 h	给药后 4 h
休克对照组	8	102.5±12.6	40.0±2.0	45.6±10.2	46.3±10.4	35.6±12.1
ICI174,864 0.5 mg/kg 组	8	99.4±15.2	40.0±2.0	60.5±16.7*	70.5±10.5**	80.8±15.7**
1.0 mg/kg 组	8	104.3±13.5	40.0±2.0	66.8±15.8*	80.3±9.9**#	89.3±14.2**

注:与休克对照组比较:\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ;与 ICI174,864 0.5 mg/kg 组比较:# $P<0.05$

表 4 ICI174,864 对失血性休克大鼠 NE 升压反应的影响( $\bar{x}\pm s$ )

Table 4 Effect of ICI174,864 on the pressor response of norepinephrine following hemorrhagic shock( $\bar{x}\pm s$ ) %

组别	动物数(只)	休克前	低血压末	给药后 1 h	给药后 2 h	给药后 4 h
休克对照组	8	100.0±0	46.2±13.2	46.9±12.2	34.1±13.2	20.4±7.7
ICI174,864 0.5 mg/kg 组	8	100.0±0	44.3±7.8	50.5±14.5	56.8±12.1*	60.3±13.2**
1.0 mg/kg 组	8	100.0±0	39.5±11.7	53.5±15.6	66.7±16.9**	70.9±13.8**

注:与休克对照组比较:\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$

表 5 ICI174,864 对失血性休克大鼠 SMA 对 NE 收缩反应性的影响( $\bar{x}\pm s$ )

Table 5 Effect of ICI174,864 on the contractile response of superior mesenteric artery to norepinephrine following hemorrhagic shock( $\bar{x}\pm s$ ) %

组别	动物数(只)	休克前	低血压末	给药后 1 h	给药后 2 h	给药后 4 h
休克对照组	8	100.0±0	44.2±13.4	41.9±11.3	35.6±12.4	19.6±11.7
ICI174,864 0.5 mg/kg 组	8	100.0±0	43.4±8.8	51.5±14.5	57.9±12.8*	64.6±15.5**
1.0 mg/kg 组	8	100.0±0	44.2±12.4	55.5±17.6*	69.7±19.9*	76.8±16.8**

注:与休克对照组比较:\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$

否可恢复失血性休克的血管低反应性,我们进行了本研究。本研究中我们发现,失血性休克动物使用 ICI174,864 后,血压和 SMA 对血管活性剂 NE 的反应均有不同程度恢复,提示  $\delta$  阿片受体特异性拮抗剂 ICI174,864 对失血性休克血管的低反应性有恢复作用,它可能是一个有较好前景的抗休克药物,但其恢复血管低反应性的作用机制尚需深入研究。

#### 参考文献:

- 1 Li S, Fan S X, McKenna T M. Role of nitric oxide in sepsis - induced hyporeactivity in isolated rat lungs [J]. Shock, 1996, 5: 122 - 129.
- 2 Hollenberg S M, Easington C R, Osman J, et al. Effects of nitric oxide synthase inhibition on microvascular reactivity in septic mice [J]. Shock, 1999, 12: 262 - 267.
- 3 Squadrito F, Altavilla D, Canale, et al. Participation of tumor necrosis factor and nitric oxide in the mediation of vascular dysfunction in splanchnic artery occlusion shock [J]. Br J Pharmacol, 1994, 113: 1153 - 1158.
- 4 Liu L M, Ward J A, Dubick M A. Hemorrhagic shock induced vascular hyporeactivity to norepinephrine in select vasculatures of rats and the roles of nitric oxide and endothelin [J]. Shock, 2003, 19: 208 - 214.
- 5 Liu M, Ward J A, Dubick M A. Effects of crystalloid and colloid resuscitation on hemorrhage - induced vascular hyporesponsiveness to norepinephrine in the rat [J]. J Trauma, 2003, 54: 159 - 168.
- 6 开丽, 胡德耀, 王中峰, 等. 失血性休克引起大鼠肠系膜动脉平滑肌钙钾通道活动改变 [J]. 生理学报, 2001, 53: 291 - 295.
- 7 刘良明, 胡德耀, 陈惠孙, 等. ICI174,864 和 Nor - binaltorphimine 对失血性休克兔血流动力学的影响 [J]. 现代应用药学, 1996,

- 13: 1 - 4.
- 8 Kai L, Wang Z F, Hu D Y, et al. Opioid receptor antagonists modulate  $Ca^{2+}$  - activated  $K^{+}$  channels in mesenteric arterial smooth muscle cells of rats in hemorrhagic shock [J]. Shock, 2003, 19: 85 - 90.
- 9 Kai L, Hu D Y, Wang Z F, et al. Modulation of  $Ca^{2+}$  by opioid receptor antagonists in mesenteric arterial smooth muscle cells of rats in hemorrhagic shock [J]. J Cardiovas Pharmacol, 2002, 40: 618 - 624.
- 10 Md S, Mochhala S M, Siew - Yang K L. The role of inducible nitric oxide synthase inhibitor on the arteriolar hyporesponsiveness in hemorrhagic - shocked rats [J]. Life Sci, 2003, 73: 1825 - 1834.
- 11 Tkakura K, YiaoHong W, Takeuchi K, et al. Deactivation of norepinephrine by peroxynitrite as a new pathogenesis in the hypotension of septic shock [J]. Anesth, 2003, 98: 928 - 934.
- 12 Bermejo A, Zarzuela A, Duarte J. In vivo vascular effects of genistein on a rat model of septic shock induced by lipopolysaccharide [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2003, 42: 329 - 338.
- 13 沈洪, 李银平, 黎檀实, 等. 休克患者血浆肾上腺髓质素与血管阻力变化的关系 [J]. 中国危重病急救医学, 1999, 11: 757 - 759.
- 14 孙高斌, 黄宗海, 历周, 等. 创伤性休克大鼠血浆 AM 与血管阻力变化的关系研究 [J]. 中国危重病急救医学, 2003, 15: 751 - 753.
- 15 胡德耀, 潘学坤, 刘良明, 等.  $\delta$  和  $\kappa$  阿片受体拮抗剂在治疗创伤低血容量性休克中的意义 [J]. 中国危重病急救医学, 2000, 12: 101 - 104.
- 16 卢儒权, 刘良明, 胡德耀, 等. 促甲状腺素释放激素与  $\delta$  - 阿片受体特异性拮抗剂 ICI174,864 合用的抗失血性休克作用 [J]. 中国危重病急救医学, 1996, 8: 579 - 581.

(收稿日期: 2004 - 08 - 13 修回日期: 2004 - 10 - 16)

(本文编辑: 李银平)

#### • 启事 •

## 第一届亚太急危重症学术大会会议通知

第一届亚太急危重症学术大会 (1st Asia Pacific Conference on Emergency and Critical Care Medicine, APCEC) 由美国霍普金斯急救中心、全军急救医学专业委员会、北京医学会急诊医学专业委员会联合主办, 中华急诊医学杂志社、中国急救医学杂志社、中国危重病急救医学杂志社、中国全科医学杂志社、岭南急诊医学杂志社协办, 将于 2005 年 9 月 15—18 日在北京京都信苑宾馆 (暂定) 召开。

本次大会将成为 2005 年亚太地区急危重症领域的一次高水平盛会, 会议邀请到包括邵孝拱、王一镗、王佩燕、樊寻梅、沈洪等在内的来自亚太地区发达国家急危重症领域近百位国内外著名专家, 将在大会上针对本学科的新进展、新技术进行讲座和演示, 同时进行广泛深入的学术交流。内容主要涉及心脑血管急症, 外伤, 危重症监护, 中毒、灾害、感染及院前急救等 5 个专题的 40 个热点问题, 大会内容主要集中在大家关注的临床问题上。

本次大会同时设有征文活动, 经大会学术委员会录用的论文将在大会论文集上刊登。相信此次大会对于开拓大家的视野, 进一步指导临床, 了解急危重症领域最新的研究成果大有裨益, 大会同时将举办新器械和新药品展览展示活动。参加此次大会的代表将获得国家 I 类继续医学教育学分。

衷心欢迎各位同仁积极参加此次大会, 共同为促进我国急危重症事业的发展和加强国际间的学术交流做出贡献。

大会组委会通讯地点: 北京市丰台区方庄芳城园一区 17 号楼 A1603 室; 邮编: 100078; Email: APCEC\_essay@163.com; 联系电话: +86(10)58075135/36/37; 传真: +86(10)58075138; 联系人: 阎东 (81929010), 杨志海 (13810480090), 童文智 (13366967076)。

(全军急救医学专业委员会 亚太急危重症学术大会组委会)