

# 大鼠失血性休克时中枢两种脑啡肽含量变化及其发病学意义

常永昌 侯 灿

(病理生理学教研室)

**提 要** 本文用放射免疫测定法观察大鼠失血性休克时中枢甲硫氨酸脑啡肽(MEK)和亮氨酸脑啡肽(LEK)含量的变化,并观察侧脑室注入纳洛酮和脑啡肽抗血清对休克的影响。结果表明延髓MEK和垂体LEK在休克60分钟即明显降低,210和360分钟时进一步下降;纳洛酮预处理可部分防止休克早期的心率减慢,并可在恒定贮血瓶压力下增加相同时间内的失血量;LEK抗血清(滴度1:20000)可部分防止休克早期心率减慢,而对失血量无影响,MEK抗血清(滴度1:5000)对失血性休克未见明显影响。

**关键词** 失血性休克 脑啡肽 脑啡肽抗血清 纳洛酮

自1978年阿片受体阻断剂纳洛酮治疗休克以来,内啡肽在休克发病中的作用日益受重视,但哪一系统的内啡肽与休克的关系较密切,目前还缺乏可靠证据。有少量资料提示中枢的脑啡肽可能有关<sup>[1,2]</sup>。为进一步了解脑啡肽与休克的关系,本实验用放免测定法观察大鼠失血性休克时中枢甲硫氨酸脑啡肽(MEK)和亮氨酸脑啡肽(LEK)含量的变化,并观察了侧脑室注射纳洛酮和上述两种脑啡肽抗血清对休克的影响。

## 材 料 与 方 法

实验用Wistar封闭群健康雄性大白鼠,体重(BW)272.6±41.97克。用戊巴比妥钠麻醉(50mg/kg,IP),一侧股动脉插管。全身肝素化(1mg/100gBW)。用SJ-41型多道生理记录仪记录血压和心率,平衡20分钟后放血,药物预处理组则先向侧脑室注入纳洛酮或抗血清后立即放血。血压用贮血瓶法维持在10mmHg<sup>[3]</sup>。人工记录失血量。

**侧脑室注射方法:**在前囟后1.5~2mm,旁开1.5~2mm处垂直插入脑室套管,深度为4mm<sup>[4]</sup>。脑室注射量均为10μl,用自制慢速推进装置2分钟注完。实验完毕,向侧脑室注入10μl美兰以验证是否注入侧脑室。

**脑啡肽测定分组:**按休克时间长短随机分为休克60分钟组(休克早期组)、休克210分钟组(休克中期组)、休克360分钟组(休克晚

期组)和各时点相应的对照组。侧脑室注射分组,随机分为纳洛酮预处理组及其对照组,注入用生理盐水稀释的盐酸纳洛酮(Sigma化学公司产品)100μg或生理盐水。抗血清预处理组及其对照组,注入兔抗MEK血清(放免滴度为1:5000)或兔抗LEK血清(放免滴度为1:20000)或正常兔血清。实验室温度为28~32℃。

脑啡肽放免测定按上海高血压研究所推荐的方法进行<sup>[5]</sup>,药盒由该所提供,测定方法符合质控标准。

结果用均数±标准误表示,两组均数比较用t检验,三组均数比较用方差分析。

## 结 果

### 一、失血性休克不同时期脑区两种脑啡肽含量的变化

#### 1. MEK含量的变化(表1)

从表中可见延髓的MEK含量在休克60分钟时已明显低于对照组( $P<0.05$ ),210和360分钟时进一步降低( $P<0.01$ ,  $P<0.001$ ),下丘脑、中脑和垂体的MEK含量在休克60分钟时与对照组均无显著差异,210分钟时有下降趋势,360分钟时才显著低于对照组。

#### 2. LEK含量的变化(表2)

从表中可见垂体的LEK含量在休克的3个时点均显著低于对照组,而下丘脑、中脑和延髓的LEK含量与对照组无显著性差异。

表 1 大鼠失血性休克脑区MEK含量的变化 (Pg/mg湿组织重)

	例数	对照组	例数	休克组	P 值
下丘脑	9	103.98±18.30	9	76.96±14.99	>0.2
中 脑	9	116.97±7.10	9	119.23±12.96	>0.8
延 髓	9	191.41±22.81	9	122.87±18.83	<0.05
垂 体	9	82.39±14.99	9	79.08±16.23	>0.8
210分钟					
下丘脑	10	121.42±16.36	9	78.44±13.87	>0.05
中 脑	10	135.90±7.29	9	117.62±8.94	>0.1
延 髓	10	177.15±16.52	9	113.91±8.61	<0.01
垂 体	10	95.92±23.11	9	47.90±8.58	>0.05
360分钟					
下丘脑	7	107.82±16.89	10	70.90±5.12	<0.05
中 脑	7	114.58±7.74	10	87.89±6.61	<0.02
延 髓	7	181.57±8.93	10	116.61±11.16	<0.001
垂 体	7	73.63±11.80	10	44.15±6.78	<0.05

表中数值为均数±标准误

表 2 大鼠失血性休克脑区LEK含量的变化 (Pg/mg湿组织重)

	例数	对照组	例数	休克组	P 值
下丘脑	9	91.26±9.19	9	63.47±10.93	>0.05
中 脑	9	44.11±3.74	9	43.46±2.52	>0.8
延 髓	9	50.79±6.63	9	40.48±4.34	>0.2
垂 体	9	153.15±15.04	9	78.33±15.88	<0.01
210分钟					
下丘脑	10	90.34±7.81	9	73.48±10.56	>0.2
中 脑	10	51.48±2.72	9	40.24±4.98	>0.05
延 髓	10	47.10±4.52	9	39.28±3.89	>0.2
垂 体	10	166.45±15.28	9	56.57±8.40	<0.001
360分钟					
下丘脑	7	86.91±13.76	10	73.25±8.21	>0.3
中 脑	7	43.42±5.23	10	34.23±4.66	>0.2
延 髓	7	49.71±6.55	10	40.18±3.04	>0.1
垂 体	7	168.70±24.76	10	66.31±10.66	<0.001

表中数值为均数±标准误

二、侧脑室注射纳洛酮和脑啡肽抗血清对失血性休克早期心率和失血量的影响

1. 注入纳洛酮后失血5分钟时纳洛酮组失血量高于对照组(P<0.05), 其后变化无统

统计学差异(图1)。失血开始后,对照组心

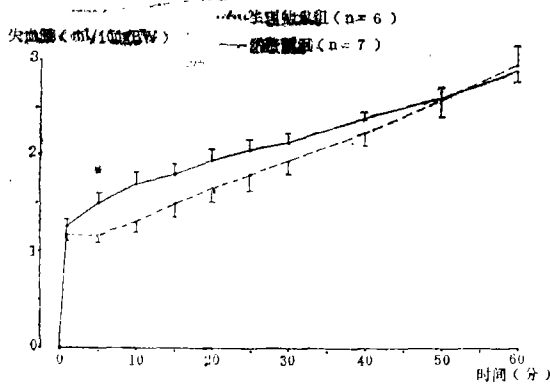


图1 注入纳洛酮对失血量的影响 (\*p<0.05)

率即显著变慢,纳洛酮组心率下降幅度相对较小,失血后5分钟时纳洛酮组心率高于对照组(P<0.05),以后变化无统计学差异(图2)。

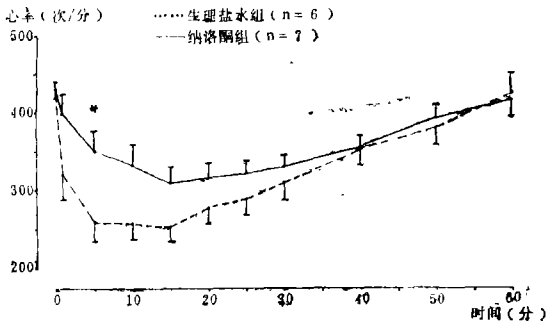


图2 注入纳洛酮对心率的影响 (\*p<0.05)

2. 注入脑啡肽抗血清在失血最初1分钟内,两种脑啡肽抗血清组及其对照组失血量均很快达1ml/100gBW以上,其后各组失血量随时间几乎均呈直线缓慢增加,两个处理组与对照组间均无显著差异(图3)。失血后1分钟,两个抗血清组及对照组心率都明显下降,但MEK抗血清和对照组下降更甚,此时LEK抗血清组心率高于对照组(P<0.05),失血后5分钟这一差异仍然显著(P<0.05),以后差异渐渐缩小,已无显著性(P>0.05)(图4)。

## 讨 论

### 1. 脑啡肽含量的变化

本实验结果表明:延髓的MEK和垂体的LEK在休克60分钟、210分钟和360分钟均显著

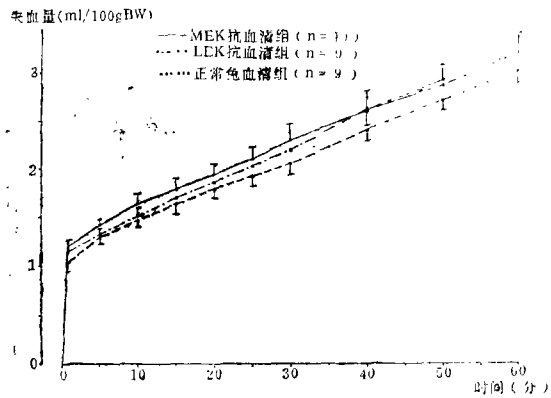


图3 脑啡肽抗血清对失血量的影响

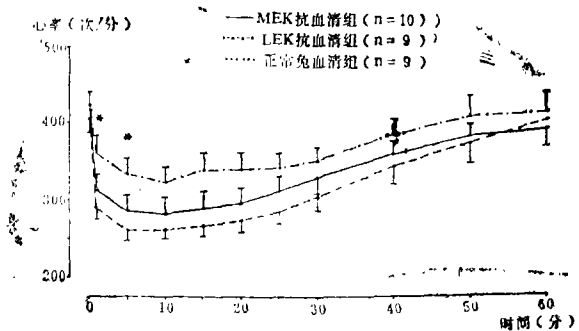


图4 脑啡肽抗血清对心率的影响 (\*p<0.05)

低于对照组。在急性实验中,中枢脑啡肽含量降低被认为是释放增多所致,并提示相应神经元被激活<sup>[6]</sup>。我们观察到休克60分钟时延髓的MEK和垂体的LEK含量已明显降低,提示在此之前两个部位相应的脑啡肽已大量释放,脑啡肽能神经元在休克早期即已激活。

延髓是调节心血管活动的重要中枢,外源性MEK可作用于延髓而影响心血管功能<sup>[7]</sup>。用脑啡肽释放剂使内源性脑啡肽大量释放也可使心率减慢,其效应能被纳洛酮逆转<sup>[8]</sup>。但MEK在休克中的变化还未见报道。本实验观察到的延髓MEK在休克中的变化提示延髓MEK可能参与休克的发病机制。

垂体的脑啡肽主要是在垂体后叶与加压素共存<sup>[9]</sup>。侧脑室注射LEK或其类似物可增加加压素的释放<sup>[10]</sup>。本实验的结果提示休克早期垂体LEK神经元激活,这是否与休克时加压素的释放有关,有待进一步研究。

本实验还观察到下丘脑、中脑和垂体的

MEK 也有逐渐降低的趋势，并在休克360分钟时明显低于对照组，提示这几个脑区的 MEK 在休克过程中也有一定量的释放。本实验未观察到下丘脑、中脑和延髓的LEK在休克时有何变化，这与王氏等<sup>[2]</sup>的结果不同，可能因休克模型、休克时间和动物种属的不同所致。这些脑区的LEK与休克的关系如何，有待进一步研究。

## 2. 纳洛酮和两种脑啡肽抗血清对休克早期心率和失血量的影响

失血性休克早期心率减慢的现象有很多记载，但机制尚未完全阐明。本实验也观察到此现象，并看到在心率减慢的同时，失血量的增加也很缓慢。结合脑啡肽测定结果及前述脑啡肽能减慢心率的报道，我们推测失血性休克早期的心率减慢可能与脑啡肽有关，脑啡肽释放最多的时点可能与心率减慢幅度最大的时点相对应，即在休克的极早期（5~10分钟内）。为此，在放血前，我们先用纳洛酮或脑啡肽抗血清给动物作侧脑室预处理，然后观察失血性休克早期心率和失血量的变化。结果表明：①纳洛酮预处理能部分防止休克极早期的心率减慢，并增加相应时点的失血量，提示休克极早期的心率减慢和心血管功能抑制与中枢的内啡肽有关；②LEK抗血清预处理能部分防止休克极早期的心率减慢，但对失血量未见明显影响，进一步提示中枢的 LEK 与休克极早期的心率减慢有关。对心率有影响而对失血量无影响，是否与LEK对垂体后叶激素的调节有关，有待进一步探讨；③MEK抗血清预处理对休克极早期的心率和失血量均未见有明显影响，但这并不能排除MEK参与休克的可能性，因为本实验所用的MEK抗血清滴度相对较低，有待今后获得高效价的MEK抗体时作进一步研究。

## 参 考 文 献

- [1] Elam R, et al. Simultaneous changes of catecholamines and of leu-enkephalin-like immunoreactivity in plasma and cerebrospinal fluid of cats undergoing acute hemorrhage. *Brain Res* 1984;303:313.
- [2] 王正洪, 等. 内毒素休克家兔脑区、脑脊液、血浆中脑啡肽含量的改变及纳洛酮的抗休克作用. *生理学报* 1984;36:491.
- [3] 尤家禄 罗涵. 休克动物实验模型复制. 休克(潘世宸 罗正曜主编)人民卫生出版社, 1982,491.
- [4] 王德民 鲁立. 侧脑室注射黄腐酸对大鼠应急性胃粘膜损伤的影响. *北京医学院学报* 1984;16:37.
- [5] 陆以信, 等. 脑啡肽的放射免疫测定. *生物化学与生物物理学报* 1980;12:115.
- [6] Rossier J, et al. Foot-shock induced stress decreases leu-enkephalin immunoreactivity in rat hypothalamus. *Eur J Pharmacol* 1978;48:465.
- [7] Florez J, et al. Respiratory and cardiovascular effects of met-enkephalin applied to the ventral surface of the brain stem. *Brain Res* 1977;138:585.
- [8] Laubie M & Schmitt H. Indication for central vagal endorphinergic control of heart rate in dogs. *Eur J Pharmacol* 1981; 71: 401.
- [9] Grossman A & Rees LH. The neuroendocrinology of opioid peptides. *Br Med Bull* 1983;39:83.
- [10] Bisset GW, et al. Release of vasopressin by enkephalin. *Br J Pharmacol* 1978;62: 370.

(英文摘要见7第页)

## Effect of Plasma Protein Adsorption on Platelet Adhesion on Polymer Surfaces

Pan Shirong Zhon Qun

(Department of Artificial Heart, First Affiliated Hospital)

Xu Jiaowen Tang Huaxin

(Department of Biochemistry)

### Abstract

In vitro adsorption of plasma protein on five polymer surfaces was studied by electrophoresis. Adhesion of platelet on these polymer surfaces was observed by scanning electron microscopy. Experimental results indicate that concentration of adsorbed albumin on hydrophobic polymer surfaces is higher, number of adhered platelets is less and these polymer are non-thrombogenic materials.

**Key words** Plasma protein adsorption Platelet adhesion

---

## The Changes of the Enkephalins' Contents in the Brain Areas of Rats During Hemorrhagic Shock and Their Pathogenic Significance

Chang Yongchang Hou Can

(Department of Pathophysiology)

### Abstract

In order to evaluate the role of enkephalins in the pathogenesis of hemorrhagic shock, we measured MEK and LEK in 4 brain areas of rats during the shock by RIA, and observed the effects of intraventricular preventive treatment with naloxone or antisera of MEK and LEK on the shock. The results showed that: (1) The levels of MEK in medulla oblongata and LEK in pituitary decreased significantly at 60 min. Of hemorrhagic shock of rats, and decreased further at 210 min. and 360 min. (2) Intraventricularly preventive treatment with 100  $\mu$ g of naloxone could partly prevent the bradycardia in the early stage of shock and simultaneously increase the volume of shed blood (3) Antiserum of LEK (with the titer of 1:20000) could partly prevent the bradycardia, but had no effect on the volume of shed blood. (4) Antiserum of MEK (1:5000) had neither effect on heart rate nor on shed blood volume. The pathogenic significance of the above-mentioned changes is discussed.

**Key words** Shock, hemorrhagic Enkephalins Naloxone