

可乐定对小鼠和大鼠烧伤休克的保护作用

石晶、陶静仪、许顺尧 (第四军医大学药理教研室, 西安 710015)

提要 可乐定 1 mg/kg ip 及 0.2(小鼠)或 0.025(大鼠) mg/kg icv, 可提高烫伤小鼠的存活率, 延长烫伤大鼠的存活时间。育亨宾对抗其保护烫伤小鼠的作用, 哌唑嗪无明显影响。可乐定在使烫伤大鼠颈交感神经放电频率明显减慢的同时, 使其存活时间明显延长。提示, 可乐定可能通过兴奋中枢 α_2 受体, 抑制烧伤后交感神经过度兴奋而起到保护作用。

关键词 烧伤; 休克; 可乐定; 育亨宾碱; 哌唑嗪; 交感神经系统; 电生理

烧伤后交感-肾上腺系统的过度兴奋, 表现为交感神经传出纤维的活性增加⁽¹⁾, 血中儿茶酚胺的含量升高^(2,3)。休克发病的微循环学说认为, 这种交感神经系统的过度兴奋是导致微

1986年1月20日收稿 1986年4月22日修回

循环紊乱的关键^(4,5)。可乐定抑制交感中枢活性的作用早已被证实⁽⁶⁾，但迄今仍未见应用该药于防治烧伤休克。本实验系在动物烧伤休克模型上观察可乐定的保护作用，并从作用部位、受体类型及对交感神经传出活性的影响等方面研究该保护作用的机理。

材 料 和 方 法

动物 LACA 小鼠，体重 $21 \pm \text{SD } 2 \text{ g}$ 。杂种大鼠体重 $191 \pm 11 \text{ g}$ ，均为 ♀♂ 兼用。

药品 盐酸可乐定粉，上海第九制药厂产；盐酸哌唑嗪粉，北京制药工业研究所产；盐酸育亨宾粉，美国 Sigma 公司产；酚妥拉明注射剂，瑞士 CIBA 公司产。

可乐定、酚妥拉明在烫伤前 20 min 给药，育亨宾、哌唑嗪在烫前 50 min 给药。

烫伤模型的制作

1. 小鼠烫伤模型 清醒小鼠背位固定在铁丝网上，将剑突平面以下部位浸入 58°C 热水中烫 30 s(ip 组)或 25 s(icv 组)后，取出擦干，观察烫伤后 3, 6, 12, 24 和 48 h 的存活率。

2. 清醒大鼠烫伤模型 背位固定在铁丝网上，将剑突平面以下部位浸入 70°C 热水中烫 20 s 后取出擦干，置室温下连续观察存活时间。

3. 麻醉大鼠烫伤模型 20% 氨基甲酸乙酯 5 ml/kg ip 后背位固定， 18° 斜置于一塑料盒中，注入 75°C 热水浸至剑突与外生殖器连线中点水平，25 s 后自盒底排水孔将热水迅速排尽。

按上三法造成的烫伤面积均占体表面积的 50% 左右，经病理检查证实，烫伤的深度为浅 II 度至深 II 度。

脑室注射(icv)方法

1. 小鼠 icv 将清醒小鼠头部固定，后囱向前 2 mm，旁开 2 mm 处垂直进针，深度为自颅骨表面向下 2 mm，注射量 $20 \mu\text{l}$ 。

2. 大鼠 icv 用立体定向仪固定麻醉大鼠

的头部，在前囱向后 1 mm，旁开 1.1 mm 处垂直进针，深度为自颅骨表面向下 4 mm，注射量 $10 \mu\text{l}$ 。

大鼠颈交感神经传出冲动的记录 麻醉大鼠一侧颈总动脉插管描记血压，分离另一侧颈交感神经，近颈上神经节处结扎。将中枢端的颈交感神经节前纤维挂在双极铂丝电极上，神经浸在 37°C 石蜡油中。由电极引出的神经冲动信号经 JSD-731 型前置放大器放大后输至 SBR-1 型双线示波器。由示波器输出至 E 312 型电子计数式频率计上，记录放电频率。手术后稳定 30 min 记录一次神经放电频率，作为该鼠的正常值。在烫伤前，烫伤即刻和烫伤后 5, 15, 30, 60 及 120 min 分别记录神经放电频率及血压。交感神经活性用处理后的放电频率与正常放电频率的比值表示。

实验所获计数资料用 χ^2 检验，测量资料用团体 t 检验。

结 果

可乐定 ip 对烫伤小鼠存活率及烫伤大鼠存活时间的影响

1. 对烫伤小鼠存活率的影响 可乐定 (1 mg/kg) 组和盐水对照组各 48 只小鼠。对照组在烫后 3 h 即有死亡发生，死亡数随时间的推移逐渐增加。至烫后 48 h，累计死亡数达 46，存活率仅占 4%。可乐定组小鼠在烫后 6 h 仍无死亡，烫后 48 h，累计死亡数仅为 8，存活率占 83%。较对照组明显为高。在烫后 6, 12, 24 及 48 h 两组存活率均差异非常显著。

2. 对烫伤大鼠存活时间的影响 可乐定 (1 mg/kg) ip 组和盐水对照组各 9 只大鼠(未麻醉)。对照组烫后的存活时间为 $5.2 \pm 0.7 \text{ h}$ ，可乐定组为 $33 \pm 14 \text{ h}$ ，两组差异非常显著。

可乐定 icv 对烫伤小鼠存活率及烫伤大鼠存活时间的影响

1. 对烫伤小鼠存活率的影响 可乐定 (0.2 mg/kg) icv 组和盐水对照组各 40 只小鼠。对照组动物烫后 6 h 即有死亡，而可乐定组在

烫后 12 h 仍无小鼠死亡。至烫后 48 h 对照组小鼠全部死亡，可乐定组仍有 55% 的存活率。烫后 12, 24 及 48 h 两组存活率差异非常显著。

以 icv 的小剂量可乐定 (0.2 mg/kg) ip, 小鼠烫伤后的存活率仅 24 h 与对照差异显著, 其余各时间均无显著差异。(可乐定组 25、对照组 24 只小鼠)。

2. 对烫伤大鼠存活时间的影响 可乐定 (25 μ g/kg) icv 组和对照组各 8 只大鼠(麻醉)。对照组烫伤后的存活时间为 3 ± 1 h, 可乐定组为 7 ± 2 h, 两组差异非常显著。

α 受体阻断剂对可乐定保护烧伤休克作用的影响

1. 育亨宾对可乐定保护作用的影响 可乐定 (1 mg/kg) ip 组、育亨宾 (5 mg/kg) ip + 可乐定 (1 mg/kg) ip 组和盐水对照组的小鼠数分别为 30, 31 和 29。育亨宾 + 可乐定组和对照组在烫后 3 h 即有小鼠死亡, 而可乐定组烫后 6 h 仍无死亡发生。烫后 48 h, 育亨宾 + 可乐定组的存活率仅为 6.5%, 而可乐定组为 67%。见图 1。育亨宾 + 可乐定组与对照组无明显差异, 而该两组自烫后 6 h 起存活率均与可乐定

组差异显著。

2. 哌唑嗪对可乐定保护作用的影响 可乐定 (1 mg/kg) ip 组、哌唑嗪 (10 mg/kg) ip + 可乐定 (1 mg/kg) ip 组和盐水对照组的小鼠数分别为 29, 30 和 29。对照组烫后 3 h 即有死亡发生, 而可乐定组和哌唑嗪 + 可乐定组在烫后 6 h 仍无小鼠死亡。烫后 48 h 当对照组小鼠全部死亡时, 哌唑嗪 + 可乐定组仍有 23% 的存活率。可乐定组与哌唑嗪 + 可乐定组的存活率无显著差异, 而该两组与对照组自烫后 6 h 起存活率差异显著。见图 1。

可乐定对烫伤大鼠交感神经活性、血压及存活时间的影响

麻醉大鼠正常时的颈交感神经节前纤维呈现与血压波同步的小的集群放电, 并有呼吸节律。缓慢 iv 生理盐水后神经放电频率无明显变化。iv 可乐定 (1 mg/kg) 后, 放电频率明显减慢, 血压波的节律消失, 仅呈呼吸节律。对照组 13 只大鼠在烫伤即刻颈交感神经活性明显增高, 表现为放电频率明显增加, 接近正常的 1.8 倍, 呈连续发放, 持续约 30 s 后放电频率减慢。在烫后 30 min 内恢复至正常或接近正常水平。烫后 30-120 min 内, 对照组 13 只大鼠中有 11 只出现了交感神经放电频率再次超过正常水平的再次兴奋。可乐定组的大鼠在烫伤即刻交感神经的放电频率虽在 iv 可乐定后的低水平上有所增加, 但一般不超过正常。13 只大鼠中仅 2 只出现再次兴奋, 且在烫后的 120 min 内, 该组大鼠的交感神经活性一直低于对照组, 差异显著(见图 2)。因对照组交感神经再次兴奋出现的时间各异, 且放电频率增加值远不及烫伤即刻, 所以在该组大鼠平均值曲线(图 2.) 上未能显示再兴奋峰, 而在图 3. 的可乐定组和对照组烫伤前后颈交感神经放电变化的示波器照片中, 可见对照组大鼠的颈交感神经在烫后 30 min 起出现再次兴奋。

大鼠的血压变化与交感神经活性变化同步。对照组的血压在烫伤即刻明显升高, 而可乐定组的血压升高则被抑制。虽然在烫伤后的

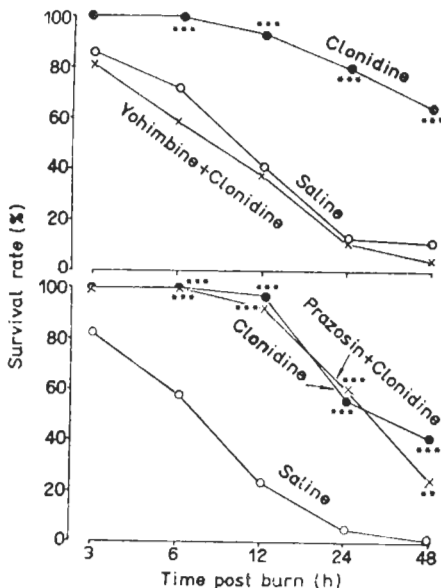


Fig 1. Influence of yohimbine and prazosin on the protective effects of clonidine on burnt mice. ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$

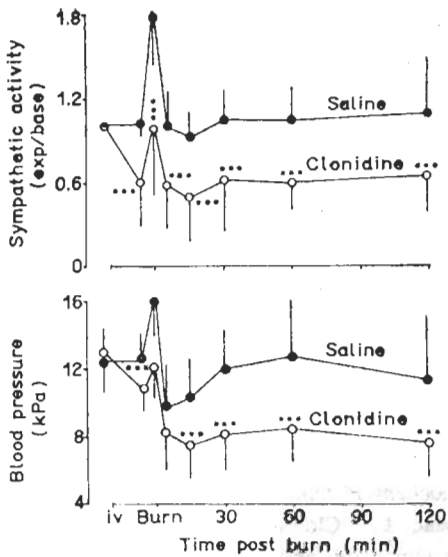


Fig 2. Influence of clonidine on the sympathetic activity and blood pressure of burnt rats. $\bar{x} \pm SD$. *** $p < 0.01$

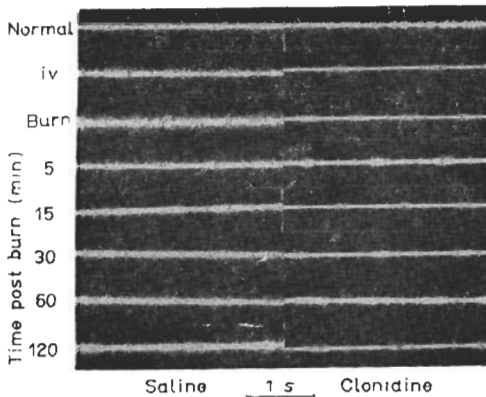


Fig 3. The cervical sympathetic nerve discharge of burnt rats.

120 min 内可乐定组的血压一直低于对照组水平, 但维持在 8 kPa(60 mm Hg)左右, 且该组大鼠的存活时间较对照组为长。可乐定组的存活时间为 6 ± 2 h, 对照组为 4 ± 2 h, 差异显著。

可乐定与酚妥拉明保护烧伤休克作用的比较

可乐定(1 mg/kg ip)组、酚妥拉明(10 mg/kg ip)组和生理盐水对照组的小鼠数分别为 37, 35 和 38。酚妥拉明组在烫后 3, 6 和 12 h 的存

活率与对照组无显著差异, 在烫后 24 和 48 h 较对照组为高, 差异显著。可乐定组的存活率自烫伤后 3 h 起即与对照组差异非常显著, 且在烫后 12, 24 和 48 h 亦较酚妥拉明组明显为高, 差异非常显著。盐水、酚妥拉明和可乐定组烫后 48 h 的存活率分别为 0%, 17%, 和 62%。

讨 论

交感-肾上腺系统的过度兴奋在烧伤休克的发病中起着重要的作用。有效地抑制交感神经的过度兴奋, 对抗过量释放的儿茶酚胺的措施, 可以切断烧伤休克的恶性循环, 防止其向不可逆发展⁽⁷⁻⁹⁾。现已明确, 可乐定能兴奋中枢的 α_2 -肾上腺素受体, 引起交感传出神经的节前或节后纤维的放电频率减慢, 血中儿茶酚胺及肾素水平降低⁽¹⁰⁻¹²⁾。

本实验结果表明, ip 可乐定能提高烫伤小鼠的存活率, 延长烫伤大鼠存活时间。小剂量可乐定(此一剂量 ip 对烫伤动物几无保护作用) icv 后仍能提高小鼠的存活率, 延长大鼠的存活时间。提示, 可乐定对烧伤休克动物具有确切的保护作用, 而且该保护作用与可乐定的中枢效应密切相关。选择性的 α_2 受体阻断剂苄氧嗪能取消可乐定的这一保护作用, 而 α_1 受体阻断剂哌唑嗪却无明显影响。从直接记录大鼠颈交感神经放电的实验观察到, 可乐定明显抑制了大鼠烫伤后的交感神经过度兴奋, 同时延长了存活时间。进一步表明, 可乐定保护烧伤休克动物的作用是其激动中枢 α_2 受体, 从而抑制烧伤后交感神经过度兴奋的结果。

外周交感神经阻滞剂已广泛应用于休克的治疗。本实验将 α 受体阻断剂酚妥拉明与可乐定这一中枢交感神经抑制剂的作用进行了比较。结果指出, 酚妥拉明虽有一定的保护烫伤小鼠的作用, 但其效果远不及可乐定。可见, 可乐定类中枢交感抑制药在抗休克中似有较强的效果, 可望成为一种有效的防治烧伤休克或其他休克的药物之一。

参 考 文 献

- 1 Gong XQ, Zhang YF. Change in cervical sympathetic efferent discharge in burned rats. In: Yang ZJ, Sheng ZY, Shi JX, eds. *The treatment and research in burns*. Beijing: Science Press, 1983 : 272-9
- 2 Goodall M, Moncrief JA. Sympathetic nerve depletion in severe thermal injury. *Ann Surg* 1965; 162 : 893
- 3 Hamberger B, Farnebo LO, Liljedahl SO. Plasma noradrenaline and dopamine in burn patients. *Burns* 1980; 7 : 20
- 4 Lillehei RC, Longerbeam JK, Bloch JH, Manax WG. The nature of irreversible shock: experimental and clinical observation. *Ann Surg* 1964; 160 : 682
- 5 苏静怡、马 泰. 休克. 见: 魏文汉, 主编. 病理生理学. 下册. 上海: 上海科技出版社, 1984 : 257-86
- 6 Kobinger W, Pichler L. Centrally induced reduction in sympathetic tone—a postsynaptic α -adrenoceptor-stimulating action of imidazo-
- lines. *Eur J Pharmacol* 1976; 40 : 311
- 7 Turner R, Carvajal HF, Treber DL. Effects of ganglionic blockade upon the renal and cardiovascular dysfunction induced by thermal injury. *Circ Shock* 1977; 4 : 103
- 8 Markley K, Smaliman ET, Briggs LW. Early mortality and temperature regulation in burned mice following administration of catecholamines and adrenergic receptor blocking drugs. *J Trauma* 1979; 19 : 512
- 9 Hilton JG. Effects of sodium nitroprusside on thermal trauma depressed cardiac output in the anesthetized dog. *Burns* 1984; 10 : 318
- 10 Kobinger W. Central α -adrenergic systems as a target for hypotensive drugs. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1978; 81 : 39
- 11 Isaac L. Clonidine in the central nervous system: site and mechanism of hypotensive action. *J Cardiovasc Pharmacol* 1980; 2 (suppl 1) : S 5
- 12 Ganong WF. Relationship of central α -adrenoceptor and other receptors to the control of renin secretion. *Chest* 1983; 83 : 299

Acta Pharmacologica Sinica 1987 Mar, 8 (2) : 138-142

Protective effects of clonidine on burn shock in mice and rats

SHI Jing, TAO Jing-Yi, XU Shun-Yao

(Dept Pharmacology, The Fourth Military Medical College, Xi-an 710015)

ABSTRACT The effects of clonidine on burn shock were studied on burn shock models of mice and rats. Clonidine (1 mg/kg) ip before burn increased the survival rate of burnt mice and survival time of burnt rats significantly. Clonidine 0.2 (mouse) or 0.025 (rat) mg/kg icv also increased the survival rate and time of both kinds of animals. The effects of clonidine on burnt mice were abolished by pretreatment with yohimbine (5 mg/kg ip) but not with prazosin (10 mg/kg ip). The discharge of the cervical sympathetic nerve

of burnt rats was decreased by pretreatment with clonidine accompanied by subsequent increase in survival duration. These results indicate that the protection by clonidine are most probably due to the central depressive action on excited activity of sympathetic nervous system during burn shock.

KEY WORDS burns, shock, clonidine, yohimbine, prazosin, sympathetic nervous system, electrophysiology