

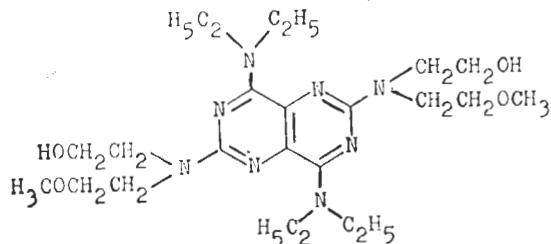
2,2'-[(4,8-双(二乙基氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2,6-双基)二-(2-甲氧乙基)-亚氨基]二乙醇(RA 642)对实验性烫伤休克的作用

殷明、廖锡麟、谭世杰 (第二军医大学药理教研室, 上海 200433)

提要 烫伤小鼠 ip RA 642 剂量为 7.5 mg/kg 后, 延长存活时间及增加 6 h 存活率; iv RA 642 量为 0.25 mg/(kg·h) 后, 使烫伤休克猫血压, LVSP, dP/dt_{max} , $(dP/dt)/P$ 及心力单位 (CFU) 指标下降幅度变小, 对心率无明显影响。动脉血乳酸盐浓度上升幅度变小。烫伤大鼠 ip RA 642 量为 2.5 mg/(kg·h) 后, 血浆 β -葡萄糖苷酶活性升高幅度小。提示该药有抗实验性烧伤休克作用。

关键词 烧伤; 血压; 心肌收缩性; β -葡萄糖苷酶; 乳酸盐类; 2,2'-[(4,8-双(二乙基氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2,6-双基)二-(2-甲氧乙基)-亚氨基]二乙醇(RA 642); 创伤性休克

RA 642 是一种嘧啶并嘧啶衍生物, 具有中枢性升高血压及扩张外周血管作用⁽¹⁾。Koyama 将其用于猫、狗的内毒素休克, 显示逆转作用⁽²⁾。本文报道 RA 642 对烫伤休克小鼠, 大鼠及猫的作用。



2,2'-[(4,8-bis(diethylamino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidine-2,6-diyl)di-(2-methoxyethyl)-imino]diethanol (RA 642)

材料与方 法

RA 642 为淡黄色结晶性粉末, 由西德 Boehringer Ingelheim 药厂的 Hans D Schroeder 博士赠送。

小鼠 57 只, 体重 $20 \pm SD$ 1 g, ♀ ♂ 兼用, 随机分组。将小鼠背部置沸水中烫伤, 烫伤面积为体表面积 20%。烫后 5 min 随机分为 2 组。给药组小鼠 ip RA 642 量为 7.5 mg/kg, 对照组 ip 生理盐水, 注射容量均为 0.5 ml。记录 6 h 内两组小鼠的存活数及生存时间。

猫 23 只, 体重 2.9 ± 0.5 kg, ♀ ♂ 兼用。ip 戊巴比妥钠 40 mg/kg 麻醉。背部及胸腹部剪毛。经左侧颈总动脉向左心室插入外径 1.35 mm 的塑料管, 另一端连接血压计 (BPM-1 型, 宝鸡无线电二厂)。心室压力信号经前置放大后, 送入心肌功能分析仪 (CS-1 型)⁽³⁾, 由计算机标示出心肌功能指标, 包括左室内压峰值 (LVSP), 左室内压最大变化速率 (dP/dt_{max}), (dP/dt) 与该瞬间左室等容压的比值 $[(dP/dt)/P]$, 左室内压-压力变化速率环 (P-dP/dt loop, 简称心力环) 及心率 (HR) 等。由左侧股动脉记录血压并采血作乳酸盐测定。股静脉给药及输液。将猫背部及腹部腹股沟以上至剑突以下区域置于 100℃ 沸水中 30 s 后擦干。15 min 后给药组猫一次 iv RA 642, 量为 0.25 mg/kg, 然后按 0.25 mg/(kg·h) 共 8 h 的总量加入生理盐水中, 由电子蠕动泵在 8 h 内连续 iv。生理盐水注入速度为 2.5 ml/(kg·h)。对照组猫除不给 RA 642 外, 其余处理同给药组。动脉血乳酸盐测定采用比色法⁽⁴⁾。

Sprague-Dawley 大鼠 68 只, 体重 230 ± 21 g, ♀ ♂ 兼用, 随机分成 RA 642 组以及生理盐水对照组, 进一步又各分为正常对照组以及烫伤后 4, 8 h 组。大鼠背部剪毛, 浸入沸水中 20 s, 造成占总体表面积 30% 的深 III 度烫伤。烫后 2, 4 及 6 h 各 ip 生理盐水 2.5 ml/

Tab 1. Hemodynamic parameters of RA 642 0.25 mg/(kg·h) in scalded cats. n=10, except saline group at 8 h n=8 because 2 cats died. $\bar{x}\pm SD$. *p>0.05, **p<0.05, ***p<0.01 vs saline 2.5 ml/(kg·h). †p>0.05, ††p<0.05, †††p<0.01 vs 0 h (prescald).

		0 h	2 h	4 h	8 h	8 h/0 h
BP(kPa)	NS	18±3	17±2 [†]	16±3 [†]	10±2 ^{†††}	56%
	RA 642	19±2*	18±3* [†]	18±3* [†]	16±4*** [†]	87%
LVSP(kPa)	NS	26±2	23±2 ^{†††}	23±3 ^{†††}	21±3 ^{†††}	82%
	RA 642	26±2*	25±3* [†]	25±3* [†]	24±3*** [†]	93%
dP/dt _{max} (kPa/s)	NS	549±97	412±138 ^{††}	384±169 ^{††}	309±96 ^{†††}	56%
	RA 642	593±100*	552±126*** ^{††}	532±128*** ^{††}	484±193*** ^{††}	82%
(dP/dt)/P (s ⁻¹)	NS	26±3	20±5 ^{†††}	19±6 ^{†††}	16±4 ^{†††}	62%
	RA 642	27±4*	27±6*** [†]	26±6*** [†]	24±8*** [†]	89%
L ₀ (CFU)	NS	34±9	20±13 ^{†††}	18±10 ^{†††}	12±8 ^{†††}	36%
	RA 642	38±8*	27±9* ^{††}	26±7*** ^{†††}	28±17*** [†]	73%
HR(bpm)	NS	168±36	150±37 [†]	129±29 [†]	124±28 [†]	74%
	RA 642	169±14*	138±17*** ^{†††}	122±21*** ^{†††}	112±25*** ^{†††}	70%

(kg·h)或 RA 642, 剂量为 2.5 mg/(kg·h)(溶于生理盐水中)。于规定时间断头取血,离心后测血浆 β-葡萄糖苷酸酶(β-G)活性⁽⁵⁾。

结 果

RA 642 对烫伤小鼠 6 h 存活率和存活时间的影响 烫伤后生理盐水组 37 只小鼠在 6 h 内全部死亡,而 RA 642 组的 20 只小鼠 6 h 内存活 12 只;生理盐水组小鼠平均存活时间为 85±55 min, RA 642 组为 234±117 min。两组存活率与存活时间差别非常显著(p<0.01)。

RA 642 对烫伤猫心血管功能的影响 不同处理的两组猫心血管功能指标见表 1。

动脉血压在烫后 8 h 时,生理盐水组猫为原水平的 56%,而 RA 642 组猫的血压一直维持在较高水平,至 8 h 仍为原水平的 87%。LVSP 的变化趋势与动脉血压基本相同。烫伤后 2 h 开始,两组动物的 dP/dt_{max} 和 (dP/dt)/P 值就有显著差别。

L₀ 为心力环的总面积。烫后 L₀ 进行性变小,说明心脏的收缩及舒张功能均受到影响。从烫伤后 4 h 开始,对照组猫数值均显著低于用药组(表 1)。再则,用药组猫烫前心血管功能指标一般与烫后无显著差别,而对照组猫则大多有显著或非常显著的差别。另外,烫后

两组猫的心率均逐渐下降,两组间无显著差别。但给 RA 642 组猫烫前与烫后有非常显著的差别。

烫伤后不同处理对猫动脉血乳酸盐浓度的影响 用药组猫在烫后乳酸盐浓度虽也逐渐升高,但从烫后 2 h 开始,其升高的程度均低于对照组(表 2)。

RA 642 对烫伤大鼠血浆 β-G 活性的影响 对照组大鼠烫后 β-G 活性升高发生早,幅度

Tab 2. Effects of iv RA 642 0.25 mg/(kg·h) on blood lactate level of cats and of ip 2.5 mg/(kg·h) on plasma β-glucuronidase activity of rats subjected to scald. Number of animal in parentheses, $\bar{x}\pm SD$. *p>0.05, **p<0.05, ***p<0.01 vs saline 2.5 ml/(kg·h). †p>0.05, ††p<0.05, †††p<0.01 vs 0 h.

	Lactate (mmol/L)		β-Glucuronidase (IU/L)	
	Saline	RA 642	Saline	RA 642
0 h	0.6±0.3 (13)	0.7±0.6 (10)*	7890±1720 (11)	8700±2900 (11)*
2 h	1.7±0.7 (13) ^{†††}	0.9±0.4 (10) ^{***†}		
4 h	2.2±0.9 (13) ^{†††}	1.0±0.7 (10) ^{***†}	14590±4340 (11) ^{†††}	9860±1880 (11) ^{***†}
8 h	3.8±1.6 (10) ^{†††}	1.4±1.0 (9) ^{***††}	17460±3890 (11) ^{†††}	13660±4320 (13) ^{***†††}

大。而给药组大鼠烫后酶活性虽有升高,但其幅度显著小于对照组(表2)。

讨 论

RA 642 能对烫伤动物显示较好的有利作用,可能与该药多方面的作用有关。药效学研究^(1,6)表明: RA 642 在 0.025-0.25 mg/kg 剂量范围内,作用于延髓调节心血管功能活动的部位,通过植物神经系统协调交感、副交感传出活动,使心肌收缩力加强,心输出量增加。同时能扩张外周血管,降低总外周及肺血管阻力。对心率,肺动脉压及中心静脉压无明显影响。

本实验中猫在烫伤后 2 h 或 4 h, 动脉压, LVSP, $(dP/dt)/P$ 等指标都呈进行性下降, 尤其是 dP/dt_{max} 和 $(dP/dt)/P$ 的下降出现于血压下降之前, 这和文献报道^(7,8)相一致。 $(dP/dt)/P$ 等指标在一定程度上排除了前后负荷的影响,因而能较好地说明心功能状态。给 RA 642 的烫伤猫的心血管功能指标一直维持在较高水平,表明该药对心脏功能有一定的增强作用。

动脉血乳酸盐监测是反映组织灌注状态的良好指标,对判断休克病人的预后很有参考价值⁽⁹⁾。RA 642 组猫血乳酸盐水平较低,可能由于 RA 642 增强心脏功能使心输出量增加,又由于它有扩张外周血管作用,因而改善组织器官的血流灌注,乳酸生成减少,这对防止休克的发生发展有积极意义。

休克时血中溶酶体水解酶活性的改变与血流动力学指标的改变呈反向关系,与休克严重程度相一致。我们以往的工作证明:大鼠大面积烫伤后 2 h, 血浆中两种溶酶体标记酶活性

已明显升高⁽⁵⁾。RA 642 组大鼠 β -G 活性升高幅度较对照组小,可能与药物改善循环,增加组织的血液灌注有关。

抗休克药物应能升高血压,增强心输出量,增加外周血流又不明显影响心率等。RA 642 基本具备了上述条件,因而对防治多种休克可能有效。

参 考 文 献

- 1 Kadats R, Kobinger W, Walland A. RA 642, a pyrimidopyrimidine derivative with vasodilating and hypertensive potency. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1976; 292 : 97
- 2 Koyama S. Cardiovascular improvement due to RA 642, a pyrimido-pyrimidine derivative, in canine endotoxin shock. *Circ Shock* 1984; 13 : 341
- 3 钱国正、严胜林. 左心室压力的自动检出及几个心肌收缩指标的算法. 第二军医大学学报 1987; 8 : 386
- 4 邱碧丽. 血液乳酸测定. 见: 上海市医学化验所, 主编. 临床生化检验(上) 上海: 上海科学技术出版社, 1979 : 20
- 5 廖锡麟、胡爱珠. 大鼠大面积烫伤后血浆与肝匀浆中溶酶体水解酶的活性. 第二军医大学学报 1983; 3 (增刊) : 32
- 6 Koyama S. Characteristic cardiovascular effects of RA 642, a pyrimido-pyrimidine derivative, in anesthetized dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1985; 233 : 480
- 7 陈周道、富维骏、烟玉明、陈建国、卢振东、俞可大. 烧伤休克时心肌收缩性的改变. 第二军医大学学报 1983; 3 (增刊) : 6
- 8 Adams HR, Harwood DJ, Baxter CR. Decreased contractility and compliance of left ventricular myocardium as complications of thermal trauma. *Circ Shock* 1983; 10 : 244
- 9 吴文溪. 休克与乳酸血症. 中国急救医学 1984; 4 (1) : 54

Effects of 2,2'-[(4,8-bis(diethylamino)-pyrimido [5,4-d]pyrimidine-2,6-diyl)di-(2-methoxyethyl)imino]diethanol (RA 642) on experimental scald shock

YIN Ming, LIAO Xi-Lin, TAN Shi-Jie

(Department of Pharmacology, Second Military Medical College, Shanghai 200433)

ABSTRACT Mice, rats and cats were scalded on the backs by boiling water. The survival time (234 ± 117 min vs 85 ± 55 min) were prolonged significantly in mice when given RA 642 (7.5 mg/kg, ip). In the cat models, iv 0.25 mg/(kg·h) maintained LVSP, dP/dt_{max} , $(dP/dt)/P$ and L_0 respectively at 24 ± 3 kPa, 484 ± 193 kPa, 24 ± 8 s⁻¹ and 28 ± 17 CFU at 8 h postburn, significantly higher than those of the control group. RA 642-treated cats had lower blood lactate level (1.4 ± 1.0 vs 3.8 ± 1.6 mmol/L) and rats, lower plasma β -glucuronidase

activity (13660 ± 4320 vs 17460 ± 3890 IU/L) as compared with the control group at 8 h postburn. It is suggested that RA 642 may be of value as a therapeutic agent for burn shock.

KEY WORDS burns; blood pressure; myocardial contraction; β -glucuronidase; lactates; 2,2'-[(4,8-bis(diethylamino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidine-2,6-diyl)di-(2-methoxyethyl)-imino] diethanol (RA 642); traumatic shock