

可乐定对小鼠及大鼠烫伤后水肿形成的抑制作用

姜东炬、陶静仪、许顺尧 (第四军医大学药理教研室, 西安 710033, 中国)

Inhibitory effects of clonidine on edema formation after thermal injury in mice and rats

JIANG Dong-Ju TAO Jing-Yi, XU Shun-Yao

(Department of Pharmacology, The Fourth Military Medical University, Xi-an 710033, China)

ABSTRACT Clonidine 1 mg/kg ip given before thermal injury significantly inhibited the edema formation in mice and rats during the early stage of burn. Clonidine 0.1 mg/kg ip gave no such effect, but it became effective after being administrated via icv. The inhibitory effects of clonidine on edema formation were abolished by pretreatment with yohimbine 5 mg/kg ip, but not with prazosin 10 mg/kg ip. The tracing by ^{113m}In labelled transferrin demonstrated that clonidine decreased the capillary permeability in burned tissues 1 h after burn. When clonidine 1 mg/kg was given ip to the rats 20 min before burn, it lowered the level of lipoperoxide in the serum 2 h after burn. These results suggest that the inhibitory effects of clonidine on edema formation is most probably due to the depression of sympathetic activity via α_2 receptor during thermal injury.

KEY WORDS burns; edema; capillary permeability; clonidine; yohimbine; prazosin; lipid peroxides

摘要 可乐定 1 mg/kg ip 明显减轻小鼠及大鼠烫伤局部组织水肿的形成。可乐定 0.1 mg/kg ip, 上述抑制作用不明显, 而同一剂量 icv, 则有显著的抑制作用。可乐定这一作用能被育亨宾所阻断, 哌唑嗪对其无影响。 ^{113m}In 示踪表明, 可乐定明显降低伤部组织血管渗透性。可乐定能明显降低大鼠烫伤后血清脂质过氧化物的升高程度。

Received 1989 Jan 2 Accepted 1989 Apr 28

关键词 灼伤; 水肿; 毛细血管渗透性; 可乐定; 育亨宾; 哌唑嗪; 过氧化脂质

灼伤后最重要的病理生理改变是血管通透性增高, 大量血浆样液体外渗导致组织间隙水肿⁽¹⁾。灼伤可以引起交感神经的强烈兴奋, 大量的儿茶酚胺释放入血, 导致微循环的紊乱^(2,3)。本实验室曾发现可乐定对灼伤休克动物具有明显的保护作用⁽⁴⁾, 而灼伤后血管通透性增加所致的血容量降低在灼伤休克的发生中具有重要作用。本实验的目的旨在研究可乐定对烫伤后血管通透性及水肿的影响, 同时探讨交感神经在烫伤水肿形成中的作用。

MATERIALS

盐酸可乐定(clonidine, 桂林制药厂), 盐酸育亨宾(yohimbine, Sigma), 盐酸哌唑嗪(prazosin, 北京制药工业研究所), ^{113m}In 系用西南反应堆工程研究设计院生产的 ^{115}Sn - ^{113m}In 发生器制备。

Wistar 大鼠 ($195 \pm \text{SD } 13 \text{ g}$) σ^7 , LACA 小鼠 ($19.6 \pm 1.1 \text{ g}$) 均由本校实验动物中心提供, 大鼠在实验环境中至少饲养 1 wk。

METHODS AND RESULTS

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℃ 热水中烫 20 s 后取出擦干。

2 大鼠烫伤模型 A) 清醒大鼠背位固定在铁丝网上, 将剑突平面以下部位浸入 70℃ 热水中烫 20 s 后取出擦干, 烫伤面积约占体表面积的 40%。B) 清醒大鼠背位固定在特制的木板固定台上, 将占体表面积 40% 的背部皮肤置于沸水中烫 10 s 后取出擦干。

组织含水量测定 杀鼠后取伤部组织(大鼠取伤部皮肤, 小鼠取伤肢皮肤及肌肉)测其湿重, 然后将组织放入 60℃ 烘箱中烤 48 h 后测其干重, 每克组织含水量计算公式如下: 每克组织含水量 = (湿重 - 干重) / 湿重, 以%表示。

可乐定烫伤前 20 min 给药; 育亨宾、哌唑嗪烫伤前 50 min 给药。

可乐定对大、小鼠烫伤水肿的影响

1 对大鼠烫伤水肿的影响 可乐定组 (1 mg/kg, ip) 和盐水对照组各 6 鼠。用 A 法烫伤后 1 h 活杀, 测每克伤部组织的含水量。结果表明可乐定明显减轻伤部组织水肿的形成, 可乐定组为 66.5 ± 3.2%, 生理盐水组为 71.2 ± 2.9%, 两组差异显著 ($P < 0.05$)。

2 对小鼠烫伤水肿的影响 可乐定组 (同 1) 和盐水组各 60 鼠, 分别于烫后 0.5, 1 和 3 h 活杀测伤部组织的含水量, 结果表明可乐定明显抑制小鼠烫伤后伤肢组织水肿的形成 (见 Tab 1)。

icv 可乐定对小鼠烫伤水肿的影响 小鼠 40 只随机均分为 4 组。可乐定 0.1 mg/kg, ip; 可乐定 0.1 mg/kg, icv; 生理盐水 0.2 ml/10 g, ip; 生理盐水 20 μl, icv。烫伤后 2 h 活杀, 结果表明小剂量可乐定 icv 明显抑制小鼠烫伤后伤肢组织水肿的形成, 而同一剂量 ip 对水肿无明显影响 (Tab 1)。

育亨宾和哌唑嗪对可乐定抑制烫伤水肿作用的影响 小鼠 120 只随机均分为 6 组。I: 可乐定溶解在生理盐水中, 1 mg/kg, ip; II: 可乐定 (同 I) + 育亨宾 5 mg/kg, ip; III: 生理盐水对照; IV: 可乐定溶解在葡萄糖溶液中, 1 mg/kg,

Tab 1. Effect of clonidine, A) 0.1 mg/kg ip or icv, 20/min before burn on edema 2 h after burn in mice; B) 1 mg/kg ip, 20 min before burn on postburn edema in mice and C) 1 mg/kg ip, 20 min before burn on the level of serum lipoperoxide 2 h after burn in rats. $\bar{x} \pm SD$. * $P > 0.05$, ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$ vs saline.

	n	Saline	Clonidine
A) Water contents (%)			
icv	10	76.6 ± 1.2	74.9 ± 2.1***
ip	10	76.2 ± 1.6	76.9 ± 0.6*
B) Water content (%)			
Time (h)			
0.5	20	74.5 ± 1.9	71.7 ± 1.4***
1	20	75.4 ± 2.6	72.1 ± 1.7***
3	20	75.6 ± 1.8	74.4 ± 1.3***
C) Lipoperoxide (nmol/ml)			
Preburn	12	2.6 ± 0.8	2.5 ± 0.6*
Postburn	12	3.8 ± 0.6	3.0 ± 0.6***

ip; V: 可乐定 (同 IV) + 哌唑嗪 10 mg/kg, ip; VI: 葡萄糖溶液对照。烫伤后 2 h 活杀测伤肢组织含水量, 结果表明育亨宾能够阻断可乐定对烫伤水肿形成的抑制作用, 而哌唑嗪则无影响 (见 Fig 1)。

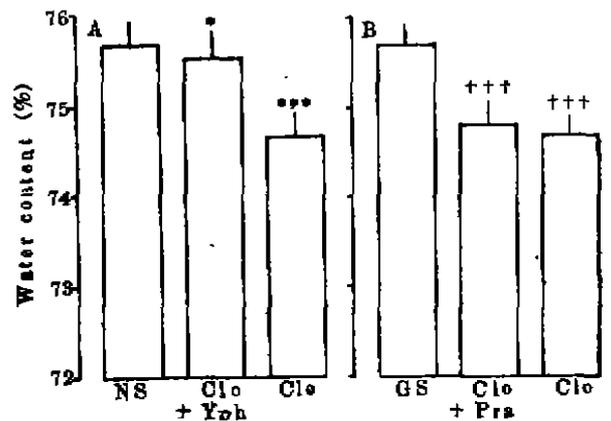


Fig 1. Influence of A) yohimbine (Yoh, 5 mg/kg ip, 50 min before burn) and B) prazosin (Pra, 10 mg/kg ip, 50 min before burn) on the inhibitory effect of clonidine (Clo, 1 mg/kg ip, 20 min before burn) on edema 2 h after burn in mice, $n = 20$, $\bar{x} \pm SD$. * $P > 0.05$ vs NS, *** $P < 0.01$ vs Yoh + Clo or NS, † $P > 0.05$ vs Clo, ††† $P < 0.01$ vs GS (glucose).

可乐定对烫伤局部组织血管通透性的影响
小鼠 23 只随机分为 3 组。可乐定 1 mg/kg, ip; 生理盐水对照; 正常对照。烫前 10 min iv ^{113m}In (3, 485, 873 cpm/ml, 10 ml/kg), 烫后 1 h 活杀放血, 取伤部组织, 置 60°C 烘 48 h, 然后测每克干重组织每分钟的放射性强度 cpm/g 干重。实验采用 ^{113m}In 体内标记输铁蛋白测定血管通透性的方法⁽⁵⁾。结果表明可乐定组烫伤局部组织放射性计数较生理盐水组明显减低, 可乐定组为 406 ± 85 cpm/g 干重, 生理盐水组为 515 ± 105 cpm/g 干重, 两组差异显著 ($P < 0.05$)。

可乐定对烫伤后大鼠血清脂质过氧化物的影响
可乐定 1 mg/kg, ip 组和生理盐水对照组各 12 只大鼠。B 法烫伤, 分别于烫伤前、后 2 h 取血清标本测脂质过氧化物的含量⁽⁷⁾。结果表明, 与对照组相比可乐定明显减低烫伤后血清脂质过氧化物的增高程度 (Tab 1 C)。

DISCUSSION

本实验结果表明, 可乐定 1 mg/kg ip 明显抑制大鼠及小鼠烫伤后伤部组织水肿的形成, 小剂量可乐定 0.1 mg/kg icv 亦具有减轻水肿的作用, 但该剂量 ip 则无影响。与此同时可乐定的抑制水肿形成作用可以被育亨宾所取消, 而哌唑嗪对其无明显影响, 表明可乐定主要通过中枢 α_2 受体发挥其抗烫伤后水肿形成的作用。同位素示踪结果进一步说明其抑制水肿形成的作用与降低烫伤局部组织血管通透性有关。近年来自由基在烫伤水肿形成中的作用逐渐受到重视, 发现血清中脂质过氧化物

的含量于烫伤后明显增加, 并且认为自由基是导致血管通透性增加的主要原因。可乐定所显示的明显降低烫伤后血清脂质过氧化物的增高程度的作用, 可能是降低血管通透性的因素之一。文献中对烫伤后交感神经活性增高与血清脂质过氧化物增高之间的关系虽不十分清楚, 但有人认为可能烫伤后由于交感神经活性增加, 导致游离脂肪酸尤其是不饱和脂肪酸的释放增加, 而不饱和脂肪酸可以通过脂氧化酶和环氧化酶的作用转变为自由基, 导致血管内皮细胞损害, 通透性增加⁽⁸⁾。可乐定之所以能够减少脂质过氧化物的增高程度, 推测可能与其降低交感神经的活性有关。

REFERENCES

- 1 Arturson G. Microvascular permeability to macromolecules in thermal injury. *Acta Physiol Scand* 1979, (Suppl) 463 : 111
- 2 Goodall McC, Moncrief JA. Sympathetic nerve depletion in severe thermal injury. *Ann Surg* 1965; 162 : 893
- 3 Tripathi FM, et al. Plasma catecholamines in thermal burns. *Burns* 1981; 8 : 99
- 4 Shi J, Tao JY, Xu SY. Protective effects of clonidine on burn shock in mice and rats. *Acta Pharmacol Sin* 1987; 8 : 138
- 5 Colombetti LG, Goodwin DA, Hermanson R. ^{113m}In -labeled compound for liver and spleen studies. *J Nucl Med* 1969, 10 : 597
- 6 Yagi K. A simple fluorometric assay for lipoperoxide in blood plasma. *Biochem Med* 1976; 15 : 212
- 7 Hilton JG. Effects of alteration of polyunsaturated fatty acid metabolism upon plasma volume loss induced by thermal trauma. *J Trauma* 1980, 20 : 663