

·基础研究·

下丘脑室旁核 μ 受体在大鼠烫伤休克中的作用洪新如², 王成海¹, 林葆城¹, 朱鹤年¹

【摘要】 目的 探讨下丘脑室旁核阿片 μ 受体在介导大鼠烫伤休克中的作用。方法 21 只大鼠随机均分为 3 组: DAGO 组(A)、 β -FNA 组(B)和单纯烫伤组(C)。背部 20% 体表面积 III° 烫伤后立即向下丘脑室旁核微量注射阿片 μ 受体激动剂 DAGO 或其拮抗剂 β -FNA, 观察心功能指标和存活时间的变化。结果 ① 存活时间: A、B、C 组存活时间分别为 (480 ± 56) min、 (545 ± 45) min 和 (551 ± 26) min, A 组显著短于 B 或 C 组。② 平均动脉压: A 组烫后 90~450 min 时间上与烫前值的比值显著低于 C 组, B 组烫后 150、510 min 显著高于 C 组, 多数时间点上 A 组显著低于 B 组。③ dP/dt_{max} : A 组比值烫后 150、210、450 min 显著小于 C 组, B 组比值烫后 0、270 min 显著大于 C 组, 伤后 0~210 min 时间点上 A 组显著低于 B 组。④ 心率: A 组比值烫后 330、390 和 450 min 显著小于 B 组, C 组与 A 或 B 组之间差别无显著意义。结论: 下丘脑室旁核阿片 μ 受体在介导大鼠烫伤后的病理生理改变中起重要作用, 其激活可显著加快心功能指标的恶化, 阻断其介导作用则具有对抗烫伤休克的作用, 延长动物的存活。

【关键词】 μ 受体; 下丘脑室旁核; 烫伤; 大鼠; SD

【中图分类号】 R644 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1001-0726(2002)02-0078-04

The Role of Hypothalamic Paraventricular Opioid μ Receptor on Burn Shock in Rats HONG Xin-ru, WANG Cheng-hai, LIN Bao-cheng, et al. Department of Neurobiology, Second Military Medical University, Shanghai 200433

【Abstract】 Objective: To investigate the role of hypothalamic paraventricular opioid μ receptor on burn shock in rats. **Methods:** Male SD rats were randomized into DAGO group(A), β -FNA group(B) and merely scald wounded group(C). DAGO(A) or β -FNA(B) both at 100 ng/2 μ l was administered intraparaventricularly immediately after a third degree burn over about 20% of the total body surface area resulted from the shaved back of the rat being dipped into 100°C water for 20 s. Cardiovascular parameter(mean arterial pressure, dP/dt_{max} and heart rate) were recorded different time intervals following the microinjection. Survival times were also recorded. **Results:** ① Survival times of A, B and C groups were (480 ± 56) min, (545 ± 45) min and (551 ± 26) min, respectively with animals of group A lived statistically shorter than those of either group B or C. ② Magnitude of decrease of ratio of mean arterial pressure in group A was obviously greater than that in group C during 90~450 min time points observed. This was also greater in group B vs C at 150 and 510 min. At most time points we observed ratios of group A were statistically lowered than those of group B. ③ Values of ratio of dP/dt_{max} were significantly smaller in group A vs group C at 150, 210 and 450 min, and the value showed markedly greater in group B than in group C at 0 and 270 min. Ratios of group A were statistically lowered than those of group B at the time points of during 0~210 min period. ④ Ratios of heart rate of group A was smaller than those of group B at 330, 390 and 450 min. There were no significant differences between group C and either group A or group B all the time points. **Conclusions:** Present data suggest that hypothalamic paraventricular opioid μ receptor plays a key role in process of pathophysiological changes after burn shock in rats. Cardiovascular parameters are significantly deteriorated as μ receptor was activated either by its exogenous agonist or by endogenous mechanism resulted from the injury. Blockade of this activation and function of μ receptor is benefit against burn shock thus to prolong the survival time of the rat.

【Key words】 μ receptor; Hypothalamic paraventricular nucleus; Burn shock; Rat SD

【CLC number】 R644 **【Document code】** A **【Article ID】** 1001-0726(2002)02-0078-04

[作者单位] 1. 第二军医大学基础部神经生物学教研室, 上海 200433

2. 福州军区总医院儿科, 福建 福州 350025

内源性阿片肽参与多种休克的发生发展。在不同原因的休克中,参与介导的阿片受体的种类及其所发挥的作用也不尽相同^[1,2]。动物实验与临床观察都证实,烧伤后血浆及脑内内源性阿片肽含量有显著的变化,特异性阿片受体拮抗剂纳洛酮可对抗烧伤休克^[3,4]。下丘脑室旁核是中枢神经系统调控心血管功能的重要枢纽,内源性阿片肽这些变化的意义、生理功能及其受体机制,倍受人们的关注。本工作在大鼠烫伤后向下丘脑室旁核微量注射阿片 μ 受体激动剂/拮抗剂,观察动物心功能指标和存活时间的变化,以探讨阿片 μ 受体是否参与烫伤休克及在其中的作用。

材料与方 法

1. 动物与分组:封闭群雄性 Sprague-Dawley 大鼠 21 只(上海计划生育研究所中英合资西普尔-必凯动物饲养批发中心),体重 210~245g,平均(227±26)g。随机分为 3 组: DAGO 组(A)、 β -FNA 组(B)和单纯烫伤组(C),每组 7 只。实验前动物置于恒温 23℃ 环境,自然光照周期,定时添足饲料,饮水不加限制。

2. 脑室埋管及烫伤模型:动物先以乌拉坦(1.4g/kg)腹腔麻醉,按照 de Groot 图谱^[5],在江湾-I-C 型脑立体定向仪(第二军医大学生理教研室)上进行定位,作双侧下丘脑室旁核埋管。套管为不锈钢针自行改制,双针并排,左右各一。定位坐标:AP=0.4mm,LR=0.3mm,H=8.3mm。以牙科水泥将套管固定于颅骨上。在 RM-4 型多导生理记录仪监测下,经右颈总动脉作左心室插管和左股动脉插管。稳定 10min 后行烫伤处理:固定四肢、背部剃去毛发、浸入 100℃ 沸水 20s,形成占体表面积 20% 的 III° 烫伤。

3. 室旁核给药与指标观察:烫伤后立即经套管向双侧下丘脑室旁核微量注射阿片 μ 受体激动剂 DAGO(A)或拮抗剂 β -FNA(B,剂量均为 100ng/2 μ l,以新鲜人工脑脊液配制)或等量人工脑脊液(C),每侧各注射 1 μ l,在 1min 内缓慢注射完毕。左心室、左股动脉导管均与 MPU-0.5 型压力-电能换能器连接,连同心电信号用经多导生理记录仪记录,应用心肌力学分析程序 MCCA-9 分析处理,记录烫前和烫后不同时间平均动脉压(MAP)、左心室内压最大上升速度(dP/dt_{max})和心率(HR),记录动物存活时间。给药组与对照组各 1 只同时进行实验。动物死亡后经套管注射染料,作脑切片以证实套管之正确位

置。

4. 统计分析:心血管功能指标以各组动物烫后值与烫前基础值的百分比进行比较。实验结果以均数±标准差表示。应用单因素方差分析(ANOVA)判别各组之间差异的显著性。

结 果

1. 存活时间的变化:A、B、C 组存活时间分别为(480±56)min、(545±45)min 和(551±26)min,其中 A 组显著短于 B 或 C 组($P < 0.05$),B、C 组之间相差不显著。

2. MAP 的变化:A 组烫后 90、150、210、270、330 和 450min,MAP 与烫前的比值显著小于 C 组,B 组烫后 150、390min 则显著大于 C 组;除 0、390min 外,其余各时间点上 A 组显著低于 B 组。

3. dP/dt_{max} 的变化:A 组烫后 150、210、450min, dP/dt_{max} 与烫前的比值显著小于 C 组,B 组烫后 0、270min 显著高于 C 组,伤后 0、30、90、150 和 210min, A 组值显著低于 B 组。

4. HR 的变化:各组心率与烫前基础值的比值,A、C 组之间各时间点比较差别无显著意义;A 组烫后 330、390 和 450min 显著低于 B 组,上述心血管功能指标变化详见表 1。

讨 论

内源性阿片肽及阿片受体与休克关系十分密切。出血性休克^[6]、中毒性休克^[7]、脊髓损伤性休克^[8]和烧伤休克^[3,9]时均伴随有中枢和外周 β -内啡肽的大量释放。阿片 μ 受体是 β -内啡肽的特异性结合受体,在脑内有广泛的分布,下丘脑室旁核亦富含 μ 受体。本工作利用 μ 受体特异性激动剂 DAGO 和拮抗剂 β -FNA,分别激活或阻断 μ 受体的功能,观察到对大鼠烧伤休克心血管功能产生了很大的影响:应用 μ 受体激动剂 DAGO 可加速烫伤动物心血管功能指标(血压、心肌收缩力和心率)的恶化,而应用其拮抗剂 β -FNA 则可延缓这些指标的下降,并使动物的平均存活时间显著长于激动剂组。上述结果表明,下丘脑室旁核的阿片 μ 受体在介导动物烫伤休克时的病理生理反应,特别是心血管功能的变化方面起重要的作用; μ 受体的激活可加重烫伤休克,阻断其作用则有利于休克的恢复。

内毒素性休克时血浆 β -内啡肽升高的幅度远远大于出血性休克^[10],提示可能存在不同的释放和作用机理。在不同成因的休克中,参与介导作用的阿片受体的种类也是不尽相同的。内毒素性休克时,

内源性阿片肽主要通过 δ 受体起作用;出血性休克时可能主要通过 μ 、 κ 受体起作用^[11]。最近有报道 β -内啡肽可能通过心脏 δ 、 κ 阿片受体的介导,参与低血容量性休克的病理生理过程^[12]。可见,休克类

型不同、作用部位不同,其作用的受体机制也有很大的不同。明确烫伤休克时内源性阿片肽作用的受体机制,对临床上新药物、新疗法的探索 and 开发,有重要的理论指导意义和实际意义。

表 1 下丘脑室旁核注射 DAGO 或 β -FNA 对 MAP、dP/dt_{max} 和 HR 的影响 (% $n=7$, $x \pm s$)

指标	分组	给 药 后 时 间 (min)									
		0	30	90	150	210	270	330	390	450	510
MAP	A	63.5 ± 27.1	82.6 ± 11.1	87.2 ± 12.3*	87.8 ± 11.7*	79.0 ± 12.2**	81.3 ± 9.6**	83.2 ± 7.5**	80.4 ± 6.9	55.5 ± 13.7*	22.9 ± 25.7
		83.1 ± 14.3	102.3 ± 12.4##	110.7 ± 14.2##	119.7 ± 15.8*##	116.9 ± 14.8##	105.6 ± 23.2#	115.4 ± 17.9##	92.7 ± 13.5	90.1 ± 11.8##	63.7 ± 31.8*##
	B	73.2 ± 14.6	94.4 ± 10.7	104.3 ± 15.7	102.7 ± 12.9	108.8 ± 7.5	106.8 ± 8.1	108.3 ± 15.2	92.4 ± 14.7	77.8 ± 19.0	24.7 ± 26.6
		C	70.2 ± 16.6	77.9 ± 17.3	76.6 ± 18.5	77.2 ± 21.3*	63.0 ± 19.5**	81.6 ± 20.4	75.3 ± 18.0	79.9 ± 17.7	57.7 ± 17.8*
	dP/dt _{max}		106.3 ± 19.9*##	100.4 ± 17.9#	117.6 ± 19.7##	103.4 ± 15.8	98.9 ± 11.1##	97.8 ± 11.3*	97.0 ± 19.5	98.4 ± 21.6	72.0 ± 21.8
		C	78.5 ± 16.3	98.9 ± 20.0	97.6 ± 18.7	103.5 ± 10.7	107.8 ± 22.2	81.4 ± 15.9	91.8 ± 9.6	92.2 ± 10.4	81.9 ± 21.3
HR	A		102.6 ± 22.2	99.9 ± 15.5	98.7 ± 17.6	95.8 ± 19.5	89.1 ± 18.3	84.0 ± 17.9	79.7 ± 13.5	70.8 ± 14.2	56.0 ± 20.7
		103.3 ± 14.6	122.2 ± 21.9	123.7 ± 26.3	124.0 ± 28.2	111.7 ± 23.9	113.5 ± 25.6	109.3 ± 24.4#	108.7 ± 29.5#	96.0 ± 21.4#	51.2 ± 27.8
	B	103.9 ± 12.7	100.6 ± 8.8	102.4 ± 6.7	101.7 ± 9.0	94.6 ± 8.7	96.1 ± 16.8	80.4 ± 9.9	72.2 ± 10.6	70.7 ± 12.6	19.9 ± 23.0
		C	102.6 ± 22.2	99.9 ± 15.5	98.7 ± 17.6	95.8 ± 19.5	89.1 ± 18.3	84.0 ± 17.9	79.7 ± 13.5	70.8 ± 14.2	56.0 ± 20.7
	HR		103.3 ± 14.6	122.2 ± 21.9	123.7 ± 26.3	124.0 ± 28.2	111.7 ± 23.9	113.5 ± 25.6	109.3 ± 24.4#	108.7 ± 29.5#	96.0 ± 21.4#
		C	103.9 ± 12.7	100.6 ± 8.8	102.4 ± 6.7	101.7 ± 9.0	94.6 ± 8.7	96.1 ± 16.8	80.4 ± 9.9	72.2 ± 10.6	70.7 ± 12.6

表中数值为与各自烫前基础值的百分比值。与各自 C 组比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与各自 A 组比较: # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$

下丘脑室旁核中枢神经系统心血管调控的枢纽,含有多达 20 余种神经递质, β -内啡肽是其中的一种。我们以往的工作表明,大鼠烫伤后下丘脑室旁核微量注射 β -内啡肽可加快动物平均动脉压和心率的下降,缩短动物的存活时间, β -内啡肽抗血清则起相反的作用,提示下丘脑室旁核是 β -内啡肽作用的重要部位^[9]。本工作从受体的角度,进一步明确了下丘脑阿片 μ 受体在烫伤休克中的重要作用。 μ 受体激动剂/拮抗剂对各心功能指标的影响存在细微的差别:从时间上看,对 MAP、dP/dt_{max} 的影响出现较早,对 HR 的影响出现较晚;从作用程度上看, β -FNA 对心率影响较大而 DAGO 较小,似乎提示损伤后 μ 受体处于较高的活性状态。除了与 μ 受体结合之外, β -内啡肽与阿片 δ 受体也有较强的亲和力。下丘脑室旁核 δ 受体是否也参与介导烫伤休克,是值得深入探讨的问题。

万方数据

参 考 文 献

- [1] Holaday JW, Faden AI. Selective cardiorespiratory differences between third and fourth ventricular injections of mu and delta opiate agonists. Fed Proc, 1982, 41(5):1468-1474.
- [2] Evans RG, Ludbrook J, Van Leeuwen FV. Role of central opiate receptor subtypes in the circulatory responses of awake rabbits to graded canal occlusions. J Physiol, 1989, 419(1):15-31.
- [3] Gao GC, Lin BC, Wang CH, et al. The role of β -endorphin in experimental burn shock. Advances in the Biosciences, 1989, 75(3):631-638.
- [4] 薛建中, 王成海, 方之扬等. 烧伤病人血浆 β -内啡肽样免疫活性物质含量的变化及其临床意义. 中华整形烧伤外科杂志, 1991, 7(4):253-256.
- [5] de Groot J. The rat hypothalamus in stereotaxic coordinates. J Comp Neurol, 1959, 113(3):389-400.
- [6] Molina PE, Abumrad NN. Central sympathetic modulation of tissue cytokine response to hemorrhage. Neuroimmunomodulation, 1999, 3(3):193-200.
- [7] Legakis S, Saramantis A, Voros D, et al. Dissociation of ACTH β -

- endorphin and cortisol in graded sepsis. *Hum Metab Res.* 1998 , 30(9) 570-574.
- [8] DeRiu PL , Petruzzi V , Caria MA , et al. β -endorphin and cortisol levels in plasma and CSF following acute experimental spinal traumas. *Physiol Behav* , 1997 62(1) :1-5.
- [9] 洪新如 , 王成海. 下丘脑室旁核 β -内啡肽在大鼠烫伤休克中的作用. *生理学报* , 1995 47(1) :19-24.
- [10] Hamilton AJ , Carr DB , Larovere JM. et al. Endotoxic shock elicits greater endorphin secretion than hemorrhage. *Circ Shock* , 1986 , 19(1) :47-54.
- [11] Ramabadran K , Bansinath M. Endogenous opioid system modulation a new addition to the therapeutic armamentarium in the treatment of shock and spinal cord injury. *Asia Pac J Pharmacol* , 1988 3(1) :111-124.
- [12] 胡德耀 , 潘学坤 , 刘良明 , 等. δ 和 κ 阿片受体拮抗剂在治疗创伤低血容量性休克中的意义. *中国危重病急救医学* 2000 , 12(2) :101-104.

(收稿日期 2001-12-24)

【作者简介】

洪新如 (1965 -) 男(汉族) , 福建省福州市人 , 上海第二军医大学毕业 , 1992 年获第二军医大学神经内分泌学博士学位.

王成海 (1937 -) 男(汉族) , 福建省福州市人 , 上海第二军医大学教授、硕士生导师.

林葆城 (1925 -) 男(汉族) , 福建省福州市人 , 上海第二军医大学教授、硕士生导师.

IL-1 对烫伤大鼠骨骼肌 26S 蛋白酶复合体及 19S 调节复合体的作用

谭银玲¹ , 汪仕良¹ , 董燕麟²

【摘要】目的 : 为阐明及防治烧伤后负氮平衡提供理论依据。方法 : 在接近机体内环境下 , 于体外分别用免疫沉淀扣除法和间接 ELISA 法检测 IL-1 对 30% 体表皮全层烫伤大鼠烧伤后骨骼肌中 26S 蛋白酶复合体及 19S 调节复合体的活性和蛋白水平的影响。结果 : IL-1 可以刺激烧伤后大鼠骨骼肌中 26S 蛋白酶复合体及 19S 调节复合体的活性和蛋白表达水平明显升高。结论 : IL-1 对烧伤后大鼠骨骼肌中 26S 蛋白酶复合体系统的激活具有重要作用 , 从而加强蛋白质的分解代谢 , 这可能与烧伤后平衡负氮的发生密切相关。

【关键词】 烧伤 ; 白细胞介素-1 ; 26S 蛋白酶复合体 ; 19S 调节复合体

【中图分类号】R644 【文献标识码】A 【文章编号】1001-0726(2002)02-0081-04

The Effects of IL-1 on the 26S Proteasome and 19S Regulator in Skeletal Muscle of the Severely Scalding Rats *Tan yin-ling¹ Wang shi-liang¹ Dong yan-ling² Institute for Burns , Southwestern Hospital , The 3rd Military Medical University , Chongqing 400038*

【abstract】 **Objective** : Try to clarify the mechanism of negative nitrogen balance after burns. **Methods** : The means of immuno-precipitation-deduction and ELISA were used to test the change of activities and contents of 26S proteasome and 19S regulator in skeletal muscle of rats inflicted with 30% TBSA III° burns. **Results** : IL-1 can markedly raised the activities and contents of 26S proteasome and 19S regulator in rats skeletal muscle after scalded. **Conclusions** : IL-1 can activate the 26S proteasome system in skeletal muscle , thus enhance the degradation of protein , which is associated with the development of negative nitrogen balance following scald.

【Key word】 burns IL-1 26S proteasome 19S regulator

【CLC number】R 644 【Document code】A 【Article ID】1001-0726(2002)02-0081-04