

## • 实验研究 •

## TRH 对吗啡镇痛作用的影响 及其对呼吸、循环和中枢神经系统的作用

第三军医大学野战外科研究所(重庆市, 630042) 刘良明 胡德耀 陈惠孙

廖世海 李 丽 范成国

**提要** 本文就 TRH 与 NAL 拮抗吗啡类药物的镇痛、成瘾及制动作用作了比较研究, 并观察了 TRH 对呼吸、循环及中枢神经系统的作用。结果发现 TRH 不能拮抗吗啡类的镇痛、成瘾及制动作用。TRH (10  $\mu$ g icv 或 5 mg/kg iv) 可显著升高正常动物平均动脉压, 加快心率及呼吸。TRH 腹腔注射可缩短戊巴比妥钠的睡眠时间, 并呈一定剂量依赖关系。

**关键词** 促甲状腺素释放激素; 纳洛酮; 吗啡; 镇痛作用

促甲状腺素释放激素 (Thyrotropin-releasing hormone, TRH) 是体内的一种三肽物质, 大量文献报道它可治疗各种循环性休克, 疗效较为肯定<sup>[1]</sup>, 被认为是较有希望的抗休克新药。文献报道阿片受体拮抗剂纳洛酮 (Naloxone, NAL) 可阻断  $\mu$ -阿片受体, 降低痛阈, 因此不适合于创伤性休克的治疗。TRH 是否拮抗吗啡类药物的镇痛作用, 文献报道甚少, 且有分歧<sup>[2,3]</sup>。为了明确 TRH 治疗创伤性休克是否较 NAL 为优, 同时为了观察 TRH 对正常动物呼吸、循环及中枢神经系统的影响, 本文研究了 TRH 对吗啡类药物的镇痛、成瘾及制动作用的影响, 并观察了 TRH 脑室和静脉注射对正常动物平均动脉压、呼吸、心率的影响及 TRH 对戊巴比妥钠睡眠时间的影响。

### 材料与方 法

#### 一、TRH 对吗啡类药物作用的影响

从三个方面进行研究, (1) 观察 TRH 对吗啡镇痛作用的影响, 以生理盐水作阴性对

照, NAL 作阳性对照, 采用热板法和扭体法。热板法将热板温度控制在  $60 \pm 1^\circ\text{C}$ , 腹腔注射给药后 10 min 和 30 min 将小鼠放在热板上, 以小鼠一分钟内舐后腿为疼痛指标。扭体法则给小鼠腹腔注射 1% 的乙酸 (10 ml/kg) 诱发扭体反应, 给乙酸前 30 分钟皮下注射吗啡、TRH 和 NAL, 以抑制扭体反应为镇痛指标。(2) 采用小鼠跳跃法观察 TRH 对吗啡成瘾性的影响, 小鼠第一天每次 30 mg/kg, 第二、三天每次 36 mg/kg 盐酸吗啡皮下注射, 每日三次, 使其对吗啡产生依赖性。最后一次给药后 3 h 腹腔注射 TRH, 观察是否戒断小鼠对吗啡的成瘾, 以 NAL 作为阳性药物对照, 以小鼠发生跳跃反应为戒断成瘾的指标。(3) 观察 TRH 对双氢  $M_{50}$  制动作用的影响。兔 9 只, 静脉注射高效吗啡类镇痛剂双氢  $M_{50}$  (10  $\mu$ g/kg) 1 min 内迅速发生惊厥、角弓反张、呼吸抑制、痛觉消失及瘫痪等症状, 然后立即给 TRH (4 mg/kg iv) 观察上述症状的消失时间。同样以 NAL 为阳性药物对照。

## 二、TRH 对正常动物呼吸及循环系统的作用

大鼠20只, 25%氨基甲酸乙酯和1%的氯醛糖复合腹腔麻醉, 气管插管, 行人工呼吸, 呼吸频率75次/min, 作股动脉插管和侧脑室埋管, 观察 TRH(10 μg icv)对平均动脉压及心率的影响。兔12只, 以戊巴比妥钠 40 mg/kg 耳缘静脉麻醉, 作右颈总动脉插管以 SC-18型光线示波器检测血压, 以二道生理记录仪记录呼吸及心率, 观察 TRH (5 mg/kg iv)对平均动脉压、呼吸及心率的影响。

## 三、TRH 对戊巴比妥钠睡眠持续时间的影晌

小鼠103只, 用戊巴比妥钠 (50 mg/kg ip)催眠, 待翻正反射消失后, 分为五组, 分别腹腔注射生理盐水和 2、5、20、50mg/

kg TRH, 记录小鼠翻正反射恢复时间, 观察小鼠实际睡眠时间。

## 结果与讨论

### 一、TRH对吗啡类镇痛作用影响

#### 1. TRH 与 NAL 对吗啡镇痛作用的影响

从表 1 和表 2 可看出, 热板法和扭体法均显示阳性对照药 NAL (4mg/kg 或 10 mg/kg) 可明显拮抗吗啡的镇痛作用, 而 TRH (40mg和100mg/kg) 均不能拮抗吗啡的镇痛作用。单用 TRH 40 mg/kg 给药后 30 min 发生疼痛动物数明显减少, 与生理盐水比较有显著差异 ( $P < 0.01$ ), 100mg/kg 给药 10min 和 30 min 发生疼痛的动物数均明显减少, 表明 TRH 本身似乎有一定的镇痛作用。

Table 1 Effect of TRH on Analgesia of Morphine (hotplate method)

Group	Dose (mg/kg)		Number of Mice	Number of Pain-induced Mice	
	Morphine	Antagonist		after Administration 10 min	after Administration 30 min
1	—	Normal saline	20	20	20
2	—	TRH 40	20	13	11**
3	—	TRH100	20	10**	10**
4	16	Normal saline	20	7	4
5	16	NAL 4	20	15*	16**
6	16	TRH 40	20	8	0
7	24	Normal saline	20	5	0
8	24	NAL 10	20	15*	13**
9	24	TRH100	20	3	0

\*\*  $P < 0.01$ , (Comparison with Group 1, ++  $P < 0.01$ , +  $P < 0.05$ , (Comparison with Group 4), \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ , (Comparison with Group 7), by  $\chi^2$  Check.

Table 2 Effect of Morphine on Analgesia of Morphine by Mice Writhing Method

Group	Dose (mg/kg)		Number of Mice	Number of Writhe-induced mice
	Morphine	Antagonist		
1	—	TRH 40	20	19
2	16	Normal saline	20	0
3	16	NAL 4	20	19**
4	16	TRH 40	20	0

\*\*  $P < 0.01$ , (Comparison with Group 2), by  $\chi^2$  Check.

## 2. TRH对吗啡成瘾性的影响

小鼠多次皮下注射吗啡使其对吗啡产生成瘾性,然后腹腔注射 TRH 或 NAL,结果发现阳性对照药 NAL(10mg/kg ip)可显著

诱发小鼠跳跃反应( $P < 0.01$ ),而 TRH (40 mg 或 100 mg/kg ip)则无此作用(表 3),即 TRH 不诱发小鼠产生戒断症状。

Table 3 Effect of TRH on Addict Induced by Morphine

Group	Dose (mg/kg)	Number of Mice	Number of Jump-Induced Mice
Normal saline	4 ml/kg	12	0
NAL	10	33	18**
TRH	40	20	0
TRH	100	20	0

\*\*  $P < 0.01$ , (Comparison with Normal Saline)

## 3. TRH 与 NAL 对双氢 $M_{99}$ 制动作用的影响

给 NAL (0.5 mg/kg iv) 的 3 只兔,在 15s 至 3 min 内角弓反张、呼吸抑制、瘫痪等症状全部消失;给 TRH (4 mg/kg iv) 的 3 只兔,1 只在 6 min 死亡,另 2 只瘫痪及痛觉消失达 1 h;注射生理盐水的 3 只兔,1 只瘫痪及痛觉消失达 56 min,另 2 只分别在 6 和 15 min 死亡。可见 TRH 不能拮抗双氢  $M_{99}$  的制动作用。另外我们观察了 TRH 对吗啡呼吸抑制作用的影响,结果发现 TRH 不影响吗啡的呼吸抑制作用。

文献报道 NAL 对多种休克有良好的治疗作用<sup>[4]</sup>,但它能拮抗  $\mu$ -阿片受体,降低痛阈,对创伤性休克的治疗不利。TRH 对多种休克也具有很好的治疗作用<sup>[1]</sup>,拮抗  $\beta$ -内啡肽是其抗休克机理之一,但也有人认为 TRH 不拮抗  $\beta$ -内啡肽及吗啡的镇痛作用,也不与阿片受体结合<sup>[2]</sup>。本实验结果显示,TRH 不能拮抗吗啡类药的镇痛、成瘾制动及呼吸抑制作用,TRH 本身似乎还有一定的镇痛效应。据此可以推论 TRH 可能不拮抗  $\mu$ -阿片受体,对痛阈影响不大,用于治疗创伤性休克尤为有利。

## 二、TRH 对正常动物血压、呼吸及心率的影响

大鼠脑室注射 TRH (10  $\mu$ g) 可显著升高平均动脉压及心率,平均动脉压于给药后 1 min 开始升高,15 min 达最高值,心率在给药后 3 min 显著升高,30 min 达最高值(表 4)。兔静脉注射 TRH (5 mg/kg) 平均动脉压升高,呼吸加深加快,对心率影响不大(表 5)。

TRH 在正常呼吸、心血管功能调节中起重要作用,定位研究发现 TRH 受体密集于呼吸、心血管调节中枢。文献报道 TRH 中枢或外周给药均可升高正常动物平均动脉压,加快心率及呼吸<sup>[6,7]</sup>,本实验与文献报道基本一致,可见 TRH 对正常动物心血管功能及呼吸功能有兴奋作用。

## 三、TRH 对戊巴比妥钠催眠小鼠睡眠时间的影响

从表 6 可看出,TRH 5 mg/kg 以上剂量可显著缩短小鼠的实际睡眠时间,且呈一定的剂量依赖关系。文献报道,TRH 有一定的兴奋作用,它可以缩短各种抑制性药物的作用时间<sup>[7,8]</sup>,由于戊巴比妥钠催眠作用部位在中枢,TRH 拮抗戊巴比妥钠对小鼠的催眠作用,表明 TRH 具有一定的中枢兴奋作用。

## 结 语

TRH 不拮抗吗啡类药物的镇痛、成

Table 4 Effect of TRH (icv) on Mean BP and Heart Rate in Rat ( $\bar{x} \pm SD$ )

	BP (mmHg)		Heart Rate (times/min)	
	TRH(n = 10)	Normal saline (n = 10)	TRH(n = 10)	Normal saline (n = 10)
Before Administration	108 ± 5.9	107 ± 8.3	371 ± 32.6	412 ± 39.3
After Administration 1 min	117 ± 6.6**	108 ± 7.0	393 ± 21.1	412 ± 48.9
3 min	125 ± 8.3**	108 ± 7.3	403 ± 30.2*	413 ± 51.5
8 min	132 ± 7.3**	104 ± 7.9	409 ± 30.5*	409 ± 42.4
15min	135 ± 5.9**	103 ± 11.0	408 ± 31.9*	406 ± 41.9
30min	134 ± 5.6**	103 ± 9.5	418 ± 35.5*	405 ± 36.8
60min	128 ± 9.1**	102 ± 9.4	415 ± 43.3*	395 ± 61.8

\* P < 0.05, \*\* P < 0.01, (Comparison with Before Administration), student's t check.

Table 5 Effect of TRH (iv) on BP, Heart Rate and Respiration measures in Rabbit ( $\bar{x} \pm SD$ )

	BP (mmHg)		Heart Rate (times/min)		Respiration measures (times/min)	
	TRH (n = 10)	Normal saline (n = 10)	TRH	Normal saline	TRH	Normal saline
Before Administration	94 ± 8.8	113 ± 13.3	228 ± 20.6	260 ± 18.0	32 ± 10.8	30 ± 11.3
After Administration 1 min	106 ± 13.6*	114 ± 13.3	234 ± 52.3	256 ± 19.5	53 ± 9.6*	33 ± 9.9
3 min	105 ± 13.5*	112 ± 11.5	218 ± 26.9	248 ± 12.4	66 ± 17.3**	32 ± 10.5
5 min	101 ± 7.6*	108 ± 10.6	219 ± 27.6	246 ± 21.1	67 ± 19.5**	31 ± 10.4
10min	98 ± 9.0	110 ± 12.4	219 ± 27.6	246 ± 21.0	66 ± 14.5**	33 ± 11.7
20min	95 ± 8.3	108 ± 10.7	222 ± 25.6	246 ± 14.6	65 ± 15.1**	33 ± 10.0
30min	93 ± 6.8	108 ± 11.9	226 ± 19.6	246 ± 14.6	65 ± 14.4**	35 ± 9.4
45min	88 ± 12.5	110 ± 11.4	226 ± 26.0	246 ± 21.1	56 ± 13.1*	35 ± 10.0

\* P < 0.05, \*\* P < 0.01, (Comparison with Before Administration), student's t check.

Table 6 Effect of TRH on the Duration of Sleep Induced by Pentobarbital Sodium in Mice ( $\bar{x} \pm SD$ )

	Normal saline	TRH (mg/kg)			
		2	5	20	50
Number of Mice	20	22	20	22	19
Duration of Sleep (min)	99 ± 49.3	75 ± 56.8	50 ± 14.7**	35 ± 20.0* <sup>••</sup>	27 ± 13.1 <sup>•••</sup> <sub>2</sub>

\*\* P < 0.01, (Comparison with Group of Normal Saline), + P < 0.05, ++ P < 0.01, (Comparison with TRH 2mg/kg), # P < 0.05, ## P < 0.01, (Comparison with TRH 5mg/kg), Student's t Check.

癇、制动及呼吸抑制作用，对痛阈影响不大，可用于创伤性休克的治疗；TRH对正常动物呼吸、循环及中枢神经系统具有一定

的兴奋作用。这些作用无疑对休克治疗是有益的。

(下转第13页)

### 参 考 文 献

- [1] McIntosh TK, et al: Circ Shock 1986, 18:241  
[2] Bernton EW, et al: Ann Emer Med 1985, 14(8):729  
[3] 涂宗莘等: 同济医科大学学报1985, 14:317  
[4] Holaday JW, et al: Nature 1978, 275:450  
[5] Beal JS, et al: Neuropharmacology 1977, 16:499  
[6] Long JB, et al: Circ Shock 1986, 18:1  
[7] Horita A, et al: Ann Rev Pharmacol Toxicol 1986, 26:311  
[8] Widdowson PS, et al: Brain Res 1987, 424:281

## The Effect of TRH on Analgesia of Morphine and Circulation, Respiration and Central Nervous Systems in Animals

Liu Liangming et al.

(Institute of Field Surgery, Third Army Medical University, Chong qing, 630042)

### Abstraction

This paper has made a comparison about the antagonism to analgesia, addict and "trig" of Morphine between TRH and NAL. In our experiments, TRH's effects on respiration, circulation and central nervous systems were also observed. The results shows that TRH does not have the ability of antagonism to analgesia, addict and "Trig" of morphine. TRH (10  $\mu$ g icv or 5 mg/kg iv) may obviously raise normal animal's BP, and quicken the respiration measures and heart rate. TRH may also shorten the sleep duration of Pentobarbital Sodium in mice, and this effect appears certain dose-dependence.

**Key Words** TRH, Naloxone, Morphine, Analgesia