

麻醉剂量羟甲芬太尼对大鼠血浆皮质酮、皮质醇和抗利尿激素含量的影响

金昔陆* 金文桥 周德和 李桂芬 池志强

(中国科学院上海药物研究所, 上海 200031)

羟甲芬太尼(ohmefentanyl, OMF)是我室研制的芬太尼(fentanyl, FEN)衍生物,从受体水平证明是一个高选择性高亲和力的 μ 阿片受体激动剂^[1]。我们的工作已表明 OMF 在动物中能产生麻醉作用。内分泌系统是机体适应和维持内外环境平衡的重要系统之一。了解麻醉、手术对内分泌系统功能的影响,对保证病人顺利进行手术、术后早日康复均有重要意义^[2,3]。因而在实验中,用放射免疫测定法测定正常和创伤大鼠血浆中皮质酮、皮质醇和抗利尿激素(ADH)含量,以观察 OMF 麻醉对其影响。

材 料 和 方 法

药品、试剂和动物 盐酸羟甲芬太尼(OMF)由本室合成。¹²⁵I-皮质醇测定药盒,购自卫生部上海生物制品研究所;³H-皮质酮测定药盒,购自上海市内分泌研究所;¹²⁵I-ADH 测定药盒,购自第二军医大学神经生物学教研室。

Sprague-Dawley 大鼠,♂,体重 230 ± 18 g,由中国科学院上海动物中心提供。

实验分组 实验分 4 组,每组大鼠 10~15 只。(1)对照组($n = 10$):大鼠 iv 生理盐水后 10 min 断头处死;(2)OMF 组($n = 10$):iv OMF 麻醉剂量 $4.0 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 后 10 min 断头处死;(3)创伤应激组($n = 15$):iv 生理盐水后用有齿钳剪断大鼠双后肢爪骨后 10 min 断头处死;(4)

OMF 给药加创伤组($n = 15$):iv OMF $4.0 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 后,再用有齿钳剪断大鼠双后肢爪骨后 10 min 断头处死。

血浆制备 大鼠在数秒钟内断头处死,肝素加 EDTA-2Na 抗凝,低温(0°C), $500 \times g$ 离心 10 min,吸取血浆,分装后于 -30°C 保存待测。

含量测定 血浆皮质酮、皮质醇、ADH 含量的测定均按其测定药盒说明书步骤进行提取等处理^[5,6],分别在 SN-682B 型放射免疫 γ 计数器(上海核福光电仪器有限公司)和 Beckman 公司的 LS 6500 液体闪烁分析仪上测定放射强度。在计算机上用有关程序作图绘制标准曲线,并计算出样品管的含量,再换算成每 ml 血浆所含的量。各组数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,以“Student”*t* 检验判断各组数值间的差别的显著性。

结 果

1 OMF 对大鼠血浆皮质醇水平的影响

从表 1 可见,iv OMF 麻醉 ED₉₅ 剂量($4.0 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$)后的血浆皮质醇含量与生理盐水对照组水平比较无明显差别($P > 0.05$),表明 OMF 麻醉剂量对大鼠血浆皮质醇含量无明显影响。生理盐水对照组、创伤应激组、OMF $4.0 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 加创伤组各组间的血浆皮质醇含量比较亦均无显著差别($P > 0.05$)。

2 OMF 对大鼠血浆皮质酮水平的影响

结果表明,iv OMF $4.0 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组的血浆皮质酮含量与生理盐水对照组水平相比无明显差别($P > 0.05$)。创伤应激组的血浆皮质酮含

本文于 1996 年 2 月 12 日收到。

* 现在上海医科大学药学院药理教研室,上海 200032

量与生理盐水对照组相比较,升高 56% ($P < 0.01$)。OMF $4.0 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 加创伤组的血浆皮质酮含量与生理盐水对照组相比无明显差别

($P > 0.05$); 与创伤应激组比较,血浆皮质酮含量显著下降($P < 0.05$),见表 1。

Tab 1 Effect of iv ohmfentanyl (OMF, $4.0 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$) on plasma level of cortisol, corticosterone and antidiuretic hormone in rats

Group	n	Cortisol ($\mu\text{g} \cdot \text{dL}^{-1}$)	Corticosterone ($\mu\text{g} \cdot \text{dL}^{-1}$)	Antidiuretic hormone ($\text{pg} \cdot \text{ml}^{-1}$)
Normal saline	10	1.75 ± 0.71	31.80 ± 9.06	157 ± 116
OMF	10	2.32 ± 1.02	37.26 ± 5.10	136 ± 91
Trauma	15	1.96 ± 0.89	$49.61 \pm 13.50^{**}$	354 ± 619
OMF + trauma	15	1.88 ± 0.84	$36.76 \pm 13.15^{\Delta}$	232 ± 271

$\bar{x} \pm s$, ** $P < 0.01$ compared with normal saline; $\Delta P < 0.05$ compared with trauma.

3 OMF 对大鼠血浆 ADH 水平的影响

从表 1 可见, iv OMF $4.0 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组的血浆 ADH 含量与生理盐水对照组相比无明显差别($P > 0.05$)。创伤应激组的血浆 ADH 含量呈上升趋势($P > 0.05$); OMF $4.0 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 加创伤组的血浆 ADH 含量与生理盐水对照组相比也无明显差别($P > 0.05$)。

以上实验结果表明,麻醉剂量 OMF 对大鼠血浆皮质醇、皮质酮和 ADH 含量无明显影响;但却能阻断创伤应激引起的血浆皮质酮的升高。

讨 论

近年人们对麻醉与手术中机体应激反应的问题进行了大量研究,对麻醉可能减轻和控制手术创伤引起的激素及代谢应激反应表现出相当大的兴趣^[2~4]。应激时,肾上腺皮质大量分泌糖皮质激素是最具特征性的激素变化。在人、猴、猿中肾上腺分泌的主要糖皮质激素以皮质醇为主;在大鼠、小鼠、兔、狗等一些动物中则以皮质酮为主。我们在本实验中同时测得的大鼠正常血浆皮质醇、皮质酮含量与文献^[5,7]报告值相接近。在创伤应激中,血浆皮质酮含量显著升高;而血浆皮质醇含量无明显变化。麻醉剂量的 OMF 对大鼠血浆皮质酮、皮质醇含量均无明显变化,提示 OMF 麻醉不影响肾上

腺皮质系统功能,而 OMF 麻醉却能阻断创伤引起血浆皮质酮含量显著升高的下丘脑-垂体-肾上腺皮质系统的应激活动。

此外,麻醉期间内分泌系统对肾脏的影响与循环作用密切相关,最重要的是调控尿量的抗利尿激素(ADH)。ADH 是下丘脑视上核和旁室核细胞产生,通过视上-垂体束和轴突转运到垂体后叶加以贮存。在本实验中,麻醉剂量 OMF 对大鼠血浆 ADH 浓度没有明显改变,表明 OMF 麻醉不影响下丘脑-垂体轴功能。在创伤应激下,ADH 呈上升趋势,而 OMF 麻醉能减轻创伤应激引起的 ADH 上升趋势,也说明 OMF 麻醉能阻断下丘脑-垂体的创伤应激反应。

临床文献^[8~10]报道 FEN 能比吗啡更有效地抑制手术创伤引起的应激激素水平的升高。我们的工作已证明 OMF 在动物中的麻醉作用强度比 FEN 大,抑制作用较深,因而推测其抑制创伤应激的作用也比 FEN 更强,有待进一步研究。

关键词 羟甲芬太尼;皮质酮;抗利尿激素;放射免疫测定法

参 考 文 献

- 1 池志强.羟甲芬太尼——一种新的高选择性 μ 阿片受体激动剂.生理科学进展,1992,23:371
- 2 史可梅,邓迺封.麻醉对内分泌功能的影响.见:

- 《临床麻醉学》编写组. 临床麻醉学. 天津科学技术出版社, 1992:38~47
- 3 马朋林, 宋运琴. 围手术期应激的调控. 《国外医学》麻醉学与复苏分册, 1994, **15**:260
 - 4 徐建设, 史誉吾. 麻醉、手术和应激反应. 《国外医学》麻醉学与复苏分册, 1994, **15**:129
 - 5 杨钢, 席正雄, 万瑜, 等. 应激时大鼠血、脑、心血管、肾上腺血管紧张素 II 含量的变化. 生理学报, 1993, **45**:505
 - 6 刘真, 林葆城, 宋朝佑, 等. 抗精氨酸加压素血清的制备及其初步应用. 动物学报, 1987, **33**:309
 - 7 徐克意, 谭建权, 邱成之, 等. 盐酸木防己碱的抗炎作用. 中国药理学报, 1986, **7**:422
 - 8 Stanley TH, Philbin DM, Coggins CH. Fentanyl oxygen anaesthesia for coronary artery surgery: Cardiovascular and antidiuretic hormone responses. *Can Anaesth Soc J*, 1979, **26**:168
 - 9 Walsh ES, Paterson JL, O'Riordan JBA, *et al*. Effects of high-dose fentanyl anaesthesia on the metabolic and endocrine response to cardiac surgery. *Br J Anesth*, 1981, **53**:1155
 - 10 Sebel PS, Bovill JG, Schellekens APM, *et al*. Hormonal effects of high-dose fentanyl anaesthesia: A study in patients under going cardiac surgery. *Br J Anesth*, 1981, **53**:941

EFFECTS OF OHMEFENTANYL AT ANESTHETIC DOSE ON PLASMA LEVELS OF CORTICOSTERONE, CORTISOL AND ANTIDIURETIC HORMONE IN RATS

XL Jin*, WQ Jin, DH Zhou, GF Li and ZQ Chi

(Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences; Shanghai 200031)

ABSTRACT Ohmefentanyl (OMF) is a new μ opioid receptor agonist with high affinity and selectivity, and possesses anesthetic activity. With radioimmunoassay, the plasma levels of cortisol (C), corticosterone (CS) and antidiuretic hormone (ADH) in rats were measured. The results indicated that no significant differences in the plasma C, CS and ADH levels were observed between the saline control group and the OMF-treated group. Trauma (bone-crush injury) increased significantly the plasma CS level. However, pretreatment with OMF $4.0 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ reduced markedly the CS plasma levels in trauma-treated rats. The results suggest that OMF anesthesia itself showed no obvious effect on the plasma concentration of C, CS and ADH, but blocked the hormonal stress responses such as the increment of plasma CS level caused by trauma stimulus.

KEY WORDS Ohmefentanyl; Corticosterone; Antidiuretic hormone; Radioimmunoassay

* Now in the Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Shanghai Medical University; Shanghai 200032