醒脑静乳剂对家兔失血性休克及感染性休克的保护作用

董六一*，魏　倩
（安徽医科大学药理学教研室，国家中医药管理局心脑血管中药药理学三级实验室，安徽 合肥　230032）

［摘要］ **目的**：观察醒脑静乳剂对家兔失血性休克及感染性休克的保护作用。**方法**：通过股动脉放血制造家兔失血性休克模型，耳缘静脉注射大肠杆菌内毒素制造家兔感染性休克模型。造模成功家兔分别随机分成 5 组，每组 8 只，为模型对照组及醒脑静乳剂（102.75，51.4，25.7 mg·kg^{-1}）3 个剂量组及阳性药对照（醒脑静注射液，51.4 mg·kg^{-1}）组，观察醒脑静乳剂的抗休克作用。**结果**：醒脑静乳剂可显著升高血压，减少血浆中丙二醛（MDA）形成，提高超氧化物歧化酶（SOD）活性；升高失血性休克家兔的心率；并可延长感染性休克家兔的存活时间，降低其死亡率和一氧化氮（NO）水平。**结论**：醒脑静乳剂对家兔失血性休克及感染性休克具有保护作用，可能是通过改善微循环、抗脂质过氧化等达到抗休克目的。

［关键词］ 醒脑静乳剂；失血性休克；感染性休克；内毒素；平均动脉压（MAP）
［中图分类号］ R285.5　［文献标识码］ B　［文章编号］ 1005-9903(2010)01-0098-04

Protective Effect of Xingnaojing Emulsion on Hemorrhagic Shock and Septic Shock in Rabbits

DONG Liu-yi, WEI Qian*
(Department of Pharmacology, Anhui Medical University; The Third Level Laboratory of Pharmacology of Traditional Chinese Medicine, State Administration of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230032, China)

［收稿日期］ 2009-04-16
［通讯作者］ *董六一，Tel：(0551)5161133；E-mail：dongly061@yahoo.com.cn

NO 亦是有效舒血管物质，由不同合成酶合成作用不同的 NO，在正常生理状态下，催化释放的 NO 具有肾脏保护作用，在某些细胞因子、内毒素等刺激下，诱导型一氧化氮合酶（iNOS）催化产生大量的作用持久的 NO，具有促进系膜细胞增生和系膜基质沉积作用，加速肾损害[3]。本实验发现各组大鼠血 NO 浓度无显著性差异，考虑其原因可能是肾功能异常，体内发生一系列细胞、体液等病理改变，导致有害的异常的 NO 合成增加，生理性 NO 受抑制，合成减少，使得 NO 总量未出现明显改变。两种 NO 的动态改变是否有相关性，其机制如何有待进一步探讨。

此动物实验表明，益肾泻浊化瘀方可改善 5/6 肾大部切除肾衰模型大鼠肾功能，且疗效优于西药依那普利，其作用机理可能与降低大鼠血 ET 水平，改善肾脏血流动力学，抑制细胞外基质堆积和系膜细胞的增殖，延缓肾小球硬化，有效减轻 CRF 模型大鼠肾脏的病理改变有关。

［参考文献］

［1］ Purkerson ML, Tollefsen DM, Klahr S. N-desulfated/acetylated heparin ameliorates the progression of renal disease in rats with subtotal renal ablation[J]. J Clin Invest, 1988, 81(1): 69-74.

［2］ Bruzzi I, Corna D, Zoja C, *et al*. Time course and localization of endothelin-1 gene expression in a model of renal disease progression[J]. Am J Pathol, 1997, 151(5): 1241-1247.

［3］ Peters H, Border WA, Ruekert M, *et al*. L-arginine supplementation accelerat。82mmes renal fibrosis and shortens life span in experimental lupus nephritis[J]. Kideny Int, 2003, 63(4): 1382-1392.

[**Abstract**] **Objective**: To observe the protective effect of Xingnaojing Emulsion (XNJE) on hemorrhagic shock and septic shock in rabbits. **Methods**: A rabbit model of hemorrhagic shock was established by bloodletting from femoral artery of rabbits; LPS of E. coli was injected to rabbits via vein to induce septic shock. The successful model rabbits were equally and randomly assigned into 5 groups: normal saline (NS) control group, low, middle and high dose of XNJE (25.7, 51.4, 102.75 mg · kg^{-1}) group and positive control group (treated with Xingnaojing injection, 51.4 mg · kg^{-1}) ($n=8$ for each group). The antishock effect of XNJE was then observed. **Results**: In the hemorrhagic shock model, XNJE could obviously heighten the blood pressure, quicken the heart rate, inhibit the abnormal increase of MDA and enhance the activity of SOD in serum. Besides, in the septic shock model, XNJE could lower the death rate of rabbits, extend the survival time, heighten the blood pressure, inhibit the abnormal increase of MDA, lower the content of NO and enhance the activity of SOD in serum. **Conclusion**: XNJE exerts a protective effect on hemorrhagic shock and septic shock in rabbits, which could be related with the improvement of microcirculation and antioxidation.

[**Key words**] Xingnaojing Emulsion; hemorrhagic shock; septic shock; endotoxin; mean arterial pressure

严重创伤、休克和感染可导致多器官功能障碍综合征，其病死率高达 60%～70%，为外科 ICU 的首位死因[1]。中成药醒脑静由麝香、冰片、栀子、郁金 4 味药材所组成。醒脑静注射液对各种病因引起的意识障碍以及高热等具有显著疗效，临床上主要用于治疗窍闭神昏，高热谵语等病症。研究表明醒脑静注射液对中毒、病毒性感染[2]等也有一定的疗效，醒脑静可改善内毒素所致大鼠全身炎症反应综合征[3]。醒脑静乳剂采用现代工艺在醒脑静注射剂的基础上进行创新[4]，其性能更稳定，安全系数更高。本文通过建立家兔失血性和感染性休克模型，观察醒脑静乳剂的抗休克作用，为其治疗失血性休克和感染性休克提供理论及实验依据。

1 材料

1.1 药品与试剂 醒脑静乳剂，由江苏正大天晴药业有限公司提供，白色乳剂(规格：10 mL/支，每 mL 相当于 68.5 mg 生药)，批号：20041104；醒脑静注射液，无锡山禾药业股份有限公司生产，批号：20040526；乌拉坦，中国医药(集团)上海化学试剂公司，批号：F20030816；乳酸脱氢酶(LDH)试剂盒(批号：20041014)、超氧化物歧化酶(SOD)测定试剂盒(批号：20041116)、一氧化氮(NO)测定试剂盒(批号：20041017)、丙二醛(MDA)测定试剂盒(批号：20041007)、蛋白质含量测定试剂盒(批号：20041007)，均为南京建成生物工程研究所产品；大肠杆菌内毒素(LPS)，Sigma 公司产品。

1.2 动物 健康成年雄性大耳白家兔(体重 2.0～2.5 kg)，由南京安立默实验动物繁殖中心提供，合格证号：SCXK(苏)2002-0002。实验室饲养温度：(23±2)℃，相对湿度 50%～70%。

1.3 主要设备与仪器 756MC 紫外分光光度计(上海精密科学仪器有限公司产品)；TGL-16H 高速离心机(珠海黑马医学仪器有限公司产品)；FA1004 天平(上海精科天平厂)；心电图机(上海医用仪器厂生产)；BL-420E 生物信号采集系统(成都泰盟科技有限公司产品)。

2 方法

2.1 失血性休克模型[5]

2.1.1 造模与给药 动物实验前自由饮水、禁食 24 h。用 25%乌拉坦(1.0 g · kg^{-1})腹腔麻醉，背位固定于手术台上，作左侧股动脉插管，接 BL-420E 生物机能实验系统测定血压，并同步连接心电图机，记录Ⅱ导联上 ECG 计算其心率(HR)。右侧股静脉插管连接输液装置以备输液及给药用。全身肝素化(500 u · kg^{-1})，右侧股动脉插管并与 50 mL 注射器相连，按 20 mL · kg^{-1} 快速放血(10 mL · min^{-1})至注射器内，使平均动脉压(MAP)从正常下降至 5.33～6.00 kPa，并同时调节注射器内血容量使 MAP 连续 60 min 维持在这一范围以造成失血性休克模型。将造模成功家兔 40 只随机分为 5 组，每组 8 只，为模型对照组，阳性药对照组(醒脑静注射液，51.4 mg · kg^{-1})，醒脑静乳剂 3 个剂量组(102.75，51.4，

25.7 mg·kg^{-1})。于休克 60 min 后分别给予。给药组均用生理盐水稀释成 10 mL,模型组推注 NS 10 mL,均在 5 min 内推完。

2.1.2 观测指标 连续观察休克前后及给药后 30,60,90 min 各组动物的 MAP 和 HR,分别于休克前(PS)、休克后 60 min(S60)、给药后 60 min(D60)静脉取血,测定血浆 MDA 含量及 SOD 活性。

2.2 感染性休克模型[6]

2.2.1 参照文献方法[7],家兔实验前自由饮水、禁食 24 h。动物麻醉、手术及全身肝素化同 2.1。稳定 20 min 后,耳缘静脉缓慢注射大肠杆菌内毒素 4 μg·kg^{-1},5 min 后将同等剂量的内毒素加入输液(5%葡萄糖液,总液量 30 mL·kg^{-1})内静脉滴注,45~60 min 滴完。静滴内毒素后,动物血压降压至原水平的 2/3 以下者为进入休克状态,造模成功家兔随机分为 5 组,每组 8 只,分组及给药同 2.1。药物推完后继续滴注生理盐水,滴速约 0.5 mL·min^{-1},直至动物死亡或实验超过 4 h。

2.2.2 观测指标 观察造模 4 h 内家兔的死亡率及存活时间;监测给药前及给药后 15,30,60,120 min 血压和心率;测定给药后 60 min 血浆中 MDA、NO 含量及 SOD 活性。

2.3 统计方法 实验数据量反应资料均以 $\bar{x}\pm s$ 表示,用 SPSS11.0 软件行单因素方差分析,组间两两比较采用 t 检验,样本间率的比较用卡方检验,以 $P<0.05$ 为差异有显著性。

3 结果

3.1 对失血性休克家兔的保护作用

3.1.1 对失血性休克家兔血压和心率的影响 实验结果表明,家兔放血致休克后,血压和心率较休克前明显降低,给药后醒脑静乳剂 3 个剂量组与阳性药组的血压较休克时均显著升高($P<0.01$),其心率在不同时间段也明显增加,实验结果见表 1。

3.1.2 对失血性休克家兔血浆 MDA 含量和 SOD 活性的影响 实验结果表明,各组 MDA 含量在休克后均显著高于休克前($P<0.01$),SOD 活性较休克前均显著下降($P<0.01$),给药后,醒脑静乳剂(102.75,51.4 mg·kg^{-1})2 个剂量组与阳性药组的 MDA 含量较休克后均显著降低,SOD 活性均显著高于休克后($P<0.01$),实验结果见表 2。

表 1 对失血性休克家兔血压和心率的影响($\bar{x}\pm s$, $n=8$)

组别	剂量 (mg·kg^{-1})	MAP (mmHg) PS	S60	D30 min	D60 min	D90 min	HR (bpm) PS	S60	D30 min	D60 min	D90 min
模型	—	101.2±12.1$^{2)}$	41.2±4.3	43.1±3.8	40.3±3.2	37.5±6.2	240.5±35.4$^{1)}$	206.4±24.3	192.4±25.1	181.5±20.2	169.5±24.8
醒脑静注射液	51.4	98.5±11.0$^{2)}$	40.5±5.1	54.6±8.6$^{2,3)}$	60.9±7.1$^{2,4)}$	57.6±5.8$^{2,4)}$	254.7±40.5$^{1)}$	209.8±25.4	242.8±31.4$^{1,3)}$	238.6±23.3$^{1,4)}$	230.6±25.0$^{4)}$
醒脑静乳剂	102.75	97.6±13.4$^{2)}$	40.8±3.9	60.8±6.9$^{2,4)}$	75.2±7.5$^{2,4)}$	67.8±7.1$^{2,4)}$	260.0±38.6$^{2)}$	203.1±27.5	256.1±26.0$^{2,4)}$	242.1±20.5$^{2,4)}$	234.6±25.7$^{1,4)}$
	51.4	95.2±12.4$^{2)}$	43.6±4.6	56.6±7.4$^{2,3)}$	66.4±6.1$^{2,4)}$	59.8±6.9$^{2,4)}$	259.3±31.2$^{2)}$	197.6±23.4	245.3±28.2$^{2,4)}$	235.6±24.0$^{2,4)}$	221.6±26.2$^{4)}$
	25.7	104.3±12.8$^{2)}$	41.9±3.7	53.9±5.8$^{2,3)}$	59.0±6.6$^{2,4)}$	56.2±6.3$^{2,4)}$	261.2±36.5$^{2)}$	205.4±26.3	236.4±21.5$^{1,3)}$	225.1±19.8$^{1,4)}$	217.1±17.9$^{3)}$

注:与休克后比较$^{1)}$ $P<0.05$,$^{2)}$ $P<0.01$;与模型组比较$^{3)}$ $P<0.05$,$^{4)}$ $P<0.01$。(下同)

表 2 对失血性休克家兔血清 MDA 含量和 SOD 活性的影响($\bar{x}\pm s$, $n=8$)

组别	剂量 (mg·kg^{-1})	MDA(μmol·L^{-1}) PS	S60	D60	SOD(U·mL^{-1}) PS	S60	D60
模型组	—	3.46±0.73$^{2)}$	7.23±0.63	7.66±1.53	304.9±26.3$^{2)}$	211.3±20.	182.4±26.2
醒脑静注射液	51.4	3.05±0.48$^{2)}$	6.65±0.58	4.93±1.08$^{2,4)}$	292.3±34.6$^{2)}$	202.3±24.5	241.2±19.1$^{2,4)}$
醒脑静乳剂	102.75	3.21±0.51$^{2)}$	6.96±0.64	4.26±0.85$^{2,4)}$	328.9±29.5$^{2)}$	198.9±30.8	272.6±25.0$^{2,4)}$
	51.4	2.98±0.56$^{2)}$	7.05±0.56	5.05±0.76$^{2,3)}$	311.4±30.5$^{2)}$	209.4±26.5	249.4±22.5$^{2,4)}$
	25.7	3.26±0.61$^{2)}$	6.86±0.76	6.16±0.88	299.7±31.0$^{2)}$	216.7±21.4	229.7±18.6

3.2 对感染性休克家兔的保护作用

3.2.1 对大肠杆菌内毒素致休克家兔死亡率和存活时间的影响 各造模家兔大多在静滴大肠杆菌内毒素后,很快出现呼吸急促、流涎、紫绀、耳缘静脉淤血等症状,另外,HR 加快,MAP 下降。给药后,在 4 h 内醒脑静乳剂 3 个剂量组与阳性药均能延长家兔存活时间,并降低其死亡率($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。实验结果见表 4。

3.2.2 对感染性休克家兔血压和心率的影响 实验结果表明,与模型组比较,醒脑静乳剂与阳性药均能升高内毒素所致休克家兔的血压($P<0.01$ 或 $P<0.05$),对心率无明显影响。实验结果见表 4。

表 3 对大肠杆菌内毒素所致休克家兔死亡率和存活时间的影响($\bar{x}\pm s, n=8$)

组别	剂量 ($mg \cdot kg^{-1}$)	死亡率 (%)	存活时间 (min)
模型组	—	100	152.4±56.3
醒脑静注射液	51.4	25[3)]	219.8±42.3[3)]
醒脑静乳剂	102.75	12.5[4)]	233.5±31.8[4)]
	51.4	12.5[4)]	224.6±38.4[4)]
	25.7	37.5[3)]	208.6±46.9[3)]

3.2.3 对感染性休克家兔血浆 SOD、MDA、NO 含量的影响 实验结果表明，与模型组比较，醒脑静乳剂 3 个剂量组与阳性药均能提高内毒素所致休克家兔血浆 SOD 活性，降低血浆中 MDA 与 NO 的含量($P<0.01$ 或 $P<0.05$)，实验结果见表 5。

4 讨论

本文结果表明醒脑静乳剂 102.75，51.4，25.7 $mg \cdot kg^{-1}$可显著升高失血性休克家兔的血压和心率，能升高内毒素所致休克家兔的血压。提示醒脑静乳剂可改善家兔微循环。

表 4 对感染性休克家兔血压和心率的影响($\bar{x}\pm s, n=8$)

组别	剂量 ($mg \cdot kg^{-1}$)	MAP (mmHg) 给药前	D15 min	D30 min	D60 min	D120 min	HR (bpm) 给药前	D15 min	D30 min	D60 min	D120 min
模型组	—	52.3±11.3	50.3±12.1	49.8±13.2	50.4±11.0	45.3±15.1	180.5±25.3	172.5±26.3	166.4±25.3	162.4±28.1	156.4±24.0
醒脑静注射液	51.4	48.6±13.6	64.4±13.8[3)]	75.6±12.4[4)]	78.4±13.1[4)]	67.4±10.5[4)]	184.7±20.4	182.3±18.4	179.8±21.4	181.4±17.6	167.8±15.4
醒脑静乳剂	102.75	53.4±10.9	76.6±15.2[4)]	84.3±14.8[4)]	89.2±12.6[4)]	80.3±13.6[4)]	182.0±18.9	182.1±16.5	183.1±17.5	186.5±26.5	173.1±23.3
	51.4	54.7±12.5	67.5±12.4[3)]	73.6±11.5[4)]	77.6±13.8[4)]	70.2±12.3[4)]	179.3±21.2	178.2±19.8	180.6±18.4	181.6±20.4	170.6±18.4
	25.7	50.2±11.2	62.3±13.4	68.6±12.1[3)]	72.3±10.7[4)]	60.5±13.4	181.2±26.8	183.4±21.1	181.4±21.3	178.6±19.3	162.5±16.4

表 5 对感染性休克家兔血浆 SOD、MDA、NO 含量的影响($\bar{x}\pm s, n=8$)

组别	剂量 ($mg \cdot kg^{-1}$)	SOD ($U \cdot mL^{-1}$)	MDA ($\mu mol \cdot L^{-1}$)	NO ($\mu mol \cdot L^{-1}$)
模型组	—	174.9±21.3	7.76±1.63	8.68±1.52
醒脑静注射液	51.4	232.3±44.6[4)]	4.65±1.08[4)]	5.34±1.63[4)]
醒脑静乳剂	102.75	268.9±39.8[4)]	3.26±1.51[4)]	4.36±1.12[4)]
	51.4	239.4±40.5[4)]	4.55±1.56[4)]	5.23±1.66[4)]
	25.7	209.7±31.0[3)]	5.86±1.54[3)]	6.42±2.01[3)]

NO 在出血性休克时可以大量产生[8,9]，促使平滑肌细胞膜超极化，血管反应性降低。而脂多糖(LPS)可间接上调诱生型 NO 合酶(iNOS)活性而引起 NO 合成增加。本实验结果表明醒脑静乳剂可显著抑制 NO 的生成，可以在一定程度上阻碍休克的发生发展，为临床用于休克的治疗提供依据。

休克后机体产生大量氧自由基。MDA 和 SOD 均为反映组织脂质过氧化反应的敏感指标[10]。本实验结果表明，模型组休克家兔的血浆 MDA 含量明显增高，SOD 活性显著下降，醒脑静乳剂可提高 SOD 活性，清除氧自由基，进而降低组织的脂质过氧化作用，减少氧自由基对脂质细胞膜、蛋白质、核酸、细胞间基质等细胞结构的损害，保护组织结构，维持组织的正常形态、功能[6]。另外，醒脑静乳剂可降低感染性休克家兔的死亡率，延长其存活时间。

综上所述，醒脑静乳剂对失血性休克及感染性休克具有保护作用，其机理与其抗氧化和改善微循环作用有关。

[参考文献]

[1] 卢瑗瑗，尹 文，虎晓岷. 家兔失血性休克并内毒素诱发多器官功能障碍综合征模型制备[J]. 江苏医药，2005，31(6)：448-450.

[2] 刘 磊，宋晓东，刘研科，等. 醒脑静注射液辅助治疗病毒性脑炎疗效观察[J]. 中国民康医学，2006，18(11A)：945-946.

[3] 杨光田，王 进. 醒脑静对内毒素致大鼠全身炎症反应综合征的影响[J]. 中国药学杂志，2006，41(15)：1142-1145.

[4] 梁荣才，范本杰，孙考祥，等. 醒脑静注射乳剂制备工艺的改进[J]. 中国药业，2007，16(3)：35.

[5] 虎晓岷，尹晓涛，尹 文，等. 川芎嗪对肺损伤肺泡巨噬细胞中 NF-κB 活化的影响[J]. 中华急诊医学杂志，2005，14(9)：722-726.

[6] 金妙文，丁明罡，方泰惠. 抗厥注射液治疗感染性休克的实验研究[J]. 中药药理与临床，2000，16(3)：26-28.

[7] 龙海波，张 训，侯凡凡. 内毒素休克兔循环血一氧化氮和内皮素-1 的动态观察[J]. 中国危重病急救医学，1998，10 (10) ：614-615.

[8] 董以泉，金立方，辛 铭，等. 一氧化氮在出血性休克中的作用机制[J]. 中国老年学杂志，2008，28(16)：1662-1664.

[9] Zhao KS, Huang X, Liu J, Huang Q, *et al*. New approach to treatment of shock-restitution of vasoreactivity[J]. Shock, 2002; 18 (2): 189-92.

[10] 钟 娃，李 莉，蒋龙元，等. TNF-α、IL-6、MDA、SOD 在失血性休克动物模型中的表达. 实用医学杂志，2007，23 (4)：474.