

肾上腺素与血管加压素对窒息性心脏骤停大鼠早期心肺复苏的影响

郭一尘¹ 李瑞琳² 褚沛¹

【摘要】 目的:比较肾上腺素与血管加压素对窒息性心脏骤停大鼠早期心肺复苏的影响。**方法:**健康 SD 大鼠 48 只,体重 200~250 g,雌雄不拘,将大鼠随机分成 4 组($n=12$):正常对照组(C 组)、模型组(M 组)、肾上腺素组(E 组)和血管加压素组(V 组)。M 组、E 组及 V 组大鼠均经气管夹闭 1 min,建立窒息性心脏骤停模型。当窒息时间达 1 min 时,分别在常规心肺复苏前:C 组和 M 组大鼠经股静脉注射生理盐水 1 ml,E 组及 V 组大鼠经股静脉分别注射肾上腺素 0.04 mg/kg 及血管加压素 0.4 u/kg,同时开始胸外心脏按压及机械通气,观察自主循环恢复情况,5 min 无效则放弃复苏。自主循环恢复的大鼠连续监测心电和血压 30 min,记录在 CPR 30 min 内自主循环恢复情况;记录 CPR 30 min 后,采用免疫组织化学法检测各组实验大鼠血清中肿瘤坏死因子- α 水平、白细胞介素-6 及白细胞介素-10 水平。**结果:**E、V 组大鼠自主循环恢复率均显著高于 M 组(分别为 73.4%,74.6%,和 15.3%, $P<0.05$),E 组大鼠自主循环恢复率与 V 组比较差异无统计学意义($P>0.05$);E、V 组大鼠平均动脉压明显高于 M 组大鼠($P<0.05$),V 组大鼠 MAP 高于 E 组大鼠,差异有统计学意义($P<0.05$)。M 组大鼠血清中白细胞介素-6 及肿瘤坏死因子- α 水平与 E、V 组差异有统计学意义($P<0.05$);E 组大鼠血清中肿瘤坏死因子- α 及白细胞介素-6 水平高于 V 组($P<0.05$)。E 组大鼠血清中白细胞介素-10 水平低于 V 组($P<0.05$)。**结论:**肾上腺素与血管加压素在窒息性心脏骤停大鼠早期心肺复苏过程中复苏成功率无明显差异,但血管加压素可维持大鼠复苏后平均动脉压在相对较高水平;同时血管加压素可提高复苏后大鼠血清中抗炎因子水平。

【关键词】 心脏骤停;心肺复苏;肾上腺素;血管加压素;大鼠

【中图分类号】 R541.7 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1009-5918(2013)10-0490-04

Effect of epinephrine and vasopressin during early cardiopulmonary resuscitation in a mouse model of asphyxial cardiac arrest

GUO Yichen¹ LI Ruilin² CHU Pei¹

(¹Emergency Department of the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; Department of Neurology, the First Hospital of Lanzhou)

Corresponding author: GUO Yichen, E-mail: sherilang@163.com

Abstract Objective: The purpose of this study was to compare the effects of epinephrine and vasopressin during early cardiopulmonary resuscitation (CPR) in a mouse model of asphyxial cardiac arrest. **Method:** Forty-eight SD rats of both sexes weighing 200~250 g were randomized into 4 groups($n=12$ each) and receive saline (C, M-gro, 1 ml i. v), epinephrine group (E-gro, 0.04 mg/kg i. v), vasopressin group (V-gro, 0.4 u/kg i. v), then CPR was initiated. Restoration of spontaneous circulation (ROSC) was observed. When there was a failure to restore spontaneous circulation after 5 min, resuscitation efforts were discontinued. Electrocardiogram and blood pressure of resuscitated animals were invasively monitored for an additional 30 minutes. ROSC and hemodynamics were observed and immediately recorded. Immunohistochemistry technique was used to detect interleukin-6, interleukin-10 and tumor necrosis factor- α levels. **Result:** Within 30 minutes of restoration of spontaneous circulation, rates of ROSC in E-gro and V-gro were significantly higher than in M-gro (73.4%, 74.6%, and 15.3%, $P<0.05$), there was no obvious difference between E-gro and V-gro ($P>0.05$). MAP in E-gro and V-gro were significantly higher than that in M-gro ($P<0.05$). MAP in V-gro was higher than in E-gro ($P<0.05$). The levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor- α were higher in E-gro than those in V-gro ($P<0.05$); The level of interleukin-10 was higher in V-gro than that in E-gro ($P<0.05$). **Conclusion:** The success rates of vasopressin and epinephrine are similar in early cardiopulmonary resuscitation, but vasopressin can maintain a high-level mean arterial pressure after resuscitation, and increase the level of anti-inflammatory factor.

Key words cardiac arrest; cardiopulmonary resuscitation; epinephrine; vasopressin; rat

¹ 兰州大学第一医院急诊科(兰州, 730000)

² 兰州市第一人民医院神经内科

通信作者: 郭一尘, E-mail: sherilang@163.com

肾上腺素是目前心肺复苏(Cardiopulmonary resuscitation, CPR)中的首选药物,在 CPR 中应用肾上腺素的主要目的是提高主动脉的舒张压和冠脉灌注压(CPP),从而增加心肌的血供,保护重要脏器的血液供应,进而提高早期心肺复苏的成功率,但近年来大样本临床研究表明,肾上腺素并未改善心搏骤停患者的存活率与神经系统功能。血管加压素是下丘脑视上核和室旁神经元细胞分泌的神经内分泌激素,在垂体后叶释放。当给药剂量远远大于其发挥抗利尿激素效应时,它将作为一种非肾上腺素能样的周围血管收缩药发挥作用。本研究的目的是观察肾上腺素与血管加压素对窒息性心脏骤停大鼠早期心肺复苏的影响。

1 材料与方法

1.1 实验药品

肾上腺素(ISO)由上海禾丰制药有限公司生产,批号:100501,规格:2 ml:1 mg。血管加压素购自上海肽仕生物科技有限公司,国药准字 H20103403,规格:15 u/ml。乌拉坦购自 BIO BASIC INC 公司。试剂盒均购自 Sigma 公司,均按试剂盒说明书进行操作。RM6240BD 型多道生理信号采集处理系统为成都仪器厂产品。DW-2000 型动物人工呼吸机为上海嘉鹏科技有限公司产品。

1.2 实验动物及分组

健康雄性 SD 大鼠(清洁级)48 只,体质量 200~250 g(由兰州大学医学实验动物中心提供),动物合格证 SCXR(甘)(2009-0007)。采用随机法分成 4 组:正常对照组(C 组),模型组(M 组),肾上腺素组(E 组),血管加压素组(V 组),每组 12 只大鼠。当窒息时间达 1 min 时,分别在常规 CPR 前:C 组及 M 组大鼠经股静脉注射生理盐水 1 ml, E 组和 V 组大鼠经股静脉分别注射肾上腺素 0.04 mg/kg 及血管加压素 0.4 u/kg。

1.2.1 制模 参考文献^[1]的方法制备大鼠窒息性心脏骤停模型。将实验大鼠用质量分数为 20%的乌拉坦(50 mg/kg)腹腔麻醉后,仰卧固定于手术台,气管切开并插入 14G 套管,连接呼吸机,分离大鼠任意一侧股静脉和股动脉,分别置入导管,于大鼠四肢皮下放置针头电极,采用 RM6240BD 型多道生理信号采集处理系统连续监测标准 II 导联心电图和动脉血压。CPR 开始时采用 DW-2000 型动物人工呼吸机行机械通气,呼吸频率 70 次/min,潮气量 6 ml/kg;采用人工胸外心脏按压,按压频率 180 次/min。按压深度为大鼠胸廓前后径距离的 1/3。

1.2.2 判断标准 心跳骤停标准:心电图示全心停搏、无脉性电活动或动脉搏动波消失伴平均动脉压(MAP)<10 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。

自主循环恢复(ROSC)的标准:出现室上性节律(包括窦性、房性或交界性心律)伴 MAP>20 mmHg,持续 5 min 以上;自主呼吸恢复的标准:ROSC 后,机械通气时大鼠出现自主呼吸≥5 次/min;撤离呼吸机的标准:大鼠出现自主呼吸≥40 次/min,停用呼吸机 1 min 后 BP、HR 和呼吸状况稳定或持续好转^[2]。

1.3 统计学方法

计量资料数据均用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用 SPSS17.0 版统计软件进行统计,多组间两两比较用单因素方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ROSC 恢复情况

窒息前,M、E、V 三组大鼠体重及血流动力学指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$);三组大鼠窒息时间(从夹闭气管即刻到心脏骤停的时间)和自主呼吸停止时间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

E 组和 V 组大鼠 ROSC 率、自主呼吸恢复率和撤离呼吸机率均高于 M 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示:E 组、V 组大鼠复苏成功率明显高于 M 组大鼠;E 组大鼠 ROSC 率、自主呼吸恢复率和撤离呼吸机率与 V 组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),提示:E 组与 V 组大鼠复苏成功率无明显差别。见表 1。

表 1 M、E、V 三组大鼠 ROSC 率、自主呼吸恢复率和撤离呼吸机率比较

组别	ROSC 率/%	自主呼吸恢复率/%	撤离呼吸机率/%
M 组	15.3	15.3	15.3
E 组	73.4 ¹⁾	73.4 ¹⁾	73.4 ¹⁾
V 组	74.6 ¹⁾	74.6 ¹⁾	74.6 ¹⁾

与 M 组比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 ROSC 30 min 后大鼠 MAP 的变化

M 组、E 组和 V 组大鼠在自主循环恢复后,观测 MAP 呈直线上升趋势。E 组大鼠和 V 组大鼠 MAP 明显高于 M 组大鼠($P < 0.05$);V 组大鼠 MAP 高于 E 组大鼠 MAP,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示:V 组可使复苏成功后大鼠平均动脉血压维持在较高水平。见表 2。

2.3 ROSC 30 min 后各组大鼠 TNF- α 、IL-6 及 IL-10 变化

ROSC 30 min 后,M 组、E 组、V 组大鼠 TNF- α 、IL-6 及 IL-10 指标较 C 组差异有统计学意义($P < 0.05$);E 组、V 组大鼠血清中 TNF- α 、IL-6 水平低于 M 组大鼠,差异有统计学意义($P < 0.05$),提

表 1 表 2 自主循环恢复的三组大鼠平均动脉压比较

 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	MAP/mmHg						
		实验前	5min	10min	15min	20min	25min	30min
M 组	12	48.3±8.7	34.3±10.2	38.4±8.3	49.6±9.2	50.7±7.8	51.1±8.9	53.4±9.7
E 组	12	49.8±8.8	50.2±9.7 ¹⁾	53.3±7.9 ¹⁾	57.7±8.7 ¹⁾	58.4±9.1 ¹⁾	59.5±7.7 ¹⁾	61.1±8.7 ¹⁾
V 组	12	49.1±9.9	59.7±8.3 ¹⁾²⁾	61.3±8.1 ¹⁾²⁾	67.9±7.9 ¹⁾²⁾	70.1±8.4 ¹⁾²⁾	75.3±8.7 ¹⁾²⁾	79.2±8.0 ¹⁾²⁾

注:与 M 组比较,¹⁾ $P < 0.05$;与 E 组比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

示:E 组与 V 组大鼠血清中促炎症细胞因子水平(TNF- α 、IL-6)低于 M 组大鼠;E 组大鼠血清中 TNF- α 、IL-6 水平高于 V 组大鼠,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示:E 组大鼠复苏后血清中促炎症细胞因子水平(TNF- α 、IL-6)高于 V 组大鼠;E 组大鼠血清中 IL-10 水平低于 V 组大鼠,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示:V 可提高复苏后大鼠血清中抗炎因子水平(IL-10)。见表 3

表 3 各组大鼠 TNF- α 、IL-6 及 IL-10 水平比较ng/L, $\bar{x} \pm s$

组别	TNF- α	IL-6	IL-10
C 组	29.35±	23.42±	10.24±
	3.34	2.34	2.57
M 组	58.60±	47.53±	7.43±
	4.12 ¹⁾	3.61 ¹⁾	3.61 ¹⁾
E 组	44.38±	39.41±	12.57±
	3.33 ¹⁾²⁾	4.41 ¹⁾²⁾	4.41 ¹⁾
V 组	37.25±	33.47±	16.25±
	2.21 ¹⁾²⁾³⁾	3.43 ¹⁾²⁾³⁾	4.13 ¹⁾³⁾

与 C 组比较,¹⁾ $P < 0.05$;与 M 组比较,²⁾ $P < 0.05$;与 E 组比较,³⁾ $P < 0.05$ 。

3 讨论

心跳骤停后机体处于严重的、全身性的缺血缺氧状态,随着自主循环的建立,全身各器官不可避免地发生再灌注损伤,导致内脏器官出现继发性损害。有学者认为 CPR 过程作为一个炎症反应过程^[3-4],CPR 后机体有神经、血管活性物质及内分泌改变,不仅释放促炎因子,同时机体也释放抗炎因子,它们可能构成复杂的交叉影响和作用于细胞因子网络以致细胞因子平衡。在 CPR 过程中,机体产生应激反应,在强烈的病理刺激下,产生各种细胞因子,引发级联反应,产生全身炎症反应综合征(SIRS)^[5]。研究表明心跳骤停后的再灌注损伤与促炎细胞因子(如 TNF- α 、IL-1、IL-6)及抗炎细胞因子(如 IL-4、IL-10)之间的平衡紊乱有着密切联系。TNF- α 与 IL-6 通过激活细胞因子网络系统可诱发急性期全身炎症反应,导致血流动力学改变,心肌抑制,微血管损伤和急性肺间质炎症等^[6]。

本实验采用窒息性大鼠心跳骤停模型,观察开始 CPR 后 30 min 内肾上腺素与血管加压素对复苏

效果的影响。在本试验中,血管加压素组大鼠 ROSC 后,MAP 较肾上腺素组大鼠高,提示血管加压素可使复苏后大鼠动脉血压维持在较高水平。肾上腺素组大鼠血清中 TNF- α 和 IL-6 水平高于血管加压素组大鼠,提示肾上腺素与血管加压素相比可提高复苏后大鼠血清中促炎细胞因子水平(TNF- α 、IL-6)。血管加压素组大鼠血清中 IL-10 水平高于肾上腺素组大鼠,提示血管加压素与肾上腺素相比可促进抗炎因子的产生。

血管加压素是一种肽类激素,与主要分布在血管平滑肌的 V1A 受体结合后发挥调节血管张力的作用。与肾上腺素比较,血管加压素没有 β 受体的兴奋效应,不会引起心率增快、心肌耗氧增加。Lindner 等^[7]发表了 40 例院前心脏停搏患者应用血管加压素的前瞻性随机对照临床试验结果,即应用血管加压素短期可使存活率明显高于肾上腺素。Paradis 等^[8]在心肺复苏的狗模型中也发现心室颤动时血管加压素急剧升高,成功心肺复苏的动物血中血管加压素水平较高,提示在心肺复苏过程中给予外源性血管加压素可能有益。大量研究表明,在 CPR 中,血管加压素与肾上腺素相比,前者更能增加冠脉平均血流和脑血流量。研究发现心脏停搏后复苏成功患者血清内源性加压素水平较未成功者明显升高。本实验研究结果显示,肾上腺素组与血管加压素组复苏成功率差异无统计学意义,但血管加压素组复苏大鼠 30 min 内平均动脉压较肾上腺素组高。Wenzel 等^[9]研究发现,当肾上腺素能缩血管药物不能维持动脉血压时,持续静滴血管加压素(0.04~0.10 u/min)可稳定血压。陈铭等^[10]研究结果也证实使用血管加压素可较肾上腺素能维持较长时间、较高水平的平均动脉压,其原因可能与低氧和高碳酸血症状态下肾上腺素的血管收缩作用较血管加压素降低更明显有关^[11]。有研究表明,在室颤和无脉性电活动患者中,血管加压素组入院生存率和出院生存率与肾上腺素组相当,而在心脏停搏患者中血管加压素组优于肾上腺素组^[12]。包括 1519 例病人的 5 项随机性对照试验的结果的 Meta 分析表明,血管加压素在死亡风险方面与肾上腺素无明显差异^[13]。本实验中,肾上腺素组大鼠血清中 TNF- α 和 IL-6 水平高于血管加压素组大鼠,血管加压素组大鼠血清中 IL-10 水平高于

肾上腺素组大鼠,可能与肾上腺素作用于心肌 β 受体有一定的相关性。Murray等^[14]证实持续异丙肾上腺素刺激 β 受体后可导致IL-6在心肌组织增加。血管加压素通过刺激V1、V2受体发挥作用,避免由于刺激心肌 β 受体引起TNF- α 与IL-6水平增加,在心肺复苏方面可能优于肾上腺素^[15]。

综上所述,肾上腺素与血管加压素对窒息性心脏骤停大鼠早期心肺复苏成功率方面无明显差异,但血管加压素可使窒息性心脏骤停大鼠复苏成功后平均动脉血压维持在较高水平,并能提高复苏后大鼠血清中抗炎因子水平。

参考文献

- [1] CHEN M H, LIU T W, XIE L, et al. Does naloxone alone increase resuscitation rate during cardiopulmonary resuscitation in a rat asphyxia model[J]. *Am J Emerg Med*, 2007, 25: 1032—1039.
- [2] CHEN M H, LIU T W, XIE L, et al. A comparison of transoesophageal cardiac pacing and epinephrine for cardiopulmonary resuscitation[J]. *Am J Emerg Med*, 2009, 24: 545—552.
- [3] ADRIE C, LAURENT I, MONCHI M, et al. Post-resuscitation disease after cardiac arrest: a sepsis-like syndrome[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2004, 10: 208—212.
- [4] CAND S, NANZAK S, MORIMOTO Y, et al. Alteration of soluble-1 and p-selectins during cardiac arrest and CPR[J]. *Intensive Care Med*, 1999, 26: 588—593.
- [5] KERN K B, HILWIG R W, RHEE K H, et al. Myocardial dysfunction after resuscitation from cardiac arrest: an example of global myocardial stunning[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1996, 28: 232—240.
- [6] SONG F Q, XIE L, CHEN M H. Transoesophageal cardiac pacing is effective for cardiopulmonary resuscitation in a rat of asphyxial model[J]. *Resuscitation*, 2006, 69: 262—268.
- [7] LINDER K H, STROHMENGER H U, ENSINGER H, et al. Stress hormone response during and after cardiopulmonary resuscitation[J]. *Anesthesiology*, 1992, 77: 662—668.
- [8] PARADIS N A, ROSE M I, GARG U. The effect of global ischemia and reperfusion on the plasma levels of vasoactive peptides. The neuroendocrine response to cardiac arrest and resuscitation[J]. *Resuscitation*, 1993, 26: 261—269.
- [9] WENZEL V, LINDER K H. Employing vasopressin during cardiopulmonary resuscitation and vasodilatory shock as lifesaving vasopressor[J]. *Cardiovasc Res*, 2001, 51: 529—529.
- [10] 陈铭, 花海明, 徐济良, 等. 血管加压素在家猫心肺复苏中的作用[J]. *中华急诊医学杂志*, 2008, 17(1): 19—23.
- [11] 金小岩, 廖晓星, 李玉杰. 血管加压素在心肺复苏中的应用[J]. *世界危重医学杂志*, 2004, 1(5): 379—380.
- [12] WENZEL V, KRISMER A C, ATNTZ H R al. A comparison of vasopressin and epinephrine for out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350: 105—105.
- [13] AUNG K, HTAY T. Vasopressin for cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis[J]. *Arch Intern Med*, 2005, 165: 17—17.
- [14] MURRAY D R, PRABHU S D, CHANDRASEKAR B. Chronic β adrenergic stimulation induces myocardial proinflammatory cytokine expression[J]. *Circulation*, 2000, 101: 2338—2341.
- [15] 汪熠, 李浪. β -肾上腺素能受体信号通路介导的炎症因子在心肌损伤中的作用[J]. *国际心血管杂志*, 2008, 35(2): 69—72.

(收稿日期: 2013-03-15)

“黏”与“粘”的使用规范

“黏”与“粘”在使用中容易混淆,是常有的事。根据第5版的《现代汉语规范词典》的注解,这2个字是有区别的。这2个字不仅读音不同、字形不同,用法也有差异。《现代汉语规范词典》中将“粘”标为动词,“黏”标为形容词。表示动作,用“黏”的东西使物体连接起来,应选择“粘”,如粘信封、粘连、粘附;像糨糊或胶水等所具有的、能使一个物体附着在另一物体上的性质,用“黏”,如黏附分子,这胶水很黏,麦芽糖黏在一块儿了。