

集束化治疗对脓毒性休克恒河猴心肌损伤、血流动力学的影响

王 泉, 杨德兴, 李雪娇, 夏 婧, 钱传云
(昆明医科大学第一附属医院急诊医学科, 云南 昆明 650032)

[摘要] **目的** 探讨集束化治疗对脓毒性休克恒河猴的心肌结构损伤、血液动力学改变及意义. **方法** 将 12 只恒河猴脓毒性休克动物模随机分对照组和实验组, 每组 6 只, 对照组只行基本生命体征支持, 实验组行集束化治疗, 分别测量治疗开始前、治疗后第 1 h、第 2 h、第 3 h、第 4 h、第 5 h、第 6 h 的 MAP 及治疗 6 h 后的 CVP、PAWP、CI、SVRI、PVR、LVWI、RWI. **结果** 治疗 6 h 后的 CVP、CI、RWI, 2 组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 心肌损伤等级、PAWP、SVR、PVR、LVWI, 2 组差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 采用重复资料方差分析: MAP 组内对比试验: 不同疗程的 MAP, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 药物和疗程的交互作用差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 组间效应检验差异有较统计学意义 ($P < 0.05$). **结论** 集束化治疗恒河猴 6 h 后可以阻止恒河猴的休克, 但集束化治疗 6 h 后对脓毒性休克恒河猴的心肌无保护作用.

[关键词] 脓毒性休克; 集束化治疗; 心肌损伤; 血流动力学; 恒河猴

[中图分类号] R631 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095 - 610X (2014) 04 - 0010 - 03

Effects of Bundle Treatment on Myocardial injury and Hemodynamics of Macaca rhesus with Septic shock

WANG Xiao, YANG De - xing, LI Xue - jiao, XIA Jing, QIAN Chuan - yun

(Dept. of Emergency Medicine, The 1st Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650032, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the significance of bundle treatment in myocardial structure injury and hemodynamic changes on macaca rhesus with septic shock. **Methods** We divided 12 macaca rhesus with septic shock into two groups randomly, 6 in each group, and randomly selected a group as a control group, the other group as the experimental group. The control group was only given basic life support, experimental group was given bundle treatment, then we tested the MAP before starting treatment and after treatment for first hour, second hour, third hour, fourth hour, fifth hour and sixth hour, and tested the CVP, PAWP, CI, SVR, PVR, LVWI and RWI for six hours after treatment. **Results** The CVP, CI, RWI for six hours after treatment had statistical difference ($P < 0.05$); the levels of myocardial structure injury, PAWP, SVR, PVR, LVWI had no statistical difference, ($P > 0.05$), in repeated measures ANOVA: MAP within group comparison test: in different course had no statistical difference ($P = 0.06$), the interaction of drugs and course had no statistic difference ($P = 0.23$) and effect test between two groups had statistic difference ($P < 0.01$). **Conclusion** Bundle treatment for six hours can stop the macaca rhesus septic shock, but has no protective effects on myocardial cell of macaca rhesus septic shock.

[Key words] Septic shock; Bundle treatment; Myocardial injury; Hemodynamics; Macaca rhesus

实验室动物模型是研究临床问题的重要方法, 脓毒性休克也不例外, 由于恒河猴的生理功能和

解剖结构等特征和人比较相似, 根据医学伦理学, 很多医学研究不能直接运用人体做实验, 只能按照

[基金项目] 云南省科技厅内设研究机构基金资助项目 (2010NS023)

[作者简介] 王泉 (1986~), 男, 云南昆明市人, 在读硕士研究生, 主要从事急诊危重症临床工作.

[通讯作者] 钱传云. E-mail: qianchuanyun@126.com

相关规定用动物模型替代人体。目前对恒河猴的遗传背景、生理功能和解剖结构的研究很多, 并表明其适合心血管研究中的置入 Swan-Ganz 导管, 是研究脓毒性休克动物模型的理想实验动物^[1-4]。2012 年成人严重脓毒血症和脓毒性休克治疗指南指出, 必须早期 (6 h) 复苏并建议了要达到的相关目标^[5], 相关治疗方法归纳起来就是集束化治疗, 血流动力学稳定是脓毒性休克治疗主要要求达到的目标之一, 脓毒性休克会引起心肌损伤从而出现心功能不全, 进一步加重会引起严重多器官功能不全, 甚至死亡^[6], 因此研究集束化治疗恒河猴脓毒性休克 6 h 的血流动力学和心肌损伤有很重要的临床价值。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组

12 只恒河猴, 由中国实验动物云南灵长类中心购入, 采用内毒素注射动物引起脓毒性休克, 将 12 只脓毒性休克动物模型成功后的恒河猴随机分组 2 组, 每组 6 组, 并随机抽取一组做为对照组、一组做为实验组, 给予实验组集束化治疗参照 (2012 年成人严重脓毒血症和脓毒性休克治疗) 换算成恒河猴的治疗剂量, 对照组给予基本生命体征支持治疗 (人工呼吸机机械通气, 潮气量为 12 mL/kg, 呼吸率为 20 次/min, 呼吸末正压为 5 cm H₂O, 0.9%生理盐水 50 mL/h)。

1.2 仪器与试剂

内毒素 (LPS) (Escherichia coli O111:B4, 美国 Sigma), 人工呼吸机, 喉镜, 芬太尼, S-G 导管, γ 羟基丁酸钠、0.9%氯化钠, 美罗培南, 电子显微镜。

1.3 实验动物麻醉和置管

成年雄性恒河猴 12 只, 由中国实验动物云南灵长类中心购入, 年龄 5~8 岁, 体重 4.8~9.2 kg, 体长 72~96 cm, 研究前喂养 24 h, 实验前晚禁食, 可以自由饮水, 动物称重后给予氯胺酮 14 mg/kg 肌注麻醉诱导后放置气管插管呼吸机辅助通气容量控制模式, 氧浓度 30% 潮气量 12 mL/kg 呼吸频率维持 20 次/min, 呼吸末正压为 5 cm H₂O 以维持呼吸末肺容量, 维持液体 10 mL/kg h 在收集基线资料后自中心静脉持续注入内毒素 (Escherichia coli O111:B4, Sigma Chemical) 首剂给予 300 μ g/(kg·h), 20 min 内持续泵入然后以每 10 min 增加 200 μ g/(kg·h)持续泵入, 当猴子动脉收缩压下降到基础值的 60%时脓毒症休克模型成功^[6], 用 γ 羟基丁酸钠和芬太尼静脉复合麻醉, 术中麻

醉采用苯巴比妥钠 2 mg/kg 体重经股静脉插管给入, 之后每 20~45 min 小剂量注射 1 次, 维持外科轻度麻醉水平, 麻醉时间共持续 6 h, 股动脉插管持续监测动脉压股静脉置管进行液体管理 7 号 Swan-Ganz 导管通过右颈外静脉切开在压力波形指导下置入, 通过换能器连接到 Vigilance 血流动力学监护仪器 (美国 Edward) 上收集记录血流动力学指标。

1.4 样品检测

1.4.1 血流动力学 通过放置肺动脉导管 (S-G 导管) 通过热稀释法检测血流动力学参数, 经皮朝腹主动脉做股动脉插管检测血压; 经股静脉行静脉插管用于输液。参考零点中胸水平, 呼气未测压, 观察的指标包括心率 (HR)、平均动脉压 (MAP)、心排血量 (CO)、心指数 (CI)、中心静脉压 (CVP)、肺动脉嵌压 (PAWP)、每搏量 (SV)、心搏指数 (SVI)、左室每搏功指数 (LVSWI)、右室每搏功指数 (RVSWI)、体循环血管阻力指数 (SVRI)、肺循环血管阻力指数 (PVR) 等相关指标。

1.4.2 心肌组织检查 完成 6 h 治疗和观察后处死所有动物, 迅取左心室, 用电子显微镜做超微检查。根据形态学变化, 可分为 4 级: 1 级: 正常心肌; 2 级: 心肌细胞内核正常; 3 级: 心胞核损伤, 但同一区域损伤的细胞不聚集; 4 级: 在同一区域有多个核损伤。

1.5 统计学分析

采用 EXCEL 录入数据, SPSS 统计软件进行统计描述和假设检验, 统计描述均采用均数 \pm 标准差及相关图表表示, 假设检验采用完全随机设计 *t* 检验, 秩和检验, 重复资料方差分析。

2 结果

秩和检验 $P=0.72$, 差异无统计学意义, 可以认为实验组和对照组心肌损伤无差异即集束化治疗对心肌无保护作用, 见表 1。

采用随机区组的 *t* 检验: 实验和对照组采用集束化治疗恒河猴脓毒性休克 6 h 后 CVP、CI、RWI, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 可以认为集束化治疗恒河猴脓毒性休克 6 h 后 CVP、CI、RWI 实验组比对照组好, 即集束化治疗有效。实验和对照组采用集束化治疗恒河猴脓毒性休克 6 h 后 PAWP、SVR、PVR、LVWI, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 2。

采用重复资料方差分析: 平均动脉压, 组内对

比试验: 不同疗程的平均动脉压, $P=0.66$, 可以认为不同疗程的平均动脉压和治疗时间无关, 药物和疗程的交互作用: $P=0.23$, 可以认为不同药物不同疗程的平均动脉压无差异性, 组间效应检验, 差异有统计学意义 ($P<0.01$), 可以认为实验组疗效优于对照组, 见图 1.

表 2 实验组和对照组血流动力学比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 The comparison of hemodynamics between experimental group and the control group ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | CVP | PAWP | CI | SVR | PVR | LVWI | RWI |
|-----|---------------|-------------|--------------|-------------|------------------|----------------|--------------|
| 对照组 | 16.58 ± 1.36 | 6.34 ± 0.41 | 3.57 ± 0.29 | 3.75 ± 0.12 | 2493.82 ± 329.55 | 316.21 ± 22.87 | 5.51 ± 0.33 |
| 实验组 | 19.27 ± 1.45* | 6.35 ± 0.31 | 4.53 ± 0.61* | 3.74 ± 0.36 | 2812.56 ± 293.54 | 302.03 ± 21.23 | 6.60 ± 0.68* |

与实验组比较, * $P<0.05$.

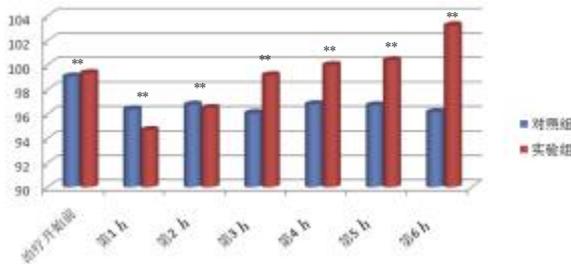


图 1 实验和对照组的平均动脉压比较(mmHg)

Fig. 1 The comparison of MAP between experimental group and the control group

与对照组比较, * $P<0.01$.

3 讨论

脓毒性休克时会造成心肌损伤, 特异性指标包括肌钙蛋白 I (cTn I) 和心肌超微结构观察, 肌钙蛋白 I (cTn I) 是心肌结构蛋白, 当心肌损伤时释放入血, 是心肌损伤特异性较高的指标, 但这方面的研究很多^[7,8], 故本文并没有进行相关研究, 超微结构观察检查直接观察心肌内细胞器损伤特异性高且此方面的研究比较少见, 理论上集束化治疗可以很好地保护脓毒性休克的恒河猴的心肌细胞, 但此次研究没有差异性, 和理论不符, 考虑由于集束化治疗和观察时间过短, 没有治疗和观察到心肌损伤的恢复所需时间, 且由于此次研究经费相对不足, 实验动物较少造成. 集束化治疗是治疗脓毒性休克的最主要方法, 本次研究也证明了此观点, 实验组的血流动力学较对照组明显改善, 但此次研究只有一组实验, 只能粗略地认为集束化治疗能阻止恒河猴脓毒性休克的进展, 并没有进行集束化治疗的治疗时机及治疗剂量的相关研究, 而治疗时机和治疗剂量对指导临床工作有很大意义, 希望下次研究或

表 1 实验组与对照组心肌损伤卡方检验结果

Tab. 1 The results of chi-square test on myocardial injury between experimental group and the control group

| 等级分组 | 4 级 | 3 级 | 2 级 | 1 级 |
|------|-----|-----|-----|-----|
| 对照组 | 2 | 1 | 2 | 1 |
| 实验组 | 1 | 2 | 1 | 2 |

者广大医学相关科研人员进行此方面研究.

[参考文献]

- [1] 明佳, 袁侨英, 周艳, 等. 体外 LPS 诱导血管内皮细胞通透性改变及其与连接蛋白 43 的关系[J]. 第三军医大学学报, 2010, 10(24): 123 - 125.
- [2] RIBEIRO C M, BOUCHER R C. Role of endoplasmic reticulum stress in cystic fibrosis-related airway inflammatory responses[J]. Proc Am Thorac Soc, 2010, 17(53): 145 - 147.
- [3] 林可, 赵连友, 黄金燕, 等. 高血压大鼠心肌内质网应激时 GRP78 和 CHOP 的表达及其与心肌细胞凋亡的关系[J]. 心脏杂志. 2010, 19(6): 132 - 135.
- [4] CHEN C M, WU C T, CHIANG C K, et al. C/EBP homologous protein (CHOP) deficiency aggravates hippocampal cell apoptosis and impairs memory performance[J]. PLoS One, 2012, 98(17): 132 - 135.
- [5] 黄世芳, 李自成, 高友山, 等. BNP 联合 APACHE II 评分在危重病患者预后评价中的意义[J]. 中国病理生理杂志, 2012, 17(05): 132 - 133.
- [6] MILAN STENGL, ROMAN SYKORA, JIRI CHVOJKA, et al. Differential effects of hemofiltration and of coupled plasma filtration adsorption on cardiac repolarization in pigs with hyperdynamic septic shock [J]. Shock, 2010, 78(18): 312 - 313.
- [7] BRIASSOULIS G, NARLIOGLOU M, ZAVRAS N, et al. Myocardial injury in meningococcus-induced purpura fulminant in children [J]. Intensive Care Med, 2001, 26(18): 1073 - 1082.
- [8] AMMANN P, FEHR T, MINDER E L, et al. Elevation of troponin in sepsis and septic shock [J]. Intensive Care Med, 2001, 27(29): 959 - 961.

(2014 - 02 - 14 收稿)