

山莨菪碱对心搏骤停大鼠复苏的影响

孙菁 孟凡山 陈威 刘秀华 沈洪

【摘要】 目的 观察山莨菪碱对心搏骤停大鼠自主循环恢复(ROSC)及复苏成功率的影响,旨在探寻心肺复苏的新方法。**方法** 采用盲法将 45 只成年 SD 大鼠随机分为对照组、肾上腺素组和肾上腺素+山莨菪碱组(联用组),每组 15 只。实验采用经食道心脏起搏诱发心室纤颤或心室静止,使用电动机械胸外按压机进行胸外按压。盲法给药,肾上腺素剂量 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$,山莨菪碱为 10 mg/kg ,对比各组 ROSC 率及复苏成功率。**结果** 联用组 ROSC 率(93.3%比 46.7%)、复苏成功率(80.0%比 33.3%)及 3 h 存活率(83.3%比 20.0%)均高于肾上腺素组,差异有统计学意义(P 均 <0.05);对照组仅 1 只大鼠 ROSC。ROSC 即刻肾上腺素组平均动脉压(MAP)明显高于联用组($P<0.05$);ROSC 后两组 MAP 均呈逐渐下降趋势,且自 5 min 开始,肾上腺素组 MAP 明显低于联用组,至 ROSC 后 30 min,两组比较差异仍有统计学意义(P 均 <0.05)。**结论** 肾上腺素合用山莨菪碱可以提高心搏骤停 ROSC 率和复苏成功率。

【关键词】 心搏骤停; 心肺复苏; 山莨菪碱; 盲法

The influence of anisodamine on cardiopulmonary resuscitation in rat SUN Jing, MENG Fan-shan, CHEN Wei, LIU Xiu-hua, SHEN Hong. Emergency Department, General Hospital of PLA, Beijing 100853, China

Corresponding author: SHEN Hong (Email: shenhong@em120.com)

【Abstract】 Objective To evaluate the influence of anisodamine (Ani) on restoration of spontaneous circulation (ROSC) and cardiopulmonary resuscitation (CPR) rate in a randomized, blinded experimental study so as to explore a new treatment for CPR. **Methods** Forty-five Sprague-Dawley (SD) rats were randomized to three groups: control group (0.9% normal saline), epinephrine (Epi) group and Epi plus Ani group (combined group), 15 rats in each group. Ventricular fibrillation (VF) or asystole was induced by transoesophageal alternating current stimulation. A blinded drug administration and mechanical chest compression were used in this study (Epi 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$, Ani 10 mg/kg). ROSC rate and resuscitation rate were compared among these groups. **Results** Combined group had higher ROSC rate (93.3% vs. 46.7%), resuscitation rate (80.0% vs. 33.3%) and survival rate within 3 hours (83.3% vs. 20.0%) compared with Epi group (all $P<0.05$). ROSC occurred only in one rat of control group. Mean arterial pressure (MAP) at the beginning of ROSC in Epi group was higher compared with combined group ($P<0.05$). After ROSC, MAP decreased in both drug groups, especially after 5 minutes of ROSC, and MAP in Epi group was lower than that of combined group. There was difference between the two groups till 30 minutes after ROSC (all $P<0.05$). **Conclusion** Administration of Epi plus Ani at the beginning of treatment for cardiac arrest could improve ROSC rate and resuscitation rate.

【Key words】 cardiac arrest; cardiopulmonary resuscitation; anisodamine; blinded study

肾上腺素作为一线心肺复苏(CPR)药物已有近 50 多年的临床应用史,越来越多的研究表明,肾上腺素虽能增加心脏血流量,提高冠状动脉(冠脉)灌注压,却又可能减少心排血量,增加心肌氧耗,导致心肌收缩带的坏死,易引起复苏后的迟发性心律失常,并可出现持续高肾上腺素能状态,对复苏有不利影响^[1-2]。肾上腺素虽有助于心室纤颤(室颤)转复和自主循环恢复(ROSC),但未能增加复苏存活率^[3]。研究已明确,山莨菪碱可增加冠脉血流量、改善微循环作用,可减轻心肌及脑组织的缺血/再灌注损

伤^[3],肾上腺素联用山莨菪碱可能改善心脏微循环及组织灌注。本研究采用肾上腺素合用山莨菪碱进行复苏,观察山莨菪碱对心搏骤停 ROSC 及复苏成功率的影响,旨在探寻 CPR 中药物使用的新方法。

1 材料与方

1.1 实验动物分组及模型制备:清洁级成年 SD 大鼠 45 只,雌雄不限,平均体重(300 $\pm$ 50)g(由解放军总医院动物实验中心提供)。按完全随机方法将动物分为对照组、肾上腺素组、肾上腺素+山莨菪碱组(联用组),每组 15 只。大鼠术前 12 h 禁食、不禁水。采用质量分数为 20%的氨基甲酸乙酯 10 ml/kg 肌肉注射麻醉,气管切开行气管插管,室内保持自主呼吸。穿刺左侧颈静脉建立静脉通路,用输液泵静脉滴注(静滴)生理盐水 1 ml/h;穿刺右侧颈动脉,注射

基金项目:国家高技术研究发展计划(863)项目(2002AA223321)

作者单位:100853 北京,解放军总医院急诊科

通信作者:沈洪,教授,Email:shenhong@em120.com

作者简介:孙菁(1979-),女(汉族),河北省人,医学博士,医师。

普通肝素 1 000 U, 连接简易动物血压计监测血压。连接肢端针刺电极, 行标准 I 肢体导联连续心电图监护。以热水袋保温, 维持直肠温度为 $(37.0 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ 。术后观察 20 min, 待各项指标平稳后, 经食道快速起搏诱发大鼠心搏骤停^[4]。4 极 5F 起搏电极经口插入大鼠食管约 7 cm, 电极近端与电生理刺激输出端相连, 参数为: 电压 25 V、脉宽 10 ms、频率 20 Hz, 起搏 70~130 s 直至诱发出室颤持续存在或心室静止; 心脏停搏 5 min 后开始 CPR, 人工气道机械通气(纯氧), 通气频率 60 次/min, 潮气量为 4 ml/kg; 使用电动机械胸外按压机(按压深度由电压大小调控, 频率由电流大小调控)行胸外按压, 频率为 250 次/min, 按压深度为小鼠胸廓前后径 1/3, 静脉注射药物, CPR 10 min 无效放弃复苏; 实验中连续监护心电和血压, 实验中不另使用其他药物。

1.2 给药及方法: 采用盲法进行给药。实验设计者使用统计软件用完全随机方法将大鼠分组, 随机号贴于药物试管外, 根据动物体重抽取药物, 肾上腺素剂量 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 山莨菪碱剂量 10 mg/kg , 用生理盐水将每次用药配成等体积 0.2 ml, 用相同试管装好后交予实验操作者, 实验操作者对所使用药物未知, 只根据随机号记录实验结果, 所有结果由实验设计者进行统计。

1.3 判断标准: ①心搏骤停标准: 有创血压监测显示平均动脉压(MAP) $< 10 \text{ mm Hg}$ (1 mm Hg = 0.133 kPa), 正常动脉搏动波消失, 心电图显示室颤波形或心室静止。②ROSC 标准: 出现自主心律, 心电图正常 QRS 波群, 可触摸到明显心搏, 血压上升至 $\geq 60 \text{ mm Hg}$ 维持 $> 5 \text{ min}$, 皮肤、黏膜发绀明显减轻。③复苏成功标准: ROSC 维持 30 min 以上^[4]。

1.4 观测指标: 监测各组大鼠 MAP 变化、复苏用药前后末梢循环变化、ROSC 时间、复苏成功率和存活率。

1.5 统计学处理: 用 SPSS 13.0 统计软件包, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验, 复苏成功率和存活率采用 Fisher 确切概率法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。 *

2 结果

2.1 ROSC 和复苏成功率比较(表 1): 联用组的 ROSC 率、复苏成功率及复苏后 3 h 存活率均高于肾上腺素组, 两组比较差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05), 对照组仅有 1 只大鼠 ROSC。

2.2 ROSC 前后 MAP 变化(表 2): 肾上腺素组和联用组大鼠心脏停搏前 MAP 比较差异无统计学意

表 1 各组大鼠 ROSC 和复苏成功比较 % (只)

组别	动物数	ROSC	复苏成功	3 h 存活
对照组	15	6.7 (1)	0 (0)	0 (0)
肾上腺素组	15	46.7 (7) ^a	33.3 (5)	20.0 (1)
联用组	15	93.3 (14) ^{ab}	80.0 (12) ^b	83.3 (10) ^b

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与肾上腺素组比较, ^b $P < 0.05$

义。ROSC 即刻肾上腺素组 MAP 高于联用组 ($P < 0.05$)。ROSC 后两组 MAP 均逐渐下降, 自 5 min 开始, 肾上腺素组 MAP 明显低于联用组, 至 30 min 差异仍有统计学意义 (P 均 < 0.05)。

表 2 肾上腺素组和联用组 ROSC 前后 MAP 变化比较 ($\bar{x} \pm s$) mm Hg

组别	动物数	停搏前	ROSC			
			即刻	5 min	15 min	30 min
肾上腺素组	7	107 $\pm$ 13	150 $\pm$ 16	95 $\pm$ 8	91 $\pm$ 11	72 $\pm$ 14
联用组	14	105 $\pm$ 16	140 $\pm$ 23 ^b	120 $\pm$ 12 ^b	111 $\pm$ 25 ^b	100 $\pm$ 15 ^b

注: 与肾上腺素组比较, ^b $P < 0.05$

3 讨论

肾上腺素是 CPR 首选用药, 其作用机制主要是通过兴奋 α_1 受体, 使外周血管收缩, 提高主动脉舒张压, 增加冠脉灌注压, 促进 ROSC; 还可通过兴奋 β 受体产生正性变力及正性变时作用, 增强心肌收缩力^[5]。近年来, 通过动物实验和临床 CPR 研究表明, 肾上腺素并不能提高复苏后的存活率。对有 6 339 例患者的 5 个临床试验进行荟萃分析发现, 大剂量肾上腺素并不能提高心搏骤停患者的存活率和神经系统功能恢复^[3]。

山莨菪碱为 M 胆碱受体阻断剂。既往研究证实, 山莨菪碱具有解除平滑肌痉挛、增快心率、改善微循环、提高细胞对缺血、缺氧的耐受性等作用^[6-8]。另有研究发现, 山莨菪碱对于缺血/再灌注心肌具有强大的细胞保护作用, 可以明显提高心肌细胞和血管内皮细胞对再灌注损伤的耐受力, 抑制细胞外 Ca^{2+} 内流, 减轻细胞损伤; 并能增加心肌收缩力和心率, 进而增加心排血量, 增加心肌和冠脉的灌注, 减少心肌微梗死面积, 减轻微循环障碍^[9-10]。本研究观察到, CPR 时肾上腺素合用山莨菪碱较单用肾上腺素可提高心搏骤停大鼠的 ROSC 率、复苏成功率及 3 h 存活率, 原因可能为: ①山莨菪碱可直接抑制乙酰胆碱而减轻心脏的负性变时作用、变传导作用和迷走神经相关的再灌注损伤, 改善复苏时的微循环灌注; ②山莨菪碱能增加营养性冠脉血流量, 预防缺血性心肌损伤和再灌注损伤, 解除迷走神经对心脏

的抑制,减轻心脏的前后负荷,增强左心室的功能;③山莨菪碱能提高缺血/再灌注时细胞对缺血、缺氧的耐受性,稳定线粒体与溶酶体等亚细胞结构,减少溶酶体酶的释放,抑制花生四烯酸代谢产物和细胞因子的生成、减少自由基产物的生成,防止由氧自由基引起的损伤,而且还可通过激活质膜上的 Ca^{2+} 泵,促进钙外流而减轻钙超载,起到保护细胞的作用^[11-12];④山莨菪碱可解除血管痉挛,减轻血管内皮细胞损伤,降低血浆渗透压,减少微血管渗漏等^[13],通过改善微循环,从而改善组织缺血、缺氧状态。

对于 ROSC 大鼠,肾上腺素组 MAP 在 ROSC 即刻呈现瞬时的高水平,但随着复苏时间的延长,MAP 低于联用组,考虑原因可能是由于肾上腺素具有强烈的收缩血管作用,可以维持瞬时的高动脉血压,从而维持心、脑等重要脏器的血流量,但由此导致再灌注后损伤,如无复流等,故不能改善器官组织的灌注。而山莨菪碱具有改善组织微循环的作用,减轻缺血/再灌注损伤过程中的细胞损伤,解除迷走神经对心脏的抑制,改善心脏功能,故在 ROSC 后期联用组血压较肾上腺素组高。这也提示在复苏中应用肾上腺素可能存在一定的负面影响。

本研究中采用经食道心室快速起搏诱发大鼠心搏骤停,具有操作简单、重复性好、可控性强的特点,使用电动机械胸外按压机进行胸外按压,为复苏提供统一按压标准,使复苏操作更科学、统一,对复苏效果的评价更科学。此外,本研究中采用盲法给药,避免了操作者的主观作用对实验结果的影响,从而保证实验结果的科学性和可靠性。本研究表明,肾上腺素合用山莨菪碱较单独使用肾上腺素可以提高 ROSC 率以及心搏骤停复苏成功率,但对山莨菪碱

改善 CPR 的作用机制还有待于进一步研究。

参考文献

- [1] Stiell IG, Hebert PC, Weitzman BN, et al. High-dose epinephrine in adult cardiac arrest[J]. N Eng J Med, 1992, 327(15):1045-1050.
- [2] Woodhouse SP, Cox S, Boyd P, et al. High dose and standard dose adrenaline do not alter survival, compared with placebo, in cardiac arrest[J]. Resuscitation, 1995, 30(3):243-249.
- [3] ECC Committee. Subcommittees and Task Forces of the American Heart Association. 2005 American heart association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care[J]. Circulation, 2005, 112(24 Suppl): N1-203.
- [4] Chen MH, Liu TW, Xie L, et al. A simpler cardiac arrest model in the mouse[J]. Resuscitation, 2007, 5(2):372-379.
- [5] Vandycke C, Martens P. High dose versus standard dose epinephrine in cardiac arrest: a meta-analysis[J]. Resuscitation, 2000, 45(3):161-166.
- [6] 俞长兴, 肖遂, 苏志红, 等. 山莨菪碱类药物临床应用评价[J]. 中国医院用药评价与分析, 2002, 2(4):208-210.
- [7] 胡森, 盛志勇. 山莨菪碱对肠缺血/再灌注大鼠肠黏膜血流量的影响[J]. 中国危重病急救医学, 2001, 13(11):678-680.
- [8] 吴昊, 晁福, 杨鸿生, 等. 山莨菪碱对兔肺缺血/再灌注损伤保护作用的实验研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2003, 10(5):310-312.
- [9] Pang YH, Chen JW. Anisodamine causes the changes of structure and function in the transmembrane domain of the Ca^{2+} -ATPase from sarcoplasmic reticulum[J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2004, 68(1):126-131.
- [10] 唐燕华, 陈朋, 胡大仁, 等. 山莨菪碱心肌保护作用的临床研究[J]. 中国危重病急救医学, 2001, 13(10):604-606.
- [11] 于宝蓉. 山莨菪碱对缺血再灌注心肌损伤的保护作用及细胞内钙的关系[J]. 中国心血管药理通讯, 1991, 9(4):135-136.
- [12] 金芳. 山莨菪碱对缺钙钙所致内皮细胞损伤的保护作用[J]. 中国病理生理杂志, 1992, 8(3):328-329.
- [13] 扬军. 山莨菪碱对缺血心肌保护作用[J]. 中国病理生理杂志, 1992, 8(4):330.

(收稿日期:2008-11-03)

(本文编辑:李银平)

• 科研新闻速递 •

腹膜炎诱导脓毒性休克大鼠主动脉平滑肌内钾通道的异常激活

最近台湾学者研究了盲肠结扎穿孔术(CLP)大鼠胸主动脉去内皮片段中细胞膜超极化对脓毒症诱导的血管低反应性的作用。CLP 制模 18 h 后能引起血压明显下降以及血管对去甲肾上腺素的低反应性。体内实验完成后,分离 CLP 组和对照组大鼠的胸主动脉,去除内皮层,将片段固定至肌动描记器上,记录等长张力和平滑肌膜电位。结果显示,与对照组比较,CLP 组膜电位出现超极化。此超极化作用能被 iberiotoxin (大的电导钙活化钾通道阻断剂)、4-氨基吡啶(电压依赖性钾通道阻断剂)、硫酸钡(内流性钾通道阻断剂)、N-(1-adamantyl)-N'-cyclohexyl-4-morpholinecarboxamide hydrochloride (孔型 ATP 敏感的钾通道阻断剂)或亚甲蓝(鸟苷酸环化酶抑制剂)逆转;而蜂蜜明肽(小的电导钙活化钾通道阻断剂)、格列本脲(磺酰脲类 KATP 阻断剂)、N-硝基-L-精氨酸甲酯(一氧化氮合酶抑制剂)或 1H-[1,2,4]恶二唑[4,3-a]噻唑啉-1-酮[一氧化氮敏感的鸟苷酸环化酶(GC)抑制剂]则对此作用无明显影响;同时,CLP 刺激能引起大鼠肌组织的基础张力增加,然而细胞膜电位超极化被逆转。与之相反,所有阻断剂对对照组膜电位和基础张力均无明显作用。此实验结果为 CLP 诱导脓毒性休克大鼠主动脉平滑肌内钾通道的异常激活提供了电生理和功能性的证据,表明 CLP 诱导的血管低反应性与钙依赖的钾通道、电压依赖性钾通道、内流性钾通道和 ATP 敏感的钾通道的激活相关。此外,CLP 诱导的脓毒性休克超极化作用可能通过非一氧化氮敏感的 GC 途径产生。

李响,周国勇,编译自《Shock》,2008-10-23(电子版);胡森,审核