

山莨菪碱对心脏停搏大鼠复苏中微循环的影响

贾立静 陈威 沈洪 计达 赵秀梅 刘秀华

【摘要】 目的 观察复苏早期给予山莨菪碱(Ani)对心脏停搏(CA)大鼠肠系膜微循环和肠壁组织血流变化的影响。**方法** 采用电击法制备大鼠 CA 模型,将实验动物随机分为 4 组,每组 15 只。待大鼠 CA 后 4 min 行呼吸机辅助呼吸、胸外按压、静脉补液复苏。对照组仅给予生理盐水;肾上腺素组(Epi 组)注射 Epi 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$;Epi+低剂量 Ani 组(低剂量 Ani 组)注射 Epi 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ +Ani 5 mg/kg ;Epi+高剂量 Ani 组(高剂量 Ani 组)注射 Epi 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ +Ani 10 mg/kg 。观察大鼠肠系膜微动、静脉血管再通率和再通血管管径及肠壁血流量。**结果** 微动、静脉再通率:高剂量 Ani 组(66.6%,60.0%)>低剂量 Ani 组(60.0%,53.3%)>对照组(40.0%,40.0%)>Epi 组(26.7%,20.0%),Epi 组与两个 Ani 组间差异均有统计学意义(P 均<0.05)。微动、静脉血管管径:自主循环恢复(ROSC)30 min 和 60 min 时高剂量 Ani 组>低剂量 Ani 组>对照组>Epi 组,其中 30 min 时高、低剂量 Ani 组与 Epi 组比较差异有统计学意义(P 均<0.05);60 min 时低剂量 Ani 组微静脉血管管径与 Epi 组比较差异无统计学意义;高、低剂量 Ani 组间比较差异均无统计学意义。高、低剂量 Ani 组大鼠 ROSC 15 min 肠壁组织血液灌注量明显高于对照组和 Epi 组,随时间延长明显增高,持续至 ROSC 60 min。**结论** 复苏早期给予 Ani 干预可改善组织微循环状态,从而提高 ROSC 率和复苏成功率。

【关键词】 山莨菪碱; 肾上腺素; 心肺复苏; 微循环

Effects of anisodamine on microcirculation of the asystole rats during the cardiopulmonary resuscitation
JIA Li-jing, CHEN Wei, SHEN Hong, JI Da, ZHAO Xiu-mei, LIU Xiu-hua. Emergency Department,
General Hospital of PLA, Beijing 100853, China

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

【Abstract】 Objective To study the effects of anisodamine (Ani) on microcirculation and reperfusion volume of intestine wall in Wistar rats during cardiopulmonary resuscitation (CPR) for cardiac arrest (CA). **Methods** Healthy Wistar rats subjected to CA and resuscitation were randomly divided into four groups, 15 rats in each group. After a 4-minute-non-intervention interval, CPR was started. After CPR for 4 minutes the animals in control group received normal saline, group epinephrine (Epi) received Epi (bolus dose of 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$), Epi plus low dosage Ani (Ld Ani) group received Epi plus Ani (bolus dose of 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Epi followed by Ani of 5 mg/kg), and Epi plus high dosage Ani (Hd Ani) group received Epi plus Ani (bolus dose of 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Epi followed by Ani of 10 mg/kg). The recanalization rate of mesenteric arterioles and venules, caliber of the recanalized mesentery arteriole and venule, and the reperfusion volume of intestine wall were observed in vivo in rats with restoration of spontaneous circulation (ROSC). **Results** As the rate of recanalization of mesenteric arterioles and venules was compared, group Hd Ani (66.6%, 60.0%)>group Ld Ani (60.0%, 53.3%)>group control (40.0%, 40.0%)>group Epi (26.7%, 20.0%), and group Ld Ani and group Hd Ani was much better than group Epi (all P <0.05). When the caliber of arterioles and venules was compared, group Hd Ani>group Ld Ani>group control>group Epi 30 minutes and 60 minutes after ROSC. Thirty minutes after ROSC, the caliber of arterioles and venules was much larger in group Ld Ani and group Hd Ani than that in group Epi (all P <0.05). Sixty minutes after ROSC, there was no statistical difference in the caliber of venules between group Ld Ani and group Epi, so as between group Ld Ani and group Hd Ani. Reperfusion volume of intestine wall in group Ld Ani and group Hd Ani was higher than that in groups control and Epi 15 minutes after ROSC, and it kept on to be better up to 60 minutes after ROSC. **Conclusion** Administration of Ani at earlier period of resuscitation could improve microcirculation of the tissue and raise ROSC rate and successful rate of resuscitation.

【Key words】 anisodamine; epinephrine; cardiopulmonary resuscitation; microcirculation

心肺复苏(CPR)后会出现多器官功能障碍综合征(MODS),改善微循环,减少组织缺血、缺氧时间,尽快恢复器官功能至关重要。山莨菪碱(Ani)具有

改善微循环的作用,本研究将其用于早期干预电击致心脏停搏(CA)大鼠模型,观察复苏时大鼠肠系膜微循环和肠壁组织血流量的变化,报告如下。

1 材料与方法

1.1 动物分组与模型制备:成年 Wistar 大鼠 60 只,体重(300 $\pm$ 50)g。由解放军总医院动物实验中心提

基金项目:国家高技术研究发展计划(863)项目(2002AAZZ3321)

作者单位:100853 北京,解放军总医院急诊科

通信作者:沈洪,博士生导师,Email:shenhong@em120.com

作者简介:贾立静(1979-),女(汉族),河北省人,医学硕士。

供,按随机数字表法分为对照组、肾上腺素(Epi)组及 Epi+低、高剂量 Ani 组 4 组,每组 15 只。氨基甲酸乙酯麻醉大鼠,气管切开行气管插管,左颈静脉穿刺建立静脉通路,颈动脉穿刺,用于注射普通肝素 1 000 U。连接简易动物血压计监测血压;留置食道电极,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±0.5)℃。用电击法制备大鼠 CA 复苏模型^[1-4]。

CA 指标:心电图监护示室纤颤(室颤)、电-机械分离、无心搏波出现,动脉血压下降至 15 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa)以下,动脉搏动消失,皮肤、黏膜明显发绀。CA 后继续观察 4 min,用呼吸机辅助呼吸(潮气量 4 ml,呼吸频率 45 次/min,吸入氧浓度 1.00),15 s 后开始胸外按压(按压频率 180~200 次/min)。复苏 4 min 按分组由颈静脉给药:对照组生理盐水 1 ml/h;Epi 组肾上腺素 200 μg/kg;低、高剂量 Ani 组 Epi 200 μg/kg+Ani 5 mg/kg 或 10 mg/kg。继续胸外按压及呼吸机支持,实验开始 4 min 后有室颤者行电除颤(5 J),自主循环恢复(ROSC)者继续观察 60 min。复苏 30 min 后自主循环未恢复为复苏失败,结束观察,用放血法处死大鼠。

ROSC 指标:出现自主心律,心电图显示正常 QRS 波群,可触摸到明显心搏,血压≥60 mm Hg 并维持超过 5 min,皮肤、黏膜发绀明显减轻。复苏成功指标:ROSC 维持 30 min 为复苏成功。最终 26 只大鼠用于观察肠系膜微动、静脉血管的变化,其中对照组 8 只、Epi 组 6 只、低剂量 Ani 组 6 只、高剂量 Ani 组 6 只;另 34 只检测大鼠小肠肠壁微血管血液灌注量,其中对照组 7 只、Epi 组 9 只、低剂量 Ani 组 9 只、高剂量 Ani 组 9 只。

1.2 观察指标

1.2.1 肠系膜微动、静脉血管再通率:每组取 3 只动物,观察 CA 前、CA 时和 ROSC 30 min 时每只动物 5 条微动脉和与之相伴行微静脉的再通率。

1.2.2 再通肠系膜微动、静脉血管管径:于 CA 前、

CA 时及 ROSC 30 min 和 60 min 用显微摄录系统和图像分析软件测量再通微动、静脉管径数值。

1.2.3 ROSC 大鼠肠壁组织血液灌注量:于 CA 前、CA 时及 ROSC 5、15、30、45、60 min 用激光多普勒血流量图像仪测量观察范围内 3×4 像素面积,由计算机自动转换为以 V 为单位。

1.3 统计学处理:使用 SPSS 13.0 软件包,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。光镜下肠系膜微动脉和微静脉血管管径与流速组间比较用方差分析,微动、静脉再通率比较用 χ^2 检验或 Fisher's 精确检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肠系膜微动、静脉再通率(表 1):CA 前血管血流通畅;CA 后出现血管闭塞、血流淤滞;ROSC 后低、高剂量 Ani 组再通率较 Epi 组显著提高,差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。

表 1 各组 ROSC 大鼠肠系膜微动、静脉再通率比较

组别	血管数	微动脉再通率(%)	微静脉再通率(%)
对照组	15	40.0	40.0
Epi 组	15	26.7	20.0
低 Ani 组	15	60.0 ^b	53.3 ^b
高 Ani 组	15	66.7 ^b	60.0 ^b

注:与 Epi 组比较,^b $P < 0.05$

2.2 再通肠系膜微动、静脉血管管径变化(表 2):CA 时血管管径均明显增粗,恢复血液灌注后管径均回缩。组内比较:CA 时>ROSC 60 min>ROSC 30 min>CA 前,各时间点比较差异均有统计学意义(P 均 <0.05);4 组间 CA 前和 CA 时管径比较差异则无统计学意义;ROSC 30 min 和 60 min 时:高剂量 Ani 组>低剂量 Ani 组>对照组>Epi 组,除低剂量 Ani 组 ROSC 60 min 微静脉血管管径无统计学意义外,其余时间点 Ani 组与 Epi 组比较差异均有统计学意义(P 均 <0.05);低、高剂量 Ani 组间 CA 前、CA 时及 ROSC 30 min 和 60 min 微动、静脉血管管径比较差异均无统计学意义。

表 2 各组大鼠再通肠系膜微动、静脉血管管径变化($\bar{x} \pm s$)

μm

组别	微动脉					微静脉				
	血管数	CA 前	CA 时	ROSC 30 min	ROSC 60 min	血管数	CA 前	CA 时	ROSC 30 min	ROSC 60 min
对照组	6	19.0±3.0	27.0±2.1 ^c	24.0±2.2 ^{cd}	24.3±1.6 ^{cd}	6	25.7±2.5	35.2±2.1 ^c	29.0±1.5 ^{cd}	29.6±1.1 ^{cd}
Epi 组	4	18.9±1.9	26.5±2.3 ^c	21.9±2.3 ^{acd}	23.2±1.1 ^{cd}	3	24.3±3.2	35.6±2.2 ^c	27.8±1.6 ^{cd}	28.8±1.4 ^{cd}
低剂量 Ani 组	9	19.5±1.6	27.5±1.9 ^c	25.7±1.9 ^{bed}	25.2±1.6 ^{bed}	8	25.3±1.9	35.4±1.8 ^c	30.5±2.9 ^{bed}	31.9±1.9 ^{cd}
高剂量 Ani 组	10	19.6±2.5	28.4±2.1 ^c	25.8±2.0 ^{bed}	25.3±2.1 ^{bed}	9	26.1±2.8	35.3±3.0 ^c	31.2±2.0 ^{bed}	32.3±1.1 ^{abd}

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与 Epi 组比较,^b $P < 0.05$;与本组 CA 前比较,^c $P < 0.05$;与本组 CA 时比较,^d $P < 0.05$

表 3 各组 ROSC 大鼠肠壁组织血液灌注量比较($\bar{x}\pm s$)

V

组别	动物数	CA 前	CA 时	ROSC 5 min	ROSC 15 min	ROSC 30 min	ROSC 45 min	ROSC 60 min
对照组	2	4.27±0.7	0.35±0.2 ^e	0.61±0.2 ^e	0.88±0.3 ^{cd}	1.21±0.2 ^{cd}	1.20±0.2 ^{cd}	0.66±0.1 ^{cd}
Epi 组	4	5.43±1.0	0.33±0.1 ^e	0.54±0.3 ^e	0.62±0.1 ^{cd}	0.81±0.2 ^{cd}	1.33±0.3 nd	1.28±0.7 ^{cd}
低剂量 Ani 组	6	5.28±1.3	0.39±0.3 ^e	0.58±0.1 ^e	1.30±0.3 ^{abcd}	1.32±0.1 ^{abcd}	1.60±0.4 ^{abcd}	1.85±0.5 ^{abcd}
高剂量 Ani 组	8	5.10±1.1	0.41±0.3 ^e	0.63±0.2 ^e	1.35±0.3 ^{abcd}	1.36±0.3 ^{abcd}	1.68±0.5 ^{abcd}	1.89±0.6 ^{abcd}

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与 Epi 组比较,^b $P<0.05$;与本组 CA 前比较,^c $P<0.05$;与本组 CA 时比较,^d $P<0.05$

2.3 ROSC 大鼠肠壁组织血液灌注量变化(表 3): CA 前、CA 时和 ROSC 5 min 各组大鼠肠壁组织血液灌注量无明显差异;从 ROSC 15 min 开始,低、高剂量 Ani 组肠壁组织血液灌注量明显高于对照组与 Epi 组,一直持续至 ROSC 60 min,但高、低剂量 Ani 组间比较无明显差异。Epi 组与对照组各时间点比较差异均无统计学意义。

3 讨论

组织微循环是直接参与组织、细胞的物质、信息、能量传递的血液、淋巴液和组织液的流动,其功能健全是保证内脏、器官行使正常生理功能的基础。CPR 时微循环开通的失败与多种因素有关,如缺血时间长、程度重、微栓塞、微血管内皮损伤和缺血/再灌注(I/R)损伤等^[4],其中 I/R 损伤对微循环的危害尤为重要。本研究结果显示,尽管 CPR 后体循环已恢复,但微循环的灌注未完全恢复,最低仅有 20% 的再通率,依然存在无复流的现象,但 Ani 干预组微血管再通率优于 Epi 组和对照组。血管未再通的原因有:①CA 时严重缺血贯穿于 CPR 过程中,应用肾上腺素使大血管收缩,血流重新分布,导致肠系膜部位缺血、缺氧更加明显。②严重的缺血、缺氧导致组织代谢障碍,出现代谢性酸中毒,致使毛细血管扩张、血流淤滞,进一步加重缺血。③ROSC 后的再灌注损伤造成多个区域内的无复流现象。说明 CPR 时 ROSC 后仍然存在组织的灌注不良,进而影响到器官功能的维持和恢复。肾上腺素在 CPR 时对改善组织再灌注无明显帮助,联合应用 Ani 可改善微循环,预防或减轻再灌注损伤^[5-7],进而改善组织灌注。提示在临床实施 CPR 时不能仅满足于体循环的恢复,更重要是组织水平的再灌注。

本研究中观察到 CA 时微动、静脉血管管径均明显增粗,复苏恢复灌注后管径均有回缩,ROSC 30 min 和 60 min 时 Ani 组>对照组>Epi 组,考虑原因是 CA 时由于严重缺血、缺氧,出现灌注压消失和代谢性酸中毒,导致血管管径明显增粗,不能保持一定的血管管壁张力,不利于 CPR 时灌注压的恢

复。经过复苏恢复灌注后管径的回缩随着时间的延长而逐渐明显,考虑可能是再灌注后期,随着内环境的改善,血管舒缩药物的药效逐渐显现。相对于 Epi 组和对照组而言,合用 Ani 组均可明显改善微血管管径,这与其强大的改善微循环作用相关。

本研究结果还显示,从 ROSC 后 15 min 开始,高、低剂量 Ani 组肠壁组织血液灌注量较对照组与 Epi 组明显变好,提示 Ani 可改善 CPR 过程中肠壁组织的血液灌注量,进而改善和保护组织器官的功能。Ani 可使微动脉自律运动的振幅增高,频率增快,血液流速流量明显增加^[8-9],进而可改善内环境,减少毛细血管血流淤滞,加快微循环血流速度,从而改善组织的灌注,可望提高复苏成功率。

综上所述,复苏早期给予 Ani 干预可减轻 Epi 引起的负面影响,改善组织微循环状态,从而改善复苏后的器官功能,可能会提高复苏成功率。

参考文献

[1] Bottiger BW, Krumnikl JJ, Gass P, et al. The cerebral 'no-reflow' phenomenon after cardiac arrest in rats— influence of low-flow reperfusion[J]. Resuscitation, 1997, 34(1): 79-87.

[2] 符岳,方向韶,罗志刚,等.大鼠电刺激诱发心室颤动和机械性心肺复苏模型的建立[J].岭南急诊医学杂志,2007,12(1):1-3,6.

[3] Song L, Weil MH, Tang W, et al. Cardiopulmonary resuscitation in the mouse [J]. J Appl Physiol, 2002, 93(4): 1222-1226.

[4] 沈洪.实用心肺复苏指南[M].北京:人民军医出版社,2005: 105.

[5] 吴仪,谢中光,黄耀煌,等.山莨菪碱对心肌缺血/再灌注损伤的保护作用和实验研究[J].中国危重病急救医学,1993,5(1):3.

[6] 唐燕华,陈朋,胡大任,等.山莨菪碱对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.

[7] 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.

[8] 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.

[9] 张斌,段继武,何锦均,等.山莨菪碱对重度创伤患者胃黏膜酸度的影响[J].中国危重病急救医学,2002,14(2):107-109.

(收稿日期:2008-11-03 修回日期:2008-11-30)

(本文编辑:李银平)