

## 兔脓毒症早期心肌功能的变化

潘小进 孙华

**【摘要】 目的** 研究脓毒症早期心肌功能变化的意义。**方法** 20 只兔随机分成两组:对照组( $n=10$ )行盲肠探查术;脓毒症组( $n=10$ )行盲肠结扎加穿孔术(CLP)制备脓毒症模型。两组均经右侧颈内动脉插管至左心室,每隔 1 h 测量 1 次左室收缩峰压(LVSP)、左室压力最大上升速率(+dp/dt max)、左室压力最大下降速率(-dp/dt max);并采血检测肌钙蛋白 I(TnI),术后 0、1、2、3 和 4 共 5 个时间点。**结果** 脓毒症组动物 CLP 术后 1 h 即出现 LVSP、+dp/dt max、-dp/dt max 较基础值均明显下降( $P$  均 $<0.05$ ),且随着时间的发展有进一步下降趋势;血清 TnI 水平均明显升高( $P$  均 $<0.05$ ),且随着时间的发展进一步升高。而对照组无明显变化。**结论** 兔脓毒症早期即有心肌损害,表现为心肌收缩和舒张功能均下降。

**【关键词】** 脓毒症; 心肌损害; 心肌功能; 肌钙蛋白 I

中图分类号:R631;R363 文献标识码:A 文章编号:1003-0603(2004)06-0355-04

Alterations in myocardial function in early stage of sepsis in rabbits PAN Xiao-jin\*, SUN Hua. \* Intensive Care Unit, The Second Affiliated Hospital of Nantong Medical College, Nantong 226001, Jiangsu, China

**【Abstract】 Objective** To study the alterations in myocardial function in early stage of sepsis. **Methods** Twenty rabbits were randomly divided into two groups. In the control group ( $n=10$ ) only laparotomy was done, and in the sepsis group the animals received cecal ligation and puncture (CLP). In both groups left ventricular catheter was placed via right internal carotid artery. Left ventricular systolic peak pressure (LVSP), maximal positive change in filling pressure versus time (+dp/dt max), maximal negative change in filling pressure versus time (-dp/dt max) were monitored, and serum troponin I (TnI) was measured per hour for five times (0, 1, 2, 3, 4 hours after operation). **Results** Compared to the basic levels, LVSP, +dp/dt max and -dp/dt max decreased significantly an hour after CLP in sepsis group (all  $P<0.05$ ), with the tendency of decrease with elapse of time. Serum TnI increased significantly an hour after CLP in sepsis group, and continued to increase with the passage of time. In contrast, no significant change was observed in control group. **Conclusion** Cardiac muscle is injured, and myocardial systolic and diastolic functions are depressed in early stage of sepsis in rabbit model.

**【Key words】** sepsis; myocardial damage; myocardial function; troponin I

CLC number:R631;R363 Document code:A Article ID:1003-0603(2004)06-0355-04

脓毒症(sepsis)是感染引起的全身炎症反应综合征(SIRS),严重者可引起感染性休克甚至多器官衰竭(MOF),是临床常见危重病。据报道,在美国,每年严重脓毒症的发病人数为 75.1 万例(相当于 0.3%),每例严重脓毒症的花费高达 2.21 万美元,仅美国每年花费就达 167 亿美元之多<sup>[1]</sup>。因而,对脓毒症的研究一直是危重病学界的热点。已有研究证实,脓毒症可引起心肌功能抑制即收缩功能损害,以心脏扩大、射血分数下降、对容量负荷收缩反应差、收缩峰值压力/收缩末期容积比值下降为特征<sup>[2]</sup>。本研究中采用兔盲肠结扎加穿孔术制备脓毒症模型,利用有创心功能监测观察脓毒症早期心肌收缩和舒张功能的变化,现报告如下。

基金项目:江苏省南通市社会发展科技计划项目(S30011)

作者单位:226001 南通医学院第二附属医院 ICU

作者简介:潘小进(1972-),男(汉族),江苏省东台人,主治医师。

### 1 材料与方 法

**1.1 模型制备方法:** 雄性大耳白兔,体质量 2.8~3.0 kg,由南通医学院动物实验中心提供,随机分成两组,每组各 10 只。参照全竹富改进的盲肠结扎加穿孔术(cecal ligation and puncture, CLP)<sup>[3]</sup>,制备脓毒症模型(脓毒症组)。用质量分数为 3%的戊巴比妥 3 mg/kg 静脉注射麻醉,在无菌操作下取中、下腹部正中切口,长约 6.0 cm,找出盲肠后,在距盲肠末端 5.0 cm 处用 4 号丝线结扎,并在盲肠游离末端戳孔,直径 0.5 cm,将被结扎的盲肠段供应血管也予以结扎,将盲肠放回腹腔原位,关腹。对照组接受盲肠探查术,但不结扎。

**1.2 方法:** 两组动物在手术前先行颈动脉插管,经右颈动脉插入 5F 聚乙烯导管至左室腔内,利用成都泰盟科技 BL-420 生物机能实验系统,在 0、1、2、3 和 4 h 分别行左室收缩峰压(LVSP)、左室压力最

大上升速率(+dp/dt max)、左室压力最大下降速率(-dp/dt max)等左室功能各项指标测定。同时行左颈外静脉置管留取血标本,免疫化学发光法测定 0、1、2、3 和 4 h 血清肌钙蛋白 I(TnI),采血后给予等量肝素生理盐水,每次测定心室功能后经聚乙烯导管给予肝素生理盐水 1 ml 以防止导管堵塞。实验结束后活杀动物取心脏做石蜡切片,苏木素-伊红(HE)染色行病理检查。

1.3 统计学处理:数据均用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。组内比较采用配对设计 *t* 检验,组间比较采用成组设计 *t* 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组动物的基础测量指标差异无显著意义(*P* 均 > 0.05),有可比性。见表 1。

表 1 两组动物基础测量指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of baseline index between two groups

组别	LVSP (mm Hg)	+dp/dt max (mm Hg/ms)	-dp/dt max (mm Hg/ms)	TnI (μg/L)
对照组	145 ± 13	5.46 ± 0.63	3.94 ± 0.61	0.066 ± 0.042
脓毒症组	135 ± 17	5.33 ± 0.66	3.80 ± 0.44	0.056 ± 0.034

2.2 心肌功能指标的动态变化:脓毒症组在 CLP 后 1 h 即出现 LVSP、+dp/dt max 和 -dp/dt max 等指标下降,与基础测量值相比,其平均值分别下降了 26.7%、59.5% 和 40.5%,差异均具有显著性(*P* 均 < 0.05),且随着时间推移,各项指标仍有继续下降趋势。对照组盲肠探查术后 1 h 平均值较基础测量值分别下降 4.1%、11.2% 和 11.2%,各时间点指标随时间推移有所降低,但与基础测量值相比各时间点差异均无显著意义;与脓毒症组相比各时间点差异均有显著意义(*P* 均 < 0.05),见图 1~3。

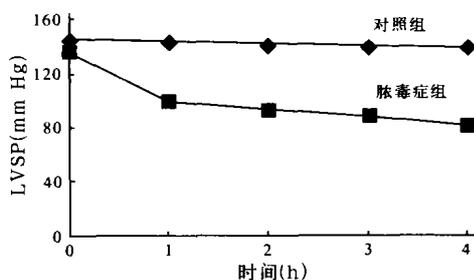


图 1 脓毒症兔 LVSP 动态变化

Figure 1 Dynamic change of LVSP in sepsis group

2.3 血清 TnI 变化:脓毒症组在 CLP 后 1 h 血清 TnI 水平升高,与基础测量值相比差异有显著意义(*P* < 0.05),且逐步升高。对照组 TnI 水平变化不明显,与基础测量值相比差异无显著意义。两组相比,对照组 1、2、3 和 4 h 的 TnI 水平均低于脓毒症组,

差异有显著意义(*P* 均 < 0.05),见图 4。

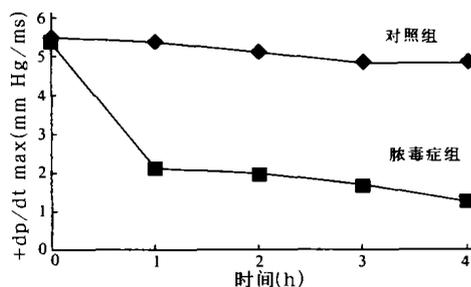


图 2 脓毒症兔 +dp/dt max 动态变化

Figure 2 Dynamic change of +dp/dt max in sepsis group

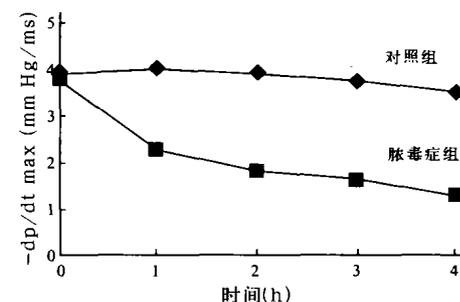


图 3 脓毒症兔 -dp/dt max 动态变化

Figure 3 Dynamic change of -dp/dt max in sepsis group

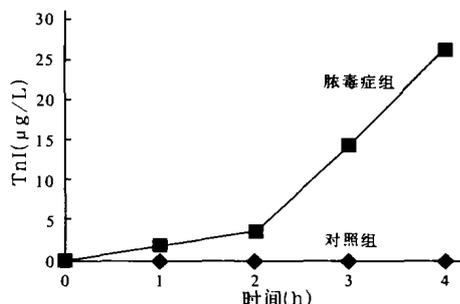


图 4 脓毒症兔 TnI 的动态变化

Figure 4 Dynamic change of TnI in sepsis group

2.4 组织学变化:脓毒症组心肌表面可见点状出血,光镜下可见广泛心肌出血,毛细血管充血,炎症细胞浸润,纤维变性、坏死。对照组上述病理变化轻微。见彩色插页图 5 和图 6。

3 讨论

使用 CLP 法制备脓毒症动物模型与临床上患者的发病极为相似,是制作脓毒症、感染性休克及 MOF 模型的常用方法之一<sup>[2-4]</sup>。本试验中发现,CLP 组兔在术后 1 h 即出现体温升高、呼吸增快,试验结束后行腹腔解剖发现有较多黄色腹水,伴有恶臭,肠管壁充血、肿胀,符合腹腔感染所致脓毒症模型。而对照组则未见相应表现。

已有研究证实脓毒症可引起心肌收缩功能抑制<sup>[2]</sup>。LVSP、+dp/dt max 是反映心肌收缩功能的

敏感指标,而 $-dp/dt \max$ 则是反映心肌舒张功能的敏感指标。本实验中发现 CLP 后 1 h 即出现 LVSP、 $+dp/dt \max$  下降,提示脓毒症早期即有心肌收缩功能下降;此外 $-dp/dt \max$ 也下降,表明脓毒症早期心肌舒张功能也下降。心肌 TnI 是反映心肌细胞损伤的特异性和敏感性极高的指标<sup>[5]</sup>。本实验中发现,兔 CLP 术后 1 h 即出现血清 TnI 水平升高,表明脓毒症早期即有心肌损伤。病理检查发现脓毒症组心肌表面有点状出血,光镜下可见广泛心肌出血,毛细血管充血,炎症细胞浸润,心肌纤维变性、坏死。证实脓毒症确实存在心肌损害,可能是引起心肌收缩和舒张功能下降的原因。

以前有试验认为,感染性休克患者心肌抑制是由于心肌缺血、缺氧所致,但在人体试验评估该结果时发现,与正常人相比,感染性休克患者冠状动脉血流常常正常甚至增加,表明感染性休克所致的心肌抑制不能单独由心肌缺血、缺氧解释<sup>[2]</sup>。肿瘤坏死因子 $-\alpha$ (TNF $-\alpha$ )和白细胞介素已被证明是脓毒症发展过程中的中心介质。有试验证实,CLP 后 1 h 血浆内毒素水平即明显升高,随后血清 TNF $-\alpha$ 、IL $-6$ 也显著增高,且随着时间的延长增高更加明显<sup>[6]</sup>;IL $-1\beta$ 和 TNF $-\alpha$ 能引起心肌延展性和收缩峰值速率的下降,两者具有协同作用,用免疫吸附法降低 IL $-1\beta$ 和 TNF $-\alpha$ 水平,可显著逆转心肌抑制<sup>[7]</sup>;TNF $-\alpha$ 还可以通过一氧化氮(NO)及其代谢产物 ONOO $^-$ 引起心肌功能下降<sup>[8,9]</sup>;在脓毒症过程中,黏附分子表达增高,导致白细胞聚集,释放髓过氧化物酶和蛋白水解酶,可能也是脓毒症心肌损害的原因<sup>[10]</sup>,具体机制尚待进一步研究。

脓毒症休克典型的血流动力学特征是高排低阻

型,近年来对其心肌抑制已有认识。本实验证实脓毒症早期即有心肌功能下降,表现为心肌收缩和舒张功能均有下降,且随着时间的延长而加重,并伴有心肌损害,提示在临床处理中应该注意心脏功能的支持。

#### 参考文献:

- 1 Angus D C, Linde - Zwirble W T, Lidicker J *et al.* Epidemiology of severe sepsis in the United States; analysis of incidence, outcome, and associated costs of care [J]. Crit Care Med, 2001, 29: 1303 - 1310.
- 2 Vincent J L. Hemodynamic support in septic shock [J]. Intensive Care Med, 2001, 27: S80 - S92.
- 3 全竹富, 汪义军, 刘放南, 等. 腹腔感染对机体器官结构和功能的影响: 一种多器官功能障碍综合征的动物模型 [J]. 医学研究生学报, 2000, 13: 33 - 36.
- 4 李春盛. 关于脓毒症的几个问题 [J]. 中国危重病急救医学, 2002, 14(6): 323 - 328.
- 5 Alan H B. Increased troponin in patients with sepsis and septic shock: myocardial necrosis or reversible myocardial depression [J]? Intensive Care Med, 2001, 27: 959 - 961.
- 6 全竹富, 臧静, 刘放南, 等. 腹腔感染伴发多器官功能障碍时的代谢改变 [J]. 肠外与肠内营养, 1998, 5(1): 13 - 17.
- 7 Kumar A, Thota V, Dee L, *et al.* Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1beta are responsible for in vitro myocardial cell depression induced by human septic shock serum [J]. J Exp Med, 1996, 183: 949 - 958.
- 8 Horton J W, Maass D, White J, *et al.* Nitric oxide modulation of TNF $-\alpha$ -induced cardiac contractile dysfunction is concentration dependent [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2000, 278: H1955 - H1965.
- 9 罗义, 刘伊丽, 陈媛. 一氧化氮和过氧亚硝酸阴离子的心肌损害作用 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2001, 9(2): 172 - 184.
- 10 Brennan M L, Hazen S L. Emerging role of myeloperoxidase and oxidant stress markers in cardiovascular risk assessment [J]. Curr Opin Lipidol, 2003, 14(4): 353 - 359.

(收稿日期: 2004 - 05 - 01 修回日期: 2004 - 05 - 31)

(本文编辑: 李银平)

#### • 启事 •

#### 急诊医学相关疾病焦点问题研修班通知

经卫生部继续教育医学委员会批准,由北京同仁医院急诊科承办“全国急诊医学相关疾病焦点问题”研修班,旨在规范各种急症的诊断与治疗。特邀国内相关领域专家作专题报告。会议日期: 2004 年 9 月 12—16 日,此为国家级继续教育项目,结业后授予 8 学分。

具体授课内容(专家): ①心肺复苏治疗进展(沈洪); ②机械通气治疗在危重症患者中的应用(刘大为); ③MODS 治疗进展(陈惠德); ④抗生素的选择策略(于学忠); ⑤心房纤颤的治疗对策及抗凝治疗的实际应用(陈红); ⑥不同类型高血压治疗原则及相关合并症的控制标准(孙宁玲); ⑦不同病因心力衰竭及常见合并症的处理(付研); ⑧糖尿病最新诊断标准及合并症的控制对策(杨金奎); ⑨急诊常见中毒救治对策(邱泽武)。

欲参加学习班者请于 2004 年 8 月 20 日前与北京同仁医院急诊科联系,届时再发正式通知。若不需正式通知者也可直接到会参加学习班(请提前电话联系)。

联系地址:北京市东城区崇内大街 2 号北京同仁医院急诊科付研主任; 邮政编码: 100730; 联系电话: (010) 65246569 (周一~周五 8:00 - 17:00); Email: jzky@163.com; 联系人: 付亚琼。 (北京同仁医院)