

血必净注射液对内毒素休克狗血流动力学的影响

邓烈华, 姚华国, 邵义明

(广东医学院附属医院重症监护室, 广东 湛江 524001)

【摘要】 目的:探讨血必净注射液对内毒素休克时血流动力学的影响及其作用机制。方法:将 24 只狗随机分为对照组和血必净组,利用大肠杆菌内毒素诱导狗内毒素休克模型。观察血必净注射液对内毒素休克狗血流动力学各指标和血浆乳酸浓度的影响。结果:内毒素注入后两组实验动物的平均动脉压(MAP)均明显下降,平均肺动脉压(MPAP)、心脏指数(CI)均显著升高(P 均 <0.05)。经血必净注射液进行治疗后,MAP、每搏量(SV)均明显上升,并显著高于对照组(P 均 <0.05);血必净组的 CI 无明显变化,但对照组呈进行性下降,并显著低于血必净组($P<0.05$)。两组的 CVP、MPAP 差异无显著性。对照组血浆乳酸浓度明显高于血必净组($P<0.05$)。结论:应用大肠杆菌内毒素静脉注射可成功制备狗内毒素休克模型;血必净注射液具有改善内毒素休克状态下血流动力学的作用。

【关键词】 休克,脓毒性;血必净注射液;血流动力学;炎症介质

中图分类号:R285.5;R256.24 文献标识码:A 文章编号:1008-9691(2006)02-0111-03

Effects of Xuebijing injection (血必净注射液) on hemodynamics of dogs with endotoxic shock DENG Lie-hua, YAO Hua-guo, SHAO Yi-ming. Intensive Care Unit, The Affiliated Hospital of Guangdong Medical College, Zhanjiang 524001, Guangdong, China

【Abstract】 Objective: To investigate the influence of Xuebijing injection (血必净注射液) on hemodynamics of dogs with endotoxic shock and its mechanism. **Methods:** Endotoxic shock was induced by intravenous infusion of lipopolysaccharide of *E. coli* O55:B5 to dogs, and the 24 dogs were randomly divided into control group and Xuebijing injection group. Xuebijing injection was administered in the Xuebijing injection group. The hemodynamic parameters and plasma lactate levels were monitored. **Results:** After the administration of endotoxin, the mean arterial pressure (MAP) decreased significantly, while the mean pulmonary artery pressure (MPAP) and cardiac index (CI) increased markedly in both groups (all $P<0.05$). After the treatment with Xuebijing injection, MAP and stroke volume (SV) increased significantly, and they were significantly higher than those of the control group (all $P<0.05$). CI declined progressively in control group and was significantly lower than that of Xuebijing injection group ($P<0.05$), in which there was no significant change of CI. No significant difference was found in central venous pressure (CVP) and MPAP between the two groups (all $P>0.05$). Moreover, plasma lactate level was lower in Xuebijing injection group than that in control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Intravenous infusion of endotoxin can produce endotoxic shock in dogs, and it is showed that Xuebijing injection has a beneficial effects on the hemodynamics in dogs with endotoxic shock.

【Key words】 endotoxic shock; Xuebijing injection; hemodynamics; inflammatory mediators

内毒素休克是导致危重患者死亡的主要原因之一,具有高排低阻的血流动力学特点,病死率高达 40%~80%^[1]。虽然人们对治疗内毒素休克已进行了多方面的研究,但均未取得满意的效果^[2]。最近研究表明,中药血必净注射液具有强效拮抗内毒素和抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α)释放的作用,可以使多器官功能障碍综合征(MODS)患者的人白细胞 DR 抗原(HLA-DR)表达明显增强,恢复患者的免

基金项目:广东省湛江市科技攻关项目(2001143-21)

作者简介:邓烈华(1972-),男(汉族),湖北人,医学硕士,主治医师。

疫功能^[3];可以有效降低脓毒症患者的病死率^[4]。但血必净注射液对内毒素休克患者血流动力学影响的研究尚未见报道。本实验拟通过静脉注入大肠杆菌内毒素诱发内毒素休克动物模型,并采用血必净注射液治疗,探讨血必净注射液对内毒素休克血流动力学的影响。

1 材料与方法

1.1 实验动物分组与麻醉处理:24 只狗,雌雄不限,体重 8~10 kg,犬龄 12~18 个月。按随机数字表法将动物分为血必净组和对照组,每组 12 只。所有

实验狗术前禁食 12 h, 禁饮 6 h。麻醉前给药: 术前 30 min 肌肉注射阿托品 0.02~0.04 mg/kg; 基础麻醉^[5]: 术前腹腔注射质量分数为 3% 的戊巴比妥 1 ml/kg; 术中给予咪唑安定 5 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 、芬太尼 1 $\mu\text{g}/\text{min}$ 维持麻醉^[6], 麻醉深度以眼睑反射消失为准。

1.2 Swan-Ganz 导管置管: 将已经麻醉后的实验狗仰卧位固定于动物实验手术台上, 分别行左、右股静脉穿刺或者切开, 一侧予以 Swan-Ganz 导管置管, 一侧予以静脉输液, 根据多参数监护仪上显示的波形判断 Swan-Ganz 导管所处的位置。

1.3 内毒素休克模型制备: 参照文献^[7]方法。将内毒素(*E. coil.* O55:B5, Sigma 公司)按 1 mg/kg 溶于质量分数为 5% 的葡萄糖 100 ml 中, 40 min 内经静脉匀速输入动物体内。

1.4 实验处理: 动物麻醉后用 10 ml $\cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 速度输注 5% 葡萄糖。对照组动物制模成功后 30 min 静脉滴注生理盐水 2 ml/kg; 血必净组同时静脉滴注血必净注射液 2 ml/kg。

1.5 血流动力学监测: ①于内毒素注射前 30 min (T0) 以及注射后 30 min (T1)、1 h (T2)、2 h (T3)、3 h (T4) 和 4 h (T5) 分别经 Swan-Ganz 导管监测平均肺动脉压(MPAP)、肺动脉楔压(PAWP)、中心静

脉压(CVP); 采用温度稀释法测定心排血量(CO); 同时记录心脏指数(CI)、体循环阻力指数(SVRI)、肺循环阻力指数(PVRI)、每搏量(SV)、左室每搏做功指数(LVSWI); 并测定不同时间点的血浆乳酸浓度(Lac)。②将自制的金属钉状电极刺入动物体内, 连接心电导联, 通过多参数监护仪测定动物心率(HR); 并将体温导线插入动物鼻腔内监测体温。③经股动脉穿刺接动脉压力传感器, 通过多参数监护仪监测动物的有创平均动脉压(MAP)。

1.6 统计学处理: 利用 SAS 8.2 软件处理数据。结果以均数士标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间计量资料采用重复测量的方差分析, 组内采用 *F* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 注入内毒素后结果(表 1): 两组 MAP、SVRI、LVSWI 均明显下降, CI、HR、MPAP、PAWP 均显著上升(P 均 < 0.05)。两组 Lac 浓度也均升高, 以对照组更为显著。两组 CVP 均有所下降, 但差异无显著性。

2.2 血必净组干预结果(表 1): 血必净组 MAP、SVRI、SV 均明显上升, 并恢复至基础水平, 与对照组比较差异均有显著性(P 均 < 0.05)。两组 LVSWI 差异虽无显著性, 但血必净组较对照组有缓慢上升。

表 1 两组不同时间点血流动力学指标及血 Lac 值的比较($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 1 Comparison on hemodynamics and lactate at different time points between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

指标	组别	T0	T1	T2	T3	T4	T5
HR(次/min)	对照组	105.43 ± 7.16	133.02 ± 23.20 [△]	147.82 ± 19.80 [△]	148.23 ± 28.70 [△]	138.01 ± 36.50 [△]	111.45 ± 21.70 [#]
	血必净组	102.31 ± 15.00	134.01 ± 8.20	146.93 ± 12.10 [△]	125.15 ± 13.20 [☆]	97.31 ± 12.40 ^{☆#}	85.65 ± 9.40 [#]
MAP(mm Hg)	对照组	101.05 ± 9.98	63.05 ± 5.67 [△]	42.32 ± 5.86 [△]	38.69 ± 4.02 [△]	51.08 ± 4.92 [△]	54.62 ± 4.35 [△]
	血必净组	103.03 ± 8.65	59.65 ± 5.53 [△]	41.06 ± 3.28 [△]	62.34 ± 4.92 ^{☆△#}	74.53 ± 7.32 ^{☆#}	78.56 ± 8.68 ^{☆#}
MPAP(mm Hg)	对照组	13.65 ± 1.53	23.42 ± 2.63 [△]	12.65 ± 1.08	13.86 ± 1.63	19.03 ± 2.04 ^{△#}	20.11 ± 2.12 ^{△#}
	血必净组	12.97 ± 1.08	23.64 ± 2.15 [△]	14.52 ± 1.36	13.71 ± 1.15	22.02 ± 2.56 ^{△#}	21.13 ± 1.98 ^{△#}
PAWP(mm Hg)	对照组	4.14 ± 1.59	11.23 ± 1.85 [△]	7.15 ± 0.53	6.69 ± 2.23	3.65 ± 0.75 [#]	3.23 ± 0.62 [#]
	血必净组	4.17 ± 0.82	13.21 ± 2.02 [△]	6.85 ± 1.53	6.54 ± 1.57	6.84 ± 1.62	7.03 ± 1.52
CI(L · min ⁻¹ · m ⁻²)	对照组	4.32 ± 1.31	7.53 ± 1.16 [△]	5.44 ± 0.83	7.38 ± 1.25 [△]	4.00 ± 0.68 [#]	3.21 ± 0.43 [#]
	血必净组	3.67 ± 1.86	7.21 ± 1.20 [△]	5.02 ± 1.62	6.56 ± 2.01 [△]	6.12 ± 1.71	5.86 ± 2.06 ^{☆△}
SVRI(kPa · s · L ⁻¹ · m ⁻²)	对照组	135.35 ± 11.20	79.84 ± 6.01	48.52 ± 4.36 [△]	54.23 ± 3.85 [△]	92.56 ± 8.01	120.40 ± 9.62 [#]
	血必净组	142.21 ± 8.15	89.31 ± 8.16	77.34 ± 5.68 [△]	108.06 ± 8.51	198.02 ± 12.15 ^{☆#}	189.76 ± 11.95 ^{☆#}
PVRI(kPa · s · L ⁻¹ · m ⁻²)	对照组	23.45 ± 1.72	49.25 ± 3.62	29.05 ± 1.82	25.43 ± 1.68	42.03 ± 3.02	50.13 ± 2.14
	血必净组	24.67 ± 1.68	53.12 ± 7.68	32.10 ± 1.76	23.57 ± 2.26	22.15 ± 1.29	22.78 ± 1.25 [☆]
SV(ml)	对照组	31.35 ± 3.55	41.20 ± 3.01	36.58 ± 3.02	47.95 ± 3.79	26.29 ± 1.82	19.58 ± 1.79
	血必净组	32.16 ± 3.84	43.28 ± 2.89	35.33 ± 2.57	53.14 ± 3.62	61.43 ± 7.24	68.76 ± 6.95 ^{☆#}
LVSWI(J/m ²)	对照组	614.82 ± 90.83	423.54 ± 67.94	231.64 ± 48.30 [△]	254.98 ± 56.12 [△]	234.85 ± 42.30	243.92 ± 11.59
	血必净组	682.11 ± 77.41	409.89 ± 55.23	211.65 ± 35.50 [△]	197.12 ± 35.40 [△]	366.42 ± 22.10 [△]	470.58 ± 53.79
CVP(cm H ₂ O)	对照组	4.32 ± 0.76	2.26 ± 0.68	1.09 ± 0.35	1.02 ± 0.39	2.68 ± 1.02	2.15 ± 0.87
	血必净组	4.21 ± 0.65	2.34 ± 0.65	2.01 ± 0.40	2.04 ± 0.64	5.62 ± 1.02	6.01 ± 1.01
Lac(mmol/L)	对照组	3.21 ± 1.28	4.23 ± 1.72	5.04 ± 1.79 [△]	6.09 ± 2.21 [△]	6.95 ± 2.09 ^{△#}	7.80 ± 3.10 ^{△#}
	血必净组	3.26 ± 0.82	4.45 ± 1.35	5.09 ± 1.41 [△]	5.28 ± 1.25	5.33 ± 1.28 [☆]	4.53 ± 1.20 [☆]

注: 与对照组同时点比较, [☆] $P < 0.05$; 与 T0 比较, [△] $P < 0.05$; 与 T2 比较, [#] $P < 0.05$; 1 mm Hg = 0.133 kPa; 1 cm H₂O = 0.098 kPa

CI 在对照组呈进行性降低,并于 T4 和 T5 时显著低于 T2 水平(P 均 < 0.05);血必净组则一直保持在 T2 水平,并于 T5 时显著高于对照组。HR 在对照组持续上升,血必净组明显下降,与对照组比较差异有显著性(P 均 < 0.05)。PVRI 在血必净组有所降低;对照组自 T4 时起呈上升趋势,并于 T5 时显著高于血必净组($P < 0.05$)。两组 CVP、PAWP 比较差异虽无显著性,但对照组有下降趋势,而血必净组保持在恒定水平。Lac 水平血必净组无明显变化,对照组持续升高;两组 MPAP 比较差异无显著性,均呈上升趋势;两组 CVP 差异无显著性,经过短暂下降后均可上升到术前水平。

3 讨论

研究表明,内毒素休克患者由于失控的炎症反应导致早期高排低阻的血流动力学变化^[1],同时伴有动-静脉血氧分压差缩小^[8]、血清 Lac 浓度升高和胃肠道黏膜 pH 值(pHi)降低等氧供需失衡^[9,10],以及介导多种细胞因子的释放,临床上主要表现为低血压、组织低灌注、细胞缺氧、酸中毒等表现。

本实验中采用 40 min 静脉注射大肠杆菌内毒素成功制备狗内毒素休克模型,实验动物表现为严重低血压、外周血管舒张以及高 CO 和肺动脉高压,与内毒素休克早期所具有的高排低阻病理生理学改变相一致。采用血必净注射液治疗后,血必净组 MAP、SVRI、SV 上升,CVP、PAWP 无明显变化,即在有效循环血量及左室灌注压无明显改变、左室后负荷增高的情况下,MAP 明显升高并至基础水平,说明左室心肌收缩力增加,收缩功能得到改善。对照组 MAP、SVRI 一直处于较低水平和下降趋势,CI、PAWP 均较血必净组显著降低,且表现为早期主要影响 CI 的 HR 居高不下,但血必净组显著下降,说明对照组左室收缩功能呈进行性恶化,由此证明了左室收缩功能的改善是血必净注射液治疗的结果。经过血必净注射液治疗后,两组 MPAP 变化趋势一致,血必净组 PVRI 下降后一直保持在较低水平,CVP 无明显变化,表明有效回心血量变化不大;因肺循环阻力降低、MPAP 升高,可推断出右室心肌收缩功能改善,但在此实验中无其他结果进一步支持此项结论,需进一步研究。

感染性休克时心血管功能异常的特征包括心功能不全和外周血管功能衰竭。本实验结果显示,注射内毒素后两组 SVRI、MAP 均显著降低;经过血必净注射液治疗后 SVRI 和 MAP 均呈进行性上升,说明血必净改善了外周血管功能。另外,注入内毒素

后产生了肺动脉高压,经过血必净注射液治疗后 PVRI 较对照组明显降低,说明血必净对肺循环血流动力学有改善作用。

内毒素休克时产生的血流动力学异常可能与脓毒性休克时产生的心肌抑制物质、血管活性物质以及其他一些炎症介质有关^[3,11]。而血必净注射液对血流动力学的改善,可能是因为拮抗或抑制了这些炎症介质的释放。

本实验结果还显示,因内毒素注射导致的高 Lac 水平在经血必净注射液治疗后相对于对照组保持在较低水平,其机制可能应归因于血流动力学改善使组织器官灌注压升高、细胞缺氧改善。

综上所述,采用血必净治疗能明显改善内毒素休克动物的血流动力学,支持了血必净注射液能拮抗或抑制心肌抑制物质、血管活性物质等炎性介质释放的功能,是治疗内毒素休克的重要手段。

参考文献:

- [1] Parrillo J E, Parker M M, Natanson C. Septic shock in humans; advances in understanding of pathogenesis, cardio-vascular dysfunction and therapy[J]. Ann Intern Med, 1990, 113: 227 - 242.
- [2] 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: 323 - 328.
- [3] 王今达, 雪琳. 细菌、内毒素, 炎性介质并治——治疗重症脓毒症的新对策[J]. 中国危重病急救医学, 1998, 10: 323 - 325.
- [4] 张畔, 曹书华, 崔克亮, 等. 血必净对多脏器功能障碍综合征单核细胞 HLA-DR 表达影响的研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2002, 9: 21 - 23.
- [5] Kellum J A, Rico P, Garuba A K, et al. Accuracy of mucosal pH and mucosal-arterial carbon dioxide tension for detecting mesenteric hypoperfusion in acute canine endotoxemia[J]. Crit Care Med, 2000, 28: 462 - 466.
- [6] Guzman J A, Lacombe F J, Kruse J A. Gastric and esophageal intramucosal PCO₂ (PiCO₂) during endotoxemia; assessment of raw PiCO₂ and PCO₂ gradients as indicators of hypoperfusion in a canine model of septic shock[J]. Chest, 1998, 113: 1078 - 1083.
- [7] Sakaue Y, Nezu Y, Komori S, et al. Evaluation of hepatosplanchnic circulation and intestinal oxygenation in dogs with a condition that mimicked septic shock induced by continuous infusion of a low dose of lipopolysaccharide[J]. Am J Vet Res, 2004, 65: 1347 - 1354.
- [8] Astiz M E, Galera-Santiago A, Rackow F C. Intravascular volume and fluid therapy for severe sepsis[J]. New Horiz, 1993, 1: 127 - 136.
- [9] Russell J A, Phang P T. The oxygen delivery/consumption controversy: approaches to management of the critically ill[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1994, 17: 1098 - 1103.
- [10] Hotchkiss R S, Karl I E. Reevaluation of the role of cellular hypoxia and bioenergetics failure in sepsis[J]. JAMA, 1992, 267: 1503 - 1510.
- [11] 雪琳. SIRS 和 MODS 防治新对策的实验研究——血必净的药效学观察[J]. 中国危重病急救医学, 1997, 9: 720 - 722.

(收稿日期: 2005-09-24 修回日期: 2006-02-15)

(本文编辑: 李银平)