文章编号:1000-5404(2008)17-1591-03

论著

异丙酚对猕猴再灌注肺损伤的保护作用机制

王明军[1],宋 青[2],张 宏[1],米卫东[1] (解放军总医院:[1]麻醉手术中心,[2]外科重症监护科,北京 100853)

摘 要:目的 通过观察异丙酚在猕猴失血性休克并复苏过程中对病理生理学变化的作用,探讨休克复苏引起肺损伤的原因和异丙酚的保护作用机制。方法 12 只猕猴按随机数字表法分为对照组和异丙酚组,每组 6 只。建立失血性休克复苏导致再灌注肺损伤的动物模型。异丙酚组猕猴除在放血前用计算机靶控技术输注异丙酚使猴血浆异丙酚浓度达到8 mg/L并维持此水平到实验结束外,其余操作与对照组相同。分别于放血前、休克 2 h 和复苏 2 h 测定血流动力学参数,并抽动脉血行血气分析、血常规检验。结果 异丙酚组在休克 2 h 和复苏 2 h 时平均肺动脉压(MPA)、肺血管阻力指数(PVRI)均明显低于对照组($P<0.05$),血小板(PLT)计数明显高于对照组($P<0.01$);复苏 2 h 时异丙酚组白细胞(WBC)计数明显低于对照组($P<0.01$)。结论 休克复苏时肺动脉高压和全身炎性反应可能是导致肺损伤的原因,异丙酚可通过降低肺动脉压和减轻全身炎性反应显著减轻肺损伤。

关键词:异丙酚;休克,出血性;肺损伤;病理生理学
中图法分类号:R563;R969;R971.2 文献标识码:A

Propofol protects Rhesus macaques from reperfusion lung injury

WANG Ming-jun[1], SONG Qing[2], ZHANG Hong[1], MI Wei-dong[1] ([1]Department of Anesthesiology, [2] General Surgery ICU, General Hospital of PLA, Beijing 100853, China)

Abstract: Objective To find out the cause of lung injury due to hemorrhagic shock and resuscitation, and the mechanism of propofol protecting Rhesus macaques from lung injury. Methods Twelve healthy Rhesus macaques were randomly divided into two groups: propofol group and control group. The animal model was made by 2-hour hemorrhagic shock and 2-hour resuscitation. Rhesus macaques in propofol group were given propofol at a plasma concentration of 8 mg/L all through by the technique of target controlled infusion. Hemodynamic parameters, gas analysis and RBC, WBC, HB and PLT contents from collected arterial blood were respectively determined before bleeding, 2 h after hemorrhagic shock and 2 h after resuscitation. Results Mean pulmonary arterial pressure and pulmonary vascular resistance index in propofol group 2 h after hemorrhagic shock and 2 h after resuscitation were significantly lower than those in control group ($P<0.05$), while the platelet count in propofol group was higher than that in control group ($P<0.01$). WBC count in propofol group 2 h after resuscitation was significantly less than that in control group ($P<0.01$). Conclusion Pulmonary hypertension and systemic inflammatory response may cause lung injury in Rhesus macaques during shock and resuscitation. Propofol can remarkably relieve the lung injury by ameliorating pulmonary circulation and alleviating systemic inflammatory response.

Key words: propofol; shock, hemorrhagic; lung injury; pathology

外伤休克患者常常需要手术止血,且在手术过程中,短时间内大量出血也将导致失血性休克。这些患者在抢救成功,脉搏、血压和尿量平稳以后,常常出现急性呼吸功能衰竭,严重危及患者生命。如何防止患者休克复苏后急性呼吸功能衰竭的发生一直是临床工作中的一个难点。这些患者手术的麻醉方法常是全身麻醉;异丙酚是一种新型的静脉麻醉药,由于其诱导平稳、迅速,麻醉深度易于控制,停药后意识恢复快速完全,副作用少等优点,得到麻醉医师的认可,已在临床广泛使用。异丙酚有抗氧化、改善肺循环等作用,持续静脉泵注异丙酚麻醉对循环的影响很小[1]。我们此

基金项目:全军医学科研"十五"计划面上项目(01MB076)
Supported by the Key Medical Research Project of the "Tenth Five-Year Plan" of PLA (01MB076)
作者简介:王明军,男,四川省夹江县人,博士研究生,主治医师,主要从事麻醉学病理生理和药理方面的研究,发表论文 5 篇。电话:(010)66937269,E-mail:jfj301@vip.sina.com
通信作者:米卫东,电话:(010)66939843
收稿日期:2008-01-20 修回日期:2008-05-11

前报道了异丙酚的抗氧化作用可以减轻失血性休克后快速输血输液复苏过程中的肺再灌注损伤[2]。异丙酚是否还通过其他途径减轻缺血再灌注导致的肺损伤呢？本研究旨在通过观察异丙酚在失血性休克复苏过程中对猕猴肺的一些病理生理学变化的作用，探讨休克复苏引起肺损伤的原因和异丙酚的肺保护作用机制，为临床在创伤休克患者使用异丙酚提供理论支持。

1 材料与方法

1.1 动物模型的建立

国产雄性猕猴（本院实验动物中心提供）12只，体质量7～10 kg，随机数字表法分为对照组和异丙酚组，每组6只。

所有动物用2.5%硫喷妥钠15 mg/kg麻醉后心电图监测，行气管插管（I.D. =6.0 mm），呼吸机控制呼吸（呼吸频率20次/min，通气量5～6 L/min，FiO_2为40%）。在芬太尼和万可松维持麻醉下分离右股动、静脉，右股动脉置入20 G套管针接压力传感器测定动态血压；右股静脉放F4.0Swan-Ganz漂浮导管至预定位置待测定血流动力学参数。上述操作完成后观察15 min（待循环稳定）。

1.2 实验流程

动物模型建立后，对照组经右股动脉放血至平均动脉压（40±5）mmHg，并间断放血维持此血压2 h；输入自体抗凝血和2倍放血量的生理盐水，观察2 h后处死。异丙酚组除在放血前10 min用计算机靶控输注技术泵注异丙酚并维持血浆异丙酚浓度8 mg/L直至实验结束外，其余操作与对照组一样。

1.3 标本及数据的采集和处理

1.3.1 血流动力学指标测定 2组动物均于放血前、休克2 h和复苏2 h时测定平均动脉压（MAP）、中心静脉压（CVP）、平均肺动脉压（MPA）、肺毛细血管楔压（PCWP）和心率（HR），测完后用热稀释法，注射3 ml 0 ℃生理盐水测心输出量（CO），重复2次并计算3次的平均值，用于计算其他血流动力学参数。

1.3.2 血常规和血气指标测定 2组动物均于放血前、休克2 h和复苏2 h抽取动脉血标本进行血气分析和血常规检测。

1.4 统计学分析

数据以$\bar{x}\pm s$表示；总体水平和变化趋势2组间比较用重复观测资料的方差分析，组内各时间点比较用配对设计t检验，组间各时间点比较用t检验（SAS统计分析软件处理数据）。

2 结果

2.1 血流动力学变化

异丙酚组的肺血管阻力指数（PVRI）总体水平明显低于对照组（$P=0.000\ 1$），且2组的PVRI变化趋势差异显著（$P=0.016\ 1$）；其他血流动力学指标两组间差异无统计学意义（表1）。

异丙酚组的MPA总体水平明显低于对照组（$P=0.016\ 8$），但2组的MPA变化趋势差异不显著。休克2 h和复苏10、15、30 min、1、2 h异丙酚组的MPA明显低于对照组（$P=0.007\ 4$，$P=0.022\ 5$，$P=0.006\ 5$，$P=0.004\ 1$，$P=0.026\ 8$，$P=0.032\ 2$）。液体复苏时2组均可见MPA迅速升高，复苏15 min时达峰值；复苏30 min时MPA开始下降，1 h左右降至接近放血前值，这一时间段2组间MPA变化趋势差异显著（$P<0.05$）（表2）。异丙酚降低MPA的作用在复苏15 min和30 min时最为明显。

表1 异丙酚对猕猴失血性休克并复苏时病理生理指标的影响（$n=6$，$\bar{x}\pm s$）

组别		HR（次/min）	MAP（mmHg）	CVP（mmHg）	PCWP（mmHg）	CI（L·min^{-1}·m^{-2}）	SVI（ml·次$^{-1}$·m^{-2}）	SVRI（dyn.s·cm^{-5}·m^{-2}）	PVRI（dyn.s·cm^{-5}·m^{-2}）	LVSWI（gm-m/m^2）
对照组	放血前	121±27	118±22	8.33±4.18	12.00±3.35	2.38±0.34	19.00±6.53	3 999±545	248±61	26.67±9.60
	休克2 h	176±41	41±2	6.17±4.75	10.50±4.04	0.98±0.31	4.67±0.82	3 371±722	459±92	2.73±2.02
	复苏2 h	148±13	127±8	9.83±4.63	15.83±4.62	2.70±0.55	18.50±3.73	3 707±1048	260±58	27.67±5.45
异丙酚组	放血前	140±28	125±7	4.67±2.73	11.33±2.00	2.48±0.18	17.33±2.34	3 891±200	238±50	26.83±4.63
	休克2 h	150±8	41±3	3.17±1.33	7.83±1.94	1.05±0.08	7.00±1.27	3 122±620	259±63[a]	3.28±0.88
	复苏2 h	128±17	119±13	5.17±0.75	12.83±0.75	2.75±0.42	21.67±3.14	3 336±317	159±48[a]	31.38±6.18

组别		RVSWI（gm-m/m^2）	$p(O_2)$（mmHg）	$p(CO_2)$（mmHg）	pH	BE（mmol/L）	HCO_3^-（mmol/L）	WBC（×10^9/L）	RBC（×10^{12}/L）	PLT（×10^9/L）
对照组	放血前	2.70±1.70	221±89	39.38±11.18	7.415±0.078	−0.98±0.94	23.30±2.81	9.75±2.62	5.29±0.42	308±65
	休克2 h	0.75±0.34	229±60	26.13±3.47	7.357±0.057	−9.17±4.61	14.90±3.65	9.82±4.05	3.19±0.30[b]	152±51[b]
	复苏2 h	3.13±0.95	244±107	37.23±7.22	7.339±0.050	−7.08±1.67	17.63±1.36	16.92±3.02[b]	4.01±0.57[b]	150±47[b]
异丙酚组	放血前	2.68±0.68	232±71	40.12±7.33	7.391±0.053	−1.13±1.44	23.53±2.39	9.68±2.12	5.30±0.48	329±51
	休克2 h	0.62±0.20	260±72	30.33±7.22	7.429±0.098	−4.87±3.91	18.52±2.73	8.53±1.67	3.49±0.31[b]	225±15[ab]
	复苏2 h	3.37±1.21	251±47	37.45±7.33	7.369±0.061	−4.68±2.37	20.22±2.66	10.60±2.36[b]	4.18±0.60[b]	232±25[ab]

a：$P<0.01$，与对照组比较；b：$P<0.01$，与放血前比较

表2 猕猴失血性休克复苏时MPA变化情况（mmHg，$n=6$，$\bar{x}\pm s$）

组别	放血前	休克2 h	复苏5 min	复苏10 min	复苏15 min	复苏30 min	复苏1 h	复苏2 h
对照组	20.00±4.05	16.17±2.79	26.17±5.64	34.00±7.69	42.00±8.22	35.50±7.18	27.67±5.72	25.33±5.39
异丙酚组	16.33±1.21	11.67±1.75	20.17±4.83	24.83±3.19	28.17±5.49	24.33±1.75	20.67±3.33	19.33±2.42
P	0.059 5	0.007 4	0.076 0	0.022 5	0.006 5	0.004 1	0.026 8	0.032 2

2.2　血常规变化

异丙酚组的白细胞（WBC）计数总体水平明显低于对照组（$P=0.043\ 3$）；与放血前比较，对照组复苏 2 h 的 WBC 计数明显升高（$P=0.001\ 4$），而异丙酚组休克 2 h 和复苏 2 h 的 WBC 计数均无明显变化，2 组的变化趋势的差异有统计学意义（$P=0.006\ 7$）；在放血前和休克 2 h 时 WBC 计数两组间比较，差异无统计学意义；但在复苏 2 h 时异丙酚组 WBC 计数明显低于对照组（$P=0.002\ 4$）（表 1）。

红细胞（RBC）计数总体水平 2 组间差异无统计学意义；与放血前比较，2 组休克 2 h 和复苏 2 h 的 RBC 计数明显降低（对照组：$P=0.000\ 1$，$P=0.003\ 4$；异丙酚：$P=0.000\ 3$，$P=0.001\ 0$），2 组的变化趋势的差异无统计学意义；在放血前、休克 2 h 和复苏 2 h，2 组间 RBC 计数比较差异无统计学意义（表 1）。

血小板（PLT）计数总体水平异丙酚组明显高于对照组（$P=0.028\ 9$）；与放血前比较，休克 2 h 和复苏 2 h 时 PLT 计数两组均明显下降（对照组：$P=0.000\ 9$，$P=0.000\ 7$；异丙酚组：$P=0.000\ 5$，$P=0.001\ 9$），但 PLT 计数水平下降幅度异丙酚组较对照组小（$P=0.026\ 0$）；休克 2 h 和复苏 2 h 时异丙酚组 PLT 计数均明显高于对照组（$P=0.007\ 3$，$P=0.003\ 8$）（表 1）。

2.3　血气分析

血气分析各参数[$p(O_2)$、$p(CO_2)$、pH、BE、HCO_3^-]，2 组间比较差异均无统计学意义（表 1）。

3　讨论

严重失血性休克患者经过抢救复苏，血压、心率和尿量平稳以后，常常出现肺损伤甚至急性呼吸功能衰竭。其引起肺损伤的机制主要有：①失血性休克复苏引起肺循环的改变特别是肺动脉压升高，使肺微血管系统流体静水压升高。②失血性休克复苏产生的氧自由基、细胞因子和炎性介质等对肺血管的直接或间接损伤，从而引起肺微血管通透性增高[2,3]。③炎性细胞进入肺内对肺组织的直接或间接损伤[4,5]。

本研究观察到，在血流动力学指标中，两组的 CI、SVI、LVSWI、RVSWI 差异不显著，说明异丙酚对猕猴心功能并无明显影响；仅有与肺密切相关 PVRI 和 MPA 两组间差异显著。异丙酚组的 PVRI 和 MPA 明显低于对照组，可能与异丙酚组的肺损伤程度较轻有关，也可能与异丙酚的舒张血管作用有关。肺湿干质量比值、光镜和电镜观察均已证实[2]，异丙酚组的肺损伤导致肺间质水肿明显较对照组轻。MPA 的明显升高，导致肺毛细血管静水压增高，使肺血管内水等低分子物质向肺血管外渗出增多、回流减少，从而形成肺组织水肿，影响肺的气体弥散功能。由于肺水肿需达到一定程度才会出现氧合障碍，从而影响血气结果；而本实验复苏后观察时间有限（仅 2 h），在血气方面尚未观察到明显变化，但对照组有 1 只猕猴发生明显肺水肿，在复苏 2 h 时的氧分压仅为 63.4 mmHg，大大低于其他动物。临床上我们也观察到：此类患者常常是在复苏成功、血压心率平稳后 18 ~ 24 h 才出现血气结果的变化。

研究表明[6]，休克复苏可引起全身炎性反应。失血性休克复苏后一系列中性粒细胞趋化因子（TNF、TXA_2、IL-1、IL-6 等）的释放，动员骨髓白细胞大量入血并促使白细胞向炎性部位聚集；而此炎性部位主要是血管内皮细胞，因此血管内白细胞大量增多，加上微血管痉挛，白细胞易于嵌塞微血管和附着于血管内皮细胞，加重微血管障碍；白细胞释放自由基和溶酶体酶，进一步加重了血管内皮的损伤。本研究结果也与其一致：对照组复苏 2 h 时 WBC 计数明显高于放血前和休克 2 h。而异丙酚复苏 2 h 时 WBC 计数与放血前和休克 2 h 时比较并无明显变化，且复苏 2 h 后异丙酚组 WBC 计数明显低于对照组，表明异丙酚能明显减轻休克复苏导致的全身炎性反应。异丙酚减轻全身炎性反应的作用可能与其抗氧化作用有关[2]。对照组休克 2 h 和复苏 2 h 的血小板计数明显低于放血前和异丙酚组相应时间点，可能是由于对照组的血管内皮损伤重于异丙酚组，大量血小板在损伤的血管内皮处黏附、聚集、凝结，而这又会进一步加重微循环障碍[7]。此外，我们此前的研究[2]也观察到，异丙酚可通过其酚羟基清除血液中的氧自由基减轻休克复苏引起的肺损伤，起到抗氧化作用。

综上所述，休克复苏时肺循环的改变（肺动脉压升高）、大量氧自由基产生以及全身炎性反应可以引起明显的肺损伤；对创伤休克患者选择异丙酚作为静脉麻醉药，可以通过其抗氧化作用、降低肺动脉压和减轻全身炎性反应，减轻休克复苏导致的肺损伤，从而减少复苏后急性呼吸功能衰竭发生的可能。

参考文献：

[1] Billard V, Cazalaa J B, Servin F, *et al*. Target-controlled intravenous anesthesia[J]. Ann Fr Anesth Reanim, 1997, 16(3): 250 - 273.

[2] 宋　青，王明军，黄晓明，等. 异丙酚对猕猴失血性休克所致再灌注肺损伤的保护作用[J]. 中华医学杂志，2002，82(17)：1203 - 1206.

[3] Alkan A, Eroglu F, Eroglu E, *et al*. Protective effects of N-acetylcysteine and erdosteine on hemorrhagic shock-induced acute lung injury [J]. Eur J Emerg Med, 2006, 13(5): 281 - 285.

[4] Toda Y, Takahashi T, Maeshima K, *et al*. A neutrophil elastase inhibitor, sivelestat, ameliorates lung injury after hemorrhagic shock in rats [J]. Int J Mol Med, 2007, 19(2): 237 - 243.

[5] 郑国寿，白祥军，占成业，等. 高渗盐水对创伤失血性休克兔促炎与抗炎细胞因子和黏附分子表达的影响及其意义[J]. 中国急救医学，2005，25(7)：498 - 500.

[6] Bouadma L, Dreyfuss D, Ricard J D, *et al*. Mechanical ventilation and hemorrhagic shock-resuscitation interact to increase inflammatory cytokine release in rats[J]. Crit Care Med, 2007, 35(11): 2601 - 2606.

[7] Tweardy D J, Khoshnevis M R, Yu B, *et al*. Essential role for platelets in organ injury and inflammation in resuscitated hemorrhagic shock [J]. Shock, 2006, 26(4): 386 - 390.

（编辑　张　维）