

早期应用血管加压素对非控制出血性休克大鼠器官血流灌注及功能的影响

杨光明, 李涛, 徐竞, 田昆仑, 彭小勇, 陈向云, 刘良明* (第三军医大学大坪医院野战外科研究所第二研究室, 创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室, 重庆 400042)

摘要: 目的 观察早期应用精氨酸血管加压素(arginine vasopressin, AVP)维持血压对非控制出血性休克大鼠器官血流灌注和功能的影响。方法 96只SD大鼠分为对照组(低压复苏)和AVP组(AVP 5×10^{-4} U·mL⁻¹)。制备非控制出血性休克模型, 观察早期(模拟院前救治阶段)应用AVP维持血压(50 mmHg, 3 h)对休克动物的心功能指标和组织氧供/氧耗、肝/肾血流量、肝/肾功能及其线粒体功能的影响。结果 早期应用AVP维持血压可明显改善心功能指标, 提高心输出量和增加组织氧供/氧耗; 同时AVP治疗也明显提高了肝血流量、改善肝线粒体功能, 并明显降低了休克后升高的肝功能指标AST和ALT, 其效果明显优于对照组。但AVP组的肾血流量低于对照组, 且2组间肾线粒体功能和肾功能指标(BUN和Scr)差异无统计学意义。结论 早期应用AVP可更有效的改善心功能、改善重要器官的血流灌注和肝线粒体功能, 发挥抗休克作用。但AVP对肾功能的影响需进一步研究。

关键词: 非控制出血性休克; 血管加压素; 低压复苏; 器官功能; 血流灌注

中图分类号: R965.2

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2015)01-0001-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.01.001

Effects of Early Administration of Arginine Vasopressin on Blood Perfusion and Organ Function of Uncontrolled Hemorrhagic Shock Rats

YANG Guangming, LI Tao, XU Jing, TIAN Kunlun, PENG Xiaoyong, CHEN Xiangyun, LIU Liangming*
(State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury, Department 2 Research Institute of Surgery, Daping Hospital, the Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the effects of early administration of arginine vasopressin(AVP) on blood perfusion and organ function of uncontrolled hemorrhagic shock rats. **METHODS** Ninety-six SD rats were divided into AVP group (5×10^{-4} U·mL⁻¹ AVP with hypotensive resuscitation) and control group(hypotensive resuscitation). Uncontrolled hemorrhagic shock model was adopted, the effects of early administration (to mimic the pre-hospital treatment period) of AVP to maintain the blood pressure (50 mmHg, 3 h) on cardiac function, blood perfusion, vital organ and mitochondrial function were observed. **RESULTS** Early application of AVP significantly improved the cardiac function, increased cardiac output and oxygen delivery and oxygen utilization, improved hepatic blood flow, protected the hepatic function and its mitochondrial function in shock rats, as compared with hypotensive resuscitation alone. But the renal blood flow in AVP group was lower than that in control group, and the renal function and its mitochondrial function were not different between the two groups. **CONCLUSION** Early AVP therapy effectively improves cardiac function, increases tissue blood flow and protects hepatic mitochondrial function, finally plays the anti-shock effects. But the role of AVP on renal function following shock needs further elucidation.

KEY WORDS: uncontrolled hemorrhagic shock; arginine vasopressin; hypotensive resuscitation; organ function; blood perfusion

低压复苏(hypotensive resuscitation),也称为限制性液体复苏,是指在早期治疗阶段对出血未控制的创伤休克患者限制液体输注,使患者血压维持在较低水平,直到得到确定性治疗后再予以常

规正压复苏^[1-2]。目前低压复苏这一观点已得到国内外学者的广泛认同,但是对于严重创伤引起的非控制出血性休克^[3],单纯的液体复苏不能得到满意的治疗效果。精氨酸血管加压素(arginine

基金项目: 国家自然科学基金项目(81270400); 国家自然科学基金青年科学基金项目(30901559); 国家重点实验室专项课题(SKLZZ201020)

作者简介: 杨光明, 男, 博士, 副研究员 Tel: (023)68757420
Tel: (023)68757421 Email: liangmingliu@yahoo.com

E-mail: yanggm971@163.com *通信作者: 刘良明, 男, 博士, 研究

vasopressin, AVP)是一种具有独特作用的内源性激素,近来研究显示,AVP对脓毒性休克、失血性休克、手术后血管扩张性休克和心跳骤停等多种临床重症都有较好的治疗效果^[4-5]。笔者前期研究也证实,AVP能明显改善休克引起的血管低反应性和钙敏感性降低^[6-7],并发现早期应用AVP能够维持非控制出血性休克大鼠的血流动力学稳定、提高存活率,显示了较好的复苏效果。但是,这一方案是否通过改善组织血流灌注和重要器官功能来发挥抗休克作用,尚不清楚。本实验采用大鼠非控制出血性休克模型,观察在急救早期应用AVP维持血压对休克大鼠心功能、肝/肾血流量、肝肾功能及其线粒体功能的影响。

1 材料与方法

1.1 动物与试剂

清洁级SD大鼠96只,体质量220~260 g,♀♂各半,第三军医大学大坪医院实验动物中心提供,实验动物合格证号:SCXK(渝)2007-0005。

AVP(纯度>97%,批号:109K5060)和二磷酸腺苷(ADP,纯度>90%,批号:046K1241)购自美国Sigma公司;天冬氨酸氨基转移酶(AST)检测试剂盒、丙氨酸氨基转移酶(ALT)检测试剂盒、血尿素氮(BUN)检测试剂盒、血肌酐(Scr)检测试剂盒为美国Bechman公司产品;其他试剂为国产分析纯。

PeriFlux 5001 激光多普勒血流监测仪(瑞典Perimed);AU5800 全自动生化分析仪(美国Beckman);MT 200 溶氧仪(英国Strathkelvin)。

1.2 非控制出血性休克大鼠模型的建立及方案

本实验室常规方法建立非控制出血性休克模型^[2]:大鼠右侧股动脉、股静脉及右颈动脉插管,分别用于观察血压、给药复苏和检测心功能指标。腹正中切开暴露脾脏,剪断脾实质和一条脾动脉分支,让血液自由流至腹腔,使平均动脉血压(mean arterial pressure, MAP)降至40 mmHg,此过程约30 min。模型完成后进行低压复苏:维持大鼠血压50 mmHg 3 h,分别输注乳酸林格氏液(lactated Ringer's solution, LR)+羟乙基淀粉(hydroxyethyl starch, HES)(2:1)和加入AVP(5×10^{-4} U·mL⁻¹)的LR+HES液体(I期:低压复苏期,模拟院前急救阶段)。然后彻底结扎止血,输注LR和全血(全血为同一只大鼠的自身血)维持血压在

80 mmHg 2 h(II期:确定性治疗期,模拟院内救治阶段)。随后再观察各项指标2 h(III期:观察期)。

1.3 AVP早期复苏对休克大鼠心功能指标和组织氧供/氧耗的影响

16只大鼠分为对照组(单纯低压复苏)和AVP组(低压复苏+ 5×10^{-4} U·mL⁻¹ AVP)($n=8$)。分别在休克前、休克末、I期、II期和III期观察心功能指标和组织氧供/氧耗的变化,包括心输出量(cardiac output, CO)、心指数(cardiac index, CI)、心搏指数(stroke index, SI)、组织氧供和组织氧耗。CO通过右颈动脉将热稀释导管插入左心室,连接心输血量测定仪,用热稀释法测定,其余指标根据CO和血气指标进行计算^[2]。

1.4 AVP早期复苏对休克大鼠肝/肾血流量、线粒体功能和肝/肾功能的影响

80只大鼠分为对照组和AVP组,每组每个时相点8只动物。分别在休克前、休克后、I期末、II期和III期末开腹暴露大鼠肝脏和肾脏,通过激光多普勒血流监测仪测定肝、肾的血流量^[2]。并抽血送至笔者所在医院检验科用全自动生化分析仪测定肝、肾功能(AST、ALT、BUN和Scr)。处死大鼠后提取肝、肾组织的线粒体,通过溶氧仪测定线粒体呼吸功能——呼吸控制率(respiratory control rate, RCR, 即有ADP刺激下和无ADP刺激下的耗氧率的比值)^[2]。

1.5 统计学分析

所有数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用SPSS 13.0 统计软件进行方差分析,组间多重比较采用Tukey检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AVP对非控制出血性休克大鼠心功能和组织氧供/氧耗的影响

与对照组相比,早期给予AVP维持血压明显升高了休克大鼠的心功能指标(CO、CI和SI),在I期、II期和III期,AVP组心功能各项指标均明显高于对照组($P<0.01$),同时AVP组也明显恢复了组织氧供和氧耗,其效果明显高于对照组($P<0.01$)。提示早期应用AVP进行低压复苏对非控制出血性休克大鼠心功能和组织氧供/氧耗的恢复作用明显优于单纯低压复苏。结果见图1。

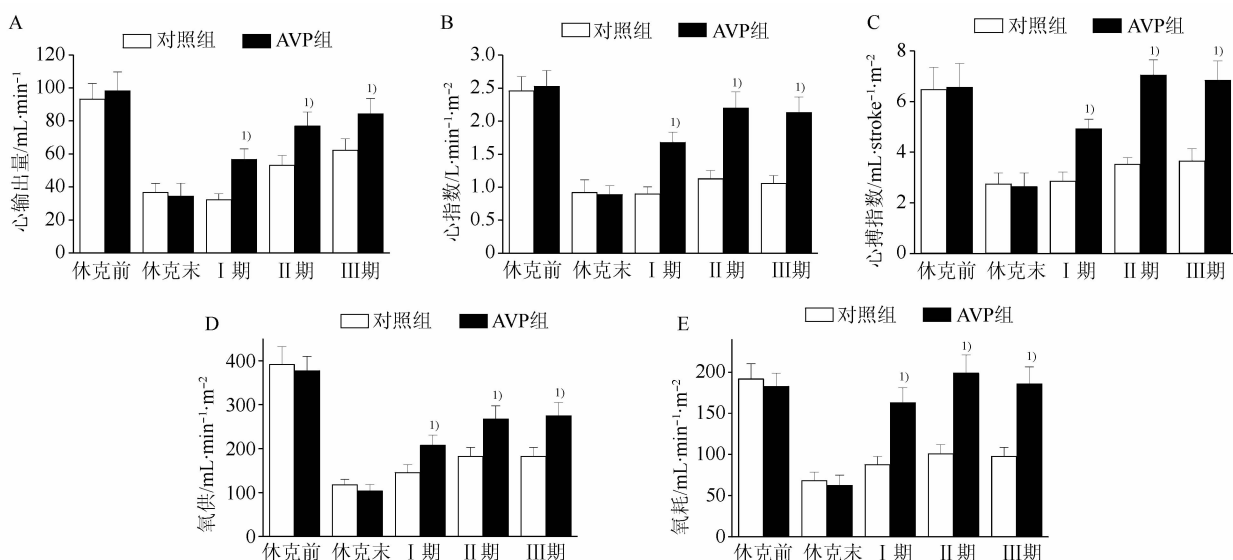


图1 AVP早期复苏对非控制出血性休克大鼠心功能和组织氧供/氧耗的影响($n=8$)

A-心输出量; B-心指数; C-心搏指数; D-组织氧供; E-组织氧耗; 与对照组比较, ¹⁾ $P<0.01$ 。

Fig. 1 Effects of early application of AVP on cardiac function, oxygen delivery and oxygen utilization in uncontrolled hemorrhagic shock rats($n=8$)

A-cardiac output; B-cardiac index; C-stroke index; D-oxygen delivery; E-oxygen utilization; compared with control group, ¹⁾ $P<0.01$.

2.2 AVP 对非控制出血性休克大鼠肝、肾血流量的影响

休克后大鼠肝、肾血流量显著降低。AVP 可明显升高休克大鼠的肝血流量, 在 I 期、II 期和 III 期末, AVP 组的肝血流量均明显高于对照组 ($P<0.05$), 而肾血流量的恢复作用低于对照组 ($P<0.05$ 或 0.01)。结果见表 1。

表 1 AVP 早期复苏对非控制出血性休克大鼠肝、肾血流量的影响($n=8$)

Tab. 1 Effects of early application of AVP on blood flow in the liver and kidney in uncontrolled hemorrhagic shock rats ($n=8$)

时期	肝血流量/ $\text{U}\cdot\text{min}^{-1}$		肾血流量/ $\text{U}\cdot\text{min}^{-1}$	
	对照组	AVP 组	对照组	AVP 组
休克前	596.3±63.7	612.5±54.5	310.7±28.5	304.1±18.8
休克末	248.6±19.4	255.2±21.3	92.8±16.9	85.4±13.1
I 期	271.6±29.9	347.7±38.2 ²⁾	224.2±24.6	106.1±11.7 ¹⁾
II 期	502.4±55.2	592.7±65.1 ²⁾	246.5±27.03	168.3±18.46 ²⁾
III 期	472.4±51.9	584.2±64.2 ²⁾	164.2±18.0	108.8±11.9 ²⁾

注: 与对照组比较, ¹⁾ $P<0.01$, ²⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with control group, ¹⁾ $P<0.01$, ²⁾ $P<0.05$ 。

2.3 AVP 对非控制出血性休克大鼠肝、肾线粒体功能的影响

休克使肝、肾的线粒体功能明显降低; AVP 能明显改善肝脏线粒体功能, 其 RCR 在 II 期和 III

期时明显高于对照组 ($P<0.01$); 而 AVP 组对肾线粒体功能的恢复作用略低于对照组, 但 2 组间差异无统计学意义。结果见表 2。

表 2 AVP 早期复苏对非控制出血性休克大鼠肝、肾线粒体呼吸控制率的影响($n=8$)

Tab. 2 Effects of early application of AVP on mitochondrial respiratory control rate in the liver and kidney in uncontrolled hemorrhagic shock rats($n=8$)

时期	肝线粒体呼吸控制率		肾线粒体呼吸控制率	
	对照组	AVP 组	对照组	AVP 组
休克前	12.31±13.17	11.87±9.25	13.28±9.72	12.83±10.32
休克末	3.93±0.51	3.72±0.64	3.98±0.59	4.15±0.77
I 期	4.38±0.48	5.51±0.60	5.67±0.62	4.81±0.53
II 期	8.02±0.88	11.26±1.23 ¹⁾	11.29±1.24	10.36±1.14
III 期	7.21±0.79	10.33±1.14 ¹⁾	9.74±1.07	9.23±1.01

注: 与对照组比较, ¹⁾ $P<0.01$ 。

Note: Compared with control group, ¹⁾ $P<0.01$ 。

2.4 AVP 对非控制出血性休克大鼠肝、肾功能的影

休克后肝、肾功能的各项指标 (AST、ALT、BUN 和 Scr) 都有所升高; 与对照组相比, AVP 可使 I 期和 II 期大鼠血浆中肝功能指标 AST 和 ALT 的水平明显降低 ($P<0.05$), 但对肾功能指标 BUN 和 Scr, AVP 组和对照组相比差异无统计学意义。结果见表 3。

表 3 AVP 早期复苏对非控制出血性休克大鼠肝、肾功能的影响($n=8$)

Tab. 3 Effects of early application of AVP on the liver and kidney function in uncontrolled hemorrhagic shock rats ($n=8$)

时期	AST/U·L ⁻¹		ALT/U·L ⁻¹		BUN/mmol·L ⁻¹		Scr/ μ mol·L ⁻¹	
	对照组	AVP 组	对照组	AVP 组	对照组	AVP 组	对照组	AVP 组
休克前	128.5 $\pm$ 15.3	119.4 $\pm$ 13.8	21.6 $\pm$ 2.4	23.8 $\pm$ 4.5	6.2 $\pm$ 1.1	6.5 $\pm$ 0.8	27.3 $\pm$ 3.5	33.8 $\pm$ 4.1
休克末	144.2 $\pm$ 18.6	125.6 $\pm$ 15.1	23.2 $\pm$ 3.1	24.3 $\pm$ 2.7	6.8 $\pm$ 0.7	7.0 $\pm$ 1.1	45.8 $\pm$ 5.3	51.2 $\pm$ 4.9
I 期	182.3 $\pm$ 20.6	127.6 $\pm$ 13.9 ¹⁾	36.8 $\pm$ 4.1	27.3 $\pm$ 3.0 ¹⁾	9.9 $\pm$ 1.1	8.8 $\pm$ 0.9	67.6 $\pm$ 7.4	68.5 $\pm$ 7.5
II 期	265.1 $\pm$ 24.2	192.9 $\pm$ 18.6 ¹⁾	65.8 $\pm$ 4.2	51.8 $\pm$ 6.3 ¹⁾	9.2 $\pm$ 1.0	8.6 $\pm$ 1.2	61.8 $\pm$ 6.3	62.3 $\pm$ 7.4
III 期	307.0 $\pm$ 33.7	268.0 $\pm$ 29.5	80.5 $\pm$ 8.9	74.3 $\pm$ 8.2	8.4 $\pm$ 0.9	8.9 $\pm$ 0.9	44.3 $\pm$ 4.9	47.3 $\pm$ 5.2

注: 与对照组比较, ¹⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with control group, ¹⁾ $P<0.05$.

3 讨论

AVP 在临床上主要用于治疗尿崩症和上消化道出血, 近几十年来研究发现 AVP 在休克等病理状态下有显著的收缩血管和维持血压的作用, 特别是对于儿茶酚胺抵抗的难治性休克有明显的升血压作用^[4-5]。笔者前期研究也显示, AVP 对失血性休克血管功能有较好的改善作用^[7]。但目前关于 AVP 在休克等重症治疗中的作用和使用方案仍存在大量争议^[8]。因此, 本实验在前期研究证实 AVP 与低压复苏联用有较好的抗休克作用的基础上, 进一步观察了这一方案对心、肝、肾等重要器官功能和血流灌注的影响。结果显示, AVP 联用低压复苏可明显改善心功能指标, 提高 CO 和增加组织氧供/氧耗; 同时 AVP 治疗也提高了肝脏血流量、改善肝线粒体功能, 并明显降低了休克后升高的肝功能指标 AST 和 ALT, 其效果明显优于单纯的低压复苏。结果提示, 早期应用 AVP 维持血压可更有效的改善心功能、改善重要器官的血流灌注和线粒体功能, 发挥抗休克作用。

实验结果也显示, 早期应用 AVP 对肝血流量和肝功能的改善作用明显优于单纯的低压复苏, 但 AVP 对肾血流量的恢复作用低于低压复苏组, 且 2 组间肾线粒体功能和肾功能指标(BUN 和 Scr)无明显差异。出现这一现象的可能原因在于 AVP 诱导内脏血管收缩存在差异性以及不同的病理模型。一项临床研究观察了 12 位接受了心脏手术的患者, 发现应用 AVP 引起了肾脏血管收缩和肾血流量降低^[9]。而其他一些研究显示, AVP 能改善脓毒性休克患者的肾血流灌注、增加尿量和肌酐清除^[10-11]。目前文献报道关于 AVP 对肾脏的作用是十分复杂的, 现有研究常出现相反的结论。因此, AVP 对休克患者肾脏功能的确切作用需要进一步的实验研究来验证。

综上所述, 早期应用 AVP 维持血压能有效的

改善非控制出血性休克大鼠的心功能, 提高组织氧供/氧耗, 改善组织血流量和肝线粒体功能, 从而发挥抗休克作用。但 AVP 对肾功能的影响及其临床应用剂量需进一步探索。

REFERENCES

[1] BOUGLÉ A, HARROIS A, DURANTEAU J. Resuscitative strategies in traumatic hemorrhagic shock [J]. Ann Intensive Care, 2013, 3(1): 1.

[2] LI T, LIN X, ZHU Y, et al. Short-term, mild hypothermia can increase the beneficial effect of permissive hypotension on uncontrolled hemorrhagic shock in rats [J]. Anesthesiology, 2012, 116(6): 1288-1298.

[3] XU J, YANG G M, LI T, et al. Tie-2 receptor mediates the regulation of Ang-1 and Ang-2 on the biphasic change of vascular reactivity after hemorrhagic shock in rats [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2013, 30(4): 343-348.

[4] LANDRY D W, LEVIN H R, GALLANT E M, et al. Vasopressin pressor hypersensitivity in vasodilatory septic shock [J]. Crit Care Med, 1997, 25(8): 1279-1282.

[5] MENTZELOPOULOS S D, MALACHIAS S, CHAMOS C, et al. Vasopressin, steroids, and epinephrine and neurologically favorable survival after in-hospital cardiac arrest: a randomized clinical trial [J]. JAMA, 2013, 310(3): 270-279.

[6] YANG G M, XU J, LI T, et al. Effect of PKC ϵ isoform in AVP regulating the MLC₂₀ phosphorylation of SMA after shock and MLCP/MLCK activity of VSMC [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2009, 26(9): 712-715.

[7] YANG G M, XU J, LI T, et al. Role of V1a receptor in AVP-induced restoration of vascular hyporeactivity and its relationship to MLCP-MLC₂₀ phosphorylation pathway [J]. J Surg Res, 2010, 161(2): 312-320.

[8] RUSSELL J A, WALLEY K R, SINGER J, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock [J]. N Engl J Med, 2008, 358(9): 877-887.

[9] BRAGADOTTIR G, REDFORS B, NYGREN A, et al. Low-dose vasopressin increases glomerular filtration rate, but impairs renal oxygenation in post-cardiac surgery patients [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2009, 53(8): 1052-1059.

[10] BIBAN P, GAFFURI M. Vasopressin and terlipressin in neonates and children with refractory septic shock [J]. Curr Drug Metab, 2013, 14(2): 186-192.

[11] LAUZIER F, LÉVY B, LAMARRE P, et al. Vasopressin or norepinephrine in early hyperdynamic septic shock: a randomized clinical trial [J]. Intensive Care Med, 2006, 32(11): 1782-1789.

收稿日期: 2014-02-28