

调节性低温对机体病理生理性损伤的保护作用

杨永录 樊萌 何彦芳(综述)

【关键词】 低温,调节性; 低温,非调节性; 病理生理性伤害; 保护反应

治疗性低温能明显促进创伤性脑损伤、中枢神经系统缺血和其他器官病理生理性伤害的恢复,并可改善患者的预后^[1-4],但治疗性低温是非调节性地将体温被动地降低到正常体温调定点(Tset)水平以下,可引起过度的生理和心理应激反应,而影响低温治疗效果^[5]。近年来的研究发现,某些伤害因素可引起动物调节性低温反应,而这种低温反应是机体的一种保护性适应反应^[5-11]。现将调节性低温的研究现状及其在机体受到某些伤害因素损伤时的作用综述如下。

1 低温的分类与特点

体温调节是一个复杂的生理过程,通常用 Tset 的概念解释人和动物的体温调节反应。Tset 的改变可导致体中心温度(Tc)发生明显的变化,即体温出现升高或降低(见表 1)^[5,12]。

表 1 恒温动物调节性和非调节性体温变化时温度效应器活动的特点

体温调节状态	温度效应器的反应			
	HP	SBF	EHL	STa
正常体温(Tc=Tset)	+	+	+	+
调节性升温(Tset>Tc)	↑	↓	↓	↑
非调节性升温(Tc>Tset)	↓	↑	↑	↓
调节性降温(Tset<Tc)	↑	↓	↓	↑
非调节性降温(Tc<Tset)	↓	↑	↑	↓

注:HP 为产热;SBF 为皮肤血流量;EHL 为蒸发散热;STa 为选择环境温度;+ 为基础反应

一般将 Tc 低于 35℃ 称为低温。根据低温产生的原因,可分为调节性低温(regulated hypothermia)和非调节性低

温(forced hypothermia)两类(见表 1)。

①调节性低温是体内外因素引起 Tset 小于 Tc,使机体提高散热和降低产热。一般情况下动物喜欢选择低于热中性温度区(thermoneutral zone)的凉爽环境或者冷环境,这种反应持续到 Tc 等于 Tset,使机体处于低温状态^[5]。在正常日周期静息时相(睡眠)的体温降低以及退热药的降温作用均属于调节性低温,但前者是体温在正常生理范围内的昼夜节律性调节现象,后者对正常体温无作用。②非调节性低温是 Tc 被动降低到 Tset 以下,多见于急性暴露在冷环境中引起的低温或治疗性低温。通常将低温分为 3 级:32~35℃ 为轻度低温(mild hypothermia);28~32℃ 为中度低温(moderate hypothermia);28℃ 以下为重度低温(severe hypothermia)^[12,13]。

2 调节性与非调节性低温反应的比较

调节性低温动物优先选择较冷的环境,出现散热反应和降低代谢率;非调节性低温是用于研究和治疗人类病理性伤害的一种方法(见表 1)^[5,10,11]。

临床上治疗性低温通常是用冰水浸浴、冰袋、变温毯、冷空气和冷液体灌胃等非调节性的被动降温法,使用这种降温方法类似于持续踩汽车油门使车正在向前行驶时,而又使用刹车减速一样,汽车的速度降低了,但不良后果是过多地磨损了发动机、传动系统和刹车系统等。同样治疗性低温是将体温被动地降低到正常 Tset 水平以下,但可立即引起产热增加和散热减少的反应,以阻遏降温治疗的效果^[5]。另外,值得注意的是这种被动性降温能引起过度的生理和心理应激反应,一方面使患者感到非常冷(清醒状态)和明显不愉快感(体温降低 2℃ 左右);另一方面可使肾上腺与甲状腺分泌增加,而使血液中糖皮质激素、甲状腺素和肾上腺素含量升高,可引起心动过速、呼吸急促、脂肪水解和血糖调节发生变化以及改变肝、肾和胃肠功能,这些生理应激反应将使治疗复杂化^[5,14-16]。调节性低温将会出现完全不同的生理作用,

不仅可以减少或避免被动性降温的不良反应,而且机体耗能也最少。依据初期的体温和 Tset 降低的幅度,调节性降温的初期将出现外周血管舒张,出汗和抑制产热器官的产热作用等特征,而且患者也感到温暖^[14,16,17]。在调节性降温过程中的生理应激反应也明显降低,如心动过速、呼吸急促以及肾上腺与甲状腺分泌增加的现象均很少出现^[17,18]。

3 调节性低温的研究方法

行为性体温调节是人和动物的一种非常重要的体温调节形式^[12]。研究体温调节变化最理想的方法是给动物提供一个能在正常生理状态下显示行为性体温调节的实验环境,在测量体温的同时也能测定行为性体温调节的变化。近年来随着遥控测量技术在生物医学实验研究中的应用,这一问题已经得到了解决。目前有用于研究啮齿类动物的温度梯度装置(temperature gradient),可以在测定体温的同时,也测定行为性体温调节反应^[6,7,19]。该装置由温度梯度箱和遥控测量系统两部分组成。温度梯度箱是由长 200 cm、内侧直径 20 cm、壁厚 0.6 cm 的铜管组成。实验箱中的温度为梯度式分布,即一端温度低,另一端温度高,通常温度范围设定为 15~40℃^[6,7,19]。温度梯度箱内每间隔 10 cm 的热电偶和光电管可以采集箱内不同部位空气的温度和实验动物在箱内所处位置的信息^[6,19]。这样的装置为动物在行为性体温调节过程中提供了选择合适环境温度的条件。遥控测量系统可连续测量温度梯度箱内实验动物的体温变化和行为性体温调节的反应。

4 调节性低温对机体病理生理性伤害的保护作用

已发现失血、缺氧、低血糖、尿毒症、内毒素血症、超重及某些金属和化学毒剂都可引起啮齿类和其他哺乳类动物调节性体温降低,有趣的是这些因素引起的低温反应有利于改善动物机体损伤的恢复和提高生存率(见表 2)^[2,5,7,11,15,20]。

基金项目:四川省教育厅重点科研项目(2005A192);甘肃省自然科学基金资助项目(ZS-031-A25-072-E)

作者单位:610081 四川成都,成都医学院病理生理教研室

作者简介:杨永录(1949-),男(汉族),甘肃人,教授,中国生理学会理事,从事体温调节和退热机理的研究,发表论文 60 余篇,已获省部级科技进步二等奖 3 项(Email: ylyang@chdmc.cn)。

这里主要介绍缺氧、内毒素血症与中毒引起调节性低温对机体的保护作用。

表 2 病理生理性伤害对哺乳动物行为和自主性体温调节的影响及临床意义

伤害种类	Tc	Tsk	STa	HP	低温保护作用
低血糖	↓	?	?	↓	有
缺氧	↓	↑	↓	↓	有
尿毒症	↓	↑	↓	↓	可能有
皮肤烧伤	↓	?	?	↓	有
内毒素血症	↓	↑	↓	↓	有
失血	↓	↓	↓	↓	有
超重力	↓	↑	?	↓	有

注: Tsk 为皮肤温度; ? 为目前尚不明确

4.1 调节性低温与缺氧:大鼠放入温度梯度箱中,给体积分数为 6.9% 的 O₂ 能使体温从 37.0 °C 降到 34.5 °C,并出现优选低温度环境的反应,即动物从 30 °C 的环境自动转移到 24 °C 的环境中;同时伴有心率增加现象,使循环系统运送更多的血液到缺氧组织^[5,6]。缺氧也可引起机体散热增加和二氧化碳(CO₂)产生减少,反射性地使外周血管舒张和降低代谢率^[6,11,17]。甚至单细胞草履虫缺氧时,在微型的温度梯度中也优选较低的温度环境^[5]。将低氧气体换给正常氧量气体时,动物则选择较高的温度环境,体温快速恢复到正常水平^[6,17]。

缺氧引起的低温反应有明显保护中枢神经系统的作用和提高血红蛋白对氧的亲和力,保证了大量的氧运输到缺氧组织,能明显提高动物在缺氧环境中生存率^[5,17]。正常体温大鼠缺氧时的死亡率高于低温大鼠,当体温上升到 41.5 °C 时,生存的时间是以对数形式降低^[5,6]。小鼠暴露在 34 °C 模拟高海拔急性缺氧环境中,其致死的最高海拔为 9 144 m;而环境温度降低为 16 °C 时,缺氧导致致死的海拔则提高到 14 630 m^[5]。这些资料说明,缺氧引起的低温反应是调节性体温降低,而低温状态和低温环境有利于动物在缺氧环境中的生存。

4.2 调节性低温与内毒素血症:给大鼠静脉注射小剂量脂多糖(LPS)10 μg/kg 或腹腔注射 50 μg/kg 可激活发热通路而引起调节性体温升高,较大剂量 LPS 能引起快速的调节性低温反应^[5,18]。这是由于带有大量内毒素的大鼠出现行为和自主性体温调节活动导致极度散热反应,而明显掩盖了被激活了的发热通路,最终结果是出现低温反应^[10,18]。体温降低是脓毒症性休克患者常见的体温

调节反应,也是提高生存的一个重要因素^[5,10]。将大鼠置于温度梯度箱内,静脉注射 LPS 0.5 mg/kg(相当于发热剂量的 50 倍)动物表现出突然优选冷环境,接着出现体温降低^[5,10]。由于动物能够通过行为性活动选择冷环境,而提高体热的散失,因而认为,这种低温现象是全身炎症和内毒素休克引起的一种调节性低温反应^[10]。有实验证明,中度低温可以提高内毒素休克大鼠的存活率,其原因是低温能够降低组织损伤或感染时,代谢所需要的剧烈能量消耗^[5,18]。

4.3 调节性低温与中毒:当小鼠和大鼠暴露到一些金属(镍、镉、硒和铅)、化学毒剂(有机磷杀虫剂、梭曼和乙醇)中时,动物均优选冷环境,出现调节性低温反应^[5,10,11,19]。通常乙醇、甲醛、杀虫剂和其他化学毒剂的剂量接近半数致死剂量(LD₅₀)时均可引起体温降低,但是当环境温度升高到热中性温度区,降温效应减弱,而毒性则提高^[5,10]。

离体和在体实验证明,许多环境毒物和药物的毒性与温度呈正比关系^[5]。例如,当环境温度从标准的室温提高到等于或超过某种动物的热中心温度区时,能够使洋地黄和破伤风内毒素的 LD₅₀ 降低;啮齿类动物暴露到有毒性的药物和化学毒剂中时,随着体温和环境温度升高可加速视觉与心血管功能障碍,所以有人赞成用低温治疗某些化学毒剂中毒的患者^[5,18]。

虽然动物暴露到化学毒剂的反应与缺氧、内毒素血症的反应不同,但有趣的是都可以引起动物调节性低温反应,提示这些伤害性因素可以引起某些共同的生理反应,而导致调节性低温反应,以达到保护机体的作用。

5 调节性低温机制的研究

众所周知,体温调节有显示发热的能力,而发热是机体对感染和向疾病作斗争的一种适应性反应^[12]。同样目前认为,多种伤害性因素引起的调节性低温也是机体的一种适应性反应^[5,10,11,18]。因为通过测量动物的行为活动和外周散热情况证明,这种调节性低温是通过行为性体温调节与体温调节中枢共同作用下,将体温维持在正常水平以下^[6,7,11]。啮齿类动物在失血、缺氧和受到化学毒剂的伤害时,共同的特征是动物代谢率降低、外周血管舒张和优选冷环境使体温维持在低温状态,通常动物决不会选

择热环境来阻止体温降低,其原因是控制 Tset 降低所致^[6,7,10]。如果这种伤害引起的是被动性降温,动物将期望优选热环境,体温调节系统的反应是提高产热和降低散热^[5,6,18]。现在还不清楚为什么失血、缺氧和某些化学毒剂等伤害因素能长时间降低啮齿类动物和其他哺乳类动物的 Tset,使体温维持在正常水平以下 1~6 °C 的低温状态,以提高对机体保护作用(表 2)^[3,5-7,11]。持续缺氧大鼠通过行为调节和自动温度效应器调节引起的低温状态,最少可维持 6 h^[6]。给大鼠口饲接近于 LD₅₀ 的有机磷毒剂将维持低温状态长达 12~24 h^[5,14,18,21]。

在研究有机磷毒剂引起的大鼠低温过程中发现,中枢胆碱能阻断剂能阻断有机磷毒剂梭曼和毒死蜱的降温作用^[21,22]。另外,具有促进退热和降低大鼠应激性体温过高的内源性抗热物质精氨酸加压素(AVP)V₁ 受体阻断剂可明显阻断梭曼和毒死蜱的降温效应,以及梭曼和毒死蜱在引起动物出现低温反应时,血浆 AVP 浓度出现升高现象^[23-25]。因而我们认为,中枢胆碱能通路和 AVP 参与有机磷毒剂引起的调节性低温反应过程。

近年来,有人给大鼠腹腔注射神经降压素类似物能快速引起调节性降温反应,给药 1 h 后动物优选的环境温度,从给药前的 29 °C 热中性温度区(大鼠的热中性温度区为 28~31 °C)转移到 16 °C 的冷环境中,体温从 37.4 °C 快速地降低到 34.0 °C,同时伴随有耗氧量降低和产热减少^[1,8,9]。但还不清楚为什么这种物质能长时间持续的降低 Tset,不对机体引起损害。令人感兴趣的是在研究低温对脑损伤的保护作用中发现,神经降压素类似物能快速降低大鼠心搏骤停后的脑温和延长脑低温的时间,有助于降低大脑损伤的发生^[8,9,26]。

6 结语

综上所述,某些伤害性因素引起的调节性低温是一种保护性适应反应。临床上低温治疗的保护作用需要持续低温数小时,甚至需要持续数日,但通常使用的是非调节性被动降温法,不仅操作麻烦,而且缺点也多。调节性低温可能是实现治疗性低温的一种理想方法,但目前还没有一种既可以使 Tset 下移引起调节性低温,而生理应激反应又最小的药物。所以,研究调节性低温及其机制,不

仅能为临床治疗性低温提供理论基础和新方法,而且对基础医学和应用生物医学的研究都有一定意义。

参考文献:

- Holzer M, Bernard S A, Hachimi-Idrissi S, et al. Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: systematic review and individual patient data meta-analysis [J]. Crit Care Med, 2005, 33: 414 - 418.
- Tisherman S A. Hypothermia and injury [J]. Curr Opin Crit Care, 2004, 10: 512 - 519.
- Alam H B, Chen Z, Honma K, et al. The rate of induction of hypothermic arrest determines the outcome in a Swine model of lethal hemorrhage [J]. J Trauma, 2004, 57: 961 - 969.
- Damian M S, Ellenberg D, Gildemeister R, et al. Coenzyme Q10 combined with mild hypothermia after cardiac arrest: a preliminary study [J]. Circulation, 2004, 110: 3011 - 3016.
- Gordon C J. The therapeutic potential of regulated hypothermia [J]. Emerg Med J, 2001, 18: 81 - 89.
- Gordon C J. The role of behavioral thermoregulation as a thermoeffector during prolonged hypoxia in the rat [J]. J Thermal Biol, 1997, 22: 315 - 324.
- Brown J W, Whitehurst M E, Gordon C J, et al. Thermoregulatory set point decreases after hemorrhage in rats [J]. Shock, 2005, 23: 239 - 242.
- Katz L M, Young A S, Frank J E, et al. Regulated hypothermia reduces brain oxidative stress after hypoxic-ischemia [J]. Brain Res, 2004, 1017: 85 - 91.
- Katz L M, Young A, Frank J E, et al. Neurotensin-induced hypothermia improves neurologic outcome after hypoxic-ischemia [J]. Crit Care Med, 2004, 32: 806 - 810.
- Leon L R. Hypothermia in systemic inflammation: role of cytokines [J]. Front Biosci, 2004, 9: 1877 - 1888.
- Gordon C J. Regulated hypothermia: an adaptive response to toxic insult [M]//Temperature and toxicology. New York: CRC Press, 2005: 145 - 168.
- 蔡益鹏. 体温与体温调节 [M]//姚泰. 人体生理学. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 1788 - 1821.
- McCullough L, Arora S. Diagnosis and treatment of hypothermia [J]. Am Fam Physician, 2004, 70: 2325 - 2332.
- Kurz A, Sessler D I, Narzt E, et al. Post-operative hemodynamic and thermoregulatory consequences of intraoperative core hypothermia [J]. J Clin Anesth, 1995, 7: 359 - 366.
- Leikin J B, Aks S E, Andrews S, et al. Environmental injuries [J]. Dis Mon, 1997, 43: 809 - 916.
- Henderson R A, Whitehurst M E, Morgan K R, et al. Reduced oxygen consumption precedes the drop in body core temperature caused by hemorrhage in rats [J]. Shock, 2000, 13: 320 - 324.
- Katz L M, Wang Y, McMahon B, et al. Neurotensin analog NT69L induces rapid and prolonged hypothermia after hypoxic ischemia [J]. Acad Emerg Med, 2001, 8: 1115 - 1121.
- Romanovsky A A, Shido O, Sakurada S, et al. Endotoxin shock: thermoregulatory mechanisms [J]. Am J Physiol, 1996, 270: R693 - 703.
- Gordon C J. Behavioral thermoregulatory response to chlorpyrifos in the rat [J]. Toxicology, 1997, 124: 165 - 171.
- 尹利华, 王建荣, 王立祥. 失血性休克复苏温度和体温调节方法 [J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17: 62 - 63.
- Yang Y L, Zhi D X, Wang X M, et al. Effect of cholinergic antagonist on soman-induced hypothermia in the rat [J]. Chin J Pathophysiol, 2004, 20: 60 - 62.
- Gordon C J, Grantham T A. Effect of central and peripheral cholinergic antagonists on chlorpyrifos-induced changes in body temperature in the rat [J]. Toxicology, 1999, 142: 15 - 28.
- 杨永录. 精氨酸加压素在应激性体温过高中中的作用 [J]. 中国危重病急救医学, 2002, 14: 207 - 209.
- Yang Y L, Gordon C J. Possible role of vasopressin in the thermoregulatory response to chlorpyrifos in the rat [J]. Pharmacol Toxicol, 2002, 90: 311 - 316.
- Yang Y L, Liu L H, Zhang Y. Role of endogenous arginine vasopressin in soman-induced hypothermia in rats [J]. Chin J Pathophysiol, 2003, 19: 240 - 243.
- Gordon C J, McMahon B, Richelson E, et al. Neurotensin analog NT77 induces regulated hypothermia in the rat [J]. Life Sci, 2003, 73: 2611 - 2623.

(收稿日期: 2005-11-04)

修回日期: 2006-08-06)

(本文编辑: 李银平)

• 启事 •

2006 呼吸支持技术高级研修班(第 6 届)报名通知

首都医科大学附属北京朝阳医院, 北京呼吸疾病研究所将于 2006 年 10 月 13-22 日在北京举办国家级继续教育项目“2006 呼吸支持技术高级研修班(第 6 届)”, 项目负责人为王辰教授。研修班以实用技术与最新进展相结合为宗旨, 邀请本领域的知名专家(王辰、刘大为、席修民、陈荣昌、俞森洋、邱海波、杜斌、陈惠德等)对呼吸支持技术及呼吸危重症领域的实用技术和新进展进行讲座。主要内容包括: 呼吸衰竭、心肺交互作用、呼吸力学、呼吸肌疲劳、机械通气模式、无创通气、困难撤机、人工气道的建立与管理、非常规通气技术、多器官功能障碍综合征(MODS)、严重感染、重症监护室(ICU)建设与管理等。此外, 研修班将就大家感兴趣的热点问题进行专题研讨和病例分析, 如通气模式、无创通气、撤机、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、免疫抑制患者的机械通气等。

报名方法: 将姓名、性别、单位、职务、职称、地址、邮编、电话、传真、Email 地址写明后寄至北京市朝阳区白家庄路 8 号, 北京朝阳医院, 北京市呼吸疾病研究所; 邮编: 100020; 杜敏捷医生收。信封注明“2006 呼吸支持技术高级研修班”。联系电话: 010-65060167, 010-85231893; 传真: 010-65060167。也可通过电子邮件 sunbing@vip.sohu.net 报名, 或登陆 www.birm.com.cn/index.do 或 www.bjcyh.com.cn 网站查询相关更新内容。

研修班学费及资料费每人 1 280 元, 住宿费 100 元/d, 伙食费 50 元/d, 由组委会统一安排, 费用自理。

(首都医科大学附属北京朝阳医院, 北京呼吸疾病研究所)