

• 论著 •

# 舒芬太尼对家兔急性肺损伤的影响

张成明 于金玲 张岩 陈丽霞 曹焕军 王玉英

**【摘要】** 目的 观察失血性休克家兔血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、肺组织丙二醛(MDA)含量及含水率变化,探讨舒芬太尼对急性肺损伤的保护作用及其机制。方法 将 54 只健康成年家兔随机分为 3 组;对照组只进行手术操作;模型组按 Wiggers 改良法复制失血性休克模型;舒芬太尼组制模后静脉注射舒芬太尼  $0.02 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 。所有动物均补充乳酸林格液  $5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  抗休克。记录休克前,复苏时,复苏 1、2、3 和 4 h 末平均动脉压(MAP)、心率(HR)及动脉血 TNF- $\alpha$  含量;于复苏 1、2 和 4 h 检测肺组织匀浆 MDA 含量,并计算肺组织含水率。结果 与对照组比较,模型组和舒芬太尼组复苏后各时间点 MAP、HR 均逐渐降低,血清 TNF- $\alpha$  含量及肺组织 MDA 含量和含水率均逐渐升高,舒芬太尼组降低或升高程度不如模型组明显 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。结论 失血性休克时血清 TNF- $\alpha$  含量、肺组织 MDA 含量及肺组织含水率均升高,舒芬太尼可能通过减轻失血性休克所致 TNF- $\alpha$  含量及 MDA 含量升高,降低肺组织含水率,起到肺保护作用。

**【关键词】** 舒芬太尼; 肺损伤,急性; 失血性休克; 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; 丙二醛

The effect of sufentanil on acute lung injury in rabbits ZHANG Cheng-ming, YU Jin-ling, ZHANG Yan, CHEN Li-xia, CAO Huan-jun, WANG Yu-ying. Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of Weifang Medical College, Weifang 261042, Shandong, China

**【Abstract】 Objective** To study the effect of sufentanil on acute lung injury induced by hemorrhagic shock in rabbits. **Methods** Fifty-four healthy rabbits were randomly divided into three groups: control group, with only incision of trachea; model group, hemorrhagic shock was produced according to modified Wiggers' method; sufentanil group, intravenous injection of sufentanil at  $0.02 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  after hemorrhagic shock. To all the rabbits, intravenous Ringer lactate solution was given in an amount of  $5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ . Mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR) and plasma tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) were determined before shock, 1, 2, 3 and 4 hours after resuscitation. Malondialdehyde (MDA) and water content of lungs were measured 1, 2 and 4 hours after resuscitation. **Results** At same time points, MAP and HR in sufentanil group and model group were lower than that in control group ( $P < 0.05$ ) but contents of TNF- $\alpha$  in serum, MDA in lung tissue and water content of lungs were elevated gradually. The degree of decrease or increase was less obvious in sufentanil than in model group ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). **Conclusion** Hemorrhagic shock could increase arterial plasma TNF- $\alpha$  content with lung injury. Sufentanil could alleviate acute lung injury induced by hemorrhagic shock in rabbits.

**【Key words】** sufentanil; acute lung injury; hemorrhagic shock; tumor necrosis factor- $\alpha$ ; malondialdehyde

失血性休克以有效血容量减少、组织灌流量急剧降低为特征,机体微循环障碍、组织灌流不良可导致组织缺氧和器官损害,如不及时控制,可表现为过度应激反应<sup>[1]</sup>。我们通过建立失血性休克兔模型,观察丙二醛(MDA)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和肺组织含水率的变化,探讨舒芬太尼对急性肺损伤(ALI)的保护作用机制,为临床失血性休克患者合理选择麻醉药物提供依据。

## 1 材料与方法

**1.1 实验材料:**健康成年家兔 54 只,体重(2.2±0.2)kg,雌雄各半,由潍坊医学院动物中心提供。舒芬太尼(德国生产协和药业分装,批号:200606337),TNF 放射免疫试剂盒(解放军总医院科技开发中心放射免疫研究所,批号:20041024),MDA 测试试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号:20041125)。

**1.2 动物分组及模型制备:**按随机数字表法将动物分为 3 组:①对照组:只进行手术操作,并在实验过程中补充乳酸林格液  $5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ;②模型组:模型复制成功后输入乳酸林格液,不加药物干预;③舒芬太尼组:休克模型复制后输入乳酸林格液,并由静脉持续注入舒芬太尼  $0.02 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 。经家兔耳缘静脉注射质量分数为 3%的戊巴比妥 30 mg/kg,待家兔麻醉后行气管切开接小动物呼吸

基金项目:山东省潍坊市科学技术发展计划资助项目(潍科字(2004)第 0320 号)

作者单位:261042 山东潍坊,潍坊医学院麻醉学系,潍坊医学院附属医院

作者简介:张成明(1974-),男(汉族),山东省人,医学硕士,讲师,主要从事危重病急救医学的临床与实验研究,主持省自然科学基金 1 项,市级科研 5 项,发表论文 20 余篇。

机,参数设置:潮气量( $V_T$ )6~8 ml/kg,呼吸频率(RR)60 次/min;经股静脉注射肝素钠1 mg/kg直至肝素化,再由股动脉穿刺置管连接多参数监护仪。按照 Wiggers 改良法复制失血性休克模型<sup>[2]</sup>:在 10~15 min 内经股动脉放血至平均动脉压(MAP)降为 40 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),继续放血或回输部分血液维持此血压,60 min 后回输失血和等量林格液,在 30 min 内进行复苏至 MAP 为 70 mm Hg。

**1.3 监测不同时间点 MAP 和心率(HR):**于休克前,复苏成功时,复苏 1、2、3 和 4 h 末取动物血 1 ml,室温下静置 20 min,离心取血清,置于-70℃冰箱中保存,用于放射免疫分析法测定 TNF- $\alpha$ 。分别在休克复苏后 1、2 和 4 h 迅速处死动物;取右上肺组织,液氮保存制备匀浆。肺组织匀浆中 MDA 按南京建成生物工程研究所提供 MDA 比色法测定;取左肺,先称湿重,80℃烤箱烘烤 24 h,再称干重,并计算含水率。

$$\text{含水率} = (\text{湿重} - \text{干重}) / \text{湿重} \times 100\%$$

**1.4 统计学分析:**所有数据用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。用 SPSS 10.0 统计软件进行统计学分析,先进行方差齐性检验,不同组间同一时间点比较用单因素方差分析,当差异有统计学意义时,采用 SNK- $q$  检验进一步比较;同一组内不同时间点比较用配对

$t$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 MAP、HR 的变化(表 1,表 2):**与对照组比较,模型组和舒芬太尼组复苏后各时间点 MAP、HR 明显降低( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。复苏后各时间点舒芬太尼组的 HR 均明显低于模型组,MAP 于复苏后 3 h 和 4 h 均高于模型组( $P$  均  $< 0.01$ )。

**2.2 肺组织 MDA 含量的变化(表 3):**对照组各时间点 MDA 含量无明显变化( $P$  均  $> 0.05$ );模型组与舒芬太尼组复苏后 MDA 含量逐渐升高,并明显高于模型组,但舒芬太尼组升高的程度不如模型组明显( $P$  均  $< 0.01$ )。

**2.3 肺组织含水率的变化(表 3):**对照组各时间点肺组织含水率无明显变化( $P$  均  $> 0.05$ );模型组与舒芬太尼组复苏后肺组织含水率逐渐升高,并明显高于对照组,但舒芬太尼组升高的程度不如模型组明显( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。

**2.4 血清 TNF- $\alpha$  含量的变化(表 4):**对照组各时间点血清 TNF- $\alpha$  含量无明显变化( $P$  均  $> 0.05$ );模型组与舒芬太尼组复苏后血清 TNF- $\alpha$  含量逐渐升高,且明显高于对照组,但舒芬太尼组的升高程度不如模型组明显( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。

## 3 讨论

失血性休克的病理生理过程复杂,往往累及多

表 1 各组家兔休克和复苏前后 MAP 的变化( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

mm Hg

组别	休克前	复苏时	复苏 1 h	复苏 2 h	复苏 3 h	复苏 4 h
对照组	110.43 $\pm$ 13.35	110.67 $\pm$ 14.28	109.97 $\pm$ 13.15	109.13 $\pm$ 11.38	107.33 $\pm$ 10.76	107.66 $\pm$ 10.55
模型组	110.26 $\pm$ 16.26	107.26 $\pm$ 10.60	99.33 $\pm$ 11.27 <sup>abc</sup>	85.54 $\pm$ 5.25 <sup>bh</sup>	80.22 $\pm$ 7.24 <sup>bh</sup>	74.54 $\pm$ 5.89 <sup>bh</sup>
舒芬太尼组	110.55 $\pm$ 12.17	107.19 $\pm$ 9.44 <sup>c</sup>	89.18 $\pm$ 6.33 <sup>cdg</sup>	88.56 $\pm$ 7.32 <sup>fg</sup>	87.02 $\pm$ 8.56 <sup>dfg</sup>	87.53 $\pm$ 7.17 <sup>dfg</sup>

注:与对照组同期比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ,<sup>b</sup> $P < 0.01$ ;与模型组同期比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$ ,<sup>d</sup> $P < 0.01$ ;与本组休克前比较,<sup>e</sup> $P < 0.05$ ,<sup>f</sup> $P < 0.01$ ;与本组复苏时比较,<sup>g</sup> $P < 0.05$ ,<sup>h</sup> $P < 0.01$

表 2 各组家兔休克和复苏前后 HR 的变化( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

次/min

组别	休克前	复苏时	复苏 1 h	复苏 2 h	复苏 3 h	复苏 4 h
对照组	259.35 $\pm$ 19.14	259.26 $\pm$ 17.15	256.16 $\pm$ 21.88	258.14 $\pm$ 19.83	254.14 $\pm$ 17.14	255.66 $\pm$ 14.35
模型组	259.38 $\pm$ 22.16	254.14 $\pm$ 17.16 <sup>de</sup>	244.66 $\pm$ 17.76 <sup>bf</sup>	246.28 $\pm$ 18.17 <sup>bf</sup>	219.25 $\pm$ 18.38 <sup>bf</sup>	202.44 $\pm$ 12.58 <sup>bf</sup>
舒芬太尼组	259.29 $\pm$ 17.37	252.53 $\pm$ 19.28 <sup>f</sup>	215.26 $\pm$ 17.35 <sup>df</sup>	203.37 $\pm$ 21.55 <sup>df</sup>	205.25 $\pm$ 15.25 <sup>df</sup>	198.79 $\pm$ 15.25 <sup>df</sup>

注:与对照组同期比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ,<sup>b</sup> $P < 0.01$ ;与模型组同期比较,<sup>c</sup> $P < 0.01$ ;与本组休克前比较,<sup>d</sup> $P < 0.01$

表 3 各组家兔复苏后肺组织 MDA 含量及含水率的变化( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

组别	MDA ( $\mu\text{mol/g}$ )			含水率 (%)		
	复苏 1 h	复苏 2 h	复苏 4 h	复苏 1 h	复苏 2 h	复苏 4 h
对照组	6.81 $\pm$ 1.10	6.77 $\pm$ 1.24	7.65 $\pm$ 1.11	71.80 $\pm$ 2.24	71.59 $\pm$ 2.11	72.21 $\pm$ 2.61
模型组	11.52 $\pm$ 1.15 <sup>b</sup>	11.63 $\pm$ 1.32 <sup>b</sup>	12.32 $\pm$ 1.00 <sup>b</sup>	74.40 $\pm$ 4.17 <sup>b</sup>	81.75 $\pm$ 3.09 <sup>b</sup>	84.08 $\pm$ 3.76 <sup>b</sup>
舒芬太尼组	7.99 $\pm$ 1.06 <sup>d</sup>	8.42 $\pm$ 1.18 <sup>d</sup>	9.18 $\pm$ 0.99 <sup>d</sup>	73.95 $\pm$ 2.33 <sup>c</sup>	75.80 $\pm$ 3.23 <sup>d</sup>	79.37 $\pm$ 3.01 <sup>d</sup>

注:与对照组同期比较,<sup>b</sup> $P < 0.01$ ;与模型组同期比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$ ,<sup>d</sup> $P < 0.01$

表 4 各组家兔休克和复苏前后血清 TNF-α 含量变化(̄x±s, n=6)

μg/L

组别	休克前	复苏时	复苏 1 h	复苏 2 h	复苏 3 h	复苏 4 h
对照组	74.61±5.02	74.14±4.29	74.32±4.03	74.22±4.20	75.75±4.46	75.46±4.28
模型组	74.88±3.84	161.22±20.62 <sup>bf</sup>	285.65±23.29 <sup>bf</sup>	518.14±24.35 <sup>bf</sup>	479.35±20.34 <sup>bf</sup>	442.53±22.25 <sup>bf</sup>
舒芬太尼组	74.32±4.29	162.54±19.25 <sup>cf</sup>	261.13±17.22 <sup>cf</sup>	342.24±18.17 <sup>df</sup>	284.24±21.11 <sup>df</sup>	248.64±19.56 <sup>df</sup>

注:与对照组同期比较,<sup>b</sup>P<0.01;与模型组同期比较,<sup>c</sup>P<0.05,<sup>d</sup>P<0.01;与本组休克前比较,<sup>f</sup>P<0.01

个器官导致功能衰竭或结构损伤。肺脏由于其结构、功能的特点,在此病理生理过程中极易受累,形成 ALI,如果得不到积极、正确、有效的治疗,会迅速发展为急性呼吸窘迫综合征(ARDS)。ALI 和 ARDS 具有相同的病理生理改变,重度的 ALI 被定义为 ARDS。肺泡-毛细血管膜损伤、通透性增高是 ALI 的特征性病理改变。

在失血性休克的强烈刺激下,细胞因子含量发生了巨大的变化。首先,巨噬细胞大量释放前炎症因子 TNF-α、白细胞介素-1(IL-1)、IL-6、IL-8 等,致使中性粒细胞激活和扣押,引发级联反应,导致或加速单个或多个器官功能衰竭,由全身炎症反应综合征(SIRS)发展为多器官功能障碍综合征(MODS)<sup>[3]</sup>。目前认为,与 ALI 有关的细胞因子有 IL-1、IL-2、IL-8、IL-10 和 TNF-α 等<sup>[4-7]</sup>。本研究中通过对 MDA、TNF-α、肺组织含水率等指标变化研究可以得出,舒芬太尼对失血性休克引起的 ALI 有保护作用,其作用机制可能是多方面的:①控制应激反应。阿片类药物作为麻醉治疗方案的一部分,可以缓解应激反应和细胞因子反应。舒芬太尼可能通过对下丘脑-垂体-肾上腺轴及交感神经系统发挥抑制作用,通过此轴降低参与应激的各种激素与细胞因子水平,从而减轻了 ALI,起到保护作用。②舒芬太尼直接与免疫细胞或与胞内阿片受体结合发挥其免疫抑制作用。③通过其他一些未知的机制发挥抗炎作用,从而抑制了 ALI。

总之,通过本研究的观察可以得出,舒芬太尼可以降低 ALI 兔的 HR,升高 MAP(与其药理学特点有关),降低血清中 TNF-α 含量,减少肺组织中的 MDA 含量;减轻肺组织的水肿程度,从而减轻了对机体的损伤,对 ALI 起到保护作用,这些为休克患者复苏后肺损伤的防治提供了理论依据。但由于阿片类药物具有不良反应,需要进一步深入研究,应严格掌握适应证,合理用药。

参考文献

[1] 金惠铭,王建枝.病理生理学[M].6版.北京:人民卫生出版社,2004:177-200.

[2] 刘俊杰,赵俊.现代麻醉学[M].2版.北京:人民卫生出版社,1998:1523-1524.

[3] Atabai K, Matthay M A. The pulmonary physician in critical care 5: acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: definitions and epidemiology [J]. Thorax, 2002, 57(5):452-458.

[4] Saka T, Ichiyama T, Greilich P, et al. Ketamine suppresses endotoxin-induced NF-kappaB expression [J]. Can J Anaesth, 2001, 47(10):1019-1024.

[5] 罗佛全,傅华群.生长激素对急性肺损伤的影响[J].中国危重病急救医学,2005,17(9):523-526.

[6] 刘庆阳,胡森.严重脓毒症和脓毒性休克与肿瘤坏死因子及肿瘤坏死因子受体基因多态性相关[J].中国危重病急救医学,2005,17(1):35.

[7] 曹慧玲,吕士杰,姜艳霞.急性肺损伤大鼠氧自由基变化及不同中药治疗作用的对比[J].中国中西医结合急救杂志,2006,13(3):146-149.

(收稿日期:2007-03-28 修回日期:2008-01-08)

(本文编辑:李银平)

• 启事 •

新生儿专题班将举办

由中国医师协会主办的“全国儿科主任(新生儿专题)诊疗技术高研班”将于 2008 年 3 月中下旬在北京举办,共 5 d。培训费 980 元,学习期满授予学员国家级 I 类继教学分 10 分,项目编号:2008-06-01-064(国)。

1 内容:新生儿复苏;新生儿的营养支持;NICU 院内感染的监测与控制;遗传代谢病在新生儿期的筛查;新生儿行为能力和早期干预;新生儿时期先天性心脏病;新生儿转运;新生儿呼吸窘迫综合征;新生儿缺氧缺血性脑病;先天性巨细胞病毒感染;新生儿坏死性小肠结肠炎;出生缺陷诊断及预防;新生儿惊厥及癫痫;胎儿监护的评价;新生儿外科危重症;新生儿高胆红素血症;早产儿管理;早产儿用氧和视网膜病;新生儿胸、腹部常见疾病 X 线辅助检查;颅脑超声对围产期脑损伤的诊断价值;新生儿听力筛查;新生儿重症监护等。

2 教师:拟邀请著名儿科专家冯琪、宋国维、封志纯、周丛乐、徐放生、李松等教授主讲。

3 报名地址:北京市东城区东四西大街 46 号中国医师协会事业发展部 王海涛收。邮编:100711。电话:010-65286512,传真:010-87835179。Email:cmdapx@sina.com。可电话索取学习班正式通知。

(中国医师协会)