

• 论著 •

多巴胺对内毒素休克犬肺动脉压力的影响

陶炳东 张锦 张秉钧

【摘要】 目的 通过观察多巴胺对内毒素休克犬肺动脉压力的影响,评价多巴胺用于内毒素休克治疗的临床意义。方法 选择健康雄性杂种犬 20 只,随机分为 4 组,每组 5 只。以静脉注射脂多糖(LPS)1 mg/kg 制备内毒素休克模型,2 h 后分别静脉泵入生理盐水 5 ml/h(模型组)和多巴胺 5、10、20 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ (分别记为 D5 组、D10 组、D20 组)。经股动、静脉及开胸行肺动脉穿刺测压,记录制模前、给药前及给药后 5、10、30、60 及 120 min 时平均动脉压(MAP)及平均肺动脉压(MPAP)。结果 不同浓度多巴胺均能升高 MPA 和 MPAP,与模型组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);且 D10 组和 D20 组 MAP 较 D5 组升高幅度大,D20 组 MPAP 较 D5 组和 D10 组升高幅度大($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。给予多巴胺后 120 min 各组 MAP/MPAP 比值均高于模型组,以高剂量组显著($P < 0.05$)。结论 不同浓度的多巴胺均能在升高 MAP 的同时使肺循环阻力增加致肺动脉压力也升高,且体动脉压力升高幅度明显大于肺动脉压力。

【关键词】 内毒素休克; 多巴胺; 肺动脉压

The effects of dopamine on pulmonary artery pressure in dogs with endotoxic shock TAO Bing-dong, ZHANG Jin, ZHANG Bing-jun. Department of Anesthesiology, Shengjing Hospital of Chinese Medical University, Shenyang 110004, Liaoning, China

Corresponding author: ZHANG Jin, Email: jinzhang_cmu2h@yahoo.com.cn

【Abstract】 Objective To evaluate the values of dopamine in treating endotoxic shock by observing the changes in the pulmonary artery pressure (PAP) during the treatment. **Methods** Twenty healthy dogs were randomly divided into four groups with 5 in each group. Endotoxic model was reproduced by injecting lipopolysaccharides (LPS) 1 mg/kg intravenously. Two hours later, normal saline (NS) 5 ml/h was intravenously given in model group, or dopamine 5, 10, 20 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ was given in D5 group, D10 group, D20 group intravenously. Femoral artery pressure, femoral vein pressure and PAP were measured, and mean arterial pressure (MAP) and mean pulmonary artery pressure (MPAP) were recorded at 0, 5, 10, 30, 60, 120 minutes after infusion of NS or dopamine. **Results** Compared with the model group, all different concentrations of dopamine could elevate MAP, MPAP ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Compared with D5 group, the percentage of elevation of MAP of D10 group and D20 group was greater, and the percentage of elevation of MPAP of D20 group was greater than that in D5 group and D10 group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The ratio of MAP/MPAP in each dopamine group was higher than that of model group, and the increase was more marked in the groups of higher concentrations (all $P < 0.05$). **Conclusion** MAP of endotoxic dog lowered obviously, while there was little change in PAP. After infusion of dopamine intravenously, both MAP and PAP are elevated. The increase in resistance of pulmonary microcirculation is the main reason for the elevation of PAP.

【Key words】 endotoxic shock; dopamine; pulmonary artery pressure

感染性休克主要是由于内毒素作用使外周血管扩张,有效循环血容量减少,体循环压力剧降,进而发展为微循环障碍,组织灌注不足,直至出现多器官功能不全、衰竭等一系列严重后果。多巴胺由于具有“良好”的血管收缩作用,多年来一直是感染性休克治疗中临床常用的血管收缩药。但据近年的文献报道,多巴胺并没有肾功能保护作用,且有能导致腹部内脏供血减少等诸多负面影响,已不推荐无选择的普遍使用^[1]。但关于多巴胺对肺循环影响的研究报

道较少,本研究中通过观察内毒素休克时肺动脉压(PAP)变化的特点以及多巴胺对 PAP 的影响,进一步探讨多巴胺作为心血管活性药物用于感染性休克治疗的价值。

1 材料与方

1.1 动物分组及内毒休克模型制备:健康雄性成年杂种犬 20 只,体重 16~18 kg,由中国医科大学盛京医院动物中心提供。按随机数字表法将动物分为 4 组,每组动物麻醉及操作完毕稳定 30 min 测基础值,再以大肠杆菌脂多糖(LPS, E. coli, 美国 Sigma 公司生产)1 mg/kg 静脉注射(静注)制备内毒素休克模型,以平均动脉压(MAP)下降幅度达制模前基础值的 40% 以上判定为模型制备成功^[2]。模型成功

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2009.09.010

基金项目:辽宁省沈阳市科技计划基金项目(071021)

作者单位:110004 辽宁沈阳,中国医科大学附属盛京医院麻醉科

通信作者:张锦,Email:jinzhang_cmu2h@yahoo.com.cn

后 2 h 分别经静脉泵入生理盐水 5 ml/h(模型组, $n=5$)和多巴胺 5、10、20 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ (分别记为 D5 组、D10 组、D20 组, $n=5$)。记录制模前、给药前及给药后 5、10、30、60、120 min 的 MAP、平均肺动脉压(MPAP)。

1.2 动物麻醉及管理:戊巴比妥腹腔注射麻醉动物后,仰卧位固定于手术台上。经气管插管,接呼吸机机械通气,吸入氧浓度(FiO_2)0.50,呼吸频率为 18~20 次/min,通气方式为容量控制模式,潮气量 12 ml/kg。根据血气分析结果调节呼吸参数,维持动脉血二氧化碳分压(PaCO_2)在 35~45 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa),pH 值 7.3~7.5。然后经股动脉和股静脉穿刺置管,测定 MAP,并经股动脉采血用于血气分析。开胸直视下经左心房插管至肺静脉,经右心室插管至肺动脉,连接压力换能器,经四导生理记录仪测定 MPAP。实验过程中输注乳酸林格液 8~10 ml $\cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,并根据血气结果给予碳酸氢钠调整酸碱平衡。

1.3 统计学分析:实验数据用 SPSS 统计学软件进行处理,各指标均以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用配对 t 检验及 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组制模前后 MAP 及 MPAP 的变化比较(表 1~2):4 组动物在注射 LPS 1 mg/kg 后 MAP 均明显下降,2 h 后(给药前)MAP 下降幅度超过 (56.23 \pm 12.76)mm Hg,均达到内毒素休克的诊断标准。4 组动物在注射 LPS 前 MPAP 为(18.35 \pm 1.28)mm Hg,注射 LPS 后各组 MPAP 虽均有所下

降,但差异无统计学意义(P 均 >0.05)。

2.2 不同浓度多巴胺对内毒素休克动物 MAP 的影响(表 1):应用多巴胺后,3 组动物 MAP 均较模型组明显升高(P 均 <0.01),D10 组和 D20 组较 D5 组升高幅度大($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),显示出升高幅度与剂量的依赖性。

2.3 不同浓度多巴胺对内毒素休克动物 MPAP 的影响(表 2):应用多巴胺后 MPAP 开始逐渐升高,60 min 后逐渐趋于稳定,3 组 MPAP 均显著高于模型组,且 D20 组较 D5 组、D10 组升高幅度更大($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),显示出升高幅度与剂量的依赖性,但 MPAP 升高绝对值较小。

2.4 各组 MAP/MPAP 比值比较(表 3):应用多巴胺后各组 MAP/MPAP 比值均较模型组明显升高(P 均 <0.05),表明体循环血管对多巴胺的敏感性大于肺循环。

表 3 各组动物静脉泵入多巴胺前后 MAP/MPAP 比值的变化比较($\bar{x} \pm s, n=5$)

组别	给药前	给药 120 min
模型组	2.33 \pm 0.14	2.18 \pm 0.21
D5 组	2.35 \pm 0.08	2.91 \pm 0.27 ^{ac}
D10 组	2.28 \pm 0.12	3.54 \pm 0.20 ^{bc}
D20 组	2.08 \pm 0.13	3.27 \pm 0.28 ^{ac}

注:与本组给药前比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与模型组比较,^c $P < 0.05$

3 讨论

感染性休克又称分布性休克,与失血性休克不同,其病理生理过程是血流分布障碍引起的一系列器官功能改变。早期,由于外周血管扩张,有效循环

表 1 各组动物静脉泵入多巴胺后不同时间点 MAP 的变化比较($\bar{x} \pm s, n=5$)

组别	制模前	MAP(mm Hg)					
		给药前	给药 5 min	给药 10 min	给药 30 min	给药 60 min	给药 120 min
模型组	102.14 \pm 5.68	40.07 \pm 2.09 ^b	41.23 \pm 3.05	38.49 \pm 2.48	39.36 \pm 3.33	38.04 \pm 2.87	37.24 \pm 3.21
D5 组	100.06 \pm 5.35	40.55 \pm 2.98 ^b	47.61 \pm 4.52 ^d	51.74 \pm 3.20 ^d	53.08 \pm 3.45 ^d	54.64 \pm 3.57 ^d	57.68 \pm 3.27 ^d
D10 组	99.57 \pm 6.53	38.32 \pm 1.80 ^b	49.47 \pm 3.48 ^d	56.91 \pm 3.12 ^{de}	64.45 \pm 3.65 ^{de}	67.36 \pm 3.24 ^{df}	70.14 \pm 4.17 ^{df}
D20 组	100.10 \pm 8.84	36.79 \pm 2.97 ^b	48.61 \pm 3.45 ^d	55.32 \pm 2.78 ^{de}	67.47 \pm 3.04 ^{df}	69.78 \pm 2.77 ^{df}	72.45 \pm 3.58 ^{df}

注:与本组给药前比较,^b $P < 0.01$;与模型组同期比较,^d $P < 0.01$;与 D5 组同期比较,^e $P < 0.05$,^f $P < 0.01$

表 2 各组动物静脉泵入多巴胺后不同时间点 MPAP 的变化比较($\bar{x} \pm s, n=5$)

组别	制模前	MPAP(mm Hg)					
		给药前	给药 5 min	给药 10 min	给药 30 min	给药 60 min	给药 120 min
模型组	18.35 \pm 1.51	17.15 \pm 1.08	17.14 \pm 1.05	17.00 \pm 1.04	16.96 \pm 1.33	17.02 \pm 1.24	17.04 \pm 1.26
D5 组	18.34 \pm 1.45	17.27 \pm 1.32 ^c	18.99 \pm 1.26 ^c	19.29 \pm 1.20 ^c	19.71 \pm 1.31 ^c	19.72 \pm 1.21 ^c	19.84 \pm 1.21 ^c
D10 组	18.23 \pm 1.16	16.77 \pm 1.53 ^c	19.03 \pm 1.56 ^c	19.71 \pm 1.44 ^c	19.89 \pm 1.32 ^c	19.78 \pm 2.01 ^c	19.81 \pm 1.55 ^c
D20 组	18.49 \pm 1.07	17.69 \pm 1.20	19.63 \pm 1.41 ^d	20.17 \pm 1.25 ^d	21.24 \pm 1.25 ^{de}	21.87 \pm 1.20 ^{de}	22.14 \pm 1.45 ^{de}

注:与模型组同期比较,^c $P < 0.05$,^d $P < 0.01$;与 D5 组同期比较,^e $P < 0.05$;与 D10 组同期比较,^f $P < 0.05$

血量减少,一般器官血管收缩,灌注减少,以保证大脑灌注,为抢救复苏赢得了时间,是有益的生理反应。在失血性休克,血容量补足后休克可迅速好转,而感染性休克在血容量得到补充之后,常需应用血管活性药物升高血压,即使血压回升,器官血流仍得不到合理分配,休克难以逆转。所以,血管活性药物的选择应用成为研究的热点。理想的血管活性药物应在升高血压、增强心肌收缩力的同时,能通过血管舒缩的调整,使全身器官得到适宜的灌注,以利于病灶去除后休克的恢复。

本研究中在容量补充时并用多巴胺升高体动脉压,在静注LPS后MAP明显下降,但同时MPAP却变化不大。本实验室的另一项实验结果证明,LPS直接对肺动脉干张力无影响,说明感染性休克时PAP的变化主要是反映外周阻力的变化。本实验中犬的有效循环血容量减少、回心血量剧减,MPAP理应下降,但观察结果却变化不大,可能是由于肺血管管壁肌层薄,被动扩张性大,中小动脉自身舒缩能力也明显减小,MAP/MPAP比值变化也可说明这点。而更重要的是由于内毒素作用,产生了缺氧性肺血管收缩和微循环障碍所致的周围血管阻力增加,掩盖了因回心血量减少所致的MPAP下降。其可能机制:由于肺血流减少,通气/血流(V/Q)比值中V大于Q,内毒素及炎症因子等造成肺损伤,致肺气体交换障碍,细胞缺氧,致平滑肌上L型钙通道开放,钙离子内流,细胞内钙离子增加;抑制钙依赖性钾通道和ATP依赖性钾通道活性^[3-4];一氧化氮(NO)生成减少,据文献报道,感染性休克时,体循环血管诱生型一氧化氮合酶(iNOS)表达增加,可多达1000倍,使体循环血管明显扩张^[5]。但在肺血管平滑肌上iNOS表达增加较少,而内皮型一氧化氮合酶(eNOS)表达受抑制,舒血管作用减弱;血管内皮受损,乙酰胆碱作用于血管内皮上M受体产生的血管舒张作用减弱等复杂机制共同造成缺氧性肺血管收缩,微循环障碍也可能起一定作用。

本实验显示,给予多巴胺后MAP、MPAP同步升高,且前者升高幅度明显大于后者,其性质和意义不完全相同,前者是由过低向休克前水平恢复,从一定意义上讲对机体有利有弊,而后者是从休克前水平(正常)向异常转化。分析其原因,本实验中的输血量仅 $8\sim 10\text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$,可以排除容量超负荷,实验动物均为健康犬,实验时间短,也无发生左心衰竭的可能,说明PAP升高是由于多巴胺加重了上述肺血管改变,肺循环阻力增加的结果。

多巴胺由于具有良好的升压作用,可持续静脉给药,调控性也好,至今在临床仍普遍采用。但近年来关于其副作用也多有报道^[6],主要是在保证心、脑供血同时,其他腹部内脏供血减少,对轻度休克或短时间应用或许能收到预期效果,但在危重症和(或)长时间应用,将会明显影响预后。过去认为在感染性休克时使用小剂量多巴胺能使患者尿量增加,从而起到保护肾功能的作用。然而最近研究表明,小剂量多巴胺能使肾脏内部血流重新分布,肾皮质血流增加,外髓血流向内髓分流,因为外髓部分代谢活动高,对缺血非常敏感,所以实质上是加重肾功能损害^[7]。多巴胺虽然有可能使尿量增加,但并不能完全代表患者肾功能的改善。Bellomo等^[8]对重症监护病房(ICU)的感染性休克患者进行前瞻性随机双盲对照的大样本研究显示,小剂量多巴胺既不能预防或逆转急性肾损伤,也不能改善预后。

休克缺血能破坏肠黏膜屏障,使细菌移位,是炎症反应向周身扩散的重要原因。动物实验表明,多巴胺能增加内脏和肝血流,但不伴有黏膜灌注改善^[9];对犬进行小剂量多巴胺静脉泵入能减少小肠氧摄取和黏膜血流^[10];而在猪模型上小剂量多巴胺可加快小肠缺血的发生^[11]。Tarling等^[12]研究显示,危重患者应用多巴胺($2.5\sim 5.0\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)可明显抑制胃排空,机械通气患者在空腹或鼻饲时,抑制胃十二指肠运动,限制了经胃肠道给予营养物质。van de Borne等^[13]报道,多巴胺的使用能使颈动脉体受抑制,对缺氧和高碳酸血症的反应被削弱,同时由于肺局部V/Q比值失衡,动脉血氧饱和度(SaO_2)下降,与本研究结果基本一致。根据本研究结果,多巴胺使MPAP异常升高,对肺循环和呼吸系统的影响与其他器官相似,虽然由于肺生理解剖特点而致升高幅度较小,但其出现更早、影响更为严重,所以,从多巴胺对肺循环角度衡量,在感染性休克治疗时不支持使用多巴胺。

近年来对血管活性药物的选用进行了深入的探讨,如去甲肾上腺素(NE)和多巴酚丁胺联合应用,提升血压的同时不增加心率,还可增加心肌收缩力,内脏血流分配也优于多巴胺,认为是一种较好的选择^[14]。血管加压素是一种前景看好的非儿茶酚胺类血管收缩药物,可单独或与其他血管活性药物联用,但这些药物对PAP的影响还有待于进一步研究。

4 结 论

综上所述,本研究结果显示,多巴胺用于感染性休克可加重肺外周循环的改变,恶化肺气体交换功

能和肺组织本身的灌注,结合当前的文献报道,可以认为,在治疗感染性休克中应用多巴胺升压不是合理的选择。

需要注意的问题是:①中毒性休克时体动脉压剧降,而 PAP 基本无变化。②静脉泵入不同剂量多巴胺在体动脉压升高的同时,PAP 也在休克前水平的基础上升高,且均呈剂量依赖性。③中毒性休克犬 PAP 不变和给予多巴胺后升高的原因是肺末梢循环阻力增加。

参考文献

- [1] 李茂琴,史毅祥,许继元,等.小剂量多巴胺和多巴酚丁胺对非少尿型肾功能衰竭的影响.中国危重病急救医学,2006,18(1):51-53.
- [2] Creteur J, Sun q, Abid O, et al. Normovolemic hemodilution improves oxygen extraction capabilities in endotoxic shock. J Appl Physiol, 2001, 91(4):1701-1707.
- [3] 张齐,李志超,罗颖,等. Rho 激酶在缺氧性肺动脉平滑肌细胞增殖中的作用.中国危重病急救医学,2006,18(8):452-455.
- [4] Albarwani S, Heinert G, Turner JL, et al. Differential K⁺ channel distribution in smooth muscle cells isolated from the pulmonary arterial tree of the rat. Biochem Biophys Res Commun, 1995, 208(1):183-189.
- [5] 齐晓非,张锦.感染性休克时肺动脉改变及调节机制的研究进展.中国危重病急救医学,2008,20(10):630-633.
- [6] Debaveye YA, Van den Berghe GH. Is there still a place for dopamine in the modern intensive care unit? Anesth Analg,

2004, 98(2):461-468.

- [7] Lee MR. Dopamine and the kidney: ten years on. Clin Sci (Lond), 1993, 84(4):357-375.
- [8] Bellomo R, Chapman M, Finfer S, et al. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial—Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. Lancet, 2000, 356(9248):2139-2143.
- [9] Meier-Hellmann A, Reinhart K. Effects of catecholamines on regional perfusion and oxygenation in critically ill patients. Acta Anaesthesiol Scand Suppl, 1995, 107:239-248.
- [10] Giraud GD, MacCannell KL. Decreased nutrient blood flow during dopamine-and epinephrine-induced intestinal vasodilation. J Pharmacol Exp Ther, 1984, 230(1):214-220.
- [11] Segal JM, Phang PT, Walley KR. Low-dose dopamine hastens onset of gut ischemia in a porcine model of hemorrhagic shock. J Appl Physiol, 1992, 73(3):1159-1164.
- [12] Tarling MM, Toner CC, Withington PS, et al. A model of gastric emptying using paracetamol absorption in intensive care patients. Intensive Care Med, 1997, 23(3):256-260.
- [13] van de Borne P, Oren R, Somers VK. Dopamine depresses minute ventilation in patients with heart failure. Circulation, 1998, 98(2):126-131.
- [14] Martin C, Viviani X, Leone M, et al. Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. Crit Care Med, 2000, 28(8):2758-2765.

(收稿日期:2009-02-09 修回日期:2009-05-10)

(本文编辑:李银平)

• 科研新闻速递 •

雌激素对创伤失血后心脏功能具有保护作用

创伤失血后给予 17 β -雌二醇可保护患者的心脏功能免受损害,但其机制不十分清楚。美国阿拉巴马州立大学的研究人员对此进行了研究。研究人员制备雌性 SD 大鼠失血性休克模型(失血使平均动脉压维持在 40 mm Hg, 1 mm Hg=0.133 kPa), 90 min 后给予液体复苏。复苏前分别注射 17 β -雌二醇 1 mg/kg、17 β -雌二醇加磷酸肌醇-3 激酶抑制剂渥曼青霉素 1 mg/kg, 2 h 后处死全部大鼠,测定其心脏功能、心肌髓过氧化物酶活性、细胞因子水平、心肌细胞间黏附分子-1、趋化因子以及心脏 Akt 和血红素氧合酶-1 等指标。结果显示,失血性休克大鼠白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 以及心肌细胞间黏附分子-1、中性粒细胞趋化因子-1、巨噬细胞炎性蛋白-2 含量均升高;给予 17 β -雌二醇后,心肌髓过氧化物酶活性提高, Akt 磷酸化恢复,血红素氧合酶-1 表达增加;但同时应用渥曼青霉素则保护作用消失。由此研究人员认为,17 β -雌二醇是通过 Akt 依赖性血红素氧合酶-1 的增量调节来保护失血后的心脏功能。

杨明星,编译自《Crit Care Med》,2009,37(8):2338-2344;胡森,审校

脑死亡器官捐献者的前负荷反应与其高白细胞介素-6 水平和低器官血流量之间的关系

脑死亡可引起血流动力学发生明显变化,不适当复苏引起的缺血性损伤和炎症可能影响移植器官的血流量。美国匹兹堡大学的研究人员应用功能性血流监测仪进行监测,证明器官捐献者的前负荷反应与加重的炎症反应和移植器官的低血流量有关。科研人员对 2006 年 7 月—2007 年 4 月大学医院重症监护病房 21 例脑死亡器官捐献者进行了指标监测。宣布脑死亡后,应用脉搏曲线分析技术监测功能性血流动力学。在器官移植前和移植 4 h 后检测捐献者血液中的肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素-6(IL-6)、IL-10 含量。48%的捐献者出现前负荷反应(血压变化>13%)。前负荷反应者中,IL-6 和 TNF 的含量偏高。与无前负荷反应者相比,出现前负荷反应者的 IL-6($P=0.013$)和 TNF($P=0.044$)明显偏高。多变量回归分析后发现,较大捐献年龄($P=0.028$)和高 IL 含量($P=0.035$)与低器官血流量密切相关。研究人员认为,前负荷反应在脑死亡器官捐献者中经常出现,且与捐献者的高炎症反应和低器官血流量有关。

杨明星,编译自《Crit Care Med》,2009,37(8):2387-2393;胡森,审校