

## 心肺复苏中糖皮质激素对心脏肾上腺素能受体的影响

刘剑虹 郭聪芳 王峪

**【摘要】** 目的 探讨心肺复苏(CPR)后大鼠心肌细胞  $\alpha_1$ -、 $\beta_1$ -肾上腺素能受体( $\alpha_1$ -AR、 $\beta_1$ -AR)的变化及糖皮质激素(GC)对其的影响与机制。方法 100只Wistar大鼠,雌雄各半,按随机数字表法分为正常对照组( $n=10$ )、假手术组( $n=10$ )、CPR组( $n=40$ )、GC治疗组( $n=40$ )。采用窒息法建立大鼠心搏骤停CPR模型,GC治疗组于CPR时静脉注射地塞米松0.3 mg/kg;CPR组只制模不给地塞米松。分别于复苏后0、15、30、60 min剖胸留取心脏标本,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定心肌细胞  $\alpha_1$ -AR、 $\beta_1$ -AR的浓度。结果假手术组心肌细胞  $\alpha_1$ -AR、 $\beta_1$ -AR较正常对照组有所降低[ $\alpha_1$ -AR (ng/L):  $5\ 566.19 \pm 359.58$  比  $6\ 649.65 \pm 360.76$ ;  $\beta_1$ -AR (ng/L):  $49.01 \pm 11.60$  比  $61.12 \pm 10.50$ , 均  $P < 0.01$ ]。CPR组大鼠复苏后  $\alpha_1$ -AR、 $\beta_1$ -AR逐渐下降,0、15、30、60 min时  $\alpha_1$ -AR (ng/L)分别为  $4\ 948.41 \pm 272.74$ 、 $4\ 606.10 \pm 144.39$ 、 $4\ 264.51 \pm 213.21$ 、 $3\ 441.06 \pm 362.31$ ,  $\beta_1$ -AR (ng/L)分别为  $41.23 \pm 5.65$ 、 $33.69 \pm 5.41$ 、 $22.92 \pm 2.63$ 、 $15.31 \pm 4.75$ ,复苏后各时间点  $\alpha_1$ -AR、 $\beta_1$ -AR均明显低于正常对照组(均  $P < 0.01$ )。GC治疗组大鼠心肌细胞  $\alpha_1$ -AR、 $\beta_1$ -AR于复苏后30 min和60 min时较CPR组均明显升高[ $\alpha_1$ -AR (ng/L):  $4\ 732.38 \pm 399.91$  比  $4\ 264.51 \pm 213.21$ ,  $5\ 046.66 \pm 946.92$  比  $3\ 441.06 \pm 362.31$ ;  $\beta_1$ -AR (ng/L):  $32.65 \pm 6.02$  比  $22.92 \pm 2.63$ ,  $33.26 \pm 6.66$  比  $15.31 \pm 4.75$ ,  $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ]。结论 CPR后大鼠心肌细胞  $\alpha_1$ -AR、 $\beta_1$ -AR明显下降;GC能够提高CPR后心肌细胞  $\alpha_1$ -AR、 $\beta_1$ -AR的浓度。

**【关键词】** 心肺复苏;  $\alpha_1$ -肾上腺素能受体;  $\beta_1$ -肾上腺素能受体; 糖皮质激素; 地塞米松

心搏骤停是公共卫生和临床医学领域最危急的情况之一,表现为心脏的机械活动停止或电-机械分离,患者表现出对外界刺激无反应、无脉搏、无自主呼吸或濒死叹息样呼吸,如不能得到及时有效的救治,常可导致死亡,即心源性猝死(SCD)。流行病学调查显示,我国SCD发生率为每年41.84/10万,以全国13亿人口推算,我国每年发生SCD约为54万例。心肺复苏(CPR)是改善心搏骤停后存活机会的救命措施,也是挽救SCD患者的唯一途径。虽然急诊医学至今已有长足的进步,但CPR成功率仍然很低。即使是发达国家和地区也只能取得近50%的自主循环恢复(ROSC)率,但最终的出院率仍然很低<sup>[1-2]</sup>。国内一项对急诊抢救病例的研究显示,临床CPR患者心脑血管疾病发生率为58.5%<sup>[3]</sup>。有研究者认为,心脏停搏3~5 min内即进行CPR者存活率可达49%~75%,每延迟1 min存活率下降7%~10%,超过12 min存活率几乎为零<sup>[4]</sup>。因此,CPR成功的基础是尽早实施,4~6 min是复苏的黄金时间<sup>[4-5]</sup>。近年来,随着重症加强治疗病房(ICU)的建立和CPR技术的发展,心搏骤停患者的院内病死率大幅下降,但院外病死率和总病死率仍很高<sup>[6-7]</sup>。

CPR期间,肾上腺素的主要作用是兴奋  $\alpha_1$ -肾上腺素

能受体( $\alpha_1$ -AR),升高主动脉舒张压,改善器官血液灌流,从而促进ROSC。虽然较大剂量肾上腺素可提高ROSC率,但与常规剂量比较,最终存活率并未提高<sup>[6-7]</sup>。而且,复苏期间无论应用常规剂量还是大剂量肾上腺素,ROSC后均可出现不同程度的心功能抑制,其中大部分患者最终死于循环衰竭<sup>[8-9]</sup>。因此,对肾上腺素的用量仍存在争议。

糖皮质激素(GC)是维持生命活动的重要激素之一,在临床中广泛应用,针对其作用机制的研究也一直受到基础和临床工作者的广泛重视,但到目前为止,GC在CPR中的作用尚存争议。本研究拟通过动物实验研究观察在CPR过程中GC能否对肾上腺素能受体产生影响,以充分认识复苏早期的病理生理变化以及选择适当的治疗措施,为改善复苏后心血管系统功能、提高CPR存活率提供基础。

### 1 材料与方法

**1.1 主要试剂和仪器:**  $\alpha_1$ -AR、 $\beta_1$ -AR酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(美国Groundwork生物技术诊断公司);盐酸肾上腺素注射液(天津金耀氨基酸有限公司),地塞米松注射液(天津金耀药业有限公司);HX-200型小动物呼吸机(成都泰盟科技有限公司),3-30K型台式高速冷冻离心机(德国Sigma公司)。

**1.2 实验动物及分组:** 100只Wistar大鼠,雌雄各半,体质量( $300 \pm 30$ )g,购自中国医学科学院放射医学研究所实验动物中心,动物合格证号:SCXK(津)2010-0002。按随机数字表法将100只大鼠分为正常对照组( $n=10$ )、假手术组

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.03.014

基金项目:天津市医药卫生科技基金(2010KY08)

作者单位:300192 天津市第一中心医院急诊科

通讯作者:王峪, Email: wangmoyu821@163.com

( $n=10$ )、CPR 组 ( $n=40$ )、GC 治疗组 ( $n=40$ )。

**1.3 动物模型制备:**腹腔注射 2% 水合氯醛 4 mL/kg 麻醉大鼠后仰卧位固定,颈部正中切口,暴露并切开气管行气管内插管;监测心电图;经尾静脉建立静脉通道。夹闭气管导管致大鼠窒息,直至心搏骤停后行 CPR,连接呼吸机辅助呼吸,呼吸频率 70 次/min,潮气量 7~9 mL,并快速进行人工胸外心脏按压(频率 160~200 次/min,幅度 2~3 cm);GC 治疗组在 CPR 的同时经静脉注射地塞米松 0.3 mg/kg;正常对照组不做任何处理;假手术组仅气管切开接呼吸机、不窒息。以胸外心脏按压后出现自主心律,四肢末端皮肤、口鼻黏膜紫绀明显改善为 ROSC 表现。

本实验动物处置方法符合动物伦理学标准。

**1.4 心脏肾上腺素能受体检测及方法:**各组分别于复苏后 0、15、30、60 min 麻醉大鼠,剖胸取心脏,进行组织匀浆,低温下离心 15 min (3 000 r/min,离心半径 13.5 cm),取上清,用 ELISA 法检测心肌细胞中  $\alpha_1$ -AR 和  $\beta_1$ -AR 浓度。

**1.5 统计学处理:**应用 SPSS 11.0 软件对数据进行处理。呈正态分布和方差齐的数据以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,组间比较采用单因素方差分析 (one-way ANOVA),进一步两两比较采用  $t$  检验; $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

表 1 结果显示,假手术组心肌细胞  $\alpha_1$ -AR 和  $\beta_1$ -AR 浓度较正常对照组有所下降(均  $P < 0.01$ )。CPR 开始后大鼠心肌细胞  $\alpha_1$ -AR 和  $\beta_1$ -AR 浓度逐渐下降,至 60 min 时降至谷值;CPR 0 min 时即较正常对照组下降有统计学意义(均  $P < 0.01$ )。GC 治疗组大鼠心肌细胞  $\alpha_1$ -AR 和  $\beta_1$ -AR 浓度于复苏后 30 min 和 60 min 时均较 CPR 组明显升高( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),且 GC 治疗组大鼠心肌细胞  $\alpha_1$ -AR 和  $\beta_1$ -AR 在复苏后变化相对平稳。

**3 讨论**

肾上腺素是目前公认抢救心搏骤停最有效的药物<sup>[10]</sup>,在心脏,主要为作用于心肌、传导系统和窦房结的  $\beta$ -AR,可以加强心肌收缩力,加速传导,加快心率,提高心肌的兴奋性;兴奋  $\alpha$ -AR 还可以升高主动脉舒张压,改善器官血液灌注,从而促进 ROSC。虽然肾上腺素对心肌起着正性肌力作用,但同时也可增加心肌耗氧,较大剂量的肾上腺素反而会造患者心力衰竭,从而增加病死率。因此,对肾上腺素的使用剂量仍存在争议。

心肌细胞肾上腺素能受体信号通路在心脏收缩中起关

键作用,是交感神经递质肾上腺素的主要靶。一项有关大鼠心脏停搏期间心脏和肾脏  $\alpha_1$ -AR 变化的研究结果显示,心搏骤停早期心脏和肾脏  $\alpha_1$ -AR 数量明显下降,其可能的作用机制为:心搏骤停后早期产生大量内源性儿茶酚胺,通过肾上腺素能受体信号转导,持续接触刺激肾上腺素能受体,使其反应力迅速下降,称为“脱敏作用”;同时可使细胞对受体的内吞作用加强,把细胞表面受体转移到细胞内,造成“受体下调”;另外,心搏骤停后造成严重的缺氧和酸中毒也可以导致肾上腺素能受体脱敏或下调<sup>[11-16]</sup>。另有研究发现,心搏骤停后心肌细胞膜  $\beta$  肾上腺素能受体明显减少,且在复苏后心肌细胞膜  $\beta$  肾上腺素能受体系统也明显受损,与心功能不全的表现一致<sup>[17-24]</sup>。本实验通过观察 Wistar 大鼠心搏骤停后 CPR 的结果发现,心肌细胞  $\alpha_1$ -AR、 $\beta_1$ -AR 浓度在 CPR 后呈现逐渐降低的趋势,这与现有的研究结果相符<sup>[10-18]</sup>,这对进一步探讨肾上腺素在 CPR 中的作用具有重要的指导意义。

GC 是肾上腺皮质分泌的激素,广泛参与调节体内多种器官和系统的生理功能,主要体现在具有抗炎、免疫抑制、抗毒素、抗休克作用以及对代谢、血液、造血系统等的影;另外,GC 还可以稳定细胞膜,减轻结缔组织的病理性增生,提高中枢神经系统的兴奋性。目前公认,在心搏骤停及休克时,肾上腺轴被抑制,肾上腺皮质功能减退<sup>[25]</sup>。本实验通过对 CPR 大鼠常规肾上腺素治疗和同时应用地塞米松注射液进行干预后发现,地塞米松能显著提高 CPR 大鼠心肌细胞中  $\alpha_1$ -AR、 $\beta_1$ -AR 的浓度。穆昌军等<sup>[26]</sup>研究显示,在常规治疗基础上加用氢化可的松琥珀酸钠,心搏骤停患者 ROSC 率、24 h 存活率显著高于对照组。另有研究发现,采用 GC 治疗能有效改善难治性心力衰竭患者的心功能<sup>[27]</sup>。其机制可能是 GC 可以通过调节细胞因子和其他介质减少炎症反应等。有实验发现,较小剂量的 GC 可以上调组织中的糖皮质激素受体,抑制促炎因子的产生,对心血管系统产生有益的影响<sup>[28-29]</sup>。

目前的研究进展显示,对复苏药物的研究多集中于肾上腺素和血管加压素的治疗效果孰优;以及联合应用血管加压素和肾上腺素;或肾上腺素联合氨茶碱、纳洛酮是否有利于提高复苏成功率<sup>[30]</sup>。本实验结果表明,GC 对心搏骤停 CPR 后心肌具有一定的保护作用,可使细胞功能得以恢复,自然表达  $\alpha_1$ -AR、 $\beta_1$ -AR 增加,这为 GC 在 CPR 中的应用提供了实验依据。

表 1 各组大鼠 CPR 后各时间点心肌细胞  $\alpha_1$ -AR、 $\beta_1$ -AR 浓度的变化比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	动物数 (只)	$\alpha_1$ -AR (ng/L)				$\beta_1$ -AR (ng/L)			
		0 min	15 min	30 min	60 min	0 min	15 min	30 min	60 min
正常对照组	10	6 649.65 $\pm$ 360.76				61.12 $\pm$ 10.50			
假手术组	10	5 566.19 $\pm$ 359.58 <sup>a</sup>				49.01 $\pm$ 11.60 <sup>a</sup>			
CPR 组	40	4 948.41 $\pm$ 272.74 <sup>a</sup>	4 606.10 $\pm$ 144.39 <sup>ab</sup>	4 264.51 $\pm$ 213.21 <sup>ac</sup>	3 441.06 $\pm$ 362.31 <sup>ac</sup>	41.23 $\pm$ 5.65 <sup>a</sup>	33.69 $\pm$ 5.41 <sup>ac</sup>	22.92 $\pm$ 2.63 <sup>ac</sup>	15.31 $\pm$ 4.75 <sup>ac</sup>
GC 治疗组	40	5 184.00 $\pm$ 1 158.59 <sup>a</sup>	4 759.15 $\pm$ 908.84 <sup>a</sup>	4 732.38 $\pm$ 399.91 <sup>acd</sup>	5 046.66 $\pm$ 946.92 <sup>ac</sup>	43.82 $\pm$ 18.13 <sup>a</sup>	45.58 $\pm$ 13.28 <sup>a</sup>	32.65 $\pm$ 6.02 <sup>ac</sup>	33.26 $\pm$ 6.66 <sup>ac</sup>

注: CPR 为心肺复苏,  $\alpha_1$ -AR、 $\beta_1$ -AR 为  $\alpha_1$ 、 $\beta_1$ -肾上腺素能受体, GC 为糖皮质激素;与正常对照组比较, <sup>a</sup> $P < 0.01$ ;与假手术组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ , <sup>c</sup> $P < 0.01$ ;与 CPR 组比较, <sup>d</sup> $P < 0.05$ , <sup>e</sup> $P < 0.01$ ;空白代表无此项

参考文献

[1] Nichol G, Thomas E, Callaway CW, et al. Regional variation in out-of-hospital cardiac arrest incidence and outcome [J]. JAMA, 2008, 300 (12): 1423-1431.

[2] Behringer W, Kittler H, Sterz F, et al. Cumulative epinephrine dose during cardiopulmonary resuscitation and neurologic outcome [J]. Ann Intern Med, 1998, 129 (6): 450-456.

[3] 李小宇, 李亚林, 秦俭, 等. 4349例急救抢救病例流行病学分析[J]. 中国急救医学, 2008, 28 (10): 950-952.

[4] 宋莉, 胡大一. 急性心肌梗死与院前急救医疗服务[J]. 中华内科杂志, 2008, 47 (7): 594-596.

[5] 王永春, 魏勇军, 王一茗, 等. 心肺脑复苏的中西医结合救治[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2014, 21 (3): 232-234.

[6] Woodhouse SP, Lewis-Driver D, Eller H. Catecholamines during cardiopulmonary resuscitation for cardiac arrest [J]. Resuscitation, 1992, 24 (3): 263-272.

[7] Arntz HR, Breckwoldt J. Cardiac resuscitation: Epinephrine to treat cardiac arrest—a double-edged sword [J]. Nat Rev Cardiol, 2012, 9 (7): 380-382.

[8] Berg RA, Otto CW, Kern KB, et al. A randomized, blinded trial of high-dose epinephrine versus standard-dose epinephrine in a swine model of pediatric asphyxial cardiac arrest [J]. Crit Care Med, 1996, 24 (10): 1695-1700.

[9] Cerchiarri EL, Safar P, Klein E, et al. Cardiovascular function and neurologic outcome after cardiac arrest in dogs. The cardiovascular post-resuscitation syndrome [J]. Resuscitation, 1993, 25 (1): 9-33.

[10] Eng Hock Ong M, Chan YH, Anantharaman V, et al. Cardiac arrest and resuscitation epidemiology in Singapore (CARE I study) [J]. Prehosp Emerg Care, 2003, 7 (4): 427-433.

[11] Rudner R, Jalowiecki P, Karpel E, et al. Survival after out-of-hospital cardiac arrests in Katowice (Poland): outcome report according to the "Utstein style" [J]. Resuscitation, 2004, 61 (3): 315-325.

[12] 张维, 沈洪. 肾上腺素与血管加压素在心肺复苏中的评价[J]. 中华急诊医学杂志, 2003, 12 (7): 499-500.

[13] Smiley RM, Pantuck CB, Chadburn A, et al. Down-regulation and desensitization of the beta-adrenergic receptor system of human lymphocytes after cardiac surgery [J]. Anesth Analg, 1993, 77 (4): 653-661.

[14] Ditchey RV, Slinker BK. Phenylephrine plus propranolol improves the balance between myocardial oxygen supply and demand during experimental cardiopulmonary resuscitation [J]. Am Heart J, 1994, 127 (2): 324-330.

[15] 武建军, 李利华, 张颖丽, 等. 大鼠心脏停搏期间心脏和肾脏  $\alpha_1$ -肾上腺素能受体的变化[J]. 中华危重病急救医学, 1997, 9 (8): 456-459.

[16] 武建军, 李利华, 张颖丽, 等. 大鼠心肺复苏前后心脏和肾脏的  $\alpha_1$  肾上腺素能受体变化[J]. 中华危重病急救医学, 1998, 10 (7): 386-389.

[17] Ji XF, Shuo Wang, Yang L, et al. Impaired  $\beta$ -adrenergic receptor signalling in post-resuscitation myocardial dysfunction [J]. Resuscitation, 2012, 83 (5): 640-644.

[18] Miller JB, Donnino MW, Rogan M, et al. Relative adrenal insufficiency in post-cardiac arrest shock is under-recognized [J]. Resuscitation, 2008, 76 (2): 221-225.

[19] Laurent I, Monchi M, Chiche JD, et al. Reversible myocardial dysfunction in survivors of out-of-hospital cardiac arrest [J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 40 (12): 2110-2116.

[20] Niemann JT, Garner D. Post-resuscitation plasma catecholamines after prolonged arrest in a swine model [J]. Resuscitation, 2005, 65 (1): 97-101.

[21] Bourque D, Daoust R, Huard V, et al. beta-Blockers for the treatment of cardiac arrest from ventricular fibrillation? [J]. Resuscitation, 2007, 75 (3): 434-444.

[22] Theochari E, Xanthos T, Papadimitriou D, et al. Selective beta blockade improves the outcome of cardiopulmonary resuscitation in a swine model of cardiac arrest [J]. Ann Ital Chir, 2008, 79 (6): 409-414.

[23] 高夏, 张瑞成, 朱汝军, 等.  $\beta$  肾上腺素能受体在左室机械辅助减负荷模型中的表达[J]. 中华危重病急救医学, 2011, 23 (7): 405-408.

[24] 杜林林, 王朝晖. 低氧诱导因子-1 $\alpha$  在大鼠心肌梗死中的表达及其意义[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2006, 13 (6): 367-369.

[25] Schultz CH, Rivers EP, Feldkamp CS, et al. A characterization of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function during and after human cardiac arrest [J]. Crit Care Med, 1993, 21 (9): 1339-1347.

[26] 穆昌军, 李文强, 周永明, 等. 氢化可的松琥珀酸钠对心肺复苏患者预后的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2014, 21 (3): 229-231.

[27] 姚丽, 吕旺, 张力, 等. 中成药联合糖皮质激素治疗难治性心力衰竭疗效观察[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2014, 21 (6): 442-445.

[28] 杨洁, 吴大玮, 唐琳娜, 等. 比较不同剂量地塞米松对小鼠脓毒症致急性肾损伤的保护作用[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25 (7): 424-428.

[29] 崔娜, 刘大为. 糖皮质激素在严重感染和感染性休克中的应用[J]. 中华危重病急救医学, 2005, 17 (4): 241-243.

[30] 于虎, 沈开金, 敖其. 我国心肺复苏研究新进展[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2014, 21 (3): 235-237.

(收稿日期: 2014-12-12)  
(本文编辑: 李银平)

• 消息 •

中国科技信息研究所 2014 年版《中国科技期刊引证报告》(核心版)  
——临床医学综合类期刊影响因子和综合评价总分前 10 位排序表

期刊名称	影响因子	排位	期刊名称	综合评价总分	排位
中华危重病急救医学	1.512	1	中华危重病急救医学	68.1	1
中国中西医结合急救杂志	1.076	2	实用医学杂志	61.3	2
中国全科医学	0.899	3	中国全科医学	61.1	3
中华全科医学	0.866	4	中国中西医结合急救杂志	48.7	4
中国疼痛医学杂志	0.862	5	中华急诊医学杂志	44.1	5
中国血液净化	0.803	6	中国血液净化	42.6	6
中华急诊医学杂志	0.763	7	中国临床医学	42.5	7
临床血液学杂志	0.746	8	中国急救医学	41.8	8
中国输血杂志	0.736	9	中华全科医学	41.5	9
实用医学杂志	0.676	10	中国疼痛医学杂志	41.4	10