

· 论著 ·

生脉注射液对脓毒性休克绵羊血流动力学及氧代谢的影响

李书清¹, 杨毅², 邱海波², 谭焰², 郑瑞强²

(1. 江苏省泰州市中医院 ICU, 江苏 泰州 225300; 2. 东南大学附属中大医院 ICU, 江苏 南京 210009)

【摘要】 目的探讨生脉注射液对脓毒性休克绵羊血流动力学及氧代谢的影响。方法用静脉注射内毒素脂多糖(LPS)的方法诱导绵羊脓毒性休克模型。以生脉注射液 1 ml/kg 缓慢静脉注射, 观察治疗前以及治疗后即刻、30、60 和 120 min 时绵羊血流动力学和氧代谢的变化。结果 18 只脓毒性休克绵羊给予生脉注射液后即刻出现平均动脉压(MAP)、平均肺动脉压(MPAP)、心排血指数(CI)、左室作功指数(LVSWI)、右室作功指数(RVSWI)均显著升高(P 均 <0.05), 并在其后的 120 min 内保持稳定; 中心静脉压(CVP)、肺动脉嵌顿压(PAWP)、体循环阻力指数(SVRI)、肺循环阻力指数(PVRI)在注射生脉注射液前后无明显改变(P 均 >0.05)。给药后即刻组织氧供给(DO_2)就较给药前显著增加(P 均 <0.05), 自给药后 30 min 组织氧消耗(VO_2)显著增加(P 均 <0.05); 氧摄取率(O_2ER)和血中乳酸(Lac)水平无明显改变(P 均 >0.05)。结论 生脉注射液可以通过改善心功能而显著改善脓毒性休克绵羊的血流动力学效应, 同时通过提高 DO_2 和组织利用氧的能力而改善组织氧代谢。

【关键词】 生脉注射液; 休克, 脓毒性; 脂多糖; 血流动力学; 氧代谢

中图分类号: R285.5; R631.4 文献标识码: A 文章编号: 1008-9691(2008)01-0048-03

Effects of Shengmai injection (生脉注射液) on hemodynamics and oxygen metabolism in sheep with septic shock LI Shu-qing¹, YANG Yi², QIU Hai-bo², TAN Yan², ZHENG Rui-qiang². 1. Intensive Care Unit, The Traditional Chinese Medicine Hospital of Taizhou, Taizhou 225300, Jiangsu, China; 2. Intensive Care Unit, Affiliated Zhong-Da Hospital, Clinical Medical College, Southeast University, Nanjing 210009, Jiangsu, China

【Abstract】 Objective To study the effect of Shengmai injection (生脉注射液, SMI) on hemodynamics and oxygen metabolism in sheep with septic shock. **Methods** In 18 sheep with septic shock induced by lipopolysaccharide (LPS), hemodynamics and oxygen metabolism were observed before and at once, 30, 60 and 120 minutes after intravenous administration of 1 ml/kg SMI. **Results** After administration of 1 ml/kg SMI, mean systemic arterial pressure (MAP), mean pulmonary arterial pressure (MPAP), cardiac output index (CI), left ventricular stroke work index (LVSWI), right ventricular stroke work index (RVSWI), were markedly increased (all $P < 0.05$), and afterward remained stable for 120 minutes. No more changes were observed in central venous pressure (CVP), pulmonary arterial wedge pressure (PAWP), systemic vascular resistance index (SVRI), pulmonary vascular resistance index (PVRI), oxygen extraction index (O_2ER) and lactic acid (Lac) (all $P > 0.05$). At once after administration of the drug, the oxygen supply of the tissue, oxygen delivery index (DO_2), were significantly increased than those before the administration, and after 30 minutes of the administration, the tissue exhaustion was markedly elevated (all $P < 0.05$). There was no significant difference in O_2ER and Lac (both $P > 0.05$). **Conclusion** SMI might have therapeutic effect in treatment of LPS induced septic shock in sheep by increasing CI and DO_2 .

【Key words】 Shengmai injection; septic shock; lipopolysaccharide; hemodynamics; oxygen metabolism

脓毒性休克是严重感染导致的循环功能紊乱, 易出现多器官功能衰竭(MOF), 临床治疗极为棘手。中医学认为脓毒性休克属“厥脱证”范畴, 生脉散为其经典治疗方剂, 具有益气复脉、救逆固脱、养阴生津的功效。近年临床上发现, 由生脉散精制而成的

生脉注射液对治疗脓毒性休克有较好疗效, 但其产生的血流动力学效应和氧代谢变化尚不明确。本研究旨在探讨生脉注射液治疗脓毒性休克时产生的血流动力学效应和氧代谢改变, 为临床治疗提供依据。

1 材料和方法

1.1 动物模型建立: 健康新西兰考力代绵羊 18 只 (东南大学医学院动物中心提供), 体重 (29.00 ± 2.47) kg, 肌肉注射氯氨酮 100 mg、枸橼酸芬太尼

基金项目: 江苏省泰州市科技发展计划项目(2006-146)

作者简介: 李书清(1966-), 男(汉族), 江苏省人, 副教授, 副主任医师。

0.1 mg、东莨菪碱 0.3 mg 后行气管切开, Evita2 呼吸机控制呼吸, γ -羟丁酸钠 2.5 g/h 持续静脉泵入麻醉, 经右股动脉置管测定有创动脉血压, 经右股静脉置管输液, 经右颈内静脉放置 Swan-Ganz 导管, 予脂多糖(LPS, E. coli O127:B5, 美国 Sigma 公司) 3 μ g/kg 静脉注射(静注)后, 以 40 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 持续静脉泵入, 同时输液维持中心静脉压(CVP)稳定, 于 2 h 内达到脓毒性休克诊断标准^[1]。

1.2 血流动力学监测: 经右股动脉置管测定平均动脉压(MAP), 经右颈内静脉置 Swan-Ganz 导管测定心排血量(CO)、CVP、平均肺动脉压(MPAP)、肺动脉嵌顿压(PAWP), 计算心排血指数(CI)、体循环阻力指数(SVRI)、肺循环阻力指数(PVRI)、左室做功指数(LVSWI)、右室做功指数(RVSWI)。

1.3 血气分析及氧代谢指标监测: 经股动脉导管和 Swan-Ganz 导管分别取动脉血和混合静脉血, 测定 pH 值、动脉血氧分压(PaO_2), 血氧饱和度(SaO_2)、血氧含量(CaO_2)、血红蛋白(Hb)、血乳酸(Lac), 混合静脉血氧分压($\text{Pv}\bar{\text{O}}_2$)、血氧饱和度($\text{Sv}\bar{\text{O}}_2$)、血氧含量($\text{Cv}\bar{\text{O}}_2$), 计算氧供给(DO_2)、氧消耗(VO_2)和氧摄取率(O_2ER)。

1.4 治疗和监测方法: 测定休克绵羊血流动力学参数和血气分析指标后, 在 10 min 内缓慢静注生脉注射液 1 ml/kg, 分别于注射后即刻、30、60 和 120 min 测定血流动力学参数和血气分析指标。

1.5 统计学处理: 数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 使用 SPSS 10.0 统计分析软件进行配对 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 制模结果: 18 只绵羊均符合脓毒性休克标准, MAP (60 \pm 12) mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa); 呈

高排低阻型休克, CI (5.6 \pm 2.3) $\text{L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$, PAWP (8.3 \pm 3.0) mm Hg, SVRI (80.9 \pm 25.5) $\text{kPa} \cdot \text{s} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ 。

2.2 血流动力学结果(表 1): 静注生脉注射液后即刻出现 MAP、MPAP、CI、LVSWI、RVSWI 升高, 并在随后的 120 min 内保持稳定, 治疗前后各时间点比较差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05), CVP、PAWP、SVRI、PVRI 治疗前后无明显改变 (P 均 > 0.05)。

2.3 氧代谢结果(表 2): 静注生脉注射液前后 pH 值、 PaO_2 、 CaO_2 、 $\text{Cv}\bar{\text{O}}_2$ 均无显著改变。治疗后 30 min SaO_2 、 $\text{Sv}\bar{\text{O}}_2$ 及 60 min $\text{Pv}\bar{\text{O}}_2$ 较治疗前均显著升高 (P 均 < 0.05); DO_2 治疗后各时间点均较治疗前显著增加 (P 均 < 0.05), 但各时间点间比较无明显差异 (P 均 > 0.05); VO_2 治疗后 30 min 起显著增加 (P 均 < 0.05), 但 O_2ER 未出现明显改变, Lac 在 120 min 内亦未出现显著改变 (P 均 > 0.05)。

3 讨论

认识到休克是因循环功能不全导致组织 DO_2 和营养物质代谢障碍而引起的细胞和器官功能障碍^[2], 使休克治疗的观念发生重大变化^[3]。由脓毒症所致严重全身炎症反应综合征(SIRS)和免疫调控紊乱, 继而出现严重血流动力学紊乱和氧代谢障碍是脓毒性休克发生的最基本环节。因而, 抑制过度的 SIRS、调节免疫功能、加强全身器官功能支持、改善组织氧代谢已成为临床治疗的基本原则^[4]。

本研究通过复制大动物脓毒性休克模型, 观察生脉注射液治疗脓毒性休克时产生的血流动力学和氧代谢改变, 结果表明, 生脉注射液可以明显改善脓毒性休克绵羊的血流动力学效应和氧代谢。注射生脉注射液后, 心脏前负荷无明显改变, CI、LVSWI、

表 1 生脉注射液对脓毒性休克绵羊血流动力学的影响 ($\bar{x} \pm s$)

时间	动物数	心率(次/min)	MAP(mm Hg)	CI($\text{L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$)	CVP(mm Hg)	PAWP(mm Hg)
治疗前	18	126 \pm 21	60 \pm 12	5.6 \pm 2.3	8.6 \pm 2.9	8.3 \pm 3.0
治疗后即刻	18	134 \pm 18	85 \pm 12*	7.7 \pm 1.7*	8.1 \pm 1.4	7.9 \pm 0.9
30 min	18	132 \pm 24	85 \pm 11*	8.0 \pm 1.9*	8.4 \pm 0.7	7.9 \pm 0.8
60 min	18	134 \pm 18	79 \pm 14*	7.4 \pm 1.5*	9.1 \pm 1.3	8.6 \pm 0.7
120 min	18	134 \pm 20	79 \pm 16*	7.7 \pm 1.5*	8.5 \pm 1.8	8.1 \pm 0.3
时间	动物数	MPAP(mm Hg)	SVRI($\text{kPa} \cdot \text{s} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$)	PVRI($\text{kPa} \cdot \text{s} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$)	LVSWI($\text{mJ} \cdot \text{m}^{-2}$)	RVSWI($\text{mJ} \cdot \text{m}^{-2}$)
治疗前	18	21.8 \pm 5.1	80.9 \pm 25.5	24.3 \pm 16.3	330.48 \pm 166.71	75.90 \pm 21.57
治疗后即刻	18	25.5 \pm 5.8*	90.4 \pm 23.2	20.5 \pm 8.4	578.59 \pm 116.70*	129.74 \pm 48.05*
30 min	18	25.1 \pm 4.4*	80.5 \pm 22.4	17.9 \pm 5.9	680.58 \pm 238.30*	146.22 \pm 59.82*
60 min	18	25.1 \pm 4.4*	87.0 \pm 31.4	19.2 \pm 8.9	590.36 \pm 140.24*	123.86 \pm 40.21*
120 min	18	25.3 \pm 4.7*	76.1 \pm 21.0	19.1 \pm 8.3	566.82 \pm 116.70*	134.25 \pm 41.19

注: 与治疗前比较, * $P < 0.05$

表 2 生脉注射液对脓毒性休克绵羊氧代谢的影响($\bar{x} \pm s$)

时间	动物数	pH	PaO ₂ (mm Hg)	PvO ₂ (mm Hg)	SaO ₂	SvO ₂	CaO ₂ (ml/L)
治疗前	18	7.272±0.063	65.3±22.3	46.2±7.6	0.811±0.075	0.682±0.071	93.2±16.0
治疗后即刻	18	7.280±0.057	64.5±12.1	48.7±9.1	0.831±0.056	0.704±0.097	90.3±14.0
30 min	18	7.249±0.046	73.2±13.5	49.0±7.8	0.872±0.050 ^a	0.742±0.084 ^a	98.3±13.0
60 min	18	7.248±0.046	66.6±11.4	52.6±8.2 ^a	0.817±0.092	0.730±0.103	93.9±13.0
120 min	18	7.236±0.090	65.1±9.34	52.1±5.5	0.843±0.049	0.713±0.087	92.9±17.0
时间	动物数	CvO ₂ (ml/L)	DO ₂ (ml·min ⁻¹ ·m ⁻²)	VO ₂ (ml·min ⁻¹ ·m ⁻²)	O ₂ ER	Lac(mmol/L)	
治疗前	18	78±15	505±161	85.3±47.3	0.160±0.058	4.6±2.2	
治疗后即刻	18	76±15	632±93 ^a	91.5±41.6	0.155±0.087	4.9±1.6	
30 min	18	83±16	781±175 ^a	123.9±79.4 ^a	0.154±0.071	4.7±2.1	
60 min	18	84±15	697±168 ^a	104.3±25.3 ^a	0.151±0.062	5.0±2.4	
120 min	18	79±19	711±162 ^a	108.1±49.5 ^a	0.157±0.066	3.8±1.7	

注:与治疗前比较,^aP<0.05

RVSWI 显著增加,说明左、右心室心肌收缩力明显增加,其机制与生脉注射液的主要成分人参皂苷有关。研究认为:人参皂苷能抑制心肌 Na⁺-K⁺-ATP 酶活性,促进 Ca²⁺内流,对心肌细胞有正性肌力作用^[5];亦可增强心肌收缩力,改善心肌顺应性与协调性,提高冠状动脉灌注压、心肌存活率、射血分数和 CI^[6];对充血性心力衰竭患者有增加心肌收缩力和 CO,降低前后负荷和心率的作用^[7];保护心肌缺血/再灌注损伤,改善血液流变学,疏通微循环,减轻内毒素及炎症因子对心肌细胞的毒性作用,改善心脏灌注,提高心肌收缩力^[8];既可升高血压^[9]、也有降压作用^[10];还有观察到对患者的血压虽然作用不明显,但有很好的即刻效应^[11]。本研究结果表现为 MAP 升高并保持稳定,故认为生脉注射液对脓毒性休克有较好的升压作用。但对 SVRI、PVRI 未见明显影响,提示生脉注射液对外周血管张力无直接影响,考虑 MAP 升高系 CI 增加、有效循环改善、微循环疏通等多靶位协同作用的结果,也提示生脉注射液对血压可能具有双向调节作用。目前研究认为脓毒性休克多为分布性休克,具有外周血管张力下降的病理特点。本研究亦提示,在治疗脓毒性休克时如以生脉注射液与血管活性药联用,可能会形成叠加效应,产生更好的血流动力学效应。

纠正细胞和器官系统缺氧,维持组织灌注和氧合是休克复苏的主要目标^[3,11]。生脉注射液对氧代谢的影响表现为增加 DO₂,同时 VO₂ 也显著增加,说明生脉注射液能够增加组织 DO₂,改善组织细胞摄取氧的能力。但 O₂ER 无明显改变,这与脓毒性休克组织因缺氧而存在氧债有关^[4],而增加 DO₂、改善细胞和组织氧利用可以减少组织氧债,对组织细胞乃至器官系统的功能恢复具有重要意义。

本实验在观察时间内未见血中 Lac 明显改变,可能由于脓毒性休克存在严重的氧债,短时间内往往难以完全纠正组织缺氧,且在有效治疗过程中往往存在血中 Lac 水平的滞后性升高现象,故不能据此否认生脉注射液改善组织缺氧的作用,这有待今后进一步研究。

参考文献

- [1] American college of chest physicians/society of critical care medicine consensus conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis[J]. Crit Care Med, 1992, 20(6): 864-874.
- [2] Task force of the American college of critical care medicine, society of critical care medicine, practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients in sepsis[J]. Crit Care Med, 1999, 27(3): 639.
- [3] 林洪远. 复苏理念的更新值得关注[J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18(9): 513-515.
- [4] 刘大为. 休克的近代认识——休克与循环功能支持[J]. 中国实用外科杂志, 2000, 20(7): 390-392.
- [5] 国家中医药管理局. 中华本草[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1998: 1274-1280.
- [6] 庄爱玲, 管恩聚, Jiang Z G. 生脉注射液对缺血性心脏病患者心脏功能的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 1997, 4(7): 310-312.
- [7] 李慧, 金章安, 霍艳明. 生脉注射液对充血性心力衰竭患者即刻血流动力学的影响[J]. 中国危重病急救医学, 2003, 15(9): 572-573.
- [8] 黄宁, 陈媛, 周玫. 生脉散对在体心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 第一军医大学学报, 1993, 13(1): 43.
- [9] 王静恩, 蔡振荣, 沈德方. 生脉注射液强心升压作用探讨[J]. 华西医科大学学报, 1996, 27(增刊): 64-65.
- [10] 陈威, 孟庆义, 沈洪, 等. 生脉注射液静注对麻醉犬血流动力学影响的实验研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2001, 8(3): 163-165.
- [11] 黎沾良, 林洪远. 进一步提高对休克病人的诊治水平[J]. 中国实用外科杂志, 2000, 20(7): 387.

(收稿日期: 2007-05-19 修回日期: 2007-11-26)

(本文编辑: 李银平)