

脂肪乳对布比卡因中毒大鼠心肺复苏后心脏功能的作用

房洁渝, 江楠, 黄文起, 徐康清, 张涛

(中山大学附属第一医院麻醉科, 广东广州 510080)

摘要:【目的】研究脂肪乳在布比卡因诱导大鼠的心跳骤停心肺复苏的应用,探讨脂肪乳是否能减弱布比卡因中毒后的心脏毒性。【方法】24只SD大鼠,随机分为2组:A组:对照组($n=12$),B组:脂肪乳组($n=12$)。将大鼠麻醉后静脉注射布比卡因 $20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,心跳停搏后行心肺复苏(CPR),间断注入肾上腺素。A组随即注入生理盐水 $5\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$,后持续静脉注入生理盐水;B组注入20%脂肪乳 $5\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ 后持续静脉注入脂肪乳 $0.25\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 。监测心率、血压和直肠温度。在麻醉后、复苏成功5 min,30 min用超声探头测量心脏指标。在麻醉后、恢复自主循环后1 h、6 h测血乳酸、血糖、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6。【结果】A组心肺复苏成功7只(58%),B组复苏成功10只(83%),B组成功率高($P<0.05$)。两组复苏后心率正常。复苏后30 min,B组的收缩压比A组高,均在正常范围。复苏后30 min B组大鼠心脏的射血分数、每搏输出量和心脏指数比A组高($P<0.05$)。复苏后A组的血糖、血乳酸比B组高($P<0.05$)。复苏后1、6 h的TNF- α 、IL-1 β 、IL-6两组之间无统计学差异。【结论】布比卡因中毒心跳骤停的大鼠用脂肪乳联合肾上腺素比单纯肾上腺素心肺复苏心脏功能恢复较快,且有较高的复苏成功率。

关键词: 脂肪乳; 布比卡因中毒大鼠; 心肺复苏

中图分类号: R6 文献标识码: A 文章编号: 1672-3554(2009)06-0682-04

Effect of Lipid Emulsion on Cardiac Function Following Cardiac Arrest Induced by Bupivacaine Intoxication

FANG Jie-yu, JIANG Nan, HUANG Wen-qi, XU Kang-qing, ZHANG Tao

(Department of Anesthesia, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract: 【Objective】 To investigate the effect of lipid emulsion on cardiac function following cardiac arrest induced by bupivacaine intoxication. 【Methods】 Twenty-four SD rats were randomly divided into 2 groups. Group A applied epinephrine ($n=12$); Group B applied lipid emulsion combining epinephrine ($n=12$). The rats were administered bupivacaine $20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$. Cardiopulmonary resuscitation (CPR) was started. Epinephrine were administered. Normal saline $5\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ were administered in group A. 20% Lipid emulsion $5\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ and $0.25\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ were administered in group B. The heart rate, blood pressure, and temperature were monitored. Echocardiography was checked at 5 min and 30 min after restoration of spontaneous circulation (ROSC). The lactate, glucose, TNF- α , IL-1 β , and IL-6 were detected before cardiac arrest, 1 h and 6 h after ROSC. 【Results】 Seven rats (58%) and 10 rats (83%) were successful resuscitated. The success rate was higher in group B than in group A. There was no difference in heart rate between the two groups. Systolic blood pressure, cardiac index, and ejection fraction was higher in group B than in group A ($P<0.05$). Lactate, glucose were higher in group A. There were no difference in 1, 6 h TNF- α , IL-1 β , and IL-6. 【Conclusion】 There was higher success rate and better heart function in lipid emulsion combined epinephrine than epinephrine when applied in cardiac arrest induced by bupivacaine intoxication.

Key words: lipid emulsion; bupivacain intoxicated rats; cardiopulmonary resuscitation

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2009, 30(6): 682-685]

局麻药中毒反应是局麻药应用的主要不良反应之一,严重威胁患者的生命。局麻药的全身性中

毒反应可包括中枢神经系统和心血管系统毒性反应。布比卡因是一种临床上常用的长效的酰胺类

收稿日期: 2009-08-17

作者简介: 房洁渝, 博士, 主治医师, E-mail: fang_jieyu@163.com

- renovascular hypertensive rats can be used as stroke-prone rats [J]. *Stroke*, 1998, 29(8):1708-1713; discussion 1713-1704.
- [4] 林健雯,施晓耕,廖松洁,等. 人工寒潮时不同血压水平大鼠脑卒中发病的实验研究 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2005, 31(3):180-184.
- [5] 黄如训,陈立云,刘冰,等. 巴曲酶预防气温骤降所致脑卒中的实验研究 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2005, 31(2):104-107.
- [6] 解龙昌,黄如训,李常新,等. 人工寒潮促发脑卒中的实验研究 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2004, 30(3):198-201.
- [7] Shi X, Lin J, Peng Y, et al. Artificial cold exposure induced stroke in renovascular hypertensive rats and its association with cold-inducible RNA binding protein mRNA expression in brain tissue and blood pressure [J]. *Neural Regen Res*, 2007, 2(8):455-460.
- [8] Ando H, Zhou J, Macova M, et al. Angiotensin II AT1 receptor blockade reverses pathological hypertrophy and inflammation in brain microvessels of spontaneously hypertensive rats [J]. *Stroke*, 2004, 35(7):1726-1731.
- [9] Ibayashi S, Ogata J, Sadoshima S, et al. The effect of long-term antihypertensive treatment on medial hypertrophy of cerebral arteries in spontaneously hypertensive rats [J]. *Stroke*, 1986, 17(3):515-519.
- [10] Simundic AM, Basic V, Topic E, et al. Soluble adhesion molecules in acute ischemic stroke [J]. *Clin Invest Med*, 2004, 27(2):86-92.
- [11] Sanada H, Midorikawa S, Yatabe J, et al. Elevation of serum soluble E- and P-selectin in patients with hypertension is reversed by benidipine, a long-acting calcium channel blocker [J]. *Hypertens Res*, 2005, 28(11):871-878.
- [12] Glowinska B, Urban M, Peczynska J, et al. Soluble adhesion molecules (sICAM-1, sVCAM-1) and selectins (sE selectin, sP selectin, sL selectin) levels in children and adolescents with obesity, hypertension, and diabetes [J]. *Metabolism*, 2005, 54(8):1020-1026.
- [13] Blankenberg S, Barbaux S, Tiret L. Adhesion molecules and atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 2003, 170(2):191-203.
- [14] Kisucka J, Chauhan AK, Zhao BQ, et al. Elevated levels of soluble P-selectin in mice alter blood brain barrier function, exacerbate stroke and promote atherosclerosis [J]. *Blood*, 2009, 113(23):6015-6022.
- [15] 刘春岭,黄如训,解龙昌,等. 卒中发作的常见诱因分析 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2005, 31(01):4-7.
- [16] Collins T, Read MA, Neish AS, et al. Transcriptional regulation of endothelial cell adhesion molecules: NF-kappa B and cytokine-inducible enhancers [J]. *Faseb J*, 1995, 9(10):899-909.
- [17] Tham DM, Martin-McNulty B, Wang YX, et al. Angiotensin II is associated with activation of NF-kappaB-mediated genes and downregulation of PPARs [J]. *Physiol Genomics*, 2002, 11(1):21-30.
- [18] 方燕南,王雪晶,张爱武. 脑卒中流行病学研究近况 [J]. *新医学*, 2006, 37(11):709-710.
- [19] Yamamoto K, de Waard V, Fearn C, et al. Tissue distribution and regulation of murine von Willebrand factor gene expression in vivo [J]. *Blood*, 1998, 92(8):2791-2801.
- [20] Nuotio K, Lindsberg PJ, Carpen O, et al. Adhesion molecule expression in symptomatic and asymptomatic carotid stenosis [J]. *Neurology*, 2003, 60(12):1890-1899.
- [21] 曾进胜,黄如训. 易卒中肾血管性高血压大鼠模型及其应用 [J]. *中山医科大学学报*, 1996, 17(4):241-244.
- [22] 林健雯,施晓耕,廖松洁,等. 人工寒潮促发大鼠脑卒中发病前的凝血纤溶系统功能的变化 [J]. *血栓与止血学*, 2008, 14(3):108-112.

(编辑 刘清海)

脂肪乳对布比卡因中毒大鼠心肺复苏后心脏功能的作用

房洁渝, 江楠, 黄文起, 徐康清, 张涛
(中山大学附属第一医院麻醉科, 广东广州 510080)

摘要:【目的】研究脂肪乳在布比卡因诱导大鼠的心跳骤停心肺复苏的应用,探讨脂肪乳是否能减弱布比卡因中毒后的心脏毒性。【方法】24只SD大鼠,随机分为2组:A组:对照组($n=12$),B组:脂肪乳组($n=12$)。将大鼠麻醉后静脉注射布比卡因 $20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,心跳停搏后行心肺复苏(CPR),间断注入肾上腺素。A组随即注入生理盐水 $5\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$,后持续静脉注入生理盐水;B组注入20%脂肪乳 $5\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ 后持续静脉注入脂肪乳 $0.25\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 。监测心率、血压和直肠温度。在麻醉后、复苏成功5 min,30 min用超声探头测量心脏指标。在麻醉后、恢复自主循环后1 h、6 h测血乳酸、血糖、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6。【结果】A组心肺复苏成功7只(58%),B组复苏成功10只(83%),B组成功率高($P<0.05$)。两组复苏后心率正常。复苏后30 min,B组的收缩压比A组高,均在正常范围。复苏后30 min B组大鼠心脏的射血分数、每搏输出量和心脏指数比A组高($P<0.05$)。复苏后A组的血糖、血乳酸比B组高($P<0.05$)。复苏后1、6 h的TNF- α 、IL-1 β 、IL-6两组之间无统计学差异。【结论】布比卡因中毒心跳骤停的大鼠用脂肪乳联合肾上腺素比单纯肾上腺素心肺复苏心脏功能恢复较快,且有较高的复苏成功率。

关键词: 脂肪乳; 布比卡因中毒大鼠; 心肺复苏

中图分类号: R6 **文献标识码:** A **文章编号:** 1672-3554(2009)06-0682-04

Effect of Lipid Emulsion on Cardiac Function Following Cardiac Arrest Induced by Bupivacaine Intoxication

FANG Jie-yu, JIANG Nan, HUANG Wen-qi, XU Kang-qing, ZHANG Tao

(Department of Anesthesia, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract: 【Objective】 To investigate the effect of lipid emulsion on cardiac function following cardiac arrest induced by bupivacaine intoxication. 【Methods】 Twenty-four SD rats were randomly divided into 2 groups. Group A applied epinephrine ($n=12$); Group B applied lipid emulsion combining epinephrine ($n=12$). The rats were administered bupivacaine $20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$. Cardiopulmonary resuscitation (CPR) was started. Epinephrine were administered. Normal saline $5\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ were administered in group A. 20% Lipid emulsion $5\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ and $0.25\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ were administered in group B. The heart rate, blood pressure, and temperature were monitored. Echocardiography was checked at 5 min and 30 min after restoration of spontaneous circulation (ROSC). The lactate, glucose, TNF- α , IL-1 β , and IL-6 were detected before cardiac arrest, 1 h and 6 h after ROSC. 【Results】 Seven rats (58%) and 10 rats (83%) were successful resuscitated. The success rate was higher in group B than in group A. There was no difference in heart rate between the two groups. Systolic blood pressure, cardiac index, and ejection fraction was higher in group B than in group A ($P<0.05$). Lactate, glucose were higher in group A. There were no difference in 1, 6 h TNF- α , IL-1 β , and IL-6. 【Conclusion】 There was higher success rate and better heart function in lipid emulsion combined epinephrine than epinephrine when applied in cardiac arrest induced by bupivacaine intoxication.

Key words: lipid emulsion; bupivacain intoxicated rats; cardiopulmonary resuscitation

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2009, 30(6): 682-685]

局麻药中毒反应是局麻药应用的主要不良反应之一,严重威胁患者的生命。局麻药的全身性中

毒反应可包括中枢神经系统和心血管系统毒性反应。布比卡因是一种临床上常用的长效的酰胺类

收稿日期: 2009-08-17

作者简介: 房洁渝, 博士, 主治医师, E-mail: fang_jieyu@163.com

局部麻醉药。布比卡因的麻醉性能强而且持续时间长。布比卡因中毒反应多由于误入静脉或过量所致,引起血清局麻药水平过高。布比卡因的血管毒性反应较难纠正,一旦出现了严重的心血管毒性反应后复苏就比较困难^[1-2]。最近的研究发现,脂肪乳具有一定减轻局麻药毒性的作用,本研究将对它在布比卡因中毒后心肺复苏中改善心脏功能的作用进行研究。

1 材料和方法

1.1 实验动物

健康SD大鼠24只,体质量300~350g,由实验动物中心Charles River, St Constance, Quebec提供。肾上腺素注射液1mg/mL(Abbot Laboratories),布比卡因5mg/mL(Astra Zeneca),脂肪乳Intralipid(Baxter)。

1.2 实验仪器

小动物呼吸机(Harvard Rodent Ventilator Mode, Model 683);多功能心电监测仪(HP);血气分析仪(Abbot i-Stat);彩色超声诊断仪(SONOS 5500, Hewlett Packard),HP小动物超声探头(15MHz)。

1.3 实验动物分组

采用随机的方法,将大鼠分为2组,每组各12只:A组:肾上腺素对照组($n = 12$),B组:肾上腺素联合脂肪乳组($n = 12$)。

1.4 模型制作

根据Weinberg等^[3]的方法制作心跳骤停的动物模型。将大鼠投入含异氟醚的1L玻璃瓶使麻醉生效后,行气管切开,连接呼吸机进行机械通气。潮气量2.5mL,呼吸频率55 min^{-1} ,调节呼吸参数到呼气末 CO_2 分压30~35mmHg。吸入氧气、1.5%异氟醚。注射肌肉松弛药维库溴铵0.1 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。股动脉、颈静脉插管。用红外灯保持体温在37~38 $^{\circ}\text{C}$ 之间。监测动物生命体征(心电图、心率、血压)。等待15min,使大鼠血流动力学稳定后开始实验。停止异氟醚吸入,静脉注射布比卡因20 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,注射完毕后心跳停搏,开始行心肺复苏(CPR)。胸外心脏按压频率200 min^{-1} 。心外按压持续到自主循环恢复(restoration of spontaneous circulation, ROSC)或心肺复苏开始后20min。CPR成功的标准:心电图显示大鼠恢复自主心

率,MAP ≥ 50 mmHg,停止心外按压后可维持自主循环5min以上。如果心外按压20min仍无自主心率,视为CPR失败。CPR时一直用呼吸机机械通气。

按照事先分组,使用药物。从心肺复苏开始的时间为0min。对照组A组为肾上腺素组。A组开始CPR时注入肾上腺素30 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$,之后每5min注入肾上腺素10 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。首次注入肾上腺素后马上注入生理盐水5 $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}$,接着持续静脉泵入生理盐水0.25 $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$;B组为肾上腺素加脂肪乳组,肾上腺素的应用与A组相同,并且在首次注入肾上腺素后马上注入20%脂肪乳5 $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}$,接着持续静脉恒速注入脂肪乳0.25 $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 。自主心跳恢复后,继续注入脂肪乳10min。

在麻醉后、心肺复苏成功5min、30min用超声探头经胸骨测量心脏的指标。记录大鼠CPR成功的时间,成功的数量。整个过程监测心率(HR)、动脉收缩压、舒张压、平均动脉血压(MAP)和直肠温度。以及心脏超声测得的每搏量(SV)、左心室射血分数(LVEF)、心脏指数(CI)。

血标本采集与检测:在麻醉后、自主循环恢复后1h、6h采静脉血。测定血清乳酸、血糖。同时测定血清TNF- α , IL-1 β , IL-6:采用放射免疫法,按照试剂盒操作说明书进行。

1.5 统计方法

应用SPSS 11.0软件统计分析。计量资料数据用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示。两组间均数比较采用 t 检验;不同时点组内、组间均数比较采用单因素方差分析。复苏成功率两组间比较采用四格表确切概率法检验。以 $P < 0.05$ 为差别有统计学差异。

2 结果

两组大鼠的基础体质量、心率、血压之间的差异无统计学意义。所有大鼠在注入布比卡因后出现心跳骤停。经过心肺复苏20min,A组复苏成功7只,成功率为58%,B组复苏成功10只,成功率为83%。两组大鼠的心肺复苏成功率有统计性差别($P < 0.05$),脂肪乳组成功率高。复苏时间在成功复苏的两组大鼠之间无统计学差别。

两组大鼠复苏后5min、30min心率在正常范围,两组之间无统计学差异。两组复苏后5min收

缩压均比正常值增高,两组之间无统计学差异;复苏后30 min,两组的收缩压均在正常范围,B组的收缩压比A组高(表1)。

用超声仪经胸前测量成功复苏后5 min、30 min大鼠心脏的EF、SV和CI。复苏后30 min脂肪乳组大鼠心脏的SV、EF和CI比对照组高($P < 0.05$,表2)。

A组有5只小鼠,B组有2只小鼠出现了急性肺水肿,表现为通气阻力升高,气管导管内涌出粉红色泡沫痰,双肺布满湿啰音。

表1 心肺复苏成功大鼠的血压和血流动力学

Table 1 Heart rate and blood pressure in the rats succeeded in cardiopulmonary resuscitation

	Group	n	Baseline	ROSC 5 min	ROSC 30 min
HR(min^{-1})	A	7	404 ± 26	412 ± 19	380 ± 16
	B	10	409 ± 28	405 ± 23	383 ± 26
SBP(mmHg)	A	7	152 ± 10	167 ± 8	121 ± 9
	B	10	146 ± 11	164 ± 9	138 ± 8 ¹⁾

ROSC: restoration of spontaneous circulation; HR: heart rate; SBP: systolic blood pressure; 1) compared with group A, $P < 0.01$

表2 复苏成功大鼠的心脏超声数值

Table 2 Comparison of results assessed by echocardiography in the rats succeeded in cardiopulmonary resuscitation

	Group	n	Baseline	ROSC 5 min	ROSC 30 min
HR($\text{beat} \cdot \text{min}^{-1}$)	A	7	404 ± 26	412 ± 19	380 ± 16
	B	10	409 ± 28	405 ± 23	383 ± 26
SV(mL)	A	7	0.28 ± 0.03	0.17 ± 0.08	0.22 ± 0.10
	B	10	0.26 ± 0.02	0.24 ± 0.03	0.28 ± 0.06 ¹⁾
EF(%)	A	7	82.7 ± 3.5	71.2 ± 3.8	56.8 ± 2.9
	B	10	84.1 ± 3.8	70.1 ± 1.5	83.3 ± 4.6 ²⁾
CI($\text{L} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)	A	7	0.250 ± 0.038	0.201 ± 0.042	0.185 ± 0.052
	B	10	0.242 ± 0.021	0.238 ± 0.018	0.340 ± 0.062 ³⁾

ROSC: restoration of spontaneous circulation; HR: heart rate; Compared with group A; 1) $P < 0.05$; 2) $P < 0.05$; 3) $P < 0.01$

两组大鼠血糖、血乳酸、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6在麻醉后的基础值均在正常范围,无统计学差异。心肺复苏成功大鼠的血糖、血乳酸升高,A组的血糖、6 h血乳酸比B组高($P < 0.05$)。复苏后1 h、6 h的TNF- α 、IL-1 β 、IL-6较正常值升高,但两组之间无统计学差异(表3)。

表3 恢复自主循环后1 h、6 h大鼠的代谢和血清细胞因子水平的比较

Table 3 Lactate, glucose and cytokine of the rats at 1 h and 6 h after ROSC

	ROSC 1 h		ROSC 6 h	
	Group A	Group B	Group A	Group B
Lactate($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	2.0 ± 1.6	2.3 ± 1.7	12.5 ± 6.1	7.9 ± 0.8 ²⁾
Glucose($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	9.8 ± 3.4	7.9 ± 1.5 ¹⁾	16.0 ± 2.3	12.2 ± 2.5 ¹⁾
TNF- α ($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	64 ± 20	55 ± 17	48 ± 16	46 ± 13
IL-1 β ($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	52 ± 18	48 ± 22	68 ± 21	72 ± 23
IL-6($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	188 ± 47	202 ± 63	435 ± 76	488 ± 93

ROSC: restoration of spontaneous circulation; Compared with group A, 1) $P < 0.05$, 2) $P < 0.01$

3 讨论

局麻药的阻滞作用是与钠通道结合,从而阻滞了动作电位的产生和传导^[4]。高浓度的局部麻醉药可以阻滞心肌的钠通道,出现心肌抑制、血压降低。布比卡因中毒时,心脏毒性表现在室性心率失常、室颤继而心跳骤停^[5]。布比卡因中毒产生的心跳骤停,需要比较长的复苏时间。因为布比卡因有较高的蛋白结合力,因此与钠离子通道解离得慢。有研究发现,豚鼠的乳头肌标本测定局麻药受体的结合和解离速度,布比卡因结合时间常数是625 ms,解离常数是1 557 ms或更长,利多卡因的解离常数是154 ms,说明布比卡因比利多卡因解离速度慢。

本研究所用的布比卡因的剂量20 mg/kg静脉注射足以使所有大鼠心跳停止。结果显示,大鼠布比卡因中毒导致的心跳骤停,心肺复苏的成功率大约为50%~85%。脂肪乳组的成功率较高。心脏超声显示,B组的心脏指数比A组高。左室射血分数显示脂肪乳联合肾上腺素比单纯使用肾上腺

素进行心肺复苏的心脏功能改善较快。

脂肪乳是常用的静脉营养药物,是肠外营养组成成分之一。静脉注射脂肪乳是用大豆油为油相,以纯化的卵磷脂为乳化剂制备的水包油型乳剂。乳剂产品的平均粒径在 $0.45\ \mu\text{m}$ 左右^[6]。这些脂肪滴在血液里面形成了一个“脂肪室”。脂肪乳逆转布比卡因中毒的机理尚不清楚。有人提出了“脂肪沉积(lipid sink)”的理论假设。即布比卡因等亲脂类物质溶解在脂肪滴中,从而加速布比卡因与心肌细胞的解离,使心肌功能比较快恢复。

本研究A组有5只大鼠,B组有2只大鼠发生了肺水肿。肺水肿是心肺复苏时应用大量肾上腺素的不良反应之一。B组的大鼠肺水肿比较少,可能是与心脏功能恢复得比较快有关。肾上腺素是目前心肺复苏的首选药物,常用剂量具有 α -受体兴奋作用,可提高胸外按压时的灌注压,改善心肌收缩状态,激发心肌自主收缩,也可使心室纤颤的低振幅的细颤变为粗颤利于电击除颤。应用标准剂量为 $0.01\sim 0.02\ \text{mg/kg}$ 。超大量的肾上腺素,尚可引致急性肺水肿。肺水肿的发生机理尚未十分明了,有以下解释:局部直接作用使毛细血管通透改变;间接通过神经系统使毛细血管通透性改变;由血液动力学改变,包括肺动脉系统收缩,加上右心静脉回流量增加致肺动脉压升高引起^[7]。

肾上腺素是心肺复苏最主要的药物。它能够兴奋交感神经,提高心肌的兴奋性。肾上腺素在心肺复苏中的用药量反映复苏的难易程度^[8]。本研究中,恢复自主循环30 min后脂肪乳联合肾上腺素组的收缩压比单纯肾上腺素组的高,这可能与脂肪乳组的心肌抑制较轻有关,使心输出量增高,改善器官的灌注。显示这组的循环比较稳定,器官的血流灌注也比较好。心跳骤停后机体处于一个严重的、全身性的缺血缺氧状态,随着自主循环的建立会出现再灌注损伤。心肺复苏后 $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{IL-1}\beta$ 、 IL-6 、细胞因子升高,提示机体启动了炎症反应系统,引起全身炎症反应综合征。这些细胞因子少量释放,是机体对心跳骤停的一种应激反应。成功复苏后两组的 $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{IL-1}\beta$ 、 IL-6 、细胞因子无显著差异,显示两组的炎症反应水平接近。心肺复苏时大鼠存在组织缺氧,无氧代谢增加,乳酸生成过多。脂肪乳组的乳酸数值比对照组低,与脂肪乳组的循环较为稳定有关。

用脂肪乳预处理的大鼠在布比卡因诱导的心

跳骤停的模型中有较高的心肺复苏成功率^[9]。离体实验也发现布比卡因心肌的收缩力在脂肪乳作用后有提高。脂肪乳是否能够逆转局麻药的心脏毒性还存在争论,需要更多的动物实验证实。2007年以来,关于脂肪乳应用在局麻药中毒导致的心跳骤停复苏成功的个案病例报道屡有报道^[10]。因此,脂肪乳是很有希望在局麻药导致的心跳骤停时心肺复苏中发挥重要作用的药物。如果能够提高局麻药中毒后的生存率,将大大提高施行外科手术的患者的安全性,减少围术期的并发症。

参考文献:

- [1] 董锡臣,黄宇光. 局麻药心脏毒性研究进展 [J]. 中国临床药理学与治疗学,2005,10(5):481-484.
- [2] 孙来保,刘松,王卓青,等. 硬膜外罗哌卡因和左旋布比卡因运动阻滞效能的比较 [J]. 中山大学学报:医学科学版,2008,29(4):477-481.
- [3] Weinberg GL, VadeBoncouer T, Ramaraju GA, et al. Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats [J]. *Anesthesiology*, 1998, 88(4): 1071-1075.
- [4] 关键强,黑子清,马武华,等. 利多卡因对维库溴铵神经肌肉阻滞作用的影响 [J]. 中山大学学报:医学科学版,2004,25(3S):366-367.
- [5] Ohmura S, Kawada M, Ohta T, et al. Systemic toxicity and resuscitation in bupivacaine-, levobupivacaine-, or ropivacaine-infused rats [J]. *Anesth Analg*, 2001, 93(3): 743-748.
- [6] Driscoll DF. Lipid injectable emulsions: Pharmacopeial and safety issues [J]. *Pharm Res*, 2006, 23(9): 1959-1969.
- [7] Sood JD, Empson M, Fitzharris P, et al. Too much of a good thing, is it bad? Adrenaline on trial [J]. *N Z Med J*, 2007, 120(1252): U2494.
- [8] 潘小燕,印洁敏,宋来青,等. 不同剂量肾上腺素对抗布比卡因心脏毒性作用的比较 [J]. 徐州医学院学报, 2005, 25(3): 224-226.
- [9] Weinberg GL, Ripper R, Murphy P, et al. Lipid infusion accelerates removal of bupivacaine and recovery from bupivacaine toxicity in the isolated rat heart [J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2006, 31(4): 296-303.
- [10] Mazoit JX, Le Guen R, Beloeil H, et al. Binding of long-lasting local anesthetics to lipid emulsions [J]. *Anesthesiology*, 2009, 110(2): 380-386.

(编辑 刘清海)