

犬心肺复苏中血清儿茶酚胺浓度的变化

邓义军, 黄子通, 蒋龙元, 王彤, 姜胜, 周明根, 余涛
(中山大学附属第二医院急诊科, 广东广州 510120)

摘要:【目的】观察心脏骤停模型犬心肺复苏过程中血清儿茶酚胺浓度的变化。【方法】通过心室内交流电刺激制造 12 只犬心脏骤停模型, 复苏中按 0.2 mg/kg 的肾上腺素给药, 并在心肺复苏过程中按每 3 min 抽取动脉血 1 次, 共 8 次 24 min。应用 HPLC-EC 法检测血清肾上腺素、去甲肾上腺素、多巴胺的浓度。【结果】血清儿茶酚胺的浓度在心肺复苏过程中均处于高水平, 其中血清肾上腺素质量浓度在心脏骤停后 6 min 达到最高峰($5\,904 \pm 2\,619$) $\mu\text{g/L}$, 较骤停前上升了近 1 000 倍; 血清去甲肾上腺素质量浓度在心脏骤停后 6 min 达到最高峰($1\,280 \pm 413$) $\mu\text{g/L}$, 较骤停前上升了近 60 倍。多巴胺的浓度升高较平稳, 在心脏骤停后 3 min 时处于最高峰(29 ± 11) $\mu\text{g/L}$ 。【结论】在犬心脏骤停时血清儿茶酚胺明显升高, 且在复苏过程中处于持续升高的水平。

关键词: 心脏骤停; 心肺复苏; 儿茶酚胺

中图分类号: R654

文献标识码: A

文章编号: 1672-3554(2003)05-0467-04

The Variation of Catecholamine Concentrations During Cardiopulmonary Resuscitation in Canines

DENG Yi-jun, HUANG Zi-tong, JIANG Long-yuan, WANG Tong, JIANG Sheng, ZHOU Ming-gen, YU Tao
(Department of Emergency, The Second Affiliated Hospital, SUN Yat-sen University, Guangzhou 510120, China)

Abstract:【Objective】To observe the variation of catecholamine concentrations during cardiopulmonary resuscitation (CPR) in canines.【Methods】The canine models of cardiac arrest were established with intraventricular electric current shock, and the canines were resuscitated with administration of epinephrine (0.2 mg/kg). The artery blood samples were collected every 3 min during CPR and the catecholamine concentrations were measured with HPLC-EC.【Results】The catecholamine concentrations were sustained at high levels during CPR. Peak level of epinephrine mass concentration ($5\,904 \pm 2\,619$) $\mu\text{g/L}$ appeared at 6 min after arrest, 1 000 times higher than before. Peak level of norepinephrine mass concentration ($1\,280 \pm 413$) $\mu\text{g/L}$ appeared at 6 min after arrest, 60 times higher than before. The rise of dopamine concentration was moderate, peak level appeared at 3 min after arrest (29 ± 11) $\mu\text{g/L}$.【Conclusion】There's an obvious increase in serum catecholamine after cardiac arrest and the concentrations maintained at high levels during the whole period of resuscitation.

Key words: cardiac arrest; cardiopulmonary resuscitation; catecholamine

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2003, 24(5): 467 ~ 470]

心脏骤停是机体最大的应激, 同时可导致大量的儿茶酚胺释放。外源性肾上腺素的使用在进一步生命支持中的作用也得到肯定。但如何使用外源性的儿茶酚胺, 目前仍存在争议, 主要在于人们对心肺复苏过程中儿茶酚胺的代谢规律缺乏了解。已有

一些研究对心脏骤停后的即刻儿茶酚胺浓度的上升做出初步研究^[1,2]。本文将就心脏骤停及心肺复苏的整个过程中儿茶酚胺的代谢规律、变化趋势做作初步探讨。

收稿日期: 2002-09-02

作者简介: 邓义军(1970-), 男, 湖南永州人, 硕士, 主治医师; 黄子通, 导师。

1 材料与方法

1.1 材料

动物:健康成年杂种犬 12 只,体质量 12.4~14.6 kg,均为雄性,由中山大学北校区实验动物中心提供。药品:氯胺酮(ketamine);盐酸肾上腺素(明兴制药厂批号 010901);盐酸利多卡因(济川制药厂批号 020402)。仪器与设备:SC-III 型呼吸机;监护仪 Spacelabs;压力传感器 Spacelabs;除颤器 Medtronic lifepak12;八导生理记录仪;临时起搏电极;交流电变压器;低温离心机;-80℃低温冰箱。

1.2 心肺复苏

1.2.1 心肺复苏模型建立 ①术前准备:按 30 mg/kg 予腹腔内给予氯胺酮麻醉,将犬捆绑固定在手术床上。肢端皮下刺入导电钢丝,与监护仪心电监护电极连接,监测肢导联心电图;气管内插管;分离颈内静脉,插入临时起搏电极至右心室。犬体外近左心尖处于皮下插入一导电钢丝。通过体表及心室内的电极可使电流透心室与体外形成环路。分离股静脉及股动脉。通过股静脉持续补液及植入压力导管测量中心静脉压(CVP),通过股动脉植入压力导管测量主动脉压及备用抽血检验。充分镇静,维持生命体征稳定 30 min。②制造心室颤动(室颤):将临时起搏电极体外端与交流电变压器火线端相连,体外近左心尖处以导电钢丝于皮下与交流电变压器零线端相连,调整交流电变压器输出电压为 30 V,打开开关通电 10 s 后发生心室颤动。维持室颤 3 min。在室颤发生的即刻记为实验计时 0 min。③复苏:室颤 3 min 后开始。接呼吸机,呼吸 36 次/min, Vt 20 mL/kg, FiO₂ 100%,并行心脏按压 100~120 次/min(实验计时 3 min)。按压 3 min 后(实验计时 6 min)静注一次肾上腺素 0.2 mg/kg(按动物复苏肾上腺素最大剂量)。必要时通过起搏电极给予心室内电击除颤(除颤能量为 15~30 J)不超过 4 次。12 只犬经复苏全部恢复自主循环。实验数据记录时间为 24 min(在室颤发生的即刻计时),并在此时间内记录及抽取标本。

1.2.2 标本及实验数据的采集 在心脏骤停及复苏的全过程记录心率(HR)、主动脉平均压(AMP)、主动脉舒张压(ADP)、中心静脉压(CVP)。并在实验计时 0 min(心脏骤停模型的建

立前)、实验计时 3 min(复苏前)、实验计时 6 min(复苏 3 min 给肾上腺素前)、实验计时 9、12、15、18、21、24 min 时通过股动脉抽血。在取动脉血之前,先弃去导管内残留未流动血。

1.2.3 标本处理 取血后即刻在 -4℃低温离心机下离心 20 min(3 000 r/min, r=6.4 cm),取血清加入去蛋白液、内标再在 -4℃下离心 30 min(15 000 r/min, r=6.4 cm),取上清于 -80℃冰箱保存。集中检测血清儿茶酚胺浓度。

1.3 儿茶酚胺浓度的检测

应用高效液相色谱-电化学法(HPLC-EC)检测血清肾上腺素(E)、去甲肾上腺素(NE)、多巴胺(DA)的浓度。色谱条件:WATERS 公司 510 高压泵(美国),7125 进样器,HP 1049A 电化学检测器,BDS C18 色谱柱(大连)4.6 mm×200 mm 粒度 5 μm;缓冲液:3 mmol/L 庚烷磺酸钠,100 mmol/L 醋酸钠,85 mmol/L 柠檬酸,0.2 mmol/L EDTA,调 pH=3.7;流动相体积比:缓冲液:甲醇=92:8;检测器电极:玻璃碳电极;检测电压:0.6 V;高压泵流速:0.8 mL/min;N2000 色谱数据工作站(浙江大学智能信息工程研究所);样品处理:按原样品处理方法。定性分析:以样品峰的保留时间与标准物保留时间对照定性。定量分析:以 DHBA 为内标物,以样品峰面积与内标峰面积的比值进行定量分析。标准曲线:NE: $\hat{Y} = 104.4X + 1.35$, $r = 0.9991$ (线性范围 2.25~1 000 μg/L); E: $\hat{Y} = 183.5X + 0.15$, $r = 0.9999$ (线性范围 2.25~1 000 μg/L); DA: $\hat{Y} = 134.2X + 1.61$, $r = 0.9999$ (线性范围 2.25~1 000 μg/L)。

1.4 统计处理

所有数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, t 检验分析数据差异,取 $P < 0.05$ 。

2 结果

2.1 血清肾上腺素浓度的变化

室颤前的血清肾上腺素(EPI)浓度为最低,但仍处于相对较高水平,且其变异系数较大,见表 1。室颤 3 min 后质量浓度(62±29)μg/L 明显高于基础(5±3)μg/L ($P < 0.05$),但 6 min 时质量浓度(89±29)μg/L 明显高于 3 min 时 ($P < 0.05$),9 min 后(已注射肾上腺素 3 min)剧增,达到高峰(5 904±2 619)μg/L,后呈对数形式递

减,在此之后仍维持一种高的水平,相对于基础水平(0 min)仍处于高水平($P < 0.05$)。

2.2 血清去甲肾上腺素浓度的变化

室颤前的血清去甲肾上腺素(NE)浓度为最低,但仍处于相对较高水平,见表1。室颤3 min后其质量浓度(358 ± 136) $\mu\text{g/L}$ 明显高于基础值(22 ± 12) $\mu\text{g/L}$ ($P < 0.05$),但6 min时质量浓度(538 ± 172) $\mu\text{g/L}$ 明显高于3 min时浓度($P < 0.05$),9 min后(已注射肾上腺素3 min)达到高峰($1\ 280 \pm 413$) $\mu\text{g/L}$,在此之后仍维持一种高的水

平,相对于基础水平(0 min)仍处于高水平($P < 0.05$)。

2.3 血清多巴胺浓度的变化

室颤前的血清多巴胺(DA)浓度为最低,但仍处于相对较高水平,见表1。室颤3 min后质量浓度(25 ± 9) $\mu\text{g/L}$ 明显高于基础值(1.7 ± 0.8) $\mu\text{g/L}$ ($P < 0.05$),但6 min时质量浓度为高峰(29.2 ± 10.7) $\mu\text{g/L}$,明显高于3 min时($P < 0.05$),在此之后仍维持一种高的水平,相对于基础水平(0 min)仍处于高水平($P < 0.05$)。

表1 心肺复苏过程中各时间段观察指标值

Table 1 The data of observation period during resuscitation ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Time	$\rho_{\text{EPI}}/(\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1})$	$1g\ C_{\text{EPI}}$	$\rho_{\text{NE}}/(\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1})$	$\rho_{\text{DA}}/(\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1})$	$p_{\text{MA}}/\text{mmHg}$	$p_{\text{AD}}/\text{mmHg}$	$p_{\text{CP}}/\text{mmHg}$
0 min	5 ± 3	0.56 ± 0.38	22 ± 12	1.7 ± 0.8	133 ± 24	114 ± 22	124 ± 17
3 min	62 ± 29	1.73 ± 0.24	358 ± 136	24.6 ± 8.6	0	0	0
6 min	89 ± 29	1.93 ± 0.14	538 ± 172	29.2 ± 10.7	59 ± 9	51 ± 9	23 ± 6
9 min	$5\ 904 \pm 2\ 619$	3.37 ± 0.20	$1\ 280 \pm 413$	30.5 ± 8.0	79 ± 13	67 ± 11	32 ± 8
12 min	$2\ 194 \pm 1\ 791$	3.23 ± 0.31	606 ± 244	22.35 ± 6.4	72 ± 12	58 ± 10	33 ± 11
15 min	774 ± 531	2.81 ± 0.27	364 ± 138	21.0 ± 4.4	67 ± 11	55 ± 7	28 ± 11
18 min	373 ± 253	2.49 ± 0.28	320 ± 124	17.5 ± 2.8	63 ± 10	53 ± 9	26 ± 12
21 min	272 ± 132	2.39 ± 0.20	255 ± 99	14.5 ± 3.5	58 ± 7	48 ± 7	25 ± 11
24 min	236 ± 125	2.31 ± 0.25	211 ± 66	13.9 ± 2.4	56 ± 7	46 ± 7	22 ± 12

C_{EPI} , concentration of epinephrine in serum; C_{NE} , concentration of norepinephrine in serum; C_{DA} , concentration of dopamine in serum; p_{MA} , mean pressure in aorta; p_{AD} , pressure of dilated aorta; p_{CP} , pressure of cardiac perfusion

3 讨论

心脏骤停可导致机体内大量儿茶酚胺的释放。引起心脏骤停的原因有很多,最常见有心肌梗死、心律失常、中毒、水电解质紊乱等,所有这些引起心脏骤停的基础疾病在发生心脏骤停之前一般都存在儿茶酚胺的升高^[3,4]。在本实验过程中,犬在室颤前的儿茶酚胺的基础水平由于捕捉、手术及气管插管等刺激已有所升高。理论上,儿茶酚胺最大浓度应该出现在室颤发生的即刻,但本组观察到出现高峰浓度的时间是在按压后,即实验计时6 min。其原因可能是在心脏骤停的瞬间,虽然肾上腺和神经末梢已经释放了大量儿茶酚胺,但由于释放的儿茶酚胺停留在释放的原部位,还没有进入血液循环中。而通过按压,儿茶酚胺才从组织流向外周血液。另外,本实验为了减少机体不同组织和部位释放儿茶酚胺的异同,抽取动脉血,需经过心脏按压、混合后儿茶酚胺才能达到一个高峰。按压有助

于自主循环的恢复,动员组织儿茶酚胺入血也可能是其中的机制之一。

本实验观察到,在没有外源性去甲肾上腺素的影响下,血清去甲肾上腺素浓度与血清肾上腺素浓度的变化趋势相同,浓度高峰出现时间一致。出现同样的浓度变化,是因为在强烈应激下,肾上腺髓质释放大量肾上腺素入循环,肾上腺素除了直接的循环刺激外,还可通过刺激交感神经突触前膜的 β_2 受体增加去甲肾上腺素的释放^[5]。外源性的肾上腺素也存在同样的效应,故本实验计时9 min时的去甲肾上腺素浓度与肾上腺素浓度同时达到高峰。

尽管心脏骤停后体内表现出高浓度的儿茶酚胺,在大量动物及临床实验中,为恢复或维持良好的自主循环,需给予外源性儿茶酚胺,这意味着CPR时肾上腺能受体并未对循环中的儿茶酚胺产生了最大反应。CPR中儿茶酚胺效应的减低可能有下列原因:组织低pH值可引起肾上腺素能受体的敏感度和亲合力的下降^[6];持续的儿茶酚胺升高也

可以降低受体的数目和受体的反应性^[7];长时间缺氧、细胞内高能磷酸盐下降及细胞内钙下降所致第二信使—效应器复合物的改变等也导致肾上腺素效应的减低^[8];另外,内毒素可导致血管对儿茶酚胺的反应的下降^[9];儿茶酚胺的磺化可能也是机体需要外源性儿茶酚胺的理由^[10]。

正常时儿茶酚胺的代谢半衰期只有 2.5 min,但在本实验中,在心脏骤停后儿茶酚胺浓度持续处于高水平。这说明在心脏骤停的打击下,骤停瞬间虽然儿茶酚胺的释放量很大,后期仍有大量的分泌;同时,可能因为 CPR 时的低循环状态,儿茶酚胺的清除降低;另外,机体的酸中毒可能也会降低单胺氧化酶(MAO)和儿茶酚氧位甲基转移酶(COMT)的活性,从而导致儿茶酚胺的分解代谢减慢。在最新的心肺复苏指南中,肾上腺素是按 3~5 min 给药,而大多动物实验却是一次或连续静脉点滴。Rivers^[11]观察到重复给药时,血压及 CPP 的显著提高只见于首次给药,另一次等剂量并不改善血流动力学效应。Cairns^[12]也观察同样的现象。本实验观察到在心脏骤停后 24 min 内,在给予一次肾上腺素后,儿茶酚胺浓度持续维持高水平之中,再次外源性肾上腺素给予似乎并无太多的根据,是否再次给予尚需进一步的实验来探索。

参考文献:

- [1] Kern K B, Elchisak M A. Plasma catecholamine and resuscitation from prolonged cardiac arrest[J]. Crit Care Med, 1989, 17(5):786.
- [2] Schoffstall J M, Spivey W H, Davidneiser S. Endogenous and exogenous plasma catecholamine levels in cardiac

arrest in swine[J]. Resuscitation, 1990, 19(2):241.

- [3] Little R A, Frayn K N, Randall P E. Plasma catecholamine in patients with acute myocardial infarction and in cardiac arrest[J]. Q J Med, 1985, 54(214):133.
- [4] Derbishire D R. Plasma catecholamine responses to tracheal intubation[J]. Br J Anaesth, 1983, 55(3):885.
- [5] Relaser K H. Activation of cardiac beta2 adrenoceptors in the human heart[J]. Am J Cardiol, 1996, 57(1):7f.
- [6] Zaloga G P. Catecholamines in anesthetic and surgical stress[J]. Int Anesthesiol Clin, 1988, 26(3):187.
- [7] Insel P A. Adrenergic receptors—evolving concepts and clinical implication[J]. Engl J Med, 1996, 334(5):580.
- [8] Strasser R J, Thandroyen F T. Adrenergic receptors and sensitization of adenylyl cyclase in acute myocardial ischemia[J]. Circulation, 1990, 82, Suppl II: II-23.
- [9] Auclair M C, Svinareff P, Schmitt H. Vascular alpha adrenoreceptor blockade by E. coli endotoxin in rat[J]. Eur J Pharmacol, 1986, 127(2):121.
- [10] Schwab K O, Von Stockhausen H B. Plasma catecholamine after endotracheal administration of adrenaline during postnatal resuscitation[J]. Arch Dis Child, 1994, 70(3):F213.
- [11] Rivers E P, Wortsman J, Rady M Y. The effect of the total cumulative epinephrine dose administered during human CPR on hemodynamics: oxygen transport and utilization variables in the postresuscitation period[J]. Chest, 1994, 106(6):1499.
- [12] Cairns B, Niemann J T. Hemodynamic effect of repeated dose of epinephrone after prolonged car arrest and CPR [J]. Resuscitation, 1998, 36(3):181.

(编辑 刘清海)

(上接第 466 页 form page 466)

light in rats [J]. Invest Ophthalmol, 1966, 5(5):450.

- [2] Organisciak D T, Darrow R M, Barsalou L, et al. Light history and age-related changes in retinal light damage [J]. IOVS, 1998, 39(7):1107.
- [3] 徐叔云. 药理实验方法学 [M]. 北京:人民卫生出版社, 1985. 215.
- [4] Rapp L M, Smith S C. Morphologic comparisons between rhodopsin-mediated and short-wavelength classes of retinal light damage[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1992, 33(12):3367.
- [5] 郑骏年. 细胞凋亡检测方法研究进展 [J]. 国外医学临床生物化学与检验学分册, 1999, 20(3):124.
- [6] 柯碧莲. 视网膜光损伤研究的分子生物学进展 [J].

临床眼科杂志, 2001, 9(2):173.

- [7] 贾克明. 细胞凋亡的研究 [J]. 中华内科杂志, 1999, 38(3):208.
- [8] 黄伟. Caspase 研究进展 [J]. 国外医学·输血及血液学分册, 2001, 24(4):292.
- [9] 刘瑜玲. 视网膜光损伤的研究进展 [J]. 国外医学·眼科学分册, 1998, 22(1):28.
- [10] 梁晔, 张惠蓉, 曹景泰, 等. 光损伤后离体培养人胎 RPE 细胞内 C-FOS 癌基因表达及药物防护 [J]. 中华眼科杂志, 1995, 31(2):126.

(编辑 刘清海)