

糖皮质激素对脑死亡猪心脏血流动力学的影响

王 曦, 马利明, 贾少军, 杨绍军

(昆明医学院第二附属医院胸心血管外科, 云南 昆明 650101)

[摘要] **目的** 探讨激素对脑死亡猪血流动力学的影响。 **方法** 版纳小耳猪 14 头, 随机分为 2 组, 对照组和激素组。用缓慢颅内加压法建立脑死亡模型, 激素组于模型建立前半小时 6 mg/kg 甲泼尼龙琥珀酸钠静脉注入, 对照组不用激素。分别于脑死亡后 0、1、3、6、9 h 监测平均动脉压 (MAP)、中心静脉压 (CVP)、左室射血分数 (LVEF)。 **结果** 激素组各时段 MAP、CVP、LVEF 明显高于对照组 ($P < 0.05$)。 **结论** 激素可有效改善脑死亡期心脏的血流动力学。

[关键词] 脑死亡; 激素; 血流动力学

[中图分类号] R654.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003 - 4706 (2012) 01 - 0020 - 03

The Effects of Hormonal Therapy on the Hemodynamics of Heart in Brain-dead Pigs

WANG Xi, MA Li - ming, JIA Shao - jun, YANG Shao - jun

(Dept. of Cardiovascular Surgery, The 2nd Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650101, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of hormonal therapy on the hemodynamics of heart in brain-dead pigs. **Methods** 14 healthy Xishuangbanna Miniature pigs were divided into two groups: hormone therapy group and control group. Pig brain death model was established by increasing intracranial pressure intermittently and slowly. Pigs in the hormone therapy group were intravenously injected with Methylprednisolone Sodium Succinate (6 mg/kg) half an hour before model establishing, while the pigs in the control group were not given hormone. The MAP, CVP and LVEF were recorded on 0, 1, 3, 6, 9 hours after brain death. **Result** The MAP, CVP and LVEF significantly increased in the hormone group, compared with the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Hormonal therapy can improve effectively the hemodynamic parameters of heart in the brain-dead pig donor.

[Key words] Brain death; Hormone; Hemodynamics

心脏移植是治疗终末期心脏病最有效的措施之一, 目前的心脏移植绝大多数仍以脑死亡患者作为供体来源。脑死亡是一种严重的病理生理状态, 脑死亡期经历的全身血流动力学紊乱、内分泌失衡、化学介质及细胞因子的大量释放等改变均可导致移植供体心脏的功能损害进而对心脏移植的疗效产生影响^[1]。本实验旨在探讨激素治疗对脑死亡期血流动力学的影响。

1 材料与方法

1.1 实验动物分组

实验使用健康版纳小耳猪 14 头, 体重 (15 ± 2.4) kg, 年龄 (12 ± 1.6) 月, 雌雄不限, 由昆明医学院动物实验中心提供。动物随机分为两组, 对照组 (7 头), 糖皮质激素治疗组 (7 头)。激素

[基金项目] 云南省科技厅 - 昆明医学院联合专项基金资助项目 (2008CD026)

[作者简介] 王曦 (1973 ~), 男, 安徽宿县人, 医学学士, 主治医师, 主要从事胸心血管外科临床工作。

[通讯作者] 杨绍军. E-mail: yangsj8@hotmail.com

组在脑死亡模型建立前半小时以 6 mg/kg 甲泼尼龙琥珀酸钠静脉注入治疗. 对照组不给予特殊治疗.

1.2 猪脑死亡模型的建立

实验动物术前 12 h 禁食, 自由饮水. 根据实验动物体重耳缘静脉注入戊巴比妥钠注射液 2~5 mg/kg 全身麻醉, 仰卧无反应后, 取仰卧位, 用绳带将猪四肢固定于手术台上, 将针形电极分别刺入四肢及头部皮下记录心电图及脑电图. 脑死亡模型维持循环 10 h, 通过颈动静脉插管法测定两组猪血流动力学参数及主动脉根部放置超声探头测左室射血分数来评价心功能.

1.3 血流动力学参数测定

通过检测血流动力学各项指标: 心率 (HR), 收缩压 (SBP), 舒张压 (DBP), 平均动脉压 (MAP), 中心静脉压 (CVP), 主动脉根部放置超声探头测左室射血分数 (LVEF). 所有记录于插管稳定 10 min 后开始.

1.4 统计学方法

采用 SPSS 统计软件处理数据, 计量数据采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用重复测量资料的方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 脑死亡模型

在通过缓慢颅内加压法建立猪脑死亡模型中, 14 只猪中死亡 2 例, 手术成功率为 85.7%, 95%CI 为 57.19%~98.22%. 术后 10 h 模型成活率 100%, 95%CI 为 76.84%~100.00%, 造模型前及造模型过程中死亡 2 只, 研究终点共有 12 只猪 (两组各 6 只). 失败原因 1 例因为麻醉过量导致死亡, 另 1 例在造模型过程中频发室颤抢救无效死亡.

2.2 血流动力学变化

对照组平均动脉压 (MAP) 下降, 中心静脉压 (CVP) 升高, 左室射血分数 (LVEF) 降低, 呈低血压状态, 需要大剂量 [多巴胺 10 μ g/(min·kg)] 血管活性药物才能维持基本血压. 激素组在用甲泼尼龙琥珀酸钠干预治疗后, 中心静脉压 (CVP)、左室射血分数 (LVEF)、平均动脉压 (MAP) 较对照组明显改善 ($P < 0.05$), 不需要血管活性药物维持血压. 提示甲泼尼龙琥珀酸钠治疗能够明显改善猪脑死亡后的血流动力学指标, 见表 1.

表 1 2 组各时点 MAP、CVP、LVEF 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of MAP, CVP and LVEF at different time point between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组 别	MAP(mmHg)	CVP(cmH ₂ O)	LVEF(%)
对照组			
0 h	130.2 \pm 5.8	7.1 \pm 0.9	61.8 \pm 3.3
1 h	121.6 \pm 7.6	6.8 \pm 1.5	60.2 \pm 3.5
3 h	101.4 \pm 9.3	6.2 \pm 1.6	60.2 \pm 3.6
6 h	76.0 \pm 4.5	10.1 \pm 1.4	53.8 \pm 4.2
9 h	57.9 \pm 5.6	17.2 \pm 2.1	39.3 \pm 5.2
激素组			
0 h	125.0 \pm 6.2*	7.5 \pm 1.5*	63.2 \pm 3.3*
1 h	122.7 \pm 5.8*	7.6 \pm 2.6*	62.6 \pm 4.2*
3 h	109.1 \pm 6.3*	7.8 \pm 1.6*	63.8 \pm 3.4*
6 h	96.5 \pm 5.4*	8.2 \pm 1.7*	55.7 \pm 3.6*
9 h	92.0 \pm 9.5*	9.6 \pm 2.3*	58.6 \pm 5.0*

与对照组比较, * $P < 0.05$.

3 讨论

近年来随着心脏移植技术的日渐成熟, 移植手术的效果逐渐升高. 但早期的并发症仍然非常突出, 直接影响了患者的长期生存. 心脏移植的供体心脏主要来源于脑死亡患者的供体. 脑死亡后引发机体的内分泌、血流动力学、代谢以及组织病理等变化, 其中最重要的是血流动力学变化^[2]. 在脑死亡状态下血流动力学极不稳定, 最近的研究表明实验动物脑死亡几秒钟后出现 Cushing 反应, 表现为收缩压、舒张压的急剧升高, 在短暂的心动过缓后出现心动过速, 同时心输血量增加 30%, 周围血管阻力增加 50%. 这种紊乱过后, 收缩压、舒张压和心律回复至正常水平, 然后表现为进一步降低, 体、肺循环阻力出现连续性下降至低于正常值的 50%. 脑死亡后 45 min, 心肌收缩力从高血流动力学的峰尖降至明显低于正常水平以下, 且实验过程中不会再恢复^[3,4]. 到了后期随着心功能的逐渐下降, 左室射血分数 (LVEF) 降低, 呈低血压状态. 血流动力学指标下降表明心脏功能严重受损, 无法满足移植要求. 在笔者的研究结果中也证实了这一现象. 实验动物在后期血流动力学指标明显下降, 平均动脉压 (MAP) 下降, 中心静脉压 (CVP) 升高, 左室射血分数 (LVEF) 降低, 呈低血压状态, 不再恢复至正常水平.

脑死亡后伴随着血流动力学的变化, 通常有快速明显的激素水平下降, 如 T3、T4、糖皮质激素和抗利尿激素. 实验动物脑死亡后几秒钟出现

“儿茶酚胺风暴”^[5],通常在较短时间内回归正常水平,随后降至正常水平之下;糖皮质激素在5 min内升高,随后降至正常水平之下,而T₃、T₄在脑死亡1 h之内下降近50%^[6]。下丘脑的功能丧失以及激素异常造成循环功能紊乱^[7],导致MAP持续下降,LVEF降低和CVP升高,内环境紊乱,心功能严重受损。基于脑死亡的内分泌的改变,本研究通过给予脑死亡动物模型激素治疗,以探讨激素对脑死亡的血液流动动力学的改变。结果示脑死亡的动物如果仅以液体疗法维持,血压水平难以长时间维持稳定,MAP逐渐下降,CVP逐渐升高,LVEF降低,需要大剂量血管活性药物持续使用才能维持血液流动动力学的稳定。同时液体用量大、尿量多,增加了内环境酸碱平衡紊乱及水与电解质失衡的危险。在应用激素治疗后,MAP、CVP、LVEF较对照组有了明显改善,实验后期未出现低血压状态,不需要大剂量血管活性药物维持血液流动动力学的稳定,起到了保护脑死亡后心功能的作用。

糖皮质激素对血液动力学的影响,一方面是糖皮质激素能提高血管平滑肌对儿茶酚胺的敏感性,可能是由于糖皮质激素增加血管平滑肌上儿茶酚胺受体的数量和调节细胞内信息传递过程,并抑制前列腺素的合成;另一方面,糖皮质激素能降低血管内皮的通透性有助于维持血容量。糖皮质激素还可提高心肌糖原,糖原合成酶含量,增加心肌细胞Na⁺-K⁺-ATP酶的活性,提高受体的敏感性,上调心肌受体,改善血液动力学纠正心力衰竭引起的继发性内分泌改变抑制炎症反应。近年来已有人通过激素治疗改善供体的心功能状态,提高供心的可利用率^[8,9]。也有学者认为糖皮质激素和T₃能改善心肌功能障碍并增加供心数量^[10]。

本实验通过对猪脑死亡模型的建立,观察了脑死亡阶段的血液动力学改变并与激素治疗后血液动力学改变作了对比,发现脑死亡后应用激素可以改善心脏的血液动力学指标,起到了保护脑死亡后心功能的作用。探讨了激素作用的可能机制,为进一步研究激素治疗的临床应用提供了理论依据。

[参考文献]

- [1] SINGER P, SHAPIRO H, COHEN J. Brain death and organ damage: The modulating effects of nutrition [J]. *Transplantation*, 2005, 80(10): 1 363 - 1 368.
- [2] NOVITZKY D, COOPER D K. Electrocardiographic and histopathologic changes developing during experimental brain in the baboon [J]. *Transplant Proc*, 1989, 21(1): 2 567 - 2 569.
- [3] SZABO G, HACKER T, CHRISTIAN S, et al. Role of neural and humoral factors in hyperdynamic reaction and cardiac dysfunction following brain death [J]. *Heart Lung Transplant*, 2000, 19: 683 - 693.
- [4] KARL S, ROBERT B, EELLO F M, et al. Myocardial dysfunction associated with brain death: clinical echocardiographic, and pathologic features [J]. *Heart Lung Transplant*, 2001, 20: 350 - 357.
- [5] HERIJGERS P, LEUNENS. Changes in organ perfusion after brain death in the rat and its relation to circulating catecholamines [J]. *Transplantation*, 1996, 62(3): 330 - 335.
- [6] WICOMB W N, COOPER DKC, LANZA R P, et al. The effects of brain death and 24 hours storage by hypothermic perfusion on donor heart function in the pig [J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 1986, 91(6): 896 - 909.
- [7] ULLAH S, ZABALA L, WATHKIN B, et al. Cardiac organ donor management [J]. *Perfusion*, 2006, 21(2): 93 - 98.
- [8] ROSENDALE J D, KAUFFMAN H M, MCBRIDE M A, et al. Aggressive pharmacologic donor management results in more transplanted organs [J]. *Transplantation*, 2003, 27, 75(4): 482 - 487.
- [9] ROSENDALE J D, KAUFFMAN H M, MCBRIDE M A, et al. Hormonal resuscitation yields more transplanted hearts, with improved early function [J]. *Transplantation*, 2003, 75(8): 1 336 - 1 341.
- [10] BOUDAA C, LALIT J M, PERRIER J F, et al. Evaluation of donor cardiac function for heart transplantation: experience of French academic hospital [J]. *Ann Transplant*, 2000, 5(4): 51 - 53.

(2011 - 10 - 14 收稿)