

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.01426

雷米芬太尼对失血性休克大鼠肠系膜微循环的影响

Effects of remifentanyl on mesenteric microcirculation in hemorrhagic shock rats

连芳¹, 梁桂宁^{1*}, 冯梅², 莫书荣¹

1. 广西医科大学生理学教研室, 南宁 530021

2. 广西医科大学第一附属医院麻醉科, 南宁 530021

[摘要] **目的:**观察不同剂量雷米芬太尼对失血性休克大鼠肠系膜微循环的影响。**方法:**健康成年SD大鼠随机分为对照(R0,生理盐水)组,雷米芬太尼1(R1,0.2 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)组、2(R2,0.5 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)组、3(R3,1 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)组。采用快速放血法制备失血性休克模型,2 h后快速回输自体血和生理盐水或不同剂量的雷米芬太尼进行复苏。观察平均动脉压(MAP)、心率(HR)、微动脉管径(AD)和微静脉管径(VD)、微动脉流速(AFV)和微静脉流速(VFV)、毛细血管网点的变化。**结果:**与休克前比较,复苏后R0组HR增快,R3组HR和MAP均降低;R0、R1组AD均缩小,R3组扩大,且R1、R2和R3组均大于R0组;4组VD均减小,但R1、R2、R3组较R0组大($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),R1、R2和R3组之间差异无统计学意义($P > 0.05$);R0组流速减慢,毛细血管网点数减少;R1组复苏2 h和R2组的流速快于R0组、网点数多于R0组;R3组AFV减慢、网点数减少,复苏后逐渐恢复,但仍未恢复至休克前水平($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);R1、R2和R3组间VFV差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:**雷米芬太尼能有效改善失血性休克大鼠肠系膜微循环障碍,但非剂量依赖性,以0.5 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的输注速度较合适。

[关键词] 雷米芬太尼;肠系膜微循环;失血性休克

[中图分类号] R 971.2; R331.35

[文献标志码] B

[文章编号] 0258-879X(2009)12-1426-03

失血性休克所致的微循环障碍如果未能及时有效改善,易出现多器官功能衰竭。因此在进行体液复苏的同时,及早进行微循环治疗十分重要。麻醉中使用的镇痛剂雷米芬太尼是超短效 μ 阿片受体激动剂,可引起麻醉诱导和维持以及镇静作用,可引起血压下降,心率减慢,对血流动力学的影响呈剂量依赖性^[1]。研究^[2]表明,雷米芬太尼可直接作用于血管,导致内皮依赖性血管舒张,但是否可通过舒血管作用改善休克及其对微循环的影响报道甚少。本研究对失血性休克大鼠使用不同剂量雷米芬太尼,观察肠系膜微循环的变化,为临床麻醉用药及用药输注速度提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 动物与分组 健康成年SD大鼠32只(由广西医科大学实验动物中心提供),雌雄不拘,体质量220~315 g。动物随机分为4组($n=8$):对照(R0,生理盐水)组,雷米芬太尼1(R1)组、2(R2)组、3(R3)组(剂量分别为0.2、0.5、1 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)。

1.2 模型制作方法 大鼠腹腔内注射20%乌拉坦5 ml/kg麻醉后,行气管插管,股动脉(经三通连于储血器)、尾静脉插管,呼吸机机械通气(VT 6~8 ml/kg,RR 60次/min,平均气道压力 ≤ 15 cmH₂O,1 cmH₂O=0.098 kPa)。快速放血使平均动脉压(MAP)降至(40±5) mmHg(1 mmHg=0.133

kPa),维持120 min,之后开始复苏。全部动物快速回输全部自体抗凝血和两倍放血量的生理盐水(输入速度约6 ml· $\text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$),并观察2 h。R1、R2、R3组复苏开始时输注相应剂量的雷米芬太尼,R0组输注等量生理盐水。

1.3 观察方法 麻醉后于腹部正中中线开腹,牵出一段肠系膜,平铺、固定于微循环显微镜载物台的恒温灌流盒上,维持生理盐水,37℃恒温环境,显微镜与BI-2000医学图像分析系统(成都泰盟电子有限公司生产)连接,在计算机上观察微循环的动态变化,并直接测量分析微循环指标。

1.4 观察指标 血流动力学指标:平均动脉压(mean arterial pressure,MAP)、心率(heart rate,HR)。肠系膜微循环指标:微动脉管径(arteriole diameter,AD)和微静脉管径(venule diameter,VD)(均选第三级分支);微动脉流速(arteriole flow velocity,AFV)和微静脉流速(venule flow velocity,VFV)(选口径为2~3个红细胞流经的血管);毛细血管网点数(计算面积为1 mm²固定区域中毛细血管与边界血管的交点数)。测定休克前、休克120 min、复苏后1 h、复苏后2 h上述指标的相应数值。

1.5 统计学处理 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用方差分析(analysis of variance,ANVOA)进行统计学处理,所有资料用SPSS 11.0软件包处理。

[收稿日期] 2009-03-24

[接受日期] 2009-11-20

[作者简介] 连芳,硕士,讲师。E-mail: lianfangcn@yahoo.com.cn

* 通讯作者(Corresponding author). Tel:0771-5358282, E-mail: lgn666@126.com

2 结果

2.1 血流动力学指标 与休克前比较, R0 组复苏后 HR 增快(并快于其他组)、MAP 下降; R1 和 R2 组 HR 变化不显著($P > 0.05$), MAP 低于休克前而复苏 2 h 时高于 R0 组; R3 组 HR 和 MAP 均降低, 并低于 R0 组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$, 图 1)。

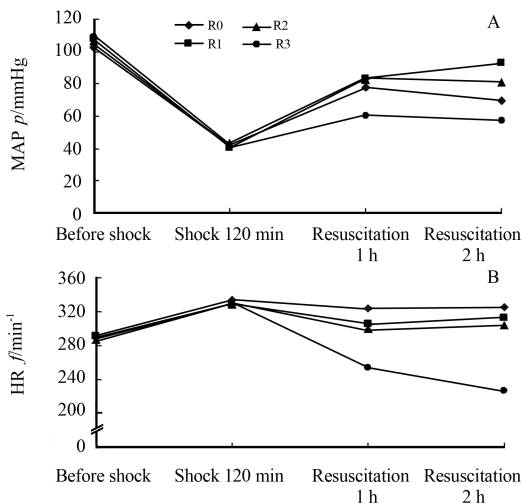


图 1 雷米芬太尼对失血性休克大鼠 MAP(A)和 HR(B)的影响

2.2 微循环血管口径 4 组休克期 AD 和 VD 显著减小。复苏后 R0、R1 组 AD 较休克前缩小, R2 组变化不显著, R3 组扩大, 且 R1、R2 和 R3 组大于 R0 组。各组 VD 均减小, 但 R1、R2、R3 组较 R0 组大($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), R1、R2 和 R3 组组间比较无差异($P > 0.05$, 表 1)。

2.3 微循环血管流速及毛细血管网点数 与休克前比较, 复苏后 R0 组 AFV、VFV 减慢, 毛细血管网点数减少; R1 组复苏 2 h 和 R2 组复苏后 1 h、2 h 与休克前相比流速变化不显著, 但微静脉流速快于、网点数多于 R0 组; R3 组 AFV 减慢、网点数减少, 复苏后逐渐恢复, 但仍未恢复至休克前水平($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。R1、R2 和 R3 组组间 VFV 对比差异无统计学意义($P > 0.05$, 表 1)。

3 讨论

机体大量失血, 一方面使微循环灌注压骤降, 另一方面兴奋交感神经释放大量的儿茶酚胺, 使微循环血管强烈收缩, 灌注量骤减, 组织缺血缺氧。若微循环障碍长时间得不到改善, 易导致多器官功能衰竭。因此, 在体液复苏的同时开始积极改善微循环障碍, 是尽早恢复组织器官功能的有力措施。本研究结果显示, R0 组体液复苏 2 h 可使 MAP 恢复至有效灌注压(70~80 mmHg), 但各项微循环指标未能恢复至休克前水平, 提示存在微循环障碍, 需要采取改善措施。

表 1 雷米芬太尼对失血性休克大鼠微循环各项指标的影响

($n=8, \bar{x} \pm s$)

组别	微动脉管径 $l/\mu\text{m}$	微静脉管径 $l/\mu\text{m}$	微动脉流速 $v/\mu\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$	微静脉流速 $v/\mu\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$	血管网点数
R0					
休克前	16.3±1.6	25.2±1.8	153.3±6.2	58.3±19.2	4.9±1.0
休克 120 min	4.9±1.5**	9.6±1.5**	35.4±7.1**	21.2±8.1*	1.5±0.5**
复苏 1 h	8.4±1.7**	13.8±2.7**	55.3±12.4**	38.1±5.0*	1.9±0.6**
复苏 2 h	10.0±2.2**	15.6±2.1**	76.4±15.4**	40.1±6.1*	2.7±0.6**
R1					
休克前	15.8±1.1	25.7±2.0	148.3±12.1	62.2±16.2	4.7±1.5
休克 120 min	5.6±1.9**	9.4±1.4**	35.4±7.2**	24.0±7.4*	1.7±0.7**
复苏 1 h	13.6±1.8*△△	17.6±1.8**△△	108.1±19.2**△△	41.3±10.3*	3.2±0.6*△
复苏 2 h	13.9±1.6*△△	18.1±1.5**△	135.0±17.1△△	58.3±9.0△	4.5±1.0△△
R2					
休克前	15.5±1.4	25.4±1.7	155.1±16.1	59.3±18.3	4.5±1.3
休克 120 min	5.1±1.4**	10.8±1.6**	30.3±8.0**	25.4±10.3**	1.6±0.3*
复苏 1 h	15.9±1.1△△	18.5±2.3**△△	144.2±20.2△△	55.2±14.4△	4.0±0.7△△
复苏 2 h	16.8±1.6	18.2±2.5**△	147.3±5.3△△	67.4±14.0△△	4.9±1.2△△
R3					
休克前	16.5±1.6	26.4±1.5	151.3±114.0	56.0±18.0	4.6±1.1
休克 120 min	6.0±1.4**	9.3±1.6**	31.2±6.4*	27.2±7.4**	1.8±0.5**
复苏 1 h	22.5±1.8**△△	16.9±1.7**△	83.2±14.4**△△	33.3±6.0**	3.9±0.7△△
复苏 2 h	28.2±2.4**△△	18.0±2.2**△	75.0±12.0**	36.0±8.1*	4.5±1.0△△

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 与休克前比较; △ $P < 0.05$, △△ $P < 0.01$ 与 R0 组比较

手术中经常遇到失血性休克, 若能在术中及时进行微循环的复苏, 可减少许多并发症。麻醉中使用的雷米芬太尼,

是阿片类哌啶衍生物, 药效强, 起效快, 恢复迅速, 具有降低血压、HR 和应激反应的作用, 对呼吸及中枢神经系统的抑制

作用呈剂量依赖性^[3-6];对血流动力学的影响亦呈剂量依赖性^[1],与丙泊酚联合可用于术中控制性降压^[7],但是单独使用时降压作用不理想。联用的降压机制可能与兴奋迷走神经、抑制交感神经、减少儿茶酚胺的释放、扩张外周血管平滑肌有关^[8-11]。本研究结果发现,雷米芬太尼 R1 组($0.2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)和 R2 组($0.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)组复苏至 2 h 时,MAP 回升,均高于 R0 组,HR 则低于 R0 组。一般失血性休克复苏期出现 MAP 和 HR 这样的改变,多见于有效循环血量的恢复,可能是由于这两种剂量的雷米芬太尼能显著改善微循环障碍,及时清除休克期产生的酸性代谢产物,恢复血管对儿茶酚胺的敏感性,导致容量血管收缩,有效循环血量增加,回心血量增加。R3 组($1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)HR 和 MAP 均降低,提示循环受到明显抑制。

本研究中,R2 组复苏 1 h 时 AD、AFV、VFV 及网点数已恢复至休克前水平,且高于 R0 组,提示 R2 组的微循环得到显著改善。R1 组复苏 2 h 时 AFV、VFV 及网点数才恢复,AD 和 VD 仍小于休克前,提示 R1 组的微循环未能完全恢复,效果不及 R2 组。R3 组复苏 2 h 时各项微循环指标未能恢复至休克前,提示 R3 组的微循环障碍改善不佳,可能是过低的灌注压所致;且 R3 组复苏 1 h、2 h 时 AD 均高于休克前,造成外周阻力下降,与前述 MAP 降低一致,其舒血管机制可能是由于:(1)此剂量下雷米芬太尼可促使内皮释放前列环素和一氧化氮,产生内皮依赖性血管舒张;(2)通过抑制电压敏感性钙离子通道产生非内皮依赖性血管舒张^[2]。因此,R2 组改善微循环最显著,并从复苏 1 h 开始显效,说明 $0.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的输注速度较合适。此外,雷米芬太尼对微静脉的扩张作用不如动脉显著,但可明显加快流速,增加组织的灌注量^[12]。3 组间微静脉的扩张无差异,提示对微静脉的作用与剂量关系不密切。Ouattara 等^[13]也发现雷米芬太尼对静脉的扩张作用不显著。

总之,雷米芬太尼能有效改善失血性休克鼠肠系膜微循环障碍,但非剂量依赖性,以 $0.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的输注速度较合适。

[参考文献]

[1] Hogue C W Jr, Bowdle T A, O Leafy C. A multicenter evaluation of total intravenous anesthesia with remifentanyl and propofol for elective inpatient surgery[J]. *Anesth Analg*, 1996, 83: 279.

- [2] Unlüğenc H, İtegin M, Ocal I, Ozalevli M, Güler T, Isik G. Remifentanyl produces vasorelaxation in isolated rat thoracic aorta strips [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2003, 47: 65-69.
- [3] 张 治. 雷米芬太尼的临床药理学和临床应用[J]. *临床麻醉学杂志*, 2007, 23: 173-175.
- [4] Schüttler J, Albrecht S, Breivik H, Osnes S, Prys-Roberts C, Holder K, et al. A comparison of remifentanyl and alfentanil in patients undergoing major abdominal surgery [J]. *Anesthesia*, 1997, 52: 307-317.
- [5] Babenco H D, Conard P F, Gross J B. The pharmacokinetics effect of a remifentanyl bolus on ventilatory control [J]. *Anesthesiology*, 2000, 92: 393-398.
- [6] Murdoch J A, Hyde R A, Kenny G N. Target-controlled remifentanyl in combination with propofol for spontaneously breathing day-case patients [J]. *Anesthesia*, 1999, 54: 1028-1031.
- [7] 裴春明, 纪 方, 张炳熙. 雷米芬太尼控制性降压用于鼓室成型手术的研究[J]. *临床麻醉学杂志*, 2007, 23: 424-426.
- [8] Fattorini F, Romano R, Ciccaglioni A, Pascarella M A, Rocco A, Mariani V, et al. Effects of remifentanyl on human heart electrical system. A transesophageal pacing electrophysiological study[J]. *Minerva Anesthesiol*, 2003, 69: 673-679.
- [9] Weale N K, Rogers C A, Cooper R, Nolan J, Wolf A R. Effect of remifentanyl infusion rate on stress response to the pre-bypass phase of paediatric cardiac surgery [J]. *Br J Anaesth*, 2004, 92: 187-194.
- [10] Myre K, Raeder J, Rostrup M, Buanes T, Stokland O. Catecholamine release during laparoscopic fundoplication with high and low doses of remifentanyl [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2003, 47: 267-273.
- [11] Kaye A D, Baluch A, Phelps J, Baber S R, Ibrahim I N, Hoover J M, et al. Analysis of remifentanyl in the pulmonary vascular bed of the cat[J]. *Anesth Analg*, 2006, 102: 118-123.
- [12] Noseir R K, Ficke D J, Kundu A, Arain S R, Ebert T J. Sympathetic and vascular consequences from remifentanyl in humans [J]. *Anesth Analges*, 2003, 96: 1645-1650.
- [13] Ouattara A, Boccara G, Köckler U, Lecomte P, Leprince P, Léger P, et al. Remifentanyl induces systemic arterial vasodilation in humans with a total artificial heart [J]. *Anesthesiology*, 2004, 100: 602-607.

[本文编辑] 陈 波