



高热大鼠不同程度寒颤模型的构建

吴冬梅¹, 郑翠红^{2*}, 吴冠虹¹, 李华萍³

(1. 福建医科大学护理学院, 福州 350108; 2. 福建卫生职业技术学院, 福州 350101; 3. 福建省级机关医院, 福州 350003)

【摘要】 目的 探索高热大鼠降温处理过程中发生寒颤的体温阈值, 构建不同程度寒颤大鼠模型。**方法** 使用20%干酵母混悬液将体重为(200±20)g、基础体温为36.8℃~38.3℃的雄性SD大鼠致热, 选取致热成功的大鼠40只, 随机分为4组, 每组10只, 分别使用10、20、40 mL冰袋对高热大鼠施行颈部和腋下探索性降温处理30 min, 对照组不进行降温。观察大鼠寒颤的表现、监测大鼠发生寒颤的肛温阈值。**结果** 高热大鼠在降温处理30 min内, 对照组和10 mL冰袋组大鼠身体任一部位均未发生寒颤; 20 mL冰袋组大鼠发生轻度寒颤, 表现为竖毛、头、颈部颤抖, 伴或不伴上肢颤抖, 发生轻度寒颤的平均肛温阈值为37.25℃, 轻度寒颤发生率为100%; 40 mL冰袋组大鼠发生重度寒颤, 表现为竖毛、头、颈部、四肢和躯干均剧烈颤抖, 尾巴肌张力增强, 发生重度寒颤的平均肛温阈值为37.07℃, 重度寒颤发生率为90%。**结论** 对高热大鼠进行冰袋降温干预可以构建出较为理想的无寒颤、轻度寒颤、重度寒颤模型。

【关键词】 寒颤; 模型; 不同程度; 高热大鼠

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2017) 10-0051-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2017.10.010

Establishment of rat models of fever and shivering in different degrees

WU Dong-mei¹, ZHENG Cui-hong^{2*}, WU Guan-hong¹, LI Hua-ping³

(1. Nursing Collage of Fujian Medical University, Fuzhou 350108, China; 2. Fujian Health College, Fuzhou 350101; 3. Fujian Provincial Hospital, Fuzhou 350003)

【Abstract】 Objective To explore the body temperature thresholds of shivering in febrile rats during therapeutic hypothermia, and establish rat models of shivering in different degrees. **Methods** A randomized controlled trial was adopted. Rats weighted 200±20 g and basal body temperature of 36.8–38.3℃ were induced with fever using 20% dry yeast solution through dorsal subcutaneous injection. 40 rats were randomly divided into 4 groups: 10 mL ice pack group, 20 mL ice pack group, 40 mL ice pack group and control group, 10 rats in each group. Physical cooling was implemented for 30 minutes in the neck and armpits. No cooling measures was given to the control group. The shivering of rats were observed, and the threshold of anal temperature was monitored. **Results** In the rats with hyperthermia, shivering was not observed in any part of the rats in the control group and in the therapeutic hypothermia group of 10 mL ice pack. The rats in the therapeutic hypothermia group of 20 mL ice pack developed mild shivering, which manifested as piloerection, head and neck trembling, with or without upper limbs trembling. The threshold of the average rectal temperature of mild shivering was 37.25℃, The incidence of mild shivering was 100%. The rats in the therapeutic hypothermia group of 40 mL ice pack developed severe shivering, which manifested as piloerection, head, neck, limbs and trunk were trembling,

[基金项目] 福建省科学技术厅 2014 年福建省科技重点项目(2014I0002)。

[作者简介] 吴冬梅(1991-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 老年护理。E-mail: 384293477@qq.com

[通讯作者] 郑翠红(1963-), 女, 教授, 研究方向: 老年护理。E-mail: fjcuihong@126.com

and tail muscle tension increased. The threshold of the average rectal temperature of severe shivering was 37.07°C , severe shivering occurred in 90% of the rats. **Conclusions** No shivering, mild shivering, and severe shivering models can be established by intervention with ice pack in rats with high fever during therapeutic hypothermia.

【Key words】 Shivering; Model; Varying degrees; Febrile rats

寒颤为机体骨骼肌的快速节律性收缩,是机体对中枢低体温的代偿反应,以增加热能来抵抗温度过低的保护性应激反应,常表现为战栗、肌强直或躁动不安。研究表明,寒颤是冷疗过程中一项常见的并发症,发生寒颤会增强机体的新陈代谢、影响冷疗效果并容易引起机体生理及心理的不适^[1]。寒颤发生的部位主要有咀嚼肌、颈部、胸前区、四肢和躯干。床边寒颤评估表是 Badjatia 等^[2]学者根据寒颤发生部位的不同将寒颤分为轻度、中度和重度三个等级,用于寒颤评估。但目前尚缺乏不同程度寒颤的动物模型,为此,本研究欲对高热大鼠采用冰袋降温的方法构建出不同程度寒颤动物模型,为研究寒颤对机体的影响提供依据。

1 材料和方法

1.1 实验动物

SPF 级雄性 SD 大鼠,10 周龄,体重 $(200 \pm 20)\text{g}$,由上海斯莱克动物实验中心购入[SCXK(沪)2012-0002]。饲养于福建卫生职业技术学院动物实验中心[SYXK(闽)2012-0006]。并按实验动物使用的 3R 原则给予人道的关怀。

1.2 主要试剂与仪器

0.9% 氯化钠注射液,批号: H31021690, 上海信谊金朱药业有限公司; 高活性干酵母粉, 批号: CF20150728, 安琪酵母股份有限公司; 戊巴比妥钠, 批号: WS40140220, 德国 Merck 公司; 3%~5% 苦味酸溶液, 批号: 20020701, 广东台山粤侨化工厂; 液体石蜡, 批号: 031202, 江西德诚制药有限公司。

AEG-220 电子分析天平(日本 SHIMADZU 公司); TD-116075 体重计(余姚市金诺天平仪器有限公司); BCD-186KB 冰箱(青岛海尔股份有限公司); CR·W12 水银肛温计(上海医用仪表厂); $3.2\text{ cm} \times 4.0\text{ cm}$ 及 $4.0\text{ cm} \times 6.0\text{ cm}$ PE 自封袋(京东商城斯图旗舰店, 1481050517); 大鼠固定器、烧杯、量筒、注射器(福建卫生职业技术学院动物实验室提供)。

1.3 实验方法

1.3.1 实验准备

冰袋制作: 选择不透水、温度通透性好的 3.2

$\text{cm} \times 4.0\text{ cm}$ 和 $4.0\text{ cm} \times 6.0\text{ cm}$ 的 PE 材质冰袋, 分别注入清水约 10 mL 和 20 mL。将冰袋做好标记, 放入冰箱 24 h 冷冻备用, 冰箱温度为 -18°C , 使用时用三层无纺布包裹。

20% 干酵母混悬液的制备: 称取干酵母 2 g, 置于烧杯中, 加入 0.9% 氯化钠 10 mL, 搅拌均匀, 最后定容为 10 mL(20%)。

实验动物: 正式试验前, 先用 3%~5% 的苦味酸溶液标记大鼠, 随后将大鼠置于温度 $(23.0 \pm 2.0)^{\circ}\text{C}$, 相对湿度 $(50.0 \pm 2.0)\%$ 中适应性喂养 3 d, 实验前 1 d 早上 08:00、下午 14:00、晚上 20:00 三次测量大鼠肛温, 实验日晨 08:00 再次测量大鼠肛温, 每次测量前用凡士林润滑肛温计, 插入大鼠直肠约 3 cm, 2~3 min 后待读数稳定后读取并记录, 最后计算四次的平均值, 作为基础体温。

1.3.2 大鼠致热

纳入实验当天体温及基础体温在 $36.8^{\circ}\text{C} \sim 38.3^{\circ}\text{C}$, 体重在 180~220 g 的大鼠, 排除单次体温 $>38.3^{\circ}\text{C}$, 或者相邻两次体温差值 $>0.8^{\circ}\text{C}$ 的大鼠。实验前 6 h 禁食不禁水, 测定肛温前让大鼠自然排空粪便并称重。用固定器将符合标准的大鼠固定, 在其背部皮下注射 20% 干酵母混悬液 10 mL/kg 体质量。观察体温变化, 与基础体温相比较, 若干酵母注射后 6~7 h 体温升高 $\geq 0.8^{\circ}\text{C}$, 则认为大鼠致热成功^[3]。体温升高 $<0.8^{\circ}\text{C}$ 的大鼠, 予以剔除;

1.3.3 不同寒颤程度大鼠模型的建立

随机分组: 筛选符合致热成功的大鼠 40 只。根据简单随机化分组的方法将大鼠随机分配到对照组(不进行降温处理组); 10 mL 冰袋组(使用一个 $3.2\text{ cm} \times 4.0\text{ cm}$ 冰袋对大鼠进行颈部降温处理); 20 mL 冰袋组(使用两个 $3.2\text{ cm} \times 4.0\text{ cm}$ 冰袋对大鼠双侧腋下降温处理组); 40 mL 冰袋组(使用两个 $4.0\text{ cm} \times 6.0\text{ cm}$ 冰袋对大鼠双侧腋下降温处理组); 每组各 10 只大鼠。

麻醉大鼠: 用 2% 戊巴比妥钠按 40 mg/kg 剂量对高热大鼠进行腹腔注射。

降温处理: 当麻醉致大鼠翻背反射消失时, 取俯卧位, 针对各组高热状态的大鼠相对应地采取冰袋降温措施, 降温时间为 30 min。

寒颤观察:记录降温过程中大鼠发生寒颤的情况,包括寒颤开始的时间、发生寒颤时体温阈值、寒颤发生部位、寒颤表现、寒颤结束时间等。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 17.0 软件录入数据和分析,采用描述性统计方法对一般资料进行描述,符合正态分布的数据使用平均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用单因素方差分析进行多个样本均数比较。以 $P < 0.05$ 表示差异有显著性。

2 实验结果

2.1 一般资料

四组大鼠体重、基础体温、致热体温差异无显著性($P > 0.05$)。(见表 1)

2.2 寒颤观察

本研究中对照组和 10 mL 冰袋组大鼠均未发生寒颤,10 mL 冰袋组大鼠降温处理 30 min 内均未发生寒颤,即躯体任一部位均未发生颤抖;20 mL 冰袋组和 40 mL 冰袋组的大鼠均发生寒颤。其中 20 mL 冰袋组大鼠平均降温 10.4 min 时 10 只大鼠均出现竖毛、头、颈部颤抖,伴或不伴上肢颤抖,平均为降温处理结束后 11.7 min 寒颤停止;40 mL 冰袋组的

大鼠平均降温 7.78 min 10 只大鼠均出现竖毛、头、颈部和上肢颤抖,平均降温 17.33 min 9 只大鼠均出现四肢及躯干颤抖,伴或不伴翘尾巴,平均为降温处理结束后 13.33 min 寒颤停止。大鼠发生寒颤有一个过程,一般先出现竖毛,从头、颈部颤抖开始、头部可触到震颤波,然后上肢颤抖,接着下肢、躯干颤抖,寒颤剧烈时还会出现翘尾巴及机体对抗冷刺激出现躯体侧翻的表现。但寒颤发生的次数以及每次寒颤持续的时间存在较大的变化,无法进行准确的监测。

2.3 不同寒颤程度大鼠模型

根据高热大鼠降温处理过程中寒颤表现可建立出理想的不同程度寒颤模型。其中 40 mL 冰袋组有 1 只大鼠与其余 9 只大鼠表现差异大,降温过程中仅出现竖毛、头、颈部及上肢颤抖,未出现四肢及躯体的颤抖,因此将其剔除后构建出不同程度寒颤大鼠模型。(见表 2)

2.4 寒颤阈值

根据构建出的不同寒颤程度大鼠模型及实验中的监测,发生轻度寒颤的平均肛温阈值为 37.25℃;发生重度寒颤的平均肛温阈值为 37.07℃。

表 1 大鼠基础状况($n = 10$)
Tab.1 Basic conditions of the rats

组别 Groups	体重/g Body weight	基础体温/℃ Basal body temperature	致热体温/℃ Heating temperature
对照组 Control group	215.50 $\pm$ 16.70	37.31 $\pm$ 0.36	39.07 $\pm$ 0.25
10 mL 冰袋组 10 mL ice pack group	213.50 $\pm$ 21.05	37.44 $\pm$ 0.30	38.95 $\pm$ 0.42
20 mL 冰袋组 20 mL ice pack group	212.10 $\pm$ 18.50	37.43 $\pm$ 0.29	38.91 $\pm$ 0.37
40 mL 冰袋组 40 mL ice pack group	214.50 $\pm$ 18.18	37.47 $\pm$ 0.32	39.02 $\pm$ 0.43
F	0.582	0.406	1.265
P	0.630	0.708	0.301

表 2 不同程度寒颤大鼠模型
Tab.2 Rat models with different degrees of shivering

模型 Models	表现 Manifestations
无寒颤 No shivering	降温 30 min 内身体任一部位均未发生颤抖 No tremble in any part of the body during therapeutic hypothermia within 30 minutes
轻度寒颤 Mild shivering	降温 30 min 内头、颈部颤抖,伴或不伴上肢颤抖 Head and neck tremble, with or without upper limbs tremble during therapeutic hypothermia within 30 minutes
重度寒颤 Severe shivering	降温 30 min 内头、颈部、四肢及躯干均发生颤抖,伴或不伴翘尾巴 Head, neck, limbs and trunk tremble, with or without tail up during therapeutic hypothermia within 30 minutes

3 讨论

3.1 高热大鼠对于冷刺激的耐受能力有限

对于高热机体,冰袋降温通过传导散热可达到较好的降温效果,降温处理会引起皮肤和内脏器官血管收缩,可降低新陈代谢,洪利芬等^[4]研究表明降温可减少脑耗氧量。然而,低温治疗容易引起寒颤^[5,6]。本研究中,冰袋降温对于高热大鼠来说是一个刺激,不同个体对冷刺激的适应水平不同。当寒冷刺激达到一定程度时,中心体温低于体温调定点,冷敏神经元受到刺激并使得产热装置兴奋,引起血管收缩和寒颤发生。

Otte 等^[7]研究表明,由于皮下脂肪厚度的差异,降温部位不同会影响到降温效果。浅层皮肤因冷觉感受器较温觉感受器多,对冷刺激也较敏感,因此,实验过程中选用大鼠皮肤较薄的颈部及腋下为冰袋降温部位。本研究中对照组和使用 10 mL 冰袋降温处理 30 min 组大鼠躯体任一部位均未发生寒颤表现,与吴冠虹等^[8]的研究结果相一致;使用 10 mL 冰袋为高热大鼠降温合理,是其可以耐受的范围,不会引起寒颤发生。使用 20 mL 冰袋即超出了大鼠的耐受范围,本研究中 20 mL 冰袋降温 30 min 组大鼠均发生了轻度寒颤,表现为头、颈部颤抖,伴或不伴上肢颤抖,轻度寒颤发生率为 100%;40 mL 冰袋降温 30 min 组大鼠发生重度寒颤,表现为头、颈部、四肢及躯干均颤抖,伴或不伴翘尾巴,重度寒颤发生率为 90%。

3.2 大鼠寒颤程度与冰袋含量呈现正相关

国外学者^[1]研究表明物理降温时降温期易发生寒颤,发生寒颤可使机体的耗氧量增加 100%~300%,并且肌束颤动会引起机体极大的不适。近年来,在为患者进行物理降温的过程中,临床工作者也越来越关注到寒颤对机体的危害。Logan 等^[9]提出应对寒颤患者进行有效管理,但临床工作中可变因素较多,比较难以监测到患者发生不同程度寒颤时的状况,因此,本研究通过对高热大鼠降温处理时冰袋大小的控制,监测大鼠寒颤状况,构建出不同程度寒颤动物模型。结果表明,大鼠寒颤程度与冰袋含量呈现正相关,使用冰袋量越大,大鼠发生寒颤的可能性就越大,且程度越深,即出现震颤的部位越多,震颤的幅度越大。此外,大鼠发生重度寒颤的体温阈值稍低于发生轻度寒颤的体温阈值,这与重度寒颤大鼠在相同时间内使用较大量的冰

袋有关。

3.3 不同程度寒颤大鼠模型划分依据

本研究通过使用不同含量冰袋对高热大鼠进行降温,根据降温处理过程中大鼠的表现,并结合床边寒颤评估表^[2]构建出较理想的不同程度寒颤大鼠模型。由于个体差异,将 40 mL 冰袋组中与其余 9 只大鼠表现差异大的 1 只大鼠剔除后构建出无寒颤、轻度寒颤、重度寒颤大鼠模型,具体见表 2。大鼠发生寒颤表现为头、颈部、四肢、躯干等部位的颤抖,尾部肌张力增强。寒颤程度不同,发生颤抖的部位有所差异。通常发生四肢颤抖时,躯体颤抖也会发生,比较难以区分,因此本研究没有构建中度寒颤模型。通过本研究构建出不同程度寒颤动物模型,旨在能够为研究降温处理过程中寒颤的发生对机体的影响提供一定依据,但本研究存在样本量较少,冰袋含量划分不够细等不足之处,有待进一步开展更为细致的研究。

参考文献:

- [1] Kupchik NL. Development and implementation of a therapeutic hypothermia protocol [J]. Crit Care Med, 2009, 37(7):279-284.
- [2] Badjatia N, Strongilis E, Gordon E, et al. Metabolic impact of shivering during therapeutic temperature modulation; the bedside shivering assessment scale [J]. Stroke, 2008, 39(12):3242-3247.
- [3] 左泽平,王志斌,郭玉东,等. 常用大鼠发热模型研究[J]. 中国比较医学杂志,2012,22(2):52-57.
- [4] 洪利芬,吴育平,李芳芹. 手足口病高热患儿采用不同降温方法疗效比较[J]. 实用医学杂志,2011,27(5):896-897.
- [5] 方文华,刘运生,姜交德. 一种硬膜外局部低温方法的降温效能和安全性研究[J]. 中国比较医学杂志,2009,19(3):35-38.
- [6] Jordan JD, Carhuapoma JR. Hypothermia; comparing technology [J]. J Neurol Sci, 2007, 261(1-2):35-38.
- [7] Otte JW, Merrick MA, Ingersoll CD, et al. Subcutaneous adipose tissue thickness alters cooling time during cryotherapy [J]. Arch Phys Med Rehabil, 2002, 83(11):1501-1505.
- [8] 吴冠虹,郑翠红,邓元荣,等. 冰袋用冷时间对干酵母致热大鼠体温影响的实验研究[J]. 护理学杂志,2016,31(14):51-54.
- [9] Logan A, Sangkachand P, Funk M. Optimal management of shivering during therapeutic hypothermia after cardiac arrest [J]. Crit Care Nurse, 2011, 31(6):18-30.

[收稿日期] 2017-02-17