



2月龄和4月龄大鼠制备心肺复苏模型后 神经功能评价及亚组评分的比较

田欣,王晶,赵芯晨,周小超,闫峰,何婧瑜,郭德玉

(首都医科大学宣武医院,北京 100053)

【摘要】目的 本研究旨在选择适合的大鼠,对比2月龄大鼠与4月龄大鼠CPR后神经功能评分及亚组评分,摸索利用不同月龄的大鼠CPR的可行性。**方法** 通过严格监测SD大鼠制备模型过程中的心电、血压生理指标,测定各组大鼠不同时间点的神经功能缺失评分以及神经功能亚组评分,对比制备4月龄和2月龄大鼠心肺复苏模型的稳定性。**结果** 电刺激致室颤,4月龄组大鼠的成模率为87.5%,远高于2月龄组大鼠,而死亡率无差异;在电刺激诱发CA过程中造成的血压变化,4月龄组大鼠明显低于2月龄组大鼠,存在极显著性差异($P < 0.01$);4月龄组大鼠与2月龄组大鼠CPR后各时间点的神经功能评分无统计学差异,而4月龄组大鼠与2月龄组大鼠的神经功能亚组评分在不同时间点,存在显著差异($P < 0.05$),4月龄大鼠与2月龄大鼠对比,心肺复苏后脑损伤的程度加重。**结论** 4月龄大鼠更适合制备心肺复苏模型,该月龄组的大鼠制备模型成模率高,脑损伤程度重,更适合于用于心肺复苏的基础研究及治疗评价。

【关键词】 心脏骤停;心肺复苏;神经功能;低灌注;脑损伤;大鼠

【中图分类号】 R332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2014)09-0053-06

doi: 10.3969/j.issn.1671.7856.2014.009.012

The comparative study of neurological function score and subgroups analysis for rats at different ages after CPR modeling

TIAN Xin, WANG Jing, ZHAO Xin-chen, ZHOU Xiao-chao, YAN Feng, HE Jing-yu, GUO De-yu
(Xuan Wu Hospital of Capital University of Medical Sciences, Beijing 100053, China)

【Abstract】 Objective The purpose of this study is to select suitable ages of rats for the CPR (cardiopulmonary resuscitation) animal model. The neurological function score and subgroups analysis are evaluated in 2 month old and 4 month old animal groups. **Methods** Based on the evaluation of physiological indexes including ECG, blood pressure and neurological function defect score (NDS) and subgroup analysis, the stability of CPR rats model was compared between 2 month old and 4 month old animal groups. **Results** The results showed that, the model rate of the ventricular fibrillation was induced by electrical stimulation, the 4 month old group was 87.5%, significantly higher than the 2 month old group, however, there was no significant difference between the two groups in the mortality rate; For the changes of blood pressure during the process of CA(cardiac arrest) induced by electrical stimulation, the 4 month old group was significantly lower than the 2 month old group ($P < 0.01$); for the NDS at each time point after CPR, there was no significant difference between the two groups; however, the NDS subgroup analysis at different time points showed that there were different

[作者简介]田欣(1983-),女,硕士。研究方向:比较医学。E-mail:honey.tx@gmail.com。

[通讯作者]郭德玉(1960-),男,副研究员。研究方向:人类疾病动物模型。E-mail:guodeyu@hotmail.com。

degrees of differences between the two age groups ($P < 0.05$). Comparing with the 2 month old group, the 4 month old group had a stable process during the animal model preparation, had an obvious cerebral blood hypoperfusion phenomenon and aggravation of brain injury after CPR. **Conclusion** The 4 month old rats are more suitable for preparation of CPR animal mode, the model rate is high, the brain injury aggravate. It is more suitable evaluation for basic research and treatment of CPR.

【Key words】 Cardiac arrest; CPR; Neurologic function; Hypoperfusion; Cerebrum injury; Rat

心跳呼吸骤停是临床常见的急危重症。据美国心脏病协会及卒中委员会统计结果,美国 2008 年有院外心跳骤停 166,200 名患者,40,000 名患者心肺复苏(cardiopulmonary resuscitation, CPR)成功后进入 ICU 接受进一步治疗,超过 50% 的患者遗留严重神经功能障碍^[1]。我国仅据 2008 年阜外医院国家“十一五”课题结果显示:中国每年约 54.4 万人因心源性“猝死”需进行 CPR^[2]。心脏骤停(cardiac Arrest, CA)和心肺复苏是复杂的病理生理变化过程。许多发病机制尚不清楚。由于临床研究受多方面因素的干扰,深入研究 CPR 的病理生理机制受到一定限制。动物模型是较为理想的载体模型,能够对各种混杂因素进行严格控制,并且实验结果具有可重复性。因此建立一个良好的动物模型,可为人类疾病发病机制的研究提供实验平台。作为如何减轻 CPR 后患者神经功能障碍,促进神经功能的恢复的基础研究:制备一种稳定可靠的动物模型,在当前是应该首要解决的。

1 材料和方法

1.1 药品试剂与仪器

0.1% 盐酸肾上腺素注射液(天津金缕氨基酸有限公司,批号:0508201),0.9% 生理盐水注射液(天津百特医疗用品有限公司),肝素钠注射液(江苏常州升华千红制药有限公司),恩弗烷(河北九派制药有限公司 Enflurane)。

电生理刺激器(日本光电,SEN-3301),食道电极(江苏电子仪器厂),小动物麻醉罐(美国 NatureGene Corp, tech3),小动物呼吸机(美国 Harvard, MA1 55-7058),多导生理记录仪(美国 BIOPAC, MP150),电子天平(美国 OHAUS),显微镜(Olympus, DP70)。

1.2 实验动物与分组

SPF 级 SD 雄性大鼠,2 月龄 16 只,4 月龄 16 只,北京维通利华实验动物技术有限公司提供【SCXK(京)2012-0001】,饲养在宣武医院动物房【SYXK(京)2010-0013】。动物随机分组:(1)4 月

龄假手术组(OC 组, $n = 8$);2 月龄假手术组(YC, $n = 8$)(2)4 月龄心肺复苏模型组(OM 组, $n = 8$);2 月龄心肺复苏模型组(YM 组, $n = 8$)。

1.3 经食管心脏起搏诱发室颤

大鼠术前不禁食,显微镜下经口气管插管,插入 16 g 套管接小动物呼吸机,持续以 1% ~ 2% 恩弗烷联合 30% 氧气、70% N_2O 混合吸入全麻。分离左侧股动静脉:经股动脉插入 PE50 管接 MP150 生理记录仪血压测量系统,监测动物血压改变;经股静脉插管,开放静脉给药通道;经四肢皮下针记录标准 II 导联心电图,动态监测动物心电图改变;经肛门监测肛温,维持体温 $37^\circ\text{C} \pm 0.5^\circ\text{C}$ 。

4 极 5F 起搏电极经口插入食管约 7 cm,电极近端与刺激输出端相连。测定心室起搏阈值,诱发室颤电压应高于起搏阈值 6 ~ 8V (28 ~ 36V),频率 20 ~ 30 Hz,脉宽 10 ms。超速起搏,直至大鼠室颤、心跳停搏、逸搏等持续存在,血压小于 25 mmHg,正常的脉搏波形消失,提示诱导室颤成功,停止起搏。6 min 后进行 CPR:经股静脉注射肾上腺素 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$;打开小动物呼吸机,根据大鼠体重由呼吸机自动设定通气频率,潮气量为 6 mL/kg;人工手法行胸外心脏按压,频率 200 次/min,按压深度为大鼠胸廓前后径 1/3。持续 3 min,未复苏大鼠进行 5J 非同步电除颤;总复苏时间超过 15 min 剔除。大鼠恢复室上性心率,收缩压超过 60 mmHg 并持续 10 min 以上,认为复苏成功。实验全程监测心电和血压,超出规定范围者剔除。

1.4 室颤过程中生理指标的监测

不同月龄的 SD 大鼠电刺激过程中血压的监测比较。不同月龄 SD 大鼠致 CA 过程中持续电刺激时间、CPR 时间与血压变化的统计。

1.5 各组大鼠不同时间段神经功能缺失评分(neurologic deficit scores, NDS)

按照心肺复苏后国际通用的 80 分 NDS 评分^[3-4]细则,复苏前 3 d 评价大鼠神经功能,剔除 NDS 最好或最差的大鼠;ROSC 后 6 h、12 h、24 h、48 h、72 h、7 d,由受专业训练的两个实验员对各组 SD

大鼠采用双盲法进行独立评分,最终 NDS 评分取两者平均值。

1.6 各组大鼠不同时间段复苏组神经功能亚组评分:

选取平衡木实验,网格实验,悬崖回避实验进一步评估动物运动协调能力,选取疼痛刺激实验进一步评价感觉功能。复苏前 3 d 评价大鼠神经功能,剔出 NDS 最好或最差的大鼠;ROSC 后 6 h、12 h、24 h、48 h、72 h、7 d,由受专业训练的两个实验员对各组 SD 大鼠采用双盲法进行独立评分,最终 NDS 评分取两者平均值。

1.7 统计方法

统计结果由计算机统计包 spss17 进行统计分析,计量资料采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$),组间比较采用单因素方差分析(ANOVA), $P < 0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 不同月龄的 SD 大鼠电刺激过程中血压的监测比较

经食道电刺激致 CA 过程中,2 月龄大鼠血压维持在 80 ~ 90 mmHg 不变,直到 CA 出现血压骤降至 25 mmHg(图 1);而 4 月龄大鼠血压从电刺激初期到 CA 出现一直维持在 40 ~ 50 mmHg,CA 出现时血压骤降至 20 mmHg 以下,甚至直线。(图 2)。

2.2 不同月龄 SD 大鼠的成模率及死亡率统计:

4 月龄组 8 只大鼠,成模 7 只,成模率 87.5%,死亡 1 只,死亡率 12.5%;2 月龄组大鼠成模 5 只,成模率 62.5%,死亡 1 只,死亡率 12.5%。

2.3 不同月龄 SD 大鼠诱发 CA 过程中持续电刺激时间、CPR 时间与血压变化的统计(表 1)

2.4 各组大鼠复苏后 6 h、12 h、24 h、48 h、72 h、7 d 神经功能评分 NDS (neurologic deficit scores) 的情况:(表 2)

在电刺激诱发 CA 过程中,4 月龄组大鼠与 2 月龄组大鼠电刺激前血压无显著差异的情况下,诱发 CA 的总时间,以及发生 CA 进行复苏抢救的时间无显著差异;而在此过程中造成的血压变化,有极显著性差异($P < 0.01$)。

2.5 各组大鼠复苏后 6 h、12 h、24 h、48 h、72 h、7 d NDS 亚组评分结果分析:

在 NDS 总评分中,两个月龄的模型组与对照组之间比较 6 h、12 h、24 h、48 h、72 h 评分均有显著性差异($P < 0.05$),7 d 无显著性差异。

在 NDS 总评分中,OC 组(4 月龄假手术组)与 YC 组(2 月龄假手术组)之间相比较,6 h、12 h、24 h、48 h、72 h、7 d 评分均无显著性差异;OM 组(4 月龄心肺复苏模型组)与 YM 组(2 月龄心肺复苏模型组)之间相比较 6 h、12 h、24 h、48 h、72 h、7 d 评分均无显著性差异。

2.5.1 各组大鼠复苏后 6 h、12 h、24 h、48 h、72 h、7 d 网格实验评分结果(表 3):

在网格实验中,两个月龄的模型组与对照组之间比较 6 h、12 h、24 h、48 h、72 h、7 d 评分均有显著性差异($P < 0.05$);不同月龄的对照组之间比较 6 h、12 h、24 h、48 h、72 h、7 d 评分均无显著性差异;不同月龄的模型组之间比较 6 h、12 h、24 h、48 h 评分有显著性差异($P < 0.05$),72 h、7 d 评分无显著性差异。

表 1 2 月龄心肺复苏模型组(YM 组)与 4 月龄心肺复苏模型组(OM 组)大鼠电刺激与血压变化

Tab. 1 The electrical stimulation of time and the change of blood pressure statistics of the YM group and the OM group of rats

组别	电刺激前血压	诱发 CA 的时间	电刺激过程中血压平均值	CA 出现前血压	心肺复苏的时间
YM (n=5)	120.71 ± 4.50	456.86 ± 25.04	88.57 ± 8.52	70.71 ± 22.81	151.71 ± 45.88
OM (n=7)	116.25 ± 12.74	378.63 ± 81.71	47.50 ± 5.98**	13.50 ± 9.38**	144.13 ± 71.08

注:OM 组与 YM 组相比较 * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ 。

Note:The OM group compared to the YM group the p value(* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$).

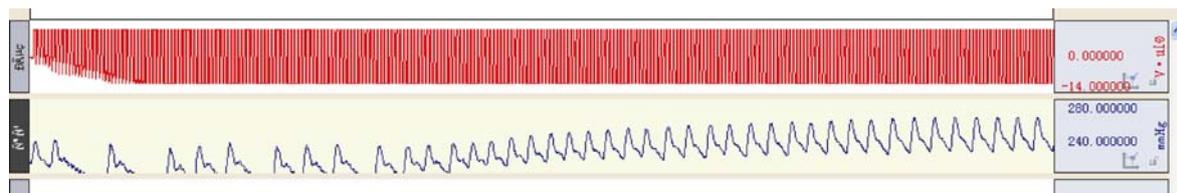


图 1 YM 组大鼠电刺激过程中血压变化不明显

Fig. 1 The YM rats, electrical stimulation of the blood pressure did not change significantly

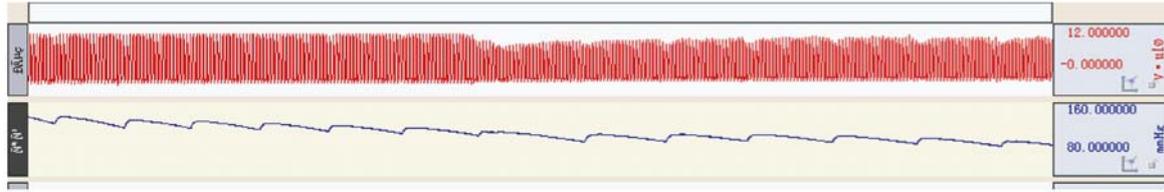


图 2 OM 组大鼠电刺激过程中血压维持低灌注状态

Fig. 2 The OM rats, electrical stimulation of blood pressure to maintain a low perfusion state

表 2 不同月龄组大鼠各时间点 NDS 评分结果

Tab. 2 The NDS score of rats at different ages group

组别	6 h	12 h	24 h	48 h	72 h	7 d
YC (n=8)	79.00 ± 1.85	80.00 ± 0.00	80.00 ± 0.00	80.00 ± 0.00	80.00 ± 0.00	80.00 ± 0.00
YM (n=5)	64.13 ± 4.39 ♦♦	62.29 ± 10.92 ♦♦	66.57 ± 8.68 ♦♦	67.29 ± 11.10 ♦	70.57 ± 9.96 ♦	78.14 ± 9.00
OC (n=8)	78.25 ± 2.25	80.00 ± 0.00	80.00 ± 0.00	80.00 ± 0.00	80.00 ± 0.00	80.00 ± 0.00
OM (n=7)	58.29 ± 10.53 **	62.25 ± 7.21 **	64.25 ± 5.60 **	71.63 ± 4.14 **	73.50 ± 2.98 **	79.13 ± 3.40

注:神经功能评分,OM 组与 OC 组相比: *P < 0.05, **P < 0.01;YM 组与 YC 组相比: ♦P < 0.05, ♦♦P < 0.01。

Note: The NDS score, the OM group compared to the OC group the p value(*P < 0.05, **P < 0.01); The YM group compared to the YC group the p value(♦P < 0.05, ♦♦P < 0.01).

表 3 不同月龄组大鼠各时间点网格实验评分结果

Tab. 3 The grid test score of rats at different ages group

组别	6 h	12 h	24 h	48 h	72 h	7 d
YC (n=8)	5.00 ± 0.00	5.00 ± 0.00	5.00 ± 0.00	5.00 ± 0.00	5.00 ± 0.00	5.00 ± 0.00
YM (n=5)	1.00 ± 1.00 ♦♦	2.14 ± 0.90 ♦♦	3.14 ± 0.38 ♦♦	3.14 ± 0.38 ♦♦	3.14 ± 1.46 ♦♦	3.14 ± 0.90 ♦♦
OC (n=8)	5.00 ± 0.00	5.00 ± 0.00	5.00 ± 0.00	5.00 ± 0.00	5.00 ± 0.00	5.00 ± 0.00
OM (n=7)	2.00 ± 0.00 ** ▲	1.12 ± 0.64 ** ▲	1.88 ± 0.99 ** ▲	2.50 ± 0.53 ** ▲	2.50 ± 1.20 **	3.50 ± 0.53 **

注:网各实验评分,OM 组与 OC 组相比: *P < 0.05, **P < 0.01;YM 组与 YC 组相比: ♦P < 0.05, ♦♦P < 0.01;OM 组与 YM 组相比: ▲P < 0.05。

Note: The grid test score, the OM group compared to the OC group the p value(*P < 0.05, **P < 0.01); The YM group compared to the YC group the p value(♦P < 0.05, ♦♦P < 0.01); The OM group compared to the YM group the p value(▲P < 0.05).

2.5.2 各组大鼠大鼠复苏后 6 h、12 h、24 h、48 h、72 h、7 d 平衡木实验评分结果(表 4):在平衡木实验中,不同月龄的模型组与对照组 6 h、12 h、24 h、48 h、72 h、7 d 评分均有显著性差异(P < 0.05);不

同月龄的对照组 6 h、12 h、24 h、48 h、72 h、7 d 评分均无显著性差异;不同月龄的模型组 6 h、12 h、24 h 评分有显著性差异(P < 0.05),48 h、72 h、7 d 评分无显著性差异。

表 4 不同月龄组大鼠各时间点平衡木实验评分结果

Tab. 4 The balance beam test score of rats at different ages group

组别	6 h	12 h	24 h	48 h	72 h	7 d
YC (n=8)	5.00 ± 0.00	5.00 ± 0.00	5.00 ± 0.00	5.00 ± 0.00	5.00 ± 0.00	5.00 ± 0.00
YM (n=5)	1.71 ± 0.95 ♦♦	2.00 ± 1.00 ♦♦	3.00 ± 1.00 ♦♦	2.29 ± 1.50 ♦♦	2.57 ± 1.40 ♦♦	2.86 ± 1.46 ♦♦
OC (n=8)	5.00 ± 0.00	5.00 ± 0.00	5.00 ± 0.00	5.00 ± 0.00	5.00 ± 0.00	5.00 ± 0.00
OM (n=7)	0.50 ± 0.53 ** ▲	0.75 ± 0.71 ** ▲	1.50 ± 1.31 ** ▲	1.88 ± 1.25 ** ▲	2.75 ± 1.39 ** ▲	2.50 ± 1.31 ** ▲

注:平衡木实验评分,OM 组与 OC 组相比: *P < 0.05, **P < 0.01;YM 组与 YC 组相比: ♦P < 0.05, ♦♦P < 0.01;OM 组与 YM 组相比: ▲P < 0.05。

Note: The balance beam test, the OM group compared to the OC group the p value(*P < 0.05, **P < 0.01); The YM group compared to the YC group the p value(♦P < 0.05, ♦♦P < 0.01); The OM group compared to the YM group the p value(▲P < 0.05).

2.5.3 各组大鼠大鼠复苏后 6 h、12 h、24 h、48 h、72 h、7 d 悬崖回避实验评分结果(见表 -5):在悬崖回避实验中,2 月龄组大鼠模型组与对照组 6 h 评分有显著性差异(P < 0.05),而 12 h、24 h、48 h、72 h、7 d 评分无显著性差异;4 月龄组大鼠模型组与对照

组 6 h、12 h、24 h、48 h、72 h、7 d 评分无显著性差异。不同月龄的对照组 6 h、12 h、24 h、48 h、72 h、7 d 评分均无显著性差异;不同月龄的模型组 6 h、12 h、24 h、48 h、72 h、7 d 评分无显著性差异。

表 5 不同月龄组大鼠各时间点悬崖回避实验评分结果
Tab. 5 The cliff avoidance test score of rats at different ages group

组别	6 h	12 h	24 h	48 h	72 h	7 d
YC(n=8)	5.00 ± 0.00	5.00 ± 0.00	5.00 ± 0.00	5.00 ± 0.00	5.00 ± 0.00	5.00 ± 0.00
YM(n=5)	2.86 ± 2.67♦	3.57 ± 2.44	4.29 ± 1.89	4.29 ± 1.89	4.29 ± 1.89	5.00 ± 0.00
OC(n=8)	5.00 ± 0.00	5.00 ± 0.00	5.00 ± 0.00	5.00 ± 0.00	5.00 ± 0.00	5.00 ± 0.00
OM(n=7)	3.88 ± 2.10	4.3750 ± 1.77	4.3750 ± 1.77	5.00 ± 0.00	5.00 ± 0.00	5.00 ± 0.00

注:悬崖回避实验评分, YM 组与 YC 组相比:♦P < 0.05, ♦♦P < 0.01。

Note: The cliff avoidance test, the YM group compared to the YC group p value(♦P < 0.05, ♦♦P < 0.01).

表 6 不同月龄组大鼠各时间点疼痛刺激实验评分结果
Tab. 6 The Pain stimulation test score of rats at different ages group

组别	6 h	12 h	24 h	48 h	72 h	7 d
YC(n=8)	12.00 ± 0.00	12.00 ± 0.00	12.00 ± 0.00	12.00 ± 0.00	12.00 ± 0.00	12.00 ± 0.00
YM(n=5)	6.71 ± 2.63♦♦	8.29 ± 1.80♦♦	8.14 ± 3.39♦	8.71 ± 2.87♦	9.00 ± 3.10♦	10.00 ± 1.63♦♦
OC(n=8)	12.00 ± 0.00	12.00 ± 0.00	12.00 ± 0.00	12.00 ± 0.00	12.00 ± 0.00	12.00 ± 0.00
OM(n=7)	2.88 ± 2.95*▲	3.75 ± 3.11**▲	8.25 ± 3.85**	9.25 ± 3.62	8.38 ± 3.54*	10.38 ± 3.85

注:疼痛刺激实验评分, OM 组与 OC 组相比: *P < 0.05, **P < 0.01; YM 组与 YC 组相比: ♦P < 0.05, ♦♦P < 0.01; OM 组与 YM 组相比: ▲P < 0.05。

Note: The Pain stimulation test score, the OM group compared to the OC group the p value(*P < 0.05, **P < 0.01); The YM group compared to the YC group the p value(♦P < 0.05, ♦♦P < 0.01); The OM group compared to the YM group the p value(▲P < 0.05).

2.5.4 各组大鼠大鼠复苏后 6 h、12 h、24 h、48 h、72 h、7 d 疼痛刺激实验评分结果(表 6):在疼痛刺激实验中,2 月龄组大鼠模型组与对照组 6 h、12 h、24 h、48 h、72 h、7 d 均有显著性差异(P < 0.05),4 月龄组大鼠模型组与对照组 12 h、24 h、48 h、72 h 有显著性差异(P < 0.05),7 d 评分无显著性差异。

不同月龄的对照组 6 h、12 h、24 h、48 h、72 h、7 d 评分均无显著性差异;不同月龄的模型组 6 h、12 h 有显著性差异(P < 0.05),而 24 h、48 h、72 h、7 d 评分无显著性差异。

3 讨论

目前,心肺复苏领域的实验研究大多基于两种方法的动物模型:窒息法与电刺激诱发室颤法致心搏骤停。国内的研究较多采用窒息法模型^[5-6],而国外的研究多采用室颤法动物模型^[7]。心肺复苏动物模型的制作方法有难有易,应根据实验目的、实验室具备的条件(设备、技术力量)、实验经费等综合分析,选择最适宜的动物模型。自 Utstein-Style 指南颁布以来,心脏骤停动物模型实验研究及文献报道已逐步规范与统一通过 Utstein-Style 指南对各心脏骤停动物模型实验研究的总体引导,统一化、标准化各种动物模型的制作方法和评估参数,反复验证各种方法的可行性和可重复性,实验研究者可以选择到一种与各自研究的疾病有最为相似的病理生理学改变和血流动力学变化,与临床病例有良好相关性的最佳动物模型。

CPR 后,脑损伤的病理生理过程其实质是脑缺

血缺氧再灌注损伤的过程,病理机制涉及到:微循环障碍、自由基损伤、兴奋性氨基酸中毒、钙超载及神经元信号转导通路异常等各种因素相互促进,导致神经元死亡,引起神经功能障碍^[8]。

当前研究发现,实验动物模型多利用血管夹闭或窒息等方法制备全脑缺血再灌注模型研究神经损伤的机制,与心源性心跳骤停相比它们在病理生理过程上存在较大差异,实验结论不能完全共用^[9-10];在研究内容方面,大多数研究仅限于对神经元存活、代谢、功能等某一方面的作用,对 CPR 后神经保护方面的综合评价,研究极少。

理想的动物模型将尽可能反映出临床病理生理变化过程,这对于心肺复苏研究质量有重要意义。本研究应用交流电生理刺激仪经食道调搏诱发大鼠心搏骤停模型,意在寻找更简单、更接近临床实际的研究模型。

本实验选用经食道起搏诱发室颤制备大鼠心肺复苏模型,拟对比分析 2 月龄与 4 月龄大鼠型在复苏过程中各项监测指标的变化,并分析监测指标;以及 CPR 后各时间点 NDS 及亚组评分的情况,试图综合评价不同月龄大鼠制备心肺复苏模型的可行性与,为临床治疗提供稳定有效的模型平台。旨在找到更适合制备心肺复苏大鼠模型的动物条件,寻求一种稳定性高实用性强的心肺复苏大鼠模型,为动物模型建立的标准化及进一步深入研究奠定基础。

本实验利用 4~6 min 室颤法制备大鼠心肺复苏模型,在熟练掌握心肺复苏模型制作方法的基础

上,考虑月龄较低的年轻大鼠心脏停跳后自身转复率极高,且立即恢复心跳、血压的特点,选用了常规实验用大鼠体重范围在 300 g 左右的 2 月龄大鼠以及 4 月龄大鼠进行对比研究,发现 2 月龄组大鼠电刺激致室颤过程中的血压初始降到 88.57 ± 8.52 mmHg 并维持在 70.71 ± 22.81 mmHg 且波动范围很大,血压值不能很好地稳定在一个数值上;而 4 月龄组大鼠的血压初始降到 47.50 ± 5.98 mmHg 并在 13.50 ± 9.38 mmHg 的范围内平稳维持,我们推测 4 月龄组大鼠在致颤过程中更好的实现了低血压维持,同时 4 月龄组大鼠在低血压维持的基础上,更易致颤且能在规定时间范围内成功复苏,成模率远高于 2 月龄组大鼠。而 2 月龄组大鼠血压在致颤过程中始终持续保持在正常血压值的 80% 范围内,直至出现心搏骤停血压才会骤降到 25 mmHg。由此推断,由于大鼠的生存时间在 2~3 年,故仅与常规选用的 2 月龄大鼠而言,只相差 2 个月的 4 月龄大鼠,心脏功能存在一定差异,在制备心肺复苏模型上有一定的优势,稳定,易操作,可控性强。

本实验进一步发现:2 月龄大鼠与 4 月龄大鼠相比较:模型组 6 h、12 h、24 h、48 h、72 h、7 d 的 NDS 总评分无显著性差异。而神经功能亚组评分:在网格实验中 4 月龄与 2 月龄大鼠 6 h、12 h、24 h、48 h 评分有统计学意义而 72 h、7 d 无统计学意义。在平衡木实验中 6 h、12 h、24 h 4 月龄与 2 月龄大鼠有统计学意义而 48 h、72 h、7 d 无统计学意义。在悬崖回避实验中 4 月龄与 2 月龄大鼠均无统计学意义。在疼痛刺激实验中,4 月龄与 2 月龄大鼠 6 h、12 h 有统计学意义而 24 h、48 h、72 h、7 d 无统计学意义。根据以上结果推断:NDS 总评分不能够准确反应大鼠脑损伤的程度,需利用神经亚组评分或发掘其他方法进一步评价神经功能损失。大鼠心肺复苏后 24 h,运动平衡功能缺失的评价中 4 月龄组大鼠评分显著低于 2 月龄组大鼠,感觉功能缺失的评价中,也存在 4 月龄组大鼠评分显著低于 2 月龄

组大鼠的现象,此特征进一步提示我们 4 月龄组大鼠在致室颤过程中的低血压维持状态,造成的低灌注状态,会加重脑损伤程度,从而体现在亚组神经功能评分上;且进行心肺复苏模型的神经功能缺失评价时,神经功能亚组评分是很有必要的。

参考文献:

- [1] Xiaofeng Jia, Matthew A. Koenig, *et al.* Post-cardiac arrest temperature manipulation alters early EEG bursting in rats[J]. Resuscitation, 2008, 78: 367-373.
- [2] 胡大一. 推动 AED 任重而道远[J]. 临床心电学杂志. 2008, 17(4): 244-245.
- [3] Xiaofeng Jia, Matthew A Koenig, Robert Nickl, *et al.* Early electrophysiologic markers predict functional outcome associated with temperature manipulation after cardiac arrest in rats[J]. Crit Care Med, 2008, 36(6): 1909-1916.
- [4] Romergryko G. Geocadin, David L. *et al.* Neurological recovery by EEG bursting after resuscitation from cardiac arrest in rats [J]. Resuscitation, 2002, 55: 193-200.
- [5] 王晓红, 方向韶, 黄子通. 血红素氧合酶对复苏后心功能不全的保护作用[J]. 中华急诊医学杂志 2009(04)
- [6] 周世方, 陈寿权, 李章平. 乌司他丁对大鼠心肺复苏后血清与海马 CA1 区 S100 β 蛋白变化的作用[J]. 中华急诊医学杂志 2009(02)
- [7] Sun S, Tang W, Song F. The effects of epinephrine on outcomes of normothermic and therapeutic hypothermic cardiopulmonary resuscitation[J]. 2010(11)
- [8] Blaine C. White, Jonathon M. Sullivan, Donald J. *et al.* Brain ischemia and reperfusion: molecular mechanisms of neuronal injury[J]. Journal of the Neurological Sciences, 2000, 179: 1-33.
- [9] C. L. Voll and R. N. Auer. Insulin attenuates ischemic brain damage independent of its hypoglycemic effect [J]. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 1991, 11: 1006-1014.
- [10] J. G. Mileke, C. Taghibiglou, Y. T. Wang. Exogenous Insulin Signaling Protects Cultured Neurons From Oxygen-Glucose deprivation induced cell death [J]. Neuroscience, 2006, 143: 165-173.

[修回日期]2014-07-07