

· 实验研究 ·

七氟醚对脂多糖致热大鼠体温的影响

赵立聪 苗静 翁奉武 孙小雪 李力 尹美君 郭丽颖 周国强 贾建伟

【摘要】 目的 观察七氟醚短暂重复性麻醉脂多糖致热大鼠的体温变化,探讨七氟醚调节体温的可能作用机制。**方法** 健康 SD 雄性大鼠 24 只,体重 210~230 g,随机分为三组:空白对照组(C 组)、模型组(M 组)、模型+七氟醚组(S 组),每组 8 只。C 组腹腔注射 0.9% 氯化钠注射液(10 ml/kg),M 组腹腔注射脂多糖(LPS)20 μ g/kg 制备大鼠发热模型,S 组腹腔注射 LPS(20 μ g/kg)后,每隔 1 h 置入 1.5% 七氟醚麻醉罐中麻醉,每次吸入 30 s~1 min。造模后每隔 30 min 平行监测三组大鼠体温 1 次,共监测 10 h。记录三组大鼠的生理情况、体温、体温升高时点、体温峰值、体温峰值时点。记录体温升高持续时间<10 h 和 $\geq$ 10 h 发生情况。**结果** M 组和 S 组注射 LPS 后都出现体温升高,有寒颤、竖毛、蜷缩精神萎靡等表现,个别出现轻微腹泻。M 组和 S 组均表现为三相热,S 组体温升高时点明显晚于 M 组($P<0.05$),S 组体温峰值明显高于 M 组($P<0.05$),体温峰值时点明显晚于 M 组($P<0.05$)。M 组和 S 组体温峰值明显高于 C 组($P<0.05$),体温峰值时点均明显晚于 C 组($P<0.05$)。M 组和 S 组体温升高持续时间($\geq$ 10 h)的比例分别为 37.5%、87.5%,两组差异无统计学意义。**结论** 七氟醚短暂重复性麻醉脂多糖致热大鼠,可推迟大鼠体温升高和体温峰值时点且可升高体温峰值,机制有待于进一步研究。

【关键词】 七氟醚;体温;脂多糖;短暂重复性麻醉

Effects of sevoflurane on body temperature of fever rats induced by lipopolysaccharide ZHAO Li-cong, MIAO Jing, WENG Fengwu, SUN Xiaoxue, LI Li, YIN Meijun, GUO Liying, ZHOU Guoqiang, JIA Jianwei. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine the graduate school, Tianjin 301617, China

Corresponding author: JIA Jianwei, Email: jiaweigt@126.com

【Abstract】 Objective To observe the changes of body temperature in lipopolysaccharide-induced fever rats after transient repeated anesthesia with sevoflurane, and to explore the possible mechanism of sevoflurane in regulating body temperature. **Methods** Twenty-four healthy SD male rats, weighing 210–230 g, were randomly divided into three groups ($n = 8$): blank control group (group C), model group (group M), model+sevoflurane group (group S). Group C was intraperitoneally injected with 0.9% sodium chloride injection (10 ml/kg), group M was intraperitoneally injected with LPS (20 μ g/kg) to prepare rat fever model, and group S was intraperitoneally injected LPS (20 μ g/kg) and anesthetized in 1.5% sevoflurane anesthesia tank for 30 s to 1 min every 1 h. After modeling, the body temperature of the three groups of rats was monitored once every 30 min for a total of 10 h. The physiological condition, body temperature, time point of temperature rise, peak temperature and time point of peak temperature of the three groups were recorded. The duration of temperature rise <10 h and $\geq$ 10 h were recorded. **Results** After LPS injection, both group M and group S showed elevated body temperature, with the performance of chills, bristles, curled up and listlessness. Individuals developed mild diarrhea. Both group M and group S showed three-phase heat. The time point of temperature rise in group S was significantly later than that in group M ($P<0.05$), the peak temperature of group S was significantly higher than that in group M ($P<0.05$), the time point of peak temperature in group S was significantly later than that in group M ($P<0.05$). The peak temperature of group M and group S was significantly higher than that of group C ($P<0.05$), and the time point of peak temperature was significantly later than that of group C ($P<0.05$). The proportion of body tempera-

DOI:10.12089/jca.2019.11.016

基金项目:国家中医药防治传染病重点研究室建设项目[国中医药函(2010)34 号];天津市卫生健康委员会天津市中医药管理局中医中西医结合科研课题(2019132)

作者单位:301617 天津中医药大学研究生院中西医结合临床专业[赵立聪(现在天津市第二人民医院中西医结合 I 科)、翁奉武、孙小雪、李力、尹美君];天津市第二人民医院中西医结合 I 科(苗静、郭丽颖、贾建伟);天津市第二人民医院麻醉科(周国强)

通信作者:贾建伟,Email:jiaweigt@126.com

ture elevation duration (≥ 10 h) in group M and group S was 37.5% and 87.5%, respectively. There was no significant difference between the two groups. **Conclusion** The transient repeated anesthesia of sevoflurane in rats with LPS can delay the increase of body temperature and the peak temperature of the body and increase the peak temperature. The mechanism needs further study.

【Key words】 Sevoflurane; Body temperature; Lipopolysaccharide; Transient repeated anesthesia

发热是感染性或非感染性疾病引发的一种保守系统反应,它通过上调体温定点引起体温升高^[1]。发热是临床疾病中的主要症状表现,是感染、炎症和中毒等疾病早期的指征之一。近年来,建立动物的发热模型为解热药物的研究提供了非常重要的根据,为发热的临床用药做出了巨大贡献。根据实验设计短暂重复性七氟醚麻醉,发现退热效果明显弱于前期实验疗效,经仔细探讨,认为可能与七氟醚干扰相关。短暂重复性应用七氟醚是否对发热大鼠体温产生影响尚不明确,目前相关报道较少。本实验研究应用脂多糖致热大鼠模型,观察七氟醚对脂多糖致热模型大鼠体温的影响及其可能的机制。

材料与方法

实验动物与分组 健康 SD 雄性大鼠 30 只,体重 210~230 g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司[SCXK(京)2016-0006],饲养于中国医学科学院放射医学研究所动物房内[SYXK(津)2014-0002],室温(22 ± 2)℃,相对湿度 50%±2%,采取 12 h:12 h 昼夜间断照明。适应性喂养 7 d,自由饮水,常规饲料喂养。饲养期间对大鼠施行适应性测量肛温,早晚各 3 次,每次间隔 0.5 h。剔除连续两次体温波动大于 0.5℃的大鼠以减少实验误差,筛选出合格的雄性大鼠,随机分为三组:空白对照组(C 组)、模型组(M 组)、模型+七氟醚组(S 组)。

大鼠发热模型制备 正式实验前 10 h 禁食,自由饮水。实验前 1 h 测定大鼠基础体温(每隔 0.5 h 监测 1 次,取 2 次平均值)。采用脂多糖(LPS)(批号:S11060-10 mg)腹腔注射制备大鼠发热模型^[2],以体温较基础体温升高超过 0.5℃,观察到模型大鼠出现寒颤、竖毛、精神萎靡等症状为造模成功标准^[3]。M 组和 S 组均腹腔注射 LPS (20 μg/kg),C 组腹腔注射等剂量的 0.9%氯化钠注射液。C 组和 M 均不采用药物干预,S 组腹腔注射 LPS 后,每隔 1 h 置入 1.5%七氟醚(国药准字 H20070172)挥发罐吸入麻醉,每次吸入 30 s~1 min。麻醉状态判断标准^[4]:活动减少,行动缓慢,肌力减弱,安静少动,闭目嗜睡,全身、尾巴瘫软无力,刺激四肢无反应。

体温测定 三组大鼠造模后每隔 30 min 监测记录体温 1 次,持续 10 h。在电子体温计金属触头上涂取少量凡士林,插入大鼠直肠 2.5 cm,确保每次测定时插进的角度及长度一致,待读数稳定后进行读数、记录。观察 3 组大鼠的精神状况,饮食饮水及二便的情况。绘制 3 组大鼠体温动态变化趋势图,计算体温升高时点、体温峰值、体温峰值时点和体温升高持续时间。每一只大鼠在 0~10 h 之间体温最高值为体温峰值,体温峰值出现的时点为体温峰值时点。

统计分析 采用 SPSS 21.0 软件进行统计分析。正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用两独立样本 *t* 检验和单因素方差分析,计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

C 组大鼠体温正常,活动多,精神状态好,大小便正常。实验中 M 组和 S 组注射 LPS 后,大鼠出现体温升高伴有寒颤、竖毛、蜷缩精神萎靡等症状,个别出现轻微腹泻。三组大鼠均未出现死亡。

C 组(造模后)体温波动 <0.5 ℃,平均体温为(36.8 ± 0.4)℃。M 组造模后 0.5 h 后即出现体温升高,在 2.5、4 和 6.5 h 左右出现三个高峰,呈现明显的三相热,不同时点体温均值的最高值为 37.8℃,9 h 后体温逐渐下降。S 组在造模 1 h 后体温开始升高,在 3、5 和 8.5 h 出现三个高峰,不同时点体温均值的最高值为 38.1℃,在 10 h 有下降趋势。在发热过程中 M 组和 S 组大鼠出现精神萎靡、寒颤的表现。造模后 C 组大鼠体温持续低于 M 组和 S 组(图 1)。

S 组体温升高时点明显晚于 M 组($P<0.05$),S 组体温峰值明显高于 M 组($P<0.05$),S 组体温峰值时点明显晚于 M 组($P<0.05$)。M 组和 S 组体温峰值明显高于 C 组($P<0.05$),体温峰值时点均明显晚于 C 组($P<0.05$)(表 1)。

M 组和 S 组体温升高持续时间 <10 h 和 ≥ 10 h 发生情况差异无统计学意义(表 2)。S 组体温升高持续时间有延长的趋势。

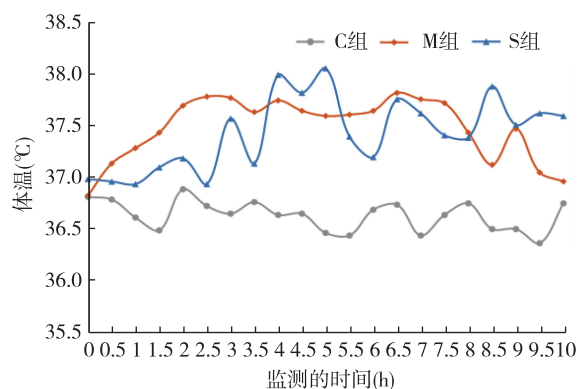


图 1 三组大鼠造模后体温变化曲线

表 1 七氟醚对 LPS 大鼠发热模型的影响

组别	只数	体温升高 时点(h)	体温峰值 (°C)	体温峰值 时点(h)
C 组	8	—	37.2±0.2	2.3±1.2
M 组	8	1.2±0.7	38.3±0.1 ^a	4.1±1.6 ^a
S 组	8	2.4±1.3 ^b	38.6±0.2 ^{ab}	5.9±1.6 ^{ab}

注:与 C 组比较,^a $P<0.05$;与 M 组比较,^b $P<0.05$

表 2 M 组和 S 组体温升高持续时间的比较

组别	只数	体温升高 持续时间<10 h [例(%)]	体温升高 持续时间≥10 h [例(%)]
M 组	8	5(62.5)	3(37.5)
S 组	8	1(12.5)	7(87.5)

讨 论

在动物实验中七氟醚常被用来短暂重复性麻醉协助实验操作,研究表明七氟醚能够对实验动物表现出理想的麻醉效果^[5],并观察到随着吸入七氟醚浓度的增加动物体温逐渐下降,但这些研究多以观察麻醉效果为中心,缺少短暂重复性麻醉对实验动物体温数据影响的相关研究。为此,本研究以 SD 大鼠为实验对象,观察七氟醚短暂重复性麻醉对脂多糖致热大鼠的体温变化,探讨七氟醚调节体温的可能作用机制。

本研究采用七氟醚短暂重复性麻醉干预 LPS 致热大鼠造成出现体温升高和体温峰值时点推迟,

体温峰值升高。其中出现体温升高和体温峰值时点推迟,可能与以下三点因素相关,从而影响 LPS 的致热效果:(1) 降低了代谢率,减少心肌与脑耗氧量^[6],代谢率的变化与体温相关,代谢率降低,继而影响体温。(2) 具有扩张血管和缓解周围血管阻力的作用^[7]。尽管文献报道血管收缩与吸入浓度为非线性关系,但是随着剂量的增加,七氟醚对血管收缩的抑制加强^[8]。因此不能除外短暂重复性麻醉增加了对血管收缩的抑制,造成机体产热减少。(3) 抑制了体温调节中枢^[9],直接参与对体温的调节。本研究体温峰值的升高,推测可能与短暂重复性麻醉终止后导致的负热平衡有关。短暂重复性麻醉后,每次麻醉作用的消失,全身耗氧量与产热量明显增加,温度调节中枢被激活,外周血管的收缩使热量聚于中心,可以明显提高核心温度,以此同时产热量也相应增加,造成了负热平衡,出现体温峰值的升高。由此可见,七氟醚可对机体体温造成影响,因此在以体温作为重要评价指标的研究中,尽可能慎用七氟醚麻醉,特别应回避短暂重复性麻醉,以减少对实验结果的影响。同时,这也对七氟醚临床应用有一定的提示作用。很多感染性疾病也是以体温作为疾病疗效评价指标,比如在脓毒症中,体温是预测死亡风险的重要指标^[10]。大量研究证明七氟醚具有很好的维护和调节重要脏器功能作用,如能对缺血-再灌注的脑组织、肝脏和肠道起到保护作用,对术后肺功能起到改善功能,最明显的是对心脏的保护作用^[11],但鉴于七氟醚对体温影响,在感染性疾病应用中应该慎重。七氟醚麻醉后,患者可能会出现暂时性的低体温,延迟出现的体温升高及体温峰值,掩盖真实的重症感染,忽略疾病的迟发反应,增加病死风险;另外低体温使机体处于低代谢率状态有加重感染扩散风险,有研究发现早期体温峰值<36°C 组脓毒症患者死亡风险明显高于体温峰值>38°C 组^[12]。因此,在临床上感染性疾病中若应用七氟醚,不能单纯关注体温值评价病情变化,需尽可能联合监测炎症因子降钙素原(PCT)、C-反应蛋白(CRP)和内毒素水平来更好地评价病情的严重程度和疾病预后^[13]。

综上所述,七氟醚短暂重复性麻醉脂多糖致热大鼠,可推迟大鼠体温升高和体温峰值时点且可增高体温峰值。因此,可拓宽临床中感染性疾病应用七氟醚后对病情预判的思路,降低不良反应的发生风险,但具体机制有待于进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 宋洋洋, 任弋, 季晖, 等. 发热的分子机制研究进展. 药学研究, 2017, 36(2): 99-103.
- [2] 王晓燕, 汤瑞莲, 刘宝琴, 等. 三阳清解液乙状结肠滴注对内毒素诱导发热模型大鼠体温及血清 IL-6、MIP-1 含量的影响. 中国中医急症, 2018, 27(1): 82-85.
- [3] 韩玲, 赵一粒. 热必清颗粒对发热模型大鼠体温及血清 IL-1 β 影响的实验研究. 湖南中医杂志, 2016, 32(10): 174-175, 189.
- [4] 杨亚南, 舒晴, 陈丽, 等. 不同麻醉方法在大鼠脑室置管术中的效果及其对存活率的影响. 中国比较医学杂志, 2018, 28(6): 89-95.
- [5] 李华宇, 高鸿, 刘艳秋, 等. 不同温度下七氟醚对离体大鼠心肌电兴奋性及电传导功能的影响研究. 临床麻醉学杂志, 2019, 35(5): 494-497.
- [6] 朱斌, 黄丽芬, 李平. 七氟烷与丙泊酚诱导麻醉对小儿手术患者的麻醉效果与安全性比较. 抗感染药学, 2018, 15(5): 895-897.
- [7] Kim DW, Lee JA, Jung HS, et al. Aminophylline partially prevents the decrease of body temperature during laparoscopic abdominal surgery. J Korean Med Sci, 2014, 29(8): 1161-1165.
- [8] 刘嘉, 罗炜, 任小军, 等. 丙泊酚与七氟醚对患儿围术期体温的影响. 临床麻醉学杂志, 2016, 32(3): 241-244.
- [9] Rosenkilde C, Vamosi M, Lauridsen JT, et al. Efficacy of pre-warming with a self-warming blanket for the prevention of unintended perioperative hypothermia in patients undergoing hip or knee arthroplasty. J Perianesth Nurs, 2017, 32(5): 419-428.
- [10] 毛小强, 楼炳恒, 崔益明. 体温高峰与重症监护室内脓毒症患者预后的相关性. 温州医科大学学报, 2018, 48(8): 582-586.
- [11] 甄灼, 王辉. 老年人七氟烷吸入麻醉与丙泊酚全静脉麻醉的优缺点. 医学综述, 2018, 24(11): 2259-2263.
- [12] 杨旭, 刘志. 联合应用早期体温峰值及 48 h- Δ SOFA 评分对急诊脓毒症患者预后评估的临床价值. 中华急诊医学杂志, 2016, 25(1): 68-72.
- [13] 刘英其, 李春梅, 叶晓燕, 等. 血流感染脓毒症患者炎症因子水平动态变化对病情严重程度及预后的预测分析. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(10): 1459-1462.

(收稿日期: 2019-01-03)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《临床麻醉学杂志》关于一稿两投问题的声明

为维护学术刊物的严肃性和科学性, 也为了维护作者的名誉和向广大读者负责, 本刊编辑部重申坚决反对一稿两投并采取以下措施: (1) 作者和单位对来稿的真实性和科学性均应自行负责。刊出前需第一作者在校样首页亲笔签名, 临床研究和实验研究来稿的通信作者也需亲笔签名。(2) 来稿需附单位推荐信, 应注明稿件无一稿两投, 署名无争议, 并加盖公章。(3) 凡接到编辑部收稿回执后 3 个月内未接到退稿通知, 系稿件仍在审阅中, 作者欲投他刊, 或将在他刊上发表, 请先与编辑部联系撤稿, 切勿一稿两投。(4) 编辑部认为来稿有一稿两投嫌疑时, 在认真收集有关资料和仔细核对后通知作者, 并由作者就此问题作出解释。(5) 一稿两用一经证实, 将择期在杂志上刊出其作者单位和姓名以及撤销该文的通知; 向作者所在单位和同类杂志通报; 2 年内拒绝发表该作者为第一作者所撰写的任何来稿。