

斜床站立和生脉饮对兔脊髓损伤后体位性低血压的影响

潘钰¹, 张庆民², 关骅³

[摘要] 目的 建立兔脊髓损伤(SCI)后体位性低血压(OH)动物模型,探讨斜床站立训练和生脉饮对兔SCI后OH的影响。方法 应用胸5脊髓完全横断和斜床抬高60°的方法建立兔SCI后OH模型,各组动物分别于术后第4天开始斜床站立训练和/或服用生脉饮,共治疗28d。用无创兔耳血压仪检测各组动物术后3d、10d、17d、24d、31d平卧位和60°体位收缩压(SBP)和脉率(PR)变化,用高压液相色谱-电化学法检测术后31d平卧位和60°体位血浆肾上腺素(E)和去甲肾上腺素(NE)浓度变化。结果 联合治疗组术后24d 60°体位收缩压高于损伤组,60°体位较平卧位收缩压平均下降值明显低于损伤组。术后31d训练组、联合治疗组60°体位收缩压高于损伤组,生脉饮组、训练组、联合治疗组60°体位收缩压较平卧位收缩压平均下降值均显著低于损伤组;损伤组、生脉饮组、训练组及联合治疗组平卧位和60°体位血浆肾上腺素、去甲肾上腺素浓度均低于假手术组,生脉饮组、训练组、联合治疗组平卧位和60°体位下血浆E、NE浓度与损伤组比较无显著性差异。结论 斜床站立训练和生脉饮治疗能部分改善兔SCI后OH,联合两种治疗可缩短疗程,但均不影响交感神经活动度。

[关键词] 斜床站立训练;生脉饮;体位性低血压;脊髓损伤;兔

Effect of Tilting Table Exercise and Shengmai Yin on Orthostatic Hypotension after Spinal Cord Injury in Rabbits PAN Yu, ZHANG Qing-min, GUAN Hua. Xuanwu Hospital, Capital University of Medical Sciences, Beijing 100053, China

Abstract: **Objective** To develop an experimental model of orthostatic hypotension (OH) after spinal cord injury (SCI) in rabbits and investigate the effect of tilting table exercise and Shengmai Yin on it. **Methods** Rabbit model of OH after SCI were induced by complete transection of spinal cord at the T5 spinal segment and raised to 60° head up tilt (HUT) on a tilting table. Tilting table exercise and Shengmai Yin were applied to different groups for 28 d from 4 days after operation. Systolic blood pressure (SBP) and pulse rate (PR) were observed with non-invasive sphygmomanometer of rabbit 3, 10, 17, 24, 31 d after the operation. Liquid chromatography with electrochemical detection (HPLC-ECD) was used to detect the concentrations of plasma norepinephrine (NE) and epinephrine (E) with horizontal position and HUT 60° on the 31st day. **Results** SBP with HUT 60° in rabbits of combined treatment group was significantly higher than that in rabbits of SCI group on the 24th day after operation, and the drop in SBP from horizontal position to HUT 60° was significantly lower than that in rabbits of SCI group. SBP with HUT 60° in rabbits of exercise group and combined treatment group was significantly higher than that in rabbits of SCI group on the 31st day after operation. The drop in SBP from horizontal position to HUT 60° was significantly lower in rabbits of Shengmai Yin group, exercise group and combined treatment group than that in rabbits of SCI group on the 31st day after operation. The concentration of E and NE of SCI group, Shengmai Yin group, exercise group and combined treatment group was lower than that of sham group, but there was no significant difference among these groups. **Conclusion** The treatment with tilting table exercise and Shengmai Yin can improve OH after SCI partially in rabbits without involving norepinephrine and epinephrine significantly. The period of treatment can be shortened when both therapies used together.

Key words: tilting table exercise; Shengmai Yin; orthostatic hypotension; spinal cord injury (SCI); rabbit

[中图分类号] R651.2 [文献标识码] A [文章编号] 1006-9771(2006)07-0565-03

[本文著录格式] 潘钰,张庆民,关骅.斜床站立和生脉饮对兔脊髓损伤后体位性低血压的影响[J].中国康复理论与实践,2006,12(7):565-567.

斜床站立训练被广泛应用于临床治疗体位性低血压(orthostatic hypotension, OH),但改善脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)后OH需训练较长时间,且有部分患者训练后OH症状仍反复出现。传统中药生脉饮能治疗各种原因引起的低血压。本研究通过建立兔SCI后OH模型,早期进行斜床站立训练和口服生脉饮治疗4周,观察不同体位的收缩压(systolic blood pressure, SBP)、脉率(pulse rate, PR)及肾上腺素(epinephrine, E)、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)浓度变化,探讨联合应用斜床站立训练和口服生脉饮对兔SCI后OH的疗效。

1 材料与方法

1.1 实验材料

作者单位:1.首都医科大学宣武医院康复医学科,北京市100053;2.北京市康复中心骨科,北京市100041;3.北京博爱医院脊柱脊髓外科,北京市100068。作者简介:潘钰(1973-),女,辽宁沈阳市人,博士,主治医师,主要研究方向:脊髓损伤康复及神经康复。

1.1.1 主要仪器 兔耳血压仪:中日友好医院临床医学研究所。

1.1.2 动物及分组 健康日本大耳白兔46只,年龄4~6个月,体重2.5~3.0 kg。随机分5组:①假手术组(n=6),②SCI组(n=10,简称“损伤组”),③SCI+生脉饮组(n=10,简称“生脉饮组”),④SCI+训练组(n=10,简称“训练组”),⑤SCI+生脉饮+斜床站立训练组(n=10,简称“联合治疗组”)。

1.2 实验方法

1.2.1 兔脊髓损伤模型建立 各组兔术前8h禁食,4h禁水。以10%水合氯醛330 mg/kg腹腔麻醉,手术具体步骤参见文献^[1]。假手术组动物仅打开椎管,不损伤脊髓。

1.2.2 SCI后OH模型建立 参照Kurihara等应用直立倾斜实验^[2]进行改良,建立体位性低血压模型。SCI术后3d动物固定于斜床上,平卧位10 min,1 min内逐渐抬高斜床至60°。监测平卧位和抬高60°后3~5 min兔耳收缩压和脉率。收缩压下降 ≥ 20 mmHg(1

mmHg = 0.133 kPa) 者为体位性低血压成功模型。

1.2.3 斜床站立训练 训练组和联合治疗组动物术后第 4 天开始置于兔盒中固定于斜床上,平卧位 10 min,抬高斜床,从 15°开始根据收缩压情况逐渐增加角度(如训练中收缩压较平卧位下降超过 20 mmHg 即降低体位,收缩压恢复后再逐渐抬高体位),平均每 7 d 增加 15°,至第 4 周时训练角度达 60°。每次训练 30 min,每日 2 次,共训练 28 d。

1.2.4 生脉饮口服 生脉饮组和联合治疗组动物术后第 4 天开始喂服生脉饮口服液(含生药 0.4 g/ml) 3.3 ml/kg(计 1.34 g 生药/kg)。每日 2 次,共 28 d。

1.2.5 收缩压和脉率测量 测各组动物术后 3、10、17、24、31 d 收缩压、脉率。动物固定于斜床上,平卧位 10 min,测收缩压和脉率 2 次,取平均值;然后 1 min 内逐渐抬高斜床至 60°维持 3~5 min,测 60°体位时收缩压和脉率 2 次,取平均值。

1.2.6 取材及标本处理 各组动物术后第 31 天分别于平卧 20 min 和斜床抬高 60° 20 min 经耳缘静脉抽血 5 ml 置抗凝管中,2000 r/min 离心 10 min 分离血浆, - 20℃保存备用。

1.2.7 血浆肾上腺素和去甲肾上腺素浓度检测 采用高压液相色谱-电化学法(liquid chromatography with electrochemical detection, HPLC-ECD)。

1.3 统计学方法 所有结果用($\bar{x} \pm s$)表示,各组内平卧位和 60°体位各指标比较采用配对 t 检验。组间各指标比较采用单因素方差分析(ANOVA)。所有统计分析应用 SPSS 11.0 统计软件进行。

2 结果

2.1 一般情况 生脉饮组和联合治疗组各死亡 3 只,训练组和损伤组各死亡 4 只,SCI 动物模型总死亡率 35%。其中 3 只因麻醉意外死亡;4 只因腹胀死亡;3

只因腹泻死亡;2 只因尿路感染死亡;2 只不明原因死亡。生脉饮组有 1 只脊髓未完全横段,剔除本实验。各组动物 SCI 术后随时间进展双下肢肌张力增高,牵拉有回缩反应,但不能负重及行走。

2.2 收缩压和脉率 假手术组动物术前平卧位收缩压和脉率分别为(114.6 ± 7.5) mmHg、(277.2 ± 19.3) / min,60°体位收缩压和脉率分别为(109.2 ± 8.4) mmHg、(292.3 ± 28.8) / min,60°体位与平卧位收缩压、脉率无显著性差异。手术后 3~31 d 各时间点平卧位、60°体位收缩压和脉率与手术前比较无显著性差异意义;60°体位收缩压、脉率与平卧位比较也无显著性差异。

损伤组动物术后抬高 60°体位收缩压与假手术组比较明显下降,脉率明显增加;60°体位收缩压较平卧位收缩压平均下降值大于 20 mmHg;至术后 31 d 抬高 60°体位收缩压逐渐轻度增加,但各时间点之间比较无显著性差异。

生脉饮组、训练组和联合治疗组术后 3~17 d 收缩压、脉率与损伤组比较无显著性差异。术后 24 d 联合治疗组 60°体位收缩压高于损伤组收缩压(P < 0.05),60°体位较平卧位收缩压平均下降值明显低于损伤组(P < 0.01);术后 31 d 训练组和联合治疗组 60°体位收缩压高于损伤组(P < 0.05),生脉饮组、训练组、联合治疗组 60°体位收缩压较平卧位收缩压平均下降值均低于损伤组(P < 0.05 或 P < 0.01);术后 24~31 d,联合治疗组 60°体位较平卧位收缩压下降值低于生脉饮组、训练组(P < 0.05)。生脉饮组、训练组和联合治疗组术后 3~31 d 平卧位收缩压、脉率与 60°体位收缩压、脉率比较均有显著性差异(P < 0.05 或 P < 0.01)。见表 1。

表 1 SCI 后各组动物各时间点不同体位收缩压(mmHg)、脉率(/min)比较

| 组别 | n | 时间 | SBP | 60°SBP | ΔSBP | PR | 60°PR | ΔPR |
|-------|---|------|--------------|----------------------------|---------------------------|--------------|---------------------------|--------------|
| 损伤组 | 6 | 3 d | 101.6 ± 6.5 | 76.3 ± 7.6 ^a | 25.3 ± 7.5 | 269.5 ± 17.7 | 329.8 ± 13.6 ^a | 59.3 ± 22.4 |
| | | 10 d | 99.3 ± 5.8 | 76.7 ± 6.6 ^a | 22.6 ± 2.0 | 271.8 ± 16.8 | 336.8 ± 14.0 ^a | 65.00 ± 18.3 |
| | | 17 d | 97.9 ± 6.6 | 76.6 ± 5.2 ^a | 21.3 ± 3.9 | 278.8 ± 17.2 | 337.3 ± 17.8 ^a | 58.6 ± 22.0 |
| | | 24 d | 102.8 ± 6.9 | 81.3 ± 9.6 ^a | 21.6 ± 5.7 | 278.1 ± 17.5 | 332.9 ± 17.7 ^a | 54.8 ± 17.4 |
| | | 31 d | 103.9 ± 7.5 | 83.8 ± 8.2 ^a | 20.2 ± 7.4 | 282.4 ± 15.2 | 327.4 ± 17.4 ^a | 45.60 ± 14.1 |
| 生脉饮组 | 6 | 3 d | 98.3 ± 6.1 | 75.4 ± 8.1 ^a | 22.9 ± 5.3 | 267.3 ± 13.8 | 324.4 ± 15.6 ^a | 57.2 ± 13.8 |
| | | 10 d | 100.4 ± 6.2 | 76.3 ± 6.5 ^a | 24.1 ± 4.7 | 273.8 ± 15.3 | 336.2 ± 12.4 ^a | 62.3 ± 10.0 |
| | | 17 d | 101.3 ± 5.2 | 79.6 ± 7.7 ^a | 21.7 ± 6.3 | 275.0 ± 21.5 | 330.8 ± 13.1 ^a | 55.8 ± 20.5 |
| | | 24 d | 103.3 ± 5.8 | 85.8 ± 7.2 ^a | 17.5 ± 3.87 ^b | 281.2 ± 17.3 | 333.2 ± 13.3 ^a | 52.1 ± 18.9 |
| | | 31 d | 106.4 ± 7.1 | 92.9 ± 6.6 ^a | 13.5 ± 3.2 ^{b,c} | 278.8 ± 18.6 | 326.4 ± 16.1 ^a | 47.6 ± 10.5 |
| 训练组 | 6 | 3 d | 97.5 ± 6.5 | 75.6 ± 7.1 ^a | 21.9 ± 2.9 | 264.3 ± 16.2 | 328.7 ± 15.6 ^a | 64.3 ± 19.3 |
| | | 10 d | 98.0 ± 6.3 | 77.5 ± 7.1 ^a | 20.5 ± 3.1 | 268.8 ± 14.0 | 334.0 ± 13.7 ^a | 65.2 ± 13.6 |
| | | 17 d | 99.2 ± 6.3 | 78.6 ± 6.9 ^a | 20.5 ± 4.1 | 275.4 ± 15.3 | 326.2 ± 14.1 ^d | 50.8 ± 21.9 |
| | | 24 d | 104.0 ± 6.0 | 86.3 ± 7.5 ^a | 17.9 ± 6.8 ^b | 276.2 ± 18.7 | 327.1 ± 13.1 ^a | 50.9 ± 11.5 |
| | | 31 d | 107.8 ± 6.6 | 94.4 ± 7.3 ^{a,c} | 13.3 ± 4.0 ^{b,c} | 277.9 ± 18.9 | 323.8 ± 16.7 ^a | 45.8 ± 10.5 |
| 联合治疗组 | 7 | 3 d | 102.0 ± 7.8 | 77.4 ± 7.4 ^a | 24.6 ± 3.7 | 271.2 ± 15.6 | 334.3 ± 15.8 ^a | 63.1 ± 20.0 |
| | | 10 d | 100.7 ± 6.3 | 78.7 ± 7.6 ^a | 22.0 ± 7.8 | 273.5 ± 17.6 | 339.4 ± 16.7 ^a | 62.9 ± 19.4 |
| | | 17 d | 102.3 ± 5.2 | 86.3 ± 7.5 ^a | 16.1 ± 4.1 | 276.7 ± 21.9 | 330.6 ± 16.2 ^a | 49.1 ± 19.0 |
| | | 24 d | 103.1 ± 7.3 | 92.5 ± 6.5 ^{c,d} | 10.5 ± 5.3 ^e | 281.3 ± 16.7 | 322.2 ± 19.2 ^a | 40.9 ± 12.6 |
| | | 31 d | 106.1 ± 11.5 | 98.6 ± 10.6 ^{d,e} | 7.5 ± 3.8 ^e | 279.9 ± 18.5 | 311.5 ± 18.5 ^d | 31.6 ± 22.3 |

注:SBP:平卧位收缩压;60°SBP:斜床抬高 60°时收缩压;ΔSBP:SBP 与 60°SBP 的差值;PR:平卧位脉率;60°PR:斜床抬高 60°时脉率;ΔPR:PR 与 60°PR 的差值。

同一时间不同体位比较,a: P < 0.01,d: P < 0.05;与损伤组比较,c: P < 0.05,e: P < 0.01;与联合治疗组比较,b: P < 0.05。

2.3 血浆去甲肾上腺素、肾上腺素浓度检测 假手术组 60°体位下血浆去甲肾上腺素、肾上腺素浓度显著高于平卧位($P < 0.01$)。损伤组、生脉饮组、训练组、联合治疗组 60°体位和平卧位血浆去甲肾上腺素、肾上腺素浓度及两种体位下去甲肾上腺素、肾上腺素浓度增加的百分比均低于假手术组($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。损伤组、生脉饮组、训练组和联合治疗组 60°体位血浆去甲肾上腺素、肾上腺素浓度高于平卧位血浆去甲肾上腺素、肾上腺素浓度($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。生脉饮组、训练组、联合治疗组平卧位和 60°体位下去甲肾上腺素、肾上腺素浓度及两种体位下去甲肾上腺素、肾上腺素浓度增加的百分比与损伤组比较无显著性差异。见表 2 ~ 表 3。

表 2 各组动物不同体位去甲肾上腺素比较 (pmol/ ml)

| 组别 | 平卧位 | 60°体位 | Δ % |
|-------|--------------------------|----------------------------|--------------------------|
| 假手术组 | 3.18 ± 0.94 | 6.43 ± 1.43 ^a | 108.4 ± 31.5 |
| 损伤组 | 1.59 ± 0.37 ^b | 2.36 ± 0.56 ^{a,b} | 48.9 ± 26.7 ^b |
| 生脉饮组 | 1.91 ± 0.57 ^b | 2.83 ± 0.60 ^{a,b} | 52.7 ± 26.7 ^b |
| 训练组 | 2.17 ± 0.69 ^c | 3.26 ± 0.85 ^{b,d} | 55.2 ± 36.7 ^b |
| 联合治疗组 | 2.14 ± 0.65 ^b | 3.27 ± 0.81 ^{a,b} | 57.6 ± 36.3 ^b |

注: Δ %:60°体位比平卧位增加的百分比。不同体位比较, a: $P < 0.01$, d: $P < 0.05$; 与假手术组比较, b: $P < 0.01$, c: $P < 0.05$ 。

表 3 各组动物不同体位肾上腺素比较 (pmol/ ml)

| 组别 | 平卧位 | 60°体位 | Δ % |
|-------|--------------------------|----------------------------|--------------------------|
| 假手术组 | 0.73 ± 0.16 | 1.40 ± 0.32 ^a | 91.7 ± 22.2 |
| 损伤组 | 0.41 ± 0.09 ^b | 0.53 ± 0.13 ^{a,b} | 30.5 ± 13.6 ^b |
| 生脉饮组 | 0.48 ± 0.14 ^b | 0.64 ± 0.25 ^{b,c} | 28.7 ± 15.1 ^b |
| 训练组 | 0.49 ± 0.13 ^b | 0.65 ± 0.18 ^{a,b} | 33.1 ± 14.4 ^b |
| 联合治疗组 | 0.53 ± 0.12 ^d | 0.70 ± 0.11 ^{a,b} | 34.7 ± 17.8 ^b |

注: Δ %:60°体位比平卧位增加的百分比。不同体位比较, a: $P < 0.01$, c: $P < 0.05$; 与假手术组比较, b: $P < 0.01$, d: $P < 0.05$ 。

3 讨论

OH 的治疗目前尚无特效方法, 临床治疗 OH 多首选非药物治疗, 如斜床站立训练、腹带和弹力袜等。经非药物治疗 OH 症状持续不缓解, 需借助药物治疗。药物治疗的最终目标是增加外周血管阻力和有效循环血量^[3]。

中医学认为, 低血压属眩晕、虚劳等病证的范畴。生脉饮是著名的中医古方之一, 以人参、麦冬、五味子三药一补一清一敛, 具有益气生津、敛阴止汗作用, 是中医急症的常用方剂。近年来人们发现, 生脉饮还可治疗心肌梗死后低血压、透析合并低血压、原发性低血压及流行性出血热合并低血压等, 且治疗后血压稳定、波动小, 无明显毒副作用。目前尚无生脉饮治疗 SCI 后 OH 的相关文献报道。本研究建立兔 SCI 后 OH 模型, 结果提示, 斜床站立训练和口服生脉饮对兔 SCI 后 OH 有部分改善作用, 联合应用两种治疗可缩短疗程。

去甲肾上腺素和肾上腺素是体位变化时调节心血管系统的重要生物活性物质。血浆去甲肾上腺素水平可部分反映体内交感神经张力高低。Laszlo 等报道, 正常成年人平卧 20 min 后, 倾斜 12°、30°、53°、70°, 血

浆去甲肾上腺素浓度分别增加 19%、44%、80%、102%, 血浆肾上腺素浓度分别增加 30%、41%、64%、68%^[4]。当胸 6 或胸 6 以上 SCI 后交感神经传导通路中断, 交感神经活动度低下, 抬高体位或直立位血浆去甲肾上腺素、肾上腺素浓度较平卧位无成倍增加。Schmid 等研究发现, SCI 后血浆儿茶酚胺浓度与损伤节段有关, 四肢瘫患者血浆去甲肾上腺素、肾上腺素浓度显著低于截瘫患者, 胸 5 以下 SCI 患者血浆去甲肾上腺素、肾上腺素浓度显著高于胸 5 以上 SCI 患者^[5]。

本研究发现, 假手术组 60°体位下血浆去甲肾上腺素、肾上腺素浓度显著高于平卧位, 其增加的百分比分别为 108.4%、91.7%, 说明脊髓末损伤兔体位变化时交感神经系统被激活, 产生反射性应答, 参与体位变化后血压的短期调节。损伤组平卧位和 60°体位血浆去甲肾上腺素、肾上腺素浓度明显低于假手术组, 60°体位血浆去甲肾上腺素、肾上腺素浓度分别较平卧位增加 48.9%、30.5%, 明显低于假手术组, 提示兔胸 5 完全 SCI 交感神经活动度低下, 儿茶酚胺的分泌对体位变化的反应性下降, 最终导致 OH。分别给予生脉饮、斜床训练和联合应用两种治疗后, 生脉饮组、训练组和联合治疗组动物平卧位和 60°体位血浆去甲肾上腺素浓度较平卧位分别增加 52.7%、55.2%、57.6%, 血浆肾上腺素浓度分别增加 28.7%、33.1%、34.7%, 与损伤组比较均无显著性差异。

去甲肾上腺素、肾上腺素对心血管系统的调节作用是通过作用于靶器官上的肾上腺素受体(adrenergic receptor, AR) 来实现的。有临床研究发现, 虽然 SCI 患者皮肤和肌肉的交感神经活动度低下, 血浆儿茶酚胺浓度较低, 但患者静脉应用 NE 升压反应明显增高^[6], 且这一现象不是由于 SCI 患者 NE 清除率下降所致, 因而有学者推测 SCI 患者对 NE 升压反应增高可能与外周 AR 敏感性增高有关。斜床训练和生脉饮改善兔 SCI 后 OH 是否与调节 AR 有关, 还需在今后研究中深入探讨。

[参考文献]

[1]潘钰, 关骅. 斜床站立对兔脊髓损伤后体位性低血压的影响[J]. 中国康复理论与实践, 2005, 11(2): 99 - 102.

[2]Kurihara J, Takata Y, Suzuki S, et al. Effect of midodrine on chlorpromazine-induced orthostatic hypotension in rabbits: comparison with amezinium, etilefrine and droxidopa[J]. Biol Pharm Bull, 2000, 23(12): 1445 - 1449.

[3]Groome TE, Huang CT. Orthostatic hypotension after spinal cord injury: treatment with fludrocortisone and ergotamine[J]. Arch Phys Med Rehabil, 1991, 72(1): 56 - 58.

[4]Laszlo Z, Rossler A, Hinghofer-szalkay HG. Cardiovascular and hormonal changes with different angles of head-up tilt in men[J]. Physiol Res, 2001, 50(1): 71 - 82.

[5]Schmid A, Halle M, Stützel C, et al. Lipoproteins and free plasma catecholamines in spinal cord injured men with different injury levels[J]. Clin Physiol, 2000, 20(4): 304 - 310.

[6]Krum H, Brown DJ, Rowe PR, et al. Steady state plasma [³H]-noradrenaline kinetics in quadriplegic chronic spinal cord injury patients[J]. J Auton Pharmacol, 1990, 10(4): 221 - 226.

(收稿日期: 2006-04-29)