

中國醫藥學院醫學研究所

碩士論文

失血性休克老鼠早期使用
昇壓素對血壓及心跳效果之研究

The Effects of Vasopressin on Blood
Pressure and Heart Rate of Rats at Early
Stage of Hemorrhagic shock

研 究 生：鄭宜昌

指 導 教 授：林正介

共同指導教授：盧敏吉

中華民國 九 十 一 年 六 月

誌謝

兩年的研究所生涯即將結束，它代表了研究生涯的開啟而非結束。回顧這段日子以來，最感謝的是指導教授林正介院長，從入學以來，我一直是您揮之不去的負擔。院長嚴謹和堅持的態度，讓我了解到求學問的方法，另一方面您時時細心叮嚀以健康為主，也讓我感受院長對學生的照顧。其次要感謝的是盧敏吉老師，這兩年來您亦師亦友的帶領我進入實驗領域，為我的醫學生涯開啟了另一道門。我也必須向陳卓昇老師致上我的謝意，這兩年不只借用您的研究室，也獲得他許多關鍵性的指導。感謝陳偉德所長，從您接任以來一直努力提供我們更優良的研究環境。感謝楊大羽主任、陳祖裕教授撥冗指導，讓我的論文更臻完善。

生理學科王慧如老師、閔明源老師、蔡宗統老師、龔志力老師及黃怡萍老師的教導讓我獲益匪淺，在此誠摯地感謝，也謝謝您們寬容我偶爾力不從心的表現。

兩年的研究生生涯，感謝很多人幫我負荷了我的壓力。急診部陳維恭主任全力的支持，各位醫師夥伴的協助，讓我減輕了工作的壓力；靜宜、美茜、苑菁三位同仁更是我得力的助手；泓汶同學幫我處理了實驗方面眾多事項，使我能較快進入狀況。衷心感謝這些工作同伴伴隨我度過求學的日子。

最後要感謝我的太太宜熹，在我忙碌的時候，他獨自照顧家中三個小搗蛋，讓我無後顧之憂。最後僅將本研究獻給所有在這段日子幫助我的人。

中文摘要

昇壓素 (Vasopressin) 已被證實可以改善出血性休克晚期及敗血性休克所造成之血管擴張性休克。本實驗在出血性休克早期使用昇壓素以了解在此時期昇壓素對血壓及脈搏的影響。

實驗方式是將體重 250 至 350 公克的老鼠以每分鐘每 100 公克 0.1 毫升速度放血至平均動脈壓 30 至 35 毫米汞柱。實驗組每公斤體重注射 0.8 I.U. 的昇壓素，對照組給與相等量之生理食鹽水；兩組接著在 30 分鐘內給與相當於出血量之生理食鹽水。然後在 5 分鐘內將所抽出之血輸回老鼠體內。從實驗開始全程紀錄老鼠的平均動脈壓、動脈收縮壓、動脈舒張壓、脈搏直到開始輸血後 90 分鐘；接著將未死的老鼠傷口縫合並放回籠中以觀察其存活時間。

實驗結果發現注射昇壓素的老鼠血壓在 100 秒時升到最高：平均動脈壓 119 ± 24.17 毫米汞柱、動脈收縮壓 148 ± 25.53 毫米汞柱、動脈舒張壓 104 ± 29.87 毫米汞柱，都有顯著的差異，但是隨即下降；至給藥後 15 分鐘兩組已無顯著差異。兩組的心跳並無顯著差異。

實驗組的三隻老鼠中兩隻在輸血後 1 小時內死亡；而對照組則有兩隻老鼠存活。

實驗的結論是出血性休克的老鼠早期使用昇壓素 會短暫升高老鼠的血壓，但是不影響到脈搏。

關鍵字：昇壓素、休克、出血性休克

目錄

誌謝	i
中文摘要	iii
目錄	v
表目錄	viii
圖目錄	ix
符號與縮寫	x
主文	1
I、前言	1
壹、本研究重要性	1
貳、文獻探討	3
貳之一、休克之概觀	3
甲、休克的定義	3
乙、休克的症狀	4
丙、休克的分類	4
丁、休克的致病機轉	6
戊、休克的病理生理學	6
貳之二、出血性休克之概觀	8
甲、致病機轉	9

乙、出血的代償機制-----	9
丙、出血性休克分期-----	11
丁、出血性休克的治療-----	12
貳之三、昇壓素概論-----	13
甲、昇壓素的調節-----	14
乙、昇壓素的作用-----	15
丙、昇壓素的作用機制-----	16
丁、昇壓素使用於急救之研究-----	17
參、研究之主題及設計-----	19
、材料-----	28
壹、實驗動物-----	28
貳、試劑及藥品-----	28
參、器械及儀器-----	29
、方法-----	30
壹、老鼠準備-----	30
貳、實驗步驟-----	31
參、資料及統計的分析-----	32
IV、結果-----	33
V、討論-----	40

VI、參考文獻	45
VII、英文摘要	53
作者簡歷	55

表目錄

表一、 休克分類 -----	23
表二、 出血性休克出血量之變化 -----	24
表三、 影響 vasopressin 分泌之刺激 -----	25
表四、 VP 對出血性休克老鼠 SBP、DBP、MAP 及 HR 之影響-----	35

圖目錄

圖一、 休克的致病機轉-----	26
圖二、 出血性休克一旦血壓低於臨界點即 發展出不可逆休克-----	27
圖三、 VP 對出血性休克老鼠收縮壓影響-----	36
圖四、 VP 對出血性休克老鼠舒張壓影響-----	37
圖五、 VP 對出血性休克老鼠平均動脈壓影響-----	38
圖六、 VP 對出血性休克老鼠心跳影響-----	39

符號與縮寫

DBP	Diastolic Blood Pressure	動脈舒張壓
HR	Heart Rate	脈搏
MAP	Mean Artery Pressure	平均動脈壓
SBP	Systolic Blood Pressure	動脈收縮壓
VP	Vasopressin	昇壓素

I 前言

壹、本研究重要性

出血性休克是緊急醫療體系醫護人員常常要面臨的挑戰。根據 Rosemurgy 所作之研究，到院前死亡的創傷病患中，出血是最常見的原因，約佔了 30% (Rosemurgy et al., 1993)。其他臨床狀況如上消化道出血、子宮外孕等也常導致出血性休克。

治療出血性休克需要儘快改善病患的循環狀態，一旦血壓低於臨界點即會進展至不可能逆休克 (Guyton, 1996)；Morales 也證實出血性休克晚期造成的血管擴張性休克無法經由昇壓劑 (vasopressor) 克服 (Morales et al., 1999)。

以往治療出血性休克常會有無法避免的延誤。因為休克通常在院外發生，而醫療救助需要從病患送至醫院才開始。根據 1992 年台北市緊急救護體系所作之研究，病患從報案至送達醫院約需 18 分鐘 (胡勝川, 1993)，如此無法避免之延誤常會造成病患之惡化。

台灣從頒行緊急醫療法後，明訂緊急救護員可以有限度的在現場施行醫療行為，以使病患能早期得到醫療救助。然而目前教科書對出血性休克的建議治療方式僅止於大量輸液及

輸血 (Ramenofsky, 1993; David, 1996); 對於早期治療, 尤其是到院前救護而言, 輸血無法立即實施, 因此早期治療僅止於輸液治療。但是以前的研究結果顯示出血性休克早期使用輸液治療並無明顯效益 (Chudnofsky et al., 1989)。此時也不建議給與昇壓劑以升高血壓 (ATLS, 1993)。因此, 即使緊急救護體系日趨完善, 出血性休克病患並未能獲得很立即的治療。

因為輸液治療及輸血在院前治療並不切實際, 我們希望探討其它能使用於院前治療的藥物; 這藥物必須能夠很容易經由緊急救護員施予, 而且能夠影響出血性休克預後。經由文獻探討, 我們發現在出血性休克老鼠早期使用親腎上腺皮質激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 可以防止休克惡化 (Guarini et. al., 1990), 但是 ACTH 並非臨床上使用之藥物, 因此無法於實際上幫助病患。另外一個藥物昇壓素 (vasopressin, VP), 則被證實於不同之休克情況下有正面幫助, 而且是一個臨床上常使用之藥物。因此本實驗希望測試 VP 在出血性休克早期對循環之影響。若有正面效益, 後續可以探討其對器官灌流, 預後之影響, 若皆有幫助, 則配合緊急救護體系的建立, 可以使出血性休克病患能夠於休克早期獲得影響預後之決定性治療。

貳、文獻探討

貳之一、休克之概觀

休克並不是一種疾病，而是許多疾病都可能導致的一個嚴重狀況。它是臨床醫師面臨的重大挑戰，因為休克意味著病患較高的死亡率及較差的預後；尤其是對急症及重症醫師而言，休克的預防及治療是他們醫療業務的一大課題。對於醫療資源而言，大部份的急重症資源其實是用於休克的處置，可見其重要性。

休克的研究始於第一次世界大戰（David et al., 1996），至今已有約百年的歷史，發表之論文數以萬計。然而休克仍是現今醫學研究很重要的領域，從不同角度去探討休克的研究從未中斷。

甲、休克的定義

休克是一種臨床狀態，它代表身體廣泛的組織無法獲得正常所需的血液灌流（perfusion），因此組織所需的氧氣及營養

無法運送至組織；這終究會導致細胞傷害。這種傷害早期是可逆性，但是如果一直維持休克狀態，即會造成細胞的永久性傷害（David et al., 1996; Isseibacher, 1994; Guyton et al., 1996）。

乙、休克的症狀

休克的臨床表現和組織因灌流不足引起的功能缺損及身體代償機制有關（Isseibacher, 1994; 鄭, 1999）。病患會有頻脈（tachycardia）、呼吸急促、脈搏微弱、低血壓、皮膚溼冷、意識不清、少尿、代謝性酸中毒等許多症狀。另外，不同原因造成之休克通常除上述之共同徵候外，還有其特有之症候，如：心因性休克（cardiogenic shock）會有肺水腫（pulmonary edema）、頸靜脈怒張（jugular vein engorgement）、周邊水腫（peripheral edema）等症候。

值得注意的是，雖然血壓是最常用的休克指標之一，然而因為每個人平常的血壓即差異很大，若未考慮病患之基礎血壓，而一味使用平均動脈壓小於 60 毫米汞柱為休克的指標，會造成嚴重的誤差（Isseibacher, 1994）。

丙、休克的分類

臨床上有許多狀況會導致組織灌流不足造成休克。休克的分類，亦因各家觀點不同而各有不同，但大致上類似。

Isseibacher 將休克分為四大類（表一）

a. 心因性休克（cardiogenic shock）

起因於心肌收縮表現(cardiac systolic performance)降低，使心搏量降低而影響心輸出量（cardiac output）。左心室充填壓力(LV filling pressure)會上升，甚致造成肺水腫。

b. 心外阻塞性休克（extracardiac obstructive shock）

起因於心肌舒張時，心室因非心臟因素影響而無法充填，導致心搏出量降低。

c. 低血容性休克（oligemic shock）

因為失血或大量體液流失造成，會導致心臟填充（cardiac refilling）減少，使心搏量(stroke volume)降低進而影響心輸出量（cardiac output）。

d. 分布性休克（Distributive shock）

起因於廣泛性週邊血管阻力（vascular resistance）降低，使血液積聚於周邊血管，造成靜脈回流減少，使心搏出量降低。

實際上，不同的休克原因可以同時存在同一個病患身上，使情況更形複雜。

丁、休克的致病機轉

在前述休克分類中，儘管不同的休克各有不同的原因及機轉，但是前三類休克，最後都會造成心搏量降低而使組織灌流減低（圖一）；而在分布性休克，約有 90 % 心搏出量是升高或不變的，它是因為周邊阻力降低，使得平均動脈壓（mean arterial pressure, MAP）降低，使組織灌流不足造成休克（Isseibacher, 1994）。

戊、休克的病理生理學

休克對組織的傷害最主要為缺氧。正常的細胞利用氧氣將葡萄糖經由 TCA cycle 糖解來產生三磷酸腺干酸（adenosine-tri-phosphate, ATP），而三磷酸腺干酸是細胞能源的來源。一旦氧氣供應不足，TCA cycle 將無法作用，細胞會經由無氧 (anaerobic) 呼吸將葡萄糖水解產生三磷酸腺干酸。此時的最終產物為乳酸鹽（lactate）而非有氧呼吸的二氧化碳和水；而且這樣的無氧水解產生的三磷酸腺干酸只有正常的 5 至 10 % 而已。

經由如此的機轉會造成以下結果：

A. 代謝性酸中毒

正常時三磷酸腺干酸會水解成二磷酸腺干酸 (adenosine-di-phosphate, ADP) 及磷酸根而釋放出質子 (proton)。如果二磷酸腺干酸變成三磷酸腺干酸量不足會使氫離子堆積。另一方面，乳酸鹽亦會結合質子產生乳酸 (lactic acid)。正常時乳酸會經由肝臟代謝產生二氧化碳 (CO₂)，再經由呼吸器官排出，此外腎臟亦會代謝乳酸。但是在休克狀況下各器官功能低下，乳酸之排出就相對困難。當酸中毒嚴重時會降低心臟收縮力且會使小動脈收縮導致休克惡化。

B. 三磷酸腺干酸量降低

三磷酸腺干酸降低會造成下列後果 (鄭, 1999)：

1. 降低細胞膜的鈉 - 鉀離子幫浦 (Na-K pump) 活性，使細胞腫脹。
2. 使核糖體 (ribosome) 脫離內質網 (endoplasmic reticulum)，使蛋白質合成降低。而其中一種 apoprotein 缺乏更會造成脂質 (lipids) 堆積。
3. glycolysin 增加，使 pH 下降，破壞單位膜 (unit

membrane) , 使溶? 體 (lysosome) 破裂而釋出酵素 (enzyme)。

C.細胞膜破壞

缺氧會藉由一現仍未知機制破壞細胞膜 , 導致鈣離子大量流失 , 進一步破壞細胞膜。

經由這些不同之機轉 , 最後的結果是細胞死亡。一旦生命器官 (vital organ) 發生大量的細胞死亡 , 休克便會變成不可逆的。這種不可逆的觀念相當重要 , 因為它強調休克若能早期預防及治療 , 對預後會有非常重要之影響。因此引發我們利用老鼠來實驗如何在休克早期介入醫療救助 , 以預防因不可逆休克而導致的死亡的想法。

因為休克原因很多 , 而且差異很大 ; 本研究主要針對出血性休克。

貳之二 : 出血性休克概觀

出血性休克是休克中最被廣泛研究的 , 歷經幾次戰爭如第一次世界大戰、越戰、韓戰等 , 都對出血性休克的研究提供很大的進展 (David et al., 1996)。出血性休克的處置是創傷

病患急救最大的挑戰；在一項送達醫院前即死亡的創傷病患病例研究，出血是最常見原因，約佔三分之一(Rosemurgy et al., 1993)。而非創傷病患則以消化道出血、大血管破裂及肝癌破裂等狀況最常見；往往也需要良好的照護和急救，以維護病患之生命。

甲、致病機轉：

出血會使循環的充填壓力降低，使靜脈回流（venous return）下降，進而使心臟搏出量降低，而導致組織血液灌流不足引起休克（David et al., 1996; Isse1bacher, 1994; Guyton et al., 1996）。

病患出血量的多寡會決定休克嚴重度。當出血量不多時，身體可以代償，此時只有輕微徵候，如呼吸加速、脈寬（pulse pressure）變窄而已；隨著流失血量大，漸漸會表現出代償症狀，如心跳快、呼吸快；最後身體無法維持血行穩定，而使血壓下降，而病患也會表現出其它典型休克的症狀(表二)（Ramenofsky, 1993）。

乙、出血的代償機制：

身體對出血的反應為兩極(biphasic)的，第一個階段會

表現出交感神經 (sympathetic nerve) 興奮的症狀，如心跳快、周邊血管阻力增加等，以維持平均動脈壓。到了第二個階段則會表現出副交感神經 (parasympathetic nerve) 之症狀，如心跳慢、周邊血管阻力降低、低血壓等。以前認為導致第二個階段和感壓反射 (baroreflex) 不反應有關，現在則認為牽涉之機轉不止如此簡單 (Ohnishi et al., 1997)。

實際上身體代償出血的機制並不只有一種，下列都和出血的代償有關：

1. 交感反射 (sympathetic reflex)：它通常表現很快，30 秒內極能表現出它最大作用，能迅速維持血壓穩定。

它包括了幾個不同的反射路徑：

A. 感壓反射：血壓下降會使位於主動脈弓 (aortic arch) 和頸動脈竇 (carotic Sinus) 的受器 (receptor) 放電減少，經由位於延腦 (medulla) 中樞，使交感神經興奮，抑制副交感神經，使血壓上升。

B. 低壓反射：受器位於左、右心房、肺動脈等。出血時會使充填壓力下降，進而使受器放電增加，經由交感神經反射，使血壓上升。

C. 中樞神經缺血反應 (central nervous system

ischemic response)：這是較強的交感神經刺激，休克時因為腦內二氧化碳堆積及缺氧刺激而表現交感神經反射。它通常需於血壓較低時(小於 50 毫米汞柱)才會表現。

經由交感反射會導致小動脈、靜脈收縮及心臟作用增強，最終結果是使血壓上升。

2. 血管緊縮素 (Angiotensin)：由腎臟分泌；當休克時它會使週邊動脈收縮，並使腎臟增加鈉離子和水吸收以增加體液。它通常需較長反應時間。

3. 昇壓素：休克時會刺激腦下腺 (pituitary gland) 後葉分泌 VP，它會增加腎臟的水分再吸收。高劑量的 VP 會有血管收縮作用，但一般生理濃度下則無作用。

4. Reverse stress relaxation of the circulatory system：當血量降低時，附近的血管會收縮，將血液送回循環內。

這些代償有快有慢，強弱亦不一，但是其主要目的是在維持一個穩定的血壓。

丙、出血性休克分期

經由上述的代償機制作用，輕微出血可以獲得很好代償，一但超出代償機制，休克將會惡化。臨床上出血性休克分成三期（Guyton et al., 1996）：

1.代償期（compensative stage）：病患可以很好代償，不需要治療即能恢復良好。

2.進展期（progressive stage）：若不處理則休克會惡化而導致死亡。

3.不可逆期（irreversible stage）：一但休克進入此階段，則任何治療都無法改變休克的病程，拯救病患。

出血性休克之可不可逆只有一線間，當出血超過一臨界點（critical point），即使只超一點點都會使休克由代償變成進展期（圖二）。

丁、出血性休克的治療

因為出血休克的原因是因為充填壓力不夠，因此最重要的治療是輸液的補充，使左心室填充的壓力上升，增加心輸出量。然而因為氧氣及營養的運送都需要血液運送，因此嚴重的

出血性休克需要輸血。

雖然如上述出血性休克代償機制，人體對出血初步之代償目標為升高血壓；而且有人認為含甲型腎上腺素藥物（-adrenergic agents）會使腸繫膜（mesentery）靜脈和小靜脈收縮使將近 30% 血液進入體循環中而稱為 “autotransfusion”（Reilly et al., 2001）。但是臨床上休克早期並不建議使用昇壓劑（Ramenofsky, 1993）；原因是因為腎上腺素藥物對於各器官的血管收縮作用強弱不同，會造成灌流不均勻，尤其會影響生命器官灌流，使預後更差（David, 1996）。

一旦出血性休克到了不可逆期，血管反而會擴張，此時輸液並不能改善休克狀況，昇壓劑在此狀況效果也差；但是 Morales 發現 VP 在此時期可以明顯改善出血晚期造成之不可逆性休克（Morales et al., 1999）。基於以上的發現，我們希望能了解 VP 對出血性休克的影響，尤其在休克早期是否能對休克進展有否幫助。

貳之三、昇壓素概論

VP 是由腦下腺後葉分泌的激素，它是一種多胜 (polypeptide)，共有 9 個胺基酸 (amino acid)，分子量約 1000 (Aldrete et al., 1966; Ganong, 1995)。大部份哺乳動物的 VP 第八個位置為 arginin，化學式如下：



但是少部份哺乳動物如豬，則分泌 8-Lysine VP (LVP)。臨床上已有合成之 8-Arg VP 藥品，是由 PARKE-DAVIS 藥廠出品，商品名為 Pitressin®，現被廣泛用於食道靜脈曲張 (esophageal varices) 破裂造成之出血。近幾年對於 VP 的研究很多，多注重其於急救方面之作用。

甲、VP 的調節

VP 由腦下垂體後葉分泌；腦下腺後葉主要是由來自下視丘 (hypothalamus) 之視上核 (supraoptic nucleus) 及腦室旁核 (paraventricle nucleus) 之神經元的軸突所組成。當這些神經元受到刺激，則 VP 會直接分泌至血管內，再送至目標器官 (target organ) 產生作用，因此 VP 被稱為神經激素 (Neuro-hormone)。正常人血中的 VP 濃度約 3.3 ± 0.36

pg/ml。

1. VP 分泌的控制：

影響 VP 分泌之主要因素為滲透壓改變及容積效應，其它還有許多因素會影響 VP 之分泌，包括痛、情緒、運動、及許多藥物等（表三）。

出血時，會經由位於大靜脈、左、右心房、心室及肺動脈的低壓受器而使 VP 分泌增加(Ganong, 1995; Wang et al., 1988), 另外亦會經由血管緊縮素 使 VP 分泌增加。根據 1970 年 Errington 以狗所作之出血性休克實驗的結果，VP 在出血 5 分鐘後由基礎的 14.5 ± 1.8 uu/ml 迅速上升至 713 ± 119 uu/ml (Errington et al., 1972)

2. VP 的代謝：

VP 會很快在肝臟及腎臟代謝掉，狗的半衰期（half time）約為 5.2 分鐘（Errington et al., 1972）；但是正常人的生物半衰期 (biological half time) 約為 18-24 分鐘（Ganong, 1995; Forrest et al., 2001）。

乙、VP 的作用：

VP 在人體最主要的生理作用是增加腎臟遠端腎小管

(distal tubules) 及集尿管 (collecting duct) 的通透性 , 使水分進入腎錐的高張間質中 , 造成水分再吸收 , 導致體液有效滲透壓下降 (Aldrete et al., 1966; Ganong, 1995; Forrest, 2001)。

正常個體循環中內生性 VP 並不影響血壓。但是腎上腺 (adrenal gland) 功能低下時 , 用藥物阻斷 VP 作用會使血壓下降 (Schwartz et al., 1983) , 可見在其他維持血壓穩定的系統有問題時 , VP 有他的功用。高劑量的 VP 是一種很強的昇壓劑。它的昇壓效果主要經由血管床的平滑肌收縮 , 尤其是微血管、小動脈及小靜脈 , 而使全身血管阻力增加。這種收縮能力不會被交感神經阻斷劑阻斷 , 亦不會因神經切除而改變 (Aldrete et al., 1966;)。

丙、VP 的作用機制 :

已知 VP 有 3 種受器 : V_{1A} 、 V_{1B} 和 V_2 。血管收縮主要經由 V_{1A} 受器 , 而 V_{1B} 受器則在腦下腺前葉內媒介 VP 引起的親腎上腺皮質激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 分泌增加。 V_2 受器主要作用為腎臟之水分再吸收 (Ganong, 1995)。

VP 受器受刺激會增加 inositol phosphate 及

diacylglycerol 濃度而增加細胞內鈣離子濃度，進而使血管收縮(圖三)。但是 VP 也會經由一氧化氮路徑[Nitric oxide(No) pathway]使腎臟、肺臟、腸繫膜及腦循環之血管擴張(Forrest et al., 2001; Suzuki et al., 1993; Evora et al., 1993)。

丁、VP 使用於急救之研究：

1970 年代 Ericsson 即曾經探討 VP 在狗的出血性休克模式下之器官灌流情形 (Ericsson, 1972)。同時期 Selkurt 也證明 VP 可以升高出血性休克猴子的血壓 (Selkurt, 1973)。但此方面後續並無繼續之研究。一直到了 1992 年 Lindner 發現經過心肺復甦術 (cardiopulmonary resuscitation) 後恢復自發性心跳 (return of spontaneous circulation) 的患者體內 VP 之濃度較未能恢復心跳者高 (Lindner et al., 1996)，開啟了最近一波關於 VP 的研究。後來許多研究也證明在心跳停止時，VP 對急救之預後有幫助(Achleitner et al., 2000; Krismer et al., 2000 & 2001; Mayr et al., 2001; Morris et al., 1997; Voelckel et al., 2000; wenzel et al., 1999 & 2000)；而動物研究也證實 VP 在心肺復甦術時會增加腦、心臟之灌流(Lindner et al., 1995; Morris et al., 1997; Prengel et al., 1996; Wenzel et al., 1999 & 2000)，相信這和其心肺復甦術時作用有關。目

前由美國心臟醫學會所主導之高級心臟救命術 (guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care)也正式將 VP 列為心室顫動(ventricular fibrillation)之急救用藥。

至於休克方面 , Landry 及 Holmer 都曾在血管擴張性休克(vasodilation shock)的病患使用 VP , 結果有正面效果 , 病患之 MAP 上升、尿量增加 , 而且使用兒茶酚胺 (catecholamines) 之量降低 (Holmes et al., 2001; Landry et al., 1997)。

至於出血性休克部分:實驗顯示出血的老鼠在血壓下降程度相同下 , 尿崩 (diabetes insipidus) 老鼠出血量較正常老鼠少 (Machuganska, 1986), 顯見內生性 VP 會影響對出血的代償。在 1999 年時 Morales 利用狗出血後期引發之不可逆性休克來證實 VP 對出血性休克後期之血管擴張性休克有療效 (Morales et al., 1999)。而 Voelckel 則使豬出血至休克後再引發心室顫動 , 證明 VP 用於此時之急救時恢復自發性心跳有正面效果 (Voelckel et al., 2000)。至於出血性休克早期之研究 , 並無討論其預後方面之論文發表。但是 Ericsson 發現狗引發出血性休克後再給予 VP 時 , 器官之灌流比例雖會改變 ,

有增有減：如心臟、胰臟、胃是增加，而腎、肝、腦、繫腸是降低的；但是因為整體之心輸出量是增加的，因此整體之灌流量是增加的（Ericsson, 1972）。雖然此研究並未探討預後，但其結果暗示出血性休克時給於 VP 應該可以阻止休克的惡化。

參、研究之主題及設計

本研究以老鼠為實驗動物，將老鼠放血引發出血性休克，並在休克早期注射 VP；藉此實驗以了解出血性休克早期使用 VP 能否影響老鼠的循環狀態。

老鼠出血性休克模式大略可以分成控制性出血，例如 Guarini 的模式（Guarini et al., 1990）；或是非控制性出血，如 Capone 的模式（Capone et al., 1995）。但是即使是同一類型出血方式，不同的實驗設計有很多不同控制因素如：出血嚴重度、時間、急救方式等，因此結果亦不同。

實驗設計主要根據 Guarini 的老鼠模式加以修改（Guarini et al., 1990），以合乎臨床出血性休克急救之過程。

我們將出血性休克分成三個時期：

出血期 → 院前救護期 → 院內救護期

出血期時我們將採用固定速度將老鼠血液經由股靜脈抽出直至其血壓維持至 35-40 毫米汞柱。出血期一項重要因素是出血嚴重性，根據圖二，我們希望找到出血性休克會進展至不可逆休克的臨界點。首先我們根據 Cuarini 之老鼠模式，將目標 MAP 定於 20~25 mmHg 做了預備實驗，結果兩組之老鼠皆無法活超過 10 分鐘（資料未附），因此我們重新調整目標之 MAP。最後我們將出血期的目標 MAP 定於 30~35 mmHg，也得到較滿意的資料。

院前救護期我們停止放血，給予 VP 及生理食鹽水（normal saline; NS），以符合院前救護能做到的醫療救助。

院前救護期時間根據以前台北市之資料，病患從報案至送達醫療院所需要 18 分鐘（胡, 1993），加上醫療所需之時間大約為 30 分鐘，因此將實驗的院前救護期時間定於 30 分鐘。

這個時期我們經由靜脈注射每公斤 0.8 I.U.的 VP。VP 的主物半衰期為 18~24 分鐘，而且院前救護時點滴持續

注射不易施行，因此使用直接快速注射較為合理。另外，因為沒有其他類似出血性休克研究可以參考，而且考慮休克時需要很快終止病程惡化，所以採用的劑量是以前實驗認為高劑量之濃度，希望能很快達到效果。

兩組老鼠在院前救護期都給予相當於出血量之 NS 點滴注射。出血時建議之輸液量為出血量之 3 倍 (Ramenofsky, 1993)，但是以前的研究結果顯示出血性休克早期使用輸液治療並無明顯效益 (Chudnofsky et Al., 1989)，而且實驗後續會將抽出之血注射回去，為了避免輸液太多影響老鼠循環，因此選擇使用 1 倍量之輸液注射。

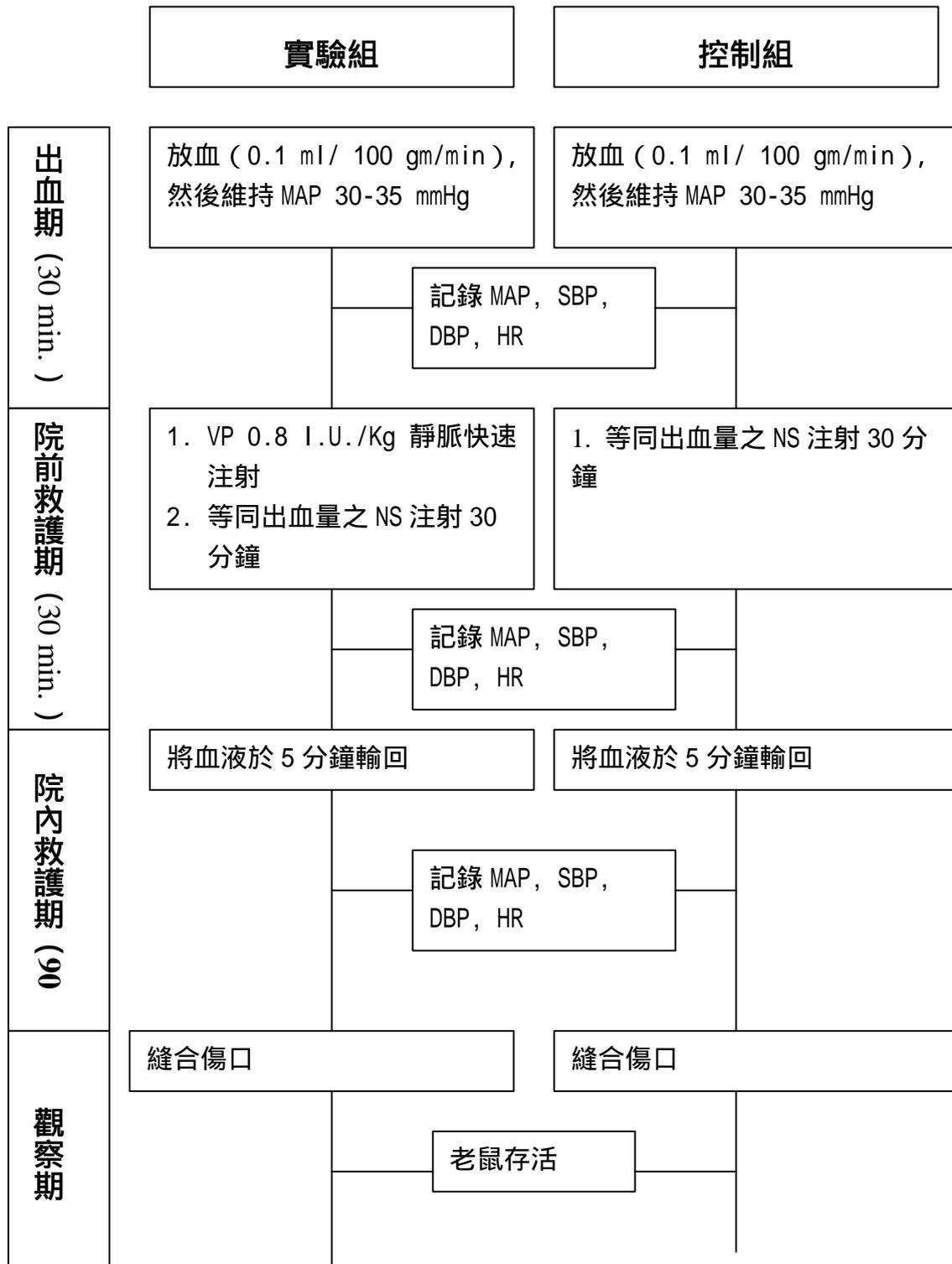
在院內救護期，我們將老鼠體內抽出的血液很快輸回老鼠體內，以回復老鼠循環血量。這樣的模式符合現在急救的模式，我們會儘快大量輸血以維持病患之循環穩定。

雖然院前救護期已給了 NS，但是 NS 會從血管往組織移動，因此輸血後並無液體量太多的問題。實驗中亦無因液體量太多，而經由感壓反射造成之心搏過慢問題。

實驗中以老鼠動脈收縮壓 (SBP)、動脈舒張壓 (DBP)、平均動脈壓 (MAP) 及脈搏 (HR) 作為評估老鼠循環系統狀態之主要評估變數。

老鼠經過院內救護期監測 150 分鐘後，再將老鼠傷口縫合繼續觀察存活情況。

實驗步驟如下圖：



表一 休克分類

CARDIOGENIC SHOCK

Myopathic (reduced systolic function)

Acute myocardial infarction

Dilated cardiomyopathy

Myocardial depression in septic shock

Mechanical

Mitral regurgitation

Ventricular Septal defect

LV outflow obstruction (aortic stenosis, idiopathic hypertrophic subaortic stenosis)

Arrhythmia

EXTRACARDIAC OBSTRUCTIVE SHOCK

Pericardial tamponade

Constrictive pericarditis

Pulmonary embolism (massive)

Severe pulmonary hypertension (primary or Eisenmenger)

Coarctation of the aorta

OLIGEMIC SHOCK

Hemorrhage

Fluid depletion

DISTRIBUTIVE SHOCK

Septic shock

Toxic products. e.g. overdose

Anaphylaxis

Neurogenic shock

Endocrinologic shock

Source: Adapted from Parker and Parrillo

表二 出血性休克出血量之變化

	Class I	Class II	Class III	Class IV
Blood loss (mL)	Up to 750	750 - 1500	1500 - 2000	> 2000
Blood loss (%BV)	Up to 15%	15 - 30%	30 - 40%	> 40%
Pulse rate		> 100	> 120	> 140
Pulse pressure(mm Hg)	< 100 Normal	Normal Decreased	Decreased Decreased	Decreased Decreased
Respiratory rate	Normal or increased 14 - 20	20 - 30	30 - 40	> 35
Urine output (mL/hr)	> 30	20 - 30	5 - 15	Negligible
CNS/Mental status	Slightly anxious	Mildly anxious	Anxious and confused	Confused and lethargic
Fluid replacement (3:1 rule)	Crystalloid	Crystalloid	Crystalloid and blood	Crystalloid and blood

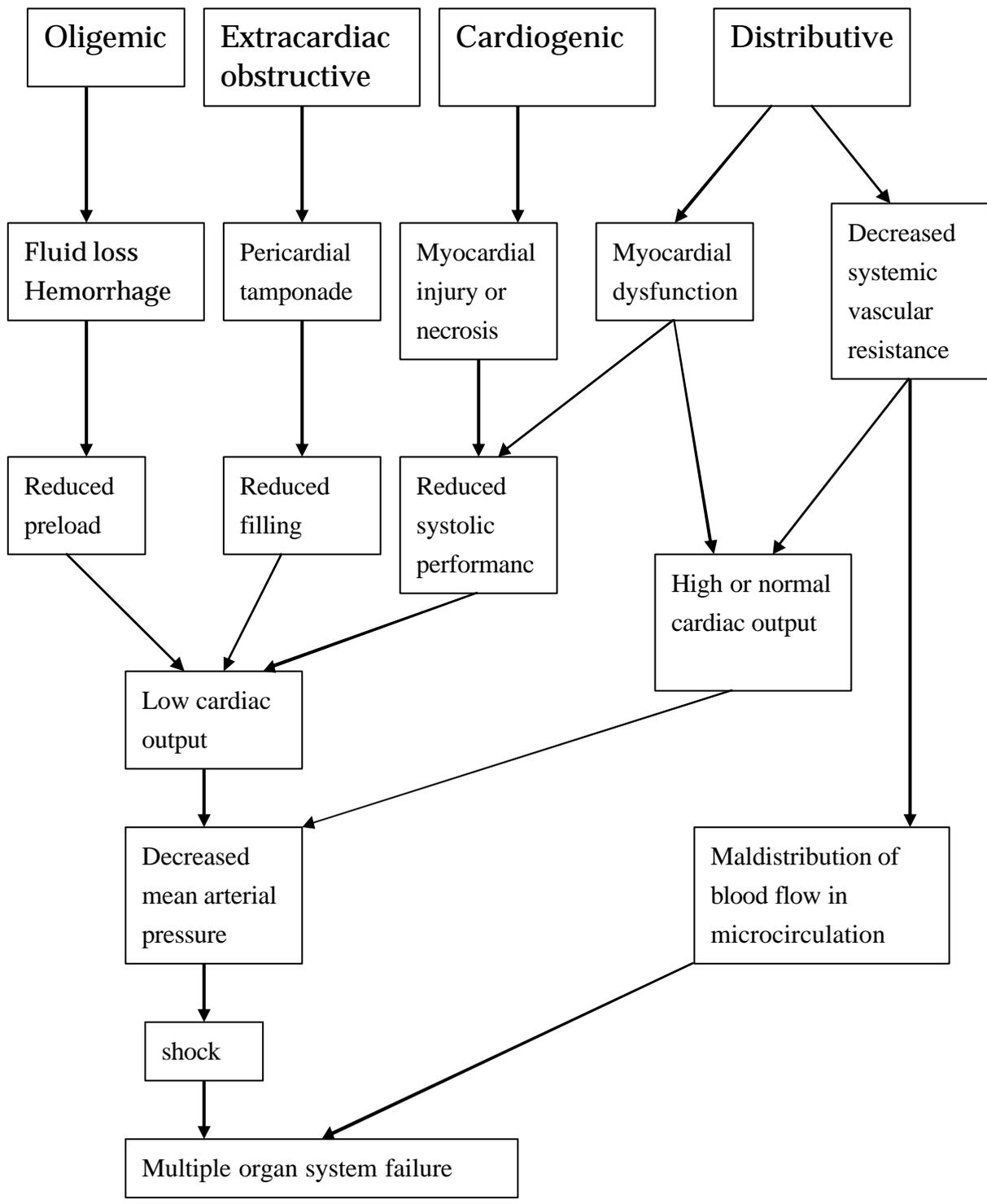
Adapted from ATLS, 1993

表三 影響分泌的刺激

Vasopressin 分泌增加	Vasopressin 分泌減少
<p>血漿的有效滲透壓增加</p> <p>細胞外液量減少</p> <p>痛、情緒、壓力、運動、噁心、</p> <p>嘔吐、站立</p> <p>Morphine, Nicotine,</p> <p>barbiturates</p> <p>Chlorpropamide, clofibrate,</p> <p>carbamazepine</p> <p>Angiotensin II</p>	<p>血漿的有效滲透壓減少</p> <p>細胞外液量增加</p> <p>酒精</p> <p>Butorphanol, oxilorphan</p>

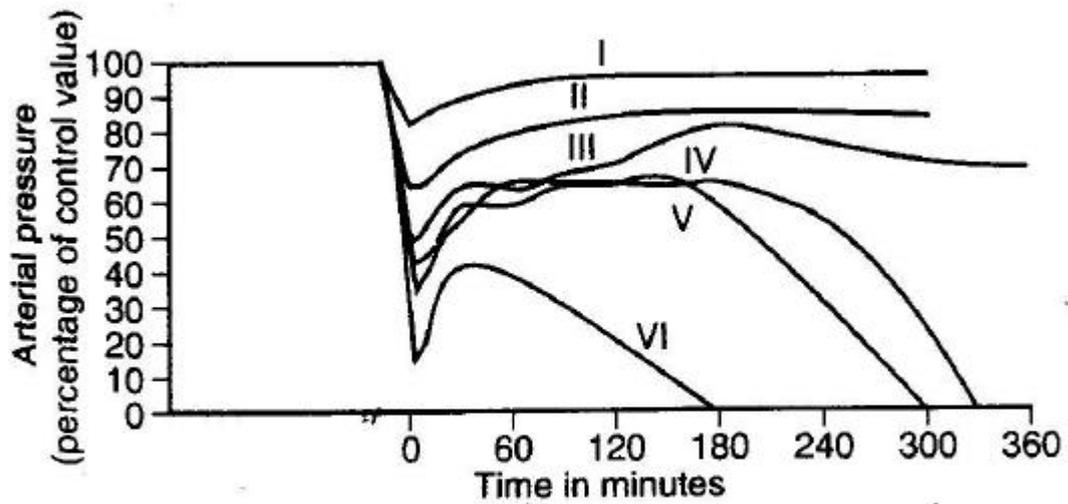
Adapted from Ganong, 1995

圖一 休克的致病機轉



Adapted from Isselbacher, 1994

圖 二 出血性休克—但血壓低於臨界點及發展出不可逆休克



Adapted from Guyton, 1996

: 材料

壹、實驗動物

動物品種：無特別致病原，雄性 Spraque-Dawley rat (S-D rat)

動物來源：國家實驗動物繁殖及研究中心

動物體重：介於 250 至 350 公克

飼養環境：空調房間，溫度維持在 22 左右，相對濕度約為 55%左右，半日照環境，自由飲水及餵食標準的大白鼠飼料。

貳、試劑及藥品：

(Arg⁸) -Vasopressin Aqueous solution 100 I.U./ml

(Sigma, St LOUIS, US)- 以純水稀釋成 1 I.U./ml

Pentobarbital Sodium Salt (TCI, 東京都, 日本) – 以純水稀釋成 50 mg/ml

Heparin Sodium 500 I.U. /ml (B. Braun, Melsungen, Germany)--- 使用時以生理食鹽水稀釋成 2500 I.U./ml

Normal Saline

Garamyin 藥膏

參、器械及儀器：

壓力轉能器 (pressure transducer) 及放大器 (transducer amplifier , Model NO. 13-4615-52, Gould)、 8 頻道記錄器 (TA-11, Gould) 靜脈注射器 (IV pump, Model 1200, Kd Scientific)、 剪刀、鑷子、持針器、棉線、縫合針、解剖器械置物盤、解剖手術板、手套、膠帶、棉球、口罩、磅秤、針筒、 polypropylene catheter (PE-50, 0.58 mm inner diameter)、血管夾。

: 方法

壹、老鼠準備：

實驗前一天給予大白鼠空腹，但不禁止喝水。實驗當天先將老鼠稱重，確定介於 250-350 公克之間。老鼠給予 pentobarbital (50 mg/ml) 每公斤 50 mg 腹腔注射。待老鼠無法動彈後，將其腹部朝上置於解剖手術盤中，將頭部及四肢固定。老鼠可自行呼吸空氣而不需使用呼吸器。首先將左側腹股溝皮膚剪開，再用鑷子將肌肉分離，露出裏面股動脈、股靜脈及神經。將股動脈小心與其它組織分離後，以潮溼之棉球覆蓋傷口上面。依同樣方式剪開右側腹股溝皮膚，分離組織後，分出右側股靜脈，再用潮溼棉球覆蓋傷口上。小心將左側股動脈分離出來，將藥匙至於其下，使它躺臥藥匙上。使用 18 號針頭，將股動脈刺一小洞，然後將 PE-50 導管置入其中約至左側腸骨動脈位置，確定回血後經由導管注射 heparin (1:2500)，每 1 公克 1I.U.。將導管固定後，傷口上覆蓋潮溼棉球。依同樣方式將 PE-50 導管置入右側股靜脈，並深入下腔靜脈位置。將動脈導管連接至壓力轉能器，再經放大器將訊號放大，此動脈波訊號經訊號轉換可紀錄 MAP、SBP、DBP、HR，再連結

至 8 頻道記錄器同步記錄。

實驗結束後若老鼠未死亡，則首先將右側股靜脈之 PE-50 抽離，將血管結紮，將 Garamyin 藥膏均勻塗抹於傷口上再用棉線將傷口縫合。依同樣的方式將左側傷口縫合。等老鼠醒來後，將其置於籠內提供飲水及食物，並每小時觀察其是否存活。

貳、實驗步驟：

老鼠由右側股靜脈以每分鐘每 100 公克 0.1 ml 速度抽血至針筒內，直至老鼠 MAP 下降至 30-35 mmHg。接著，不定時抽血以維持 MAP 在此範圍內，直到開始放血後 30 分鐘。實驗組老鼠接著由股靜脈給與每公斤 0.8 I.U. VP (1 I.U./ml) 注射後，再給與生理食鹽水注射，將藥物迅速推入老鼠循環中；總共之液體量為 0.5 毫升。控制組老鼠則由股靜脈給與 0.5 毫升生理食鹽水注射。兩組老鼠接著用靜脈注射器以固定速度在 30 分鐘內給予出血 1 倍量之生理食鹽水。30 分鐘後，將抽出之血液在 5 分鐘內經股靜脈輸回老鼠體內；老鼠繼續紀錄到開始輸血後 90 分鐘，再接受縫合手術，並繼續觀察其存活時間。實驗時間紀錄老鼠之平均動脈壓、動脈收縮壓、動脈舒張

壓及脈搏，以作為比較依據。

參、資料及統計的分析 (**Data and statistical analysis**):

本研究中實驗資料的統計數據以平均值 ± 標準差 (mean ± standard deviation, $\mu \pm s.d.$) 表示。兩組之連續變數以 Student's t-test 來作比較。所有比較結果，以 p-value 小於 0.05 ($p < 0.05$) 才被視為有統計上的意義。

IV：結果

實驗組和對照組各有三隻老鼠；體重各為 330 ± 26.41 ， 325 ± 5 公克 ($p = 0.764$)無顯著差異。開始實驗時兩組基本之 MAP、SBP、DBP、HR 亦無顯著差異 (表四)。兩組經過 30 分鐘放血後，MAP 各為 34 ± 1.15 ， 33 ± 0.58 mmHg ($p < 0.25$)，而 SBP、DBP、HR 亦無顯著差異。兩組之出血量都是每 100 公克 2.17 ± 0.06 ml。

實驗組給藥後，血壓迅速上昇 (圖三至五)。MAP 最高時是在給藥後 100 秒時，為 119.67 ± 24.17 mmHg，上升了 85.33 ± 23.12 mmHg；而 SBP、DBP 也分別上升 99.00 ± 28.84 ， 80.33 ± 25.72 mmHg；這時 HR 只有很輕微的變化幅度為 -20 ± 20.98 /min。實驗組給藥後，MAP、SBP、DBP 上升至極大值即緩慢下降，但是直到輸血前 MAP 都可維持在 60 mmHg 以上。

控制組在生理食鹽水點滴持續注射後血壓呈現緩慢上升。因此兩組除了在給藥後 10 分鐘內血壓有顯著差異外，之後 MAP、SBP、DBP 都無顯著差異；到了輸血前實驗組和控制組之 MAP 各為 76 ± 29.50 ， 70 ± 22.91 mmHg 已趨近一致。

輸血以後兩組 MAP、SBP、DBP 更沒有明顯差異。

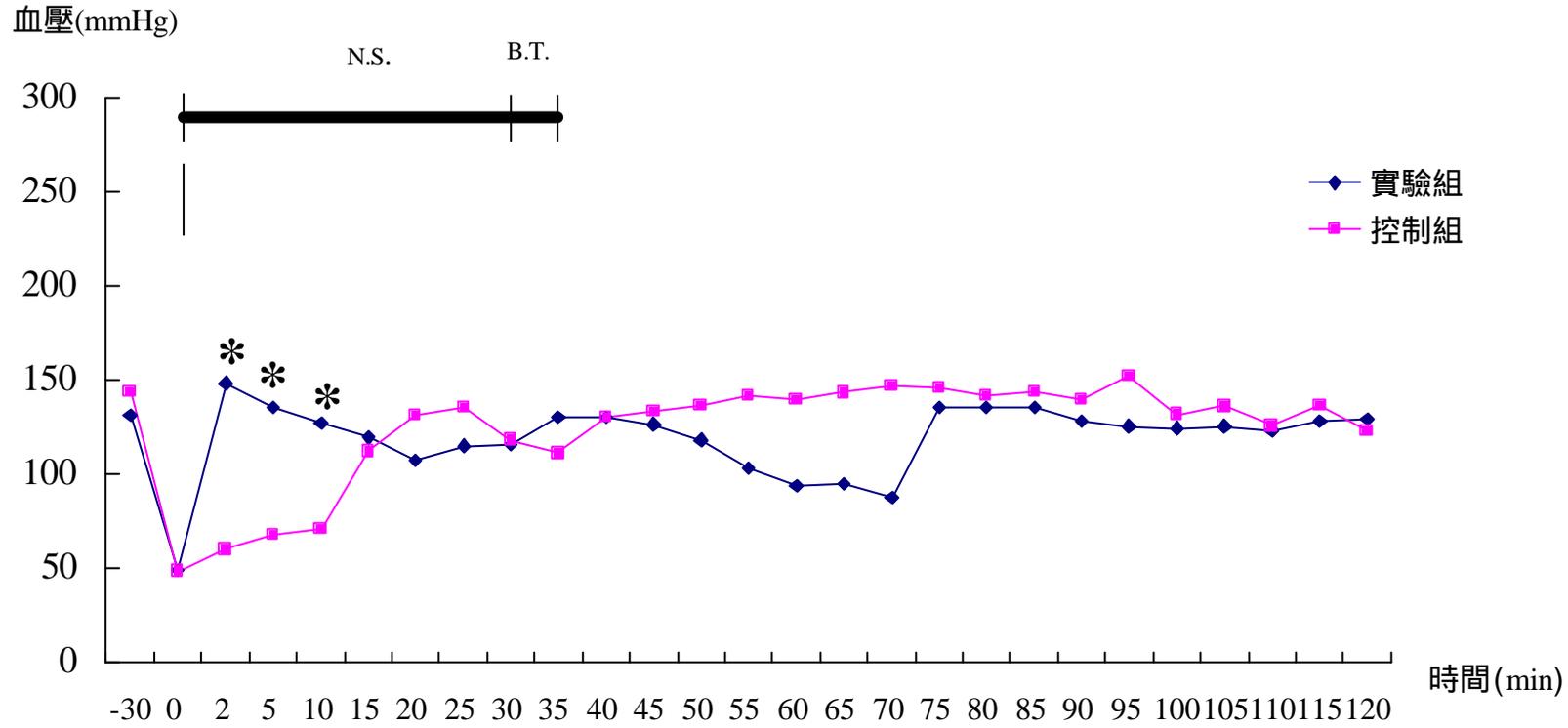
兩組的 HR 都隨著放血量增加而下降 (圖六), 而到達最大放血量時 HR 亦到達最低點 ($376 \pm 32.56, 312 \pm 72.86$ mmHg)。實驗組給過 VP 後 HR 短暫降得更低, 但隨即緩慢上升。兩組的 HR 後續並無明顯差異。

實驗組雖然血壓上升, 但是有 2 隻老鼠在輸血後一個小時死亡; 而控制組老鼠 2 隻存活至實驗結束。老鼠在急性期未死亡者, 存活時間都可以超過一週以上(數據未附)。

表四 VP 對出血性休克老鼠 SBP、DBP、MAP 及 HR 之影響

時間點 (分鐘)	SBP			DBP			MAP			HR		
	實驗組	控制組	p-value	實驗組	控制組	p-value	實驗組	控制組	p-value	實驗組	控制組	p-value
base	131±25.32	143±7.57	0.45	89±26.10	99±1.15	0.54	105±27.30	116±3.21	0.55	406±43.89	428±51.07	0.59
0	48±3.06	48±4.36	0.92	26±2.52	26±0.58	1.00	34±1.15	33±0.58	0.25	376±32.56	312±72.86	0.23
2	148±25.53	60±4.04	0.004	104±29.87	30±2.52	0.01	119±24.70	39±4.16	0.01	355±43.02	327±71.12	0.59
5	135±4.58	68±11.68	0.001	90±21.08	36±5.29	0.01	107±18.68	43±8.08	0.003	392±37.53	341±45.00	0.21
10	127±3.46	71±9.02	0.001	71±4.51	45±11.24	0.02	89±1.00	55±19.22	0.04	411±44.74	375±25.01	0.29
15	119±27.07	112±25.17	0.75	63±29.05	55±11.24	0.69	82±28.01	71±15.95	0.59	425±32.33	390±35.00	0.27
20	107±20.95	131±21.13	0.24	50±15.87	63±7.21	0.27	69±17.93	83±8.19	0.28	426±38.57	415±34.64	0.73
25	115±26.08	135±18.68	0.33	55±22.48	63±3.21	0.57	76±26.08	81±4.04	0.73	441±46.76	437±35.12	0.91
30	115±26.65	118±45.35	0.94	55±28.29	51±17.06	0.86	76±29.50	70±22.91	0.81	450±45.83	438±45.37	0.77
35	130±4.00	111±39.58	0.45	75±13.61	63±31.21	0.22	94±13.61	80±38.73	0.57	441±69.29	407±70.06	0.58
40	130±4.16	130±2.00	0.91	76±12.06	81±2.08	0.57	95±8.74	99±2.00	0.52	430±78.36	398±33.29	0.55
45	126±5.57	133±6.08	0.22	67±21.73	81±1.00	0.34	90±17.16	100±4.00	0.37	428±79.73	412±33.29	0.76
50	118±24.21	136±12.17	0.31	62±31.05	80±5.00	0.38	82±31.09	100±3.46	0.38	438±57.06	424±33.17	0.73
55	103±31.53	141±21.39	0.15	55±33.15	80±2.89	0.27	74±36.46	99±4.51	0.29	442±65.26	428±35.12	0.77
60	93±41.02	139±15.04	0.14	53±37.87	79±5.57	0.30	69±40.38	102±5.13	0.23	453±53.46	430±32.72	0.56
65	95±47.71	143±16.09	0.17	54±36.56	78±5.29	0.33	70±41.55	101±7.55	0.28	432±69.66	436±38.31	0.93
70	88±68.59	147±19.43	0.23	56±48.08	79±9.64	0.45	69±56.57	101±7.02	0.37	378±38.89	427±46.19	0.31

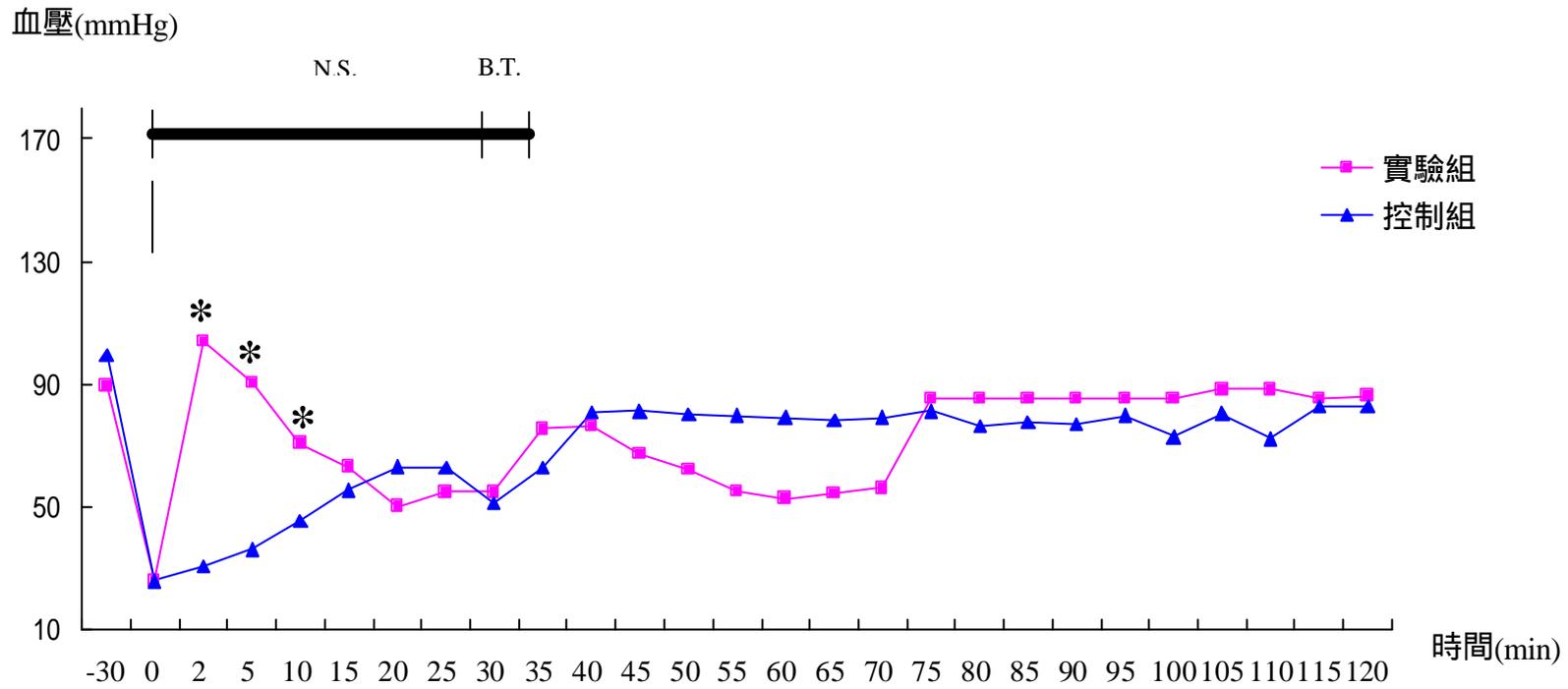
圖三 VP 對出血性休克老鼠收縮壓影響



註：

1. 老鼠出血 30 分鐘後，時間為上圖之 0 分鐘，再給與出血 1 倍量的生理食鹽水至 30 分鐘，再於 5 分鐘內將抽出血量打回實驗組。 | 給與 VP 0.8 I.U./kg 及生理食鹽水使體積為 0.5ml，控制組給與生理食鹽水 0.5ml。
2. *表 $p < 0.05$ 。

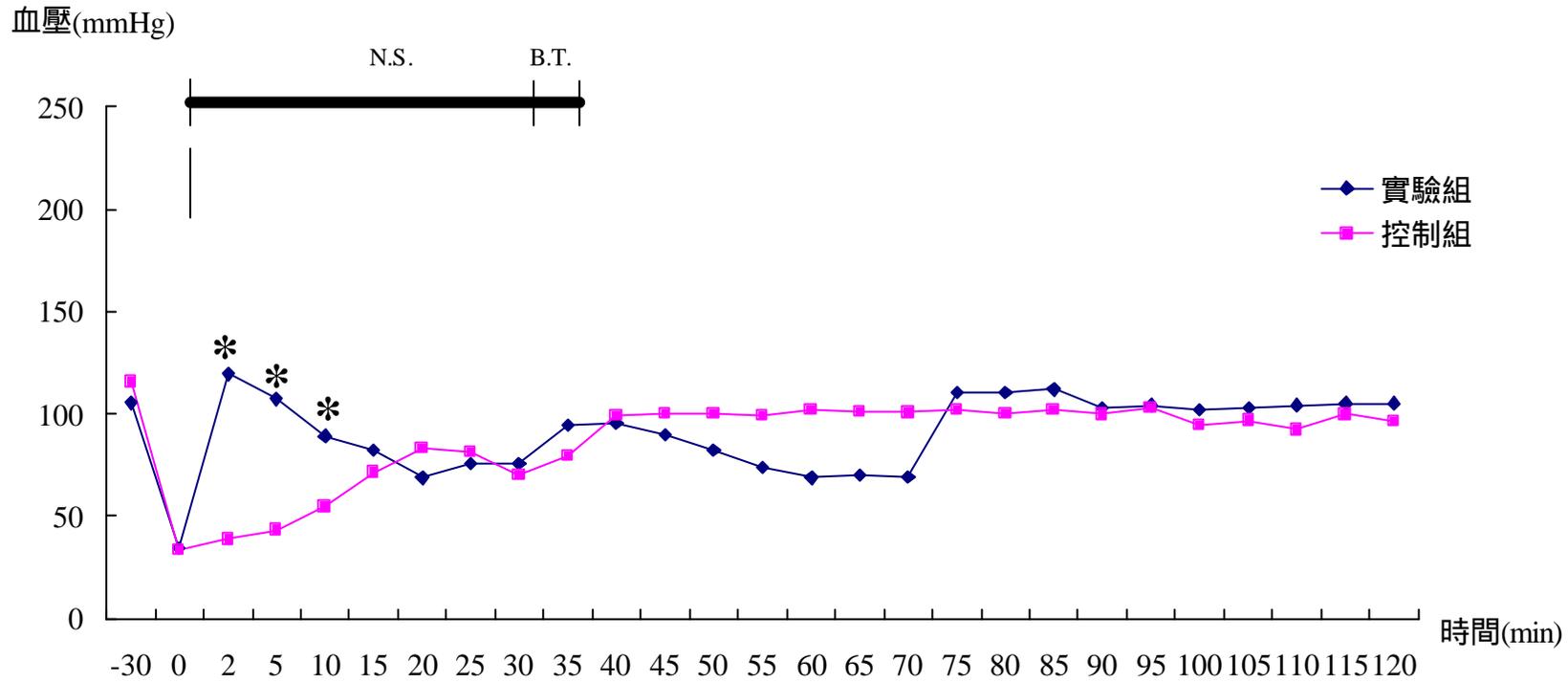
圖四 VP 對出血性休克老鼠舒張壓影響



註：

1. 老鼠出血 30 分鐘後，時間為上圖之 0 分鐘，再給與出血 1 倍量的生理食鹽水至 30 分鐘，再於 5 分鐘內將抽出血量打回實驗組。 | 給與 VP 0.8 I.U./kg 及生理食鹽水使體積為 0.5ml，控制組給與生理食鹽水 0.5ml。
2. * 表 $p < 0.05$ 。

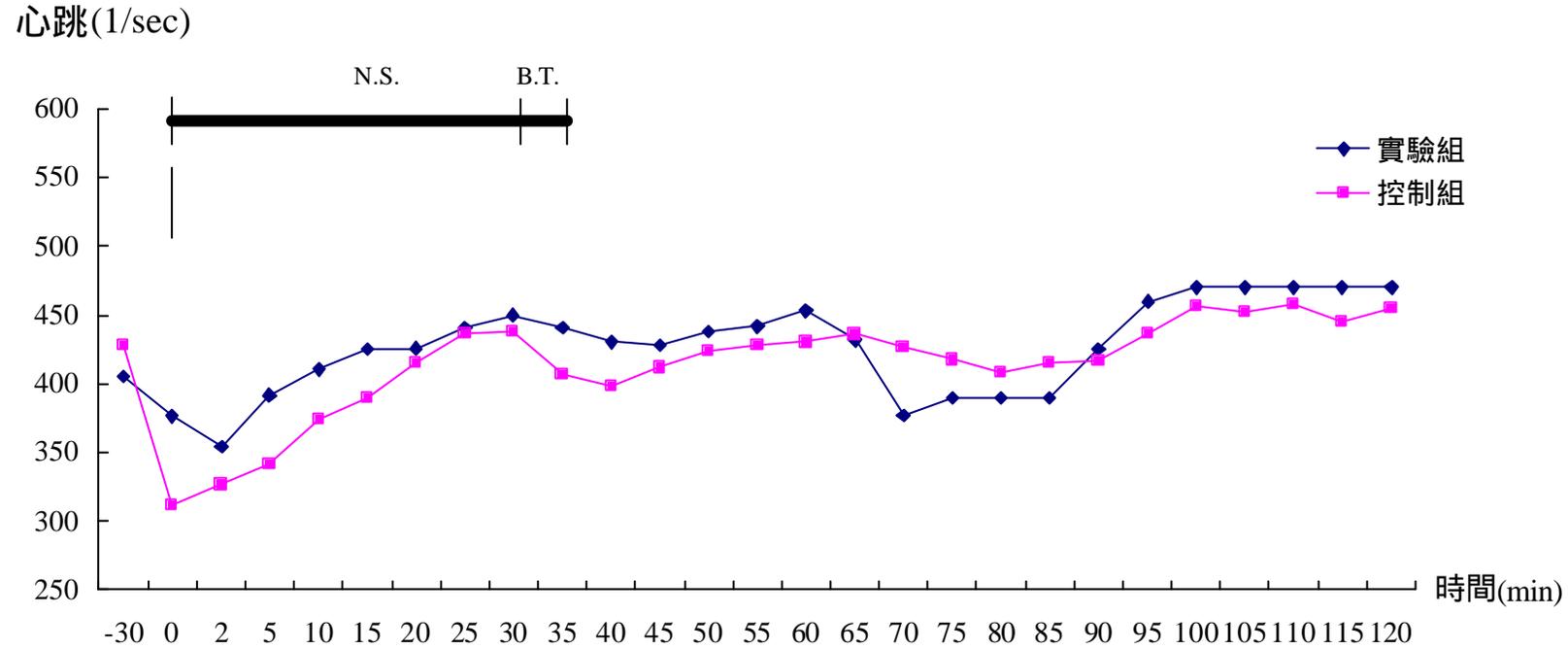
圖五 VP對出血性休克老鼠平均動脈壓影響



註：

1. 老鼠出血 30 分鐘後，時間為上圖之 0 分鐘，再給與出血 1 倍量的生理食鹽水至 30 分鐘，再於 5 分鐘內將抽出血量打回實驗組。 | 給與 VP 0.8 I.U./kg 及生理食鹽水使體積為 0.5ml，控制組給與生理食鹽水 0.5ml。
2. *表 $p < 0.05$ 。

圖六 VP 對出血性休克老鼠心跳影響



註：

1. 老鼠出血 30 分鐘後，時間為上圖之 0 分鐘，再給與出血 1 倍量的生理食鹽水至 30 分鐘，再於 5 分鐘內將抽出血量打回實驗組。 | 給與 VP 0.8 I.U./kg 及生理食鹽水使體積為 0.5ml，控制組給與生理食鹽水 0.5ml。
2. * 表 $p < 0.05$ 。

V：討論

本實驗利用 guarini 建立之老鼠出血性休克模型並根據臨床急救過程修改以符合臨床狀況，以測試 VP 在出血性休克早期的效果。結果發現出血性休克早期使用 VP 雖然可以暫時升高血壓，但是效果無法持續。

在預備實驗時，我們希望能找到出血性休克的臨界點 (Guyton et al., 1996)，以測試 VP 的效果。從文獻中，我們發現 40-50 mmHg 是常被採用的目標血壓，但是我們發現這樣的血壓對老鼠而言，並非非可逆 (資料未附)。因此後來我們根據 Guarini 之老鼠出血性休克模式將老鼠之目標 MAP 定為 20-30 mmHg (Guarini, 1990)。結果控制組之老鼠全部在出血後 10 分鐘內死亡，和他的實驗結果類似。但是實驗組老鼠給了 VP 後亦在相同時間內死亡。這樣結果顯示，如此血壓是非可逆，但是如此嚴重休克，即使治療亦無法挽回。接著我們必須考慮採用 MAP 40 -50 mmHg，但延長不輸血時間；或是採用兩者中間血壓。因為依照臨床狀況，出血性休克病患很少已開始輸液治療卻遲未輸血，因此採用後者。

實驗組的結果顯示，VP 是一個很強的昇壓劑，即使在體液尚未補充之下仍有很強效果。這是否顯示因休克而分泌增

加之內生性 VP 不足以代償休克或是時間太短 VP 尚未上升？根據以前研究開始出血後 VP 在數分鐘即可急速上升，且在一小時內可昇至數百倍 (Morales et al., 1999; Errington et al., 1972; Ota et al., 1988; Yilmazler et al., 2000)；因此，休克進展時內生性 VP 會上升，但似乎無法足夠的收縮血管以維持血壓。然而內源性 VP 是否扮演代償角色？Machuganska 發現尿崩老鼠出血量 30 % 時死亡率相當於正常老鼠出血量 50 % 時 (Machuganska, 1986)；另外，心肺復甦術後發現阻斷 VP 對心臟血流有顯著差異 (Krismer et al., 2001)，因此內生性 VP 在血行性穩定仍扮演重要角色。但是我們的實驗顯示單靠內生性 VP 無法表現其收縮血管之極大反應，因此外源性 VP 仍有作用。

血壓上升時，老鼠的 HR 未明顯上升反而下降。以前的研究認為 VP 會經由感壓反射使脈搏及心輸出量下降 (Ebert et al., 1986 & 1992)，這似乎可以解釋這現象。但是這和 Ericsson 的結果不同：出血性休克的狗給予 6.5 mU/kg/min 的 LVP 後，HR 由 143/min 上升至 166 /min，心輸出量由 660 ml 上升至 830 ml ($p < 0.01$)；而心搏量 由 4.8 上升至 5.0，無顯著差異 (Ericsson, 1972)。在此實驗中，Ericsson 使用的 VP 劑

量較低，狗出血後的血壓較高（MAP 60 mmHg），給藥後的血壓上升較小（MAP 82 mmHg）；而我們的研究則從 MAP 由 34 mmHg 上升至 119 mmHg，血壓上升的幅度相當大，因此對感壓反射之影響應當很大。

老鼠的預後因為實驗老鼠數目不足，無法作出有意義的統計來比較。但是本實驗的死亡之老鼠都在很短時間內即發生，應該是生命器官尤其是心臟、腦的灌流不足影響其功能。在 Ericsson 的研究中，雖然各生命器官的灌流量都增加，但是除了心臟之灌流比例增加，其它器官灌流量雖增加，但實際灌流比例仍降低（Ericsson, 1972）。在老鼠游離心臟（isolated heart）的研究中發現 VP 有很強的和劑量相關（dose-related）冠狀血管收縮作用（Walker et al., 1988;），在活體上也有同樣效果（Fernandez et al., 1998），因此高劑量 VP 時心臟灌流比例不見得上升。而且雖然低劑量 VP 有強心作用（inotropic effect），但在高濃度反而會降低心輸出量（Boyle et al., 1986）。因此老鼠給了高濃度 VP 後預後好壞仍需進一步實驗。

基於上述實驗結果，也許低濃度的 VP，使血壓不致變動太劇烈，對出血性休克預後會更有幫助。是否如此及何種濃度的 VP 才有益是後續實驗需探討的。

臨床上 VP 常用於食道靜脈曲張出血病患，而這類病患很容易有出血性休克情形；雖然臨床建議劑量 (0.3 I.U./min 至 0.9 I.U./min) 不高 (Ahya et al., 2001)，但是這樣劑量是否會影響器官灌流而對預後產生影響值得探討。

至於 VP 用於血管擴張性休克的實驗方面，不管是人的敗血性休克，或是動物晚期出血性休克造成的血管擴張，VP 都被證實比兒茶酚胺更能使血壓上升，且對心輸出量及尿排出量都有幫助 (Morales et al., 1999; Landry et al., 1997)。然而，這樣的研究只證實在這情形下，VP 比兒茶酚胺更能使血管收縮，但是生命器官灌流以及預後都沒有加以比較，因此是否有益仍須加以研究。

在心肺復甦術時 VP 已被證明有效，不管是人或是實驗動物皆有較佳的恢復自發性心跳比率 (Lindner et al., 1996; Voelckel et al., 2000; Achleitner et al., 2000; Wenzel et al., 1999; Krismer et al., 2000)；其機轉多認為 VP 會增加冠狀動脈及腦的灌流壓力 (Achleitner et al., 2000; Voelckel et al., 2000; Morris et al., 1997; Mayr et al., 2001; Wenzel et al., 1998, 1999 & 2000; Lindner et al., 1995)。和本實驗不同的是心肺復甦術時身體已無自發性循環，而出血性休克時身體很多代償機制仍然作用著；另外，這些實驗都是和其他擬交感神經

劑 (sympathomimetics) 比較，因此結果亦有不同。事實上，如果比較心肺復甦術後器官灌流，很多研究都認為 VP 仍然會降低器官灌流量 (Voelckel et al., 2000; Prengel et al., 1996;)，因此急救恢復自發性心跳後 VP 是否仍有好處值得再探討。

實驗中老鼠肛溫會隨著出血量增大而下降 (資料未附)，但是因為本實驗主要探討 VP 對循環之影響；依據之休克模型亦未對溫度多加探討 (Capone et al., Guarini et al., 1995)，因此並未做此方面之統計研究。

本實驗有一些限制：老鼠和人的體型及生理反應不同，所以實驗結果是否適用於人體不得而知；未測各器官的灌流，亦未做解剖，因此老鼠死因只能利用以前研究提出推論；根據以前研究 VP 濃度高低和作用有關 (Boyle et al., 1986)，因此應再探討低濃度下是否仍有害處。

根據本實驗結果我們做了以下結論：出血性休克的老鼠早期使用 VP 會暫時性升高老鼠的血壓，但不影響到心跳。但是 VP 是否有效仍需要更多的老鼠實驗以比較給藥後之差異，尤其是預後的比較。

VI:參考文獻

1. Achleitner U, Wenzel V, Strohmenger HU, et al.: The effects of repeated doses of vasopressin or epinephrine on ventricular fibrillation in a porcine model of prolonged cardiopulmonary resuscitation. *Anesth Analg* 2000;90:1067-75.
2. Ahya SN, Flood K, Paranjothi S: *The Washington manual of medical therapy*. Lippincott William & Wilkins. Philadelphia, USA, 2001; p353
3. Aldrete JS, Sheps SG, Bernatz PE, Didier EP: Vasoactive polypeptides of surgical significance. *Mayo Clin. Proc.* 1966;41:399-417.
4. Boyle WA 3rd, Segel LD: Direct cardiac effect of vasopressin and their reversed by a vascular antagonist. *Am J Physio.* 1986;251(4Pt2):H734-41.
5. Capone A, Safar P, Stezoski SW, Peitzman A, Tisherman S: Uncontrolled hemorrhagic shock outcome model in rats. *Resuscitation.* 1995;29:143-152.
6. Chudnofsky CR, Dronen SC, Syverud SA, Hedres JR, Zink BJ: Early versus late fluid resuscitation: Lack of effect in porcine hemorrhagic shock. *Ann Emerg Med* Feb 1989;18:122-126.
7. David VF, Ernest EM, Kenneth LM: *Trauma*. Third edition, Standford, Connecticut, Appleton & Lange, 1996,

p158-180.

8. Ebert TJ, Cowley AW: Baroreflex modulation of sympathetic outflow during physiological increase of vasopressin in humans. *Am J Physio* 1992;265(5 Pt2):H1372-8
9. Ebert TJ, Cowley AW, Skelton M: Vasopressin reduces cardiac function and augments cardiopulmonary baroreflex resistance increases in man. *Journal of Clinical Investigation*. 1986; 77(4):1136-42.
10. Errington ML, Silva MR: Vasopressin clearance and secretion during haemorrhage in normal dogs and in dogs with experimental diabetes insipidus. *J. Physiol*. 1972; 227:395-418.
11. Ericsson BF: The effect of vasopressin on the distribution of cardiac output in the early phase of haemorrhagic shock in the anesthetized dog. *Acta Chir Scand*. 1972; 138:119-23.
12. Ericsson BF: Hemodynamic effects of vasopressin during haemorrhagic hypotension in the anesthetized dog. *Acta Chir Scand*. 1972; 138:227-233.
13. Evora PRB, Pearson PJ, Schaff HV: Arginine vasopressin induces endothelium-dependent vasodilatation of the pulmonary artery. *Chest* 1993;103:1241-45.
14. Fernandez N, Garcia JL, Garcia-Villalon AL, Monge L, Gomez B, Dieguez G: Coronary vasopressin in

- anesthetized goats. Role of vasopressin V₁ and V₂ receptors and nitric oxide. *European Journal of Pharmacology* 1998; 342:225-33.
15. Forrest P: Vasopressin and shock. *Anaesthesia and Intensive Care*. 2001 Oct; 29(5):463-72.
 16. Ganong WF: Review of medical physiology. 17th edition. Appleton & Lange. 1995; 276-281.
 17. Guarini S, Tagliavini S, Bazzani C, Ferrari W, Bertolini A: Early treatment with ACTH-(1-24) in a rat model of hemorrhagic shock prolongs survival and extends the time-limit for blood reinfusion to be effective. *Critical Care Medicine*. 1990; 18(8):862-5.
 18. Guyton AC, Hall JE: *Textbook of Medical Physiology*, 9th edition, Philadelphia, Pennsylvania, US, 1996
 19. Holmes CL, Walley KR, Chittock DR, Lehmen T, Russell JA: The effects of vasopressin on hemodynamics and renal function in severe septic shock: a case series. *Int. Car Med* 2001; 27(8): 1416-21.
 20. Isselbacher KJ: *Principles of internal medicine*. 13th edition, McGraw-hill, 1994; 187-193.
 21. Krismer AC, Lindner KH, Kornberger R, et al.: Cardiopulmonary resuscitation during severe hypothermia in pigs: dose epinephrine or vasopressin increase coronary perfusion pressure? *Anesth Analg*. 2000; 90: 69-73.

22. Krismer AC, Lindner KH, Wenzel V et al.: The effects of endogenous and exogenous vasopressin during experimental cardi⁴⁷nary resuscitation. *Anesthesia & Analgesia*. 2001 Jun; 92(6):1499-504.
23. Krismer AC, Wenzel V, Mayr VD, et al. Arginine vasopressin during cardiopulmonary resuscitation and vasodilatory shock: current experience and future perspectives. *Current Opinion in Critical Care*. 2001 Jun; 7(3):157-69.
24. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Seo S, D' Alessandro D, Oz MC, Oliver JA: Vasopressin pressor hypersensitivity in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med* 1997; 25(8):1279-82.
25. Lindner KH, Haak T, Keller A, Bothner U, Lurie KG: Release of endogenous vasopressors during and after cardiopulmonary resuscitation. *Heart*. 1996; 75: 145-150.
26. Lindner KH, Prengel AW, Pfenninger EG, et al. Vasopressin improves vital organ blood flow during closed-chest cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Circulation*. 1995 Jan; 91(1): 215-21.
27. Machuganska A: Effect of specific opioid-receptor antagonist naloxone on rats with hereditary hypothalamic diabetes insipidus (Brattleboro strain) during acute hemorrhagic shock. *Acta Physiologica et Pharmacologica Bulgarica*. 1986; 12(1): 62-9.
28. Mayr VD, Wenzel V, Voelckel WG, et al. Developing a

- vasopressor combination in a pig model of adult asphyxial cardiac arrest. *Circulation*. 2001 Oct; 2:1651-6.
29. Morales D, Madigan J, Cullinane S, et al. Reversal by vasopressin of intractable hypotension in the late phase of hemorrhagic shock. *Circulation*. 1999; 20: 226-9.
 30. Morris DC, Dereczyk BE, Grzybowski M, et al.: Vasopressin can increase coronary perfusion pressure during human cardiopulmonary resuscitation. *Academic Emergency Medicine*. 1997 Sep; 4(9): 878-83.
 31. Ohnishi M, Kirkman E, Marshall HW, Little RA: Morphine blocks the bradycardia associated with severe hemorrhage in the anesthetized rat. *Brain Research*. 1997; 763: 39-46.
 32. Ota K, Kimura K, Iitake K et al.: Effects of hemorrhage on vasopressin and Met-Enk releases in blood and cerebrospinal fluid in dogs. *The American Physiological Society*. 1988; p731-6.
 33. Prengel AW, Lindner KH, Keller A, Lurie KG: Cardiovascular function during the postresuscitation phase after cardiac arrest in pigs: a comparison of epinephrine versus vasopressin. *Crit Care Med*. 1996; 24(12): 2014-19.
 34. Prengel AW, Lindner KH, Keller A: Cerebral oxygenation during cardiopulmonary resuscitation with epinephrine and vasopressin in pigs. *Stroke*. 1996 Jul; 27(7): 1241-7.

35. Ramenofsky M.L: ATLS. American college of surgeon. 1993; p77-108. 49
36. Reilly PM, Willins KB, Fuh KC, Haglund U, Bulkley GB: The mesenteric hemodynamic response to circulatory shock: an review. Shock. 15(5): 329-43,2001
37. Rosemurgy AS, Norris PA, Olson SM, Hurst JM, Albrink MH: Prehospital trauma cardiac arrest: The cost of rutility. J Trauma. 1993:35(3): 468-474
38. Schwartz J, Keil LC, Maselli J, Reid IA: Role of vasopressin in blood pressure regulation during adrenal insufficiency. Endocrinology. 1983; 112(1): 234-8.
39. Selkurt EE: Role of ADH in the loss of renal concentrating ability in primate hemorrhagic shock. PSEBM 1973; 142: 1310-1315.
40. Suzuki Y, Satoh SI, Oyama H, Takayasu M, Shibuya M: Regional difference in the vasodilator response to vasopressin in canine cerebral arteries in vivo. Stroke 1993; 24: 1049-1054.
41. Voelckel WG, Lindner KH, Wenzel V et al.: Effects of vasopressin and epinephrine on splanchnic blood flow and renal function during and after cardiopulmonary resuscitation in pigs. Crit Care Med. 2000; 28(4): 1083-8.
42. Voelckel WG, Lurie KG, Lindner KH, et al. Vasopressin improves survival after cardiac arrest in hypovolemic shock. Anesth Analg 2000; 91: 627-34.
43. Walker Br, Childs Me, Adams EM: Direct cardiac effects

- of vasopressin: role of V1- and V2-vasopressinergic receptors. *Am J Physiol.* 1988; 255: 261-5.
44. Wang BC, Flora-Ginter G, Leadley RJ Jr, Goetz KL: Ventricular receptors stimulate vasopressin release during hemorrhage. *Am J Physiol.* 1988 Feb; 254(2): 204-11.
45. Wenzel V, Lindner KH, Augenstein S, et al. Intraosseous vasopressin improves coronary perfusion pressure rapidly during cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Crit Care Med.* 1999; 27(8): 1565-9.
46. Wenzel V, Lindner KH, Baubin MA, Voelckel WG: Vasopressin decreases endogenous catecholamine plasma concentrations during cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Crit Care Med.* 2000; 28(4): 1096-1100.
47. Wenzel V, Lindner KH, Krismer AC, et al.: Repeated administration of Vasopressin but not epinephrine maintains coronary perfusion pressure after early and late administration during prolonged cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Cri Care Med.* 1999; 16: 1379-84.
48. Wenzel V, Lindner KH, Krismer AC et al.: Survival with full neurologic recovery and no cerebral pathology after prolonged cardiopulmonary resuscitation with vasopressin in pigs. *JACC.* 2000; 35(2): 527-33.
49. Wenzel V, Lindner KH, Prengel AW, et al.: vasopressin improves vital organ blood flow after prolonged cardiac

arrest with postcountershock pulseless electrical activity in pigs. Crit Care Med. 1999; 27(3): 486-92.

50. Yilmazlar A, Yilmazlar T, Ozcan B, Kutlay O: Vasopressin, rennin, and adrenocorticotrophic hormone levels during the resuscitation of hemorrhagic shock in dogs. J Emerg Med. 2000 May; 18(4): 405-8.

51. 鄭永銘：簡明病理學．第二版 合記出版社 1999; p1-19.

52. 胡勝川，王立敏：台北市以 119 救護車運送求醫病人之分析 臺灣醫誌 1993; 92: 25-32

Vasopressin (VP) was proved useful in resuscitation and late stage of hemorrhagic shock. This study is designed to test the effects of vasopressin on heart rate and blood pressure at the early stage of hemorrhagic shock. We used S-D rats with body weight 250-350 gm as study animal. They were bled from femoral vein till mean blood pressure (MAP) in the range 30 - 35 mmHg with the duration of 30 minutes. VP 0.8 I.U./kg and normal saline (NS)(sum of fluid equal to 0.5 ml) were pushed into femoral vein then; 0.5 ml NS was pushed in control group. Then they received NS infusion (equal to bled amount) with the duration of 30 minutes. After this stage, their bloods were transfused with the duration of 5 minutes. Hemodynamic data including: systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), mean blood pressure (MAP) and heart rate (HR) were recorded from femoral artery. 90 minutes after transfusion, rats were sutured and were put back to their cage. Their survival times were also recorded. The results of our study were: MAP, SBP and DBP elevated rapidly (maximal: 100 seconds; SBP 148 ± 25.53 vs 60 ± 4.04 mmHg; DBP 104 ± 29.87 vs 23 ± 2.52 mmHg; MAP $119 \pm$

24.17 vs 39 \pm 4.04 mmHg; $p < 0.05$), then were downhill gradually. No significant difference existed between two groups 15 minutes later. No change on HR during the whole course. Two of three Rats with VP injection were expired 1 hour after blood transfusion, 1 of 3 rats without VP injection was expired within 4 hours after blood transfusion. Our conclusions were that VP could elevate BP at the early stage of hemorrhagic shock in rats, but no change on HR.

Key words: shock; hemorrhagic shock; vasopressin

作者簡歷

54

姓名：鄭宜昌

民國 54 年 1 月 10 日生

出生地：台北市

學歷：中國醫藥學院醫學系畢業