

氟烷对大鼠缺血性预处理心脏收缩功能和 ATP 含量的影响*

王 钧 曾因明 李 红 李晓冰

(麻醉医学研究所 附属医院麻醉科)

摘要 目的 研究吸入麻醉药氟烷对缺血性预处理心脏保护作用的影响。方法 采用 SD 大鼠离体心脏 Langendorff 灌注模型。给予心脏两次 5min 缺血和 10min 再灌注处理,观察氟烷对缺血性预处理心脏抵抗长时间缺血再灌注损伤作用的影响。结果 缺血性预处理和氟烷对大鼠心肌缺血再灌注损伤均具有良好的作用。两者合用后,虽然再灌注期间心肌收缩功能恢复有更好的趋势,但是与单纯预处理组相比无显著差异。而氟烷+预处理组再灌注末冠脉流量和心肌 ATP 含量恢复显著高于单纯预处理组或氟烷组。结论 氟烷能增强缺血性预处理心肌灌注期间 ATP 再合成能力的恢复。

关键词 心肌缺血 氟烷 收缩功能 三磷酸腺苷 大鼠

中图法分类号 R614 R363

EFFECTS OF HALOTHANE ON THE CONTRACTIVE FUNCTION AND ATP CONTENT OF ISCHEMIC PRECONDITIONED RAT HEARTS

Wang Jun·Zeng Yinming·Li Hong, et al

(Institute of Anesthesiologic Medicine, Xuzhou Medical College, Xuzhou, Jiangsu 221002, China)

ABSTRACT Objective To study the effect of halothane (Hal) on the cardioprotective effect of ischemic preconditioning (IP). **Methods** The experiments were performed on the isolated Langendorff rat heart model. The heart, after 20 min of equilibration, was preconditioned by giving two 5-min periods of ischemia separated by 10 min of reperfusion. To produce reperfusion injuries, the hearts were subjected to 25 min of ischemia followed by 30 min of reperfusion. The protective effects of 1.5% Hal and the combination of Hal and IP on the hemodynamic recovery and ATP content in rat hearts were evaluated. **Results** Both IP and Hal had definite protective effects against ischemia/reperfusion injury in rat hearts. But the combination of Hal to IP produced no additive effect on the recovery of contractive function ($P > 0.05$). At the end of reperfusion, the coronary flow and the ATP content in the combined Hal and IP group were higher than the IP group ($P < 0.01$). **Conclusion** Hal can help IP to improve the recovery of myocardial ATP resynthesis during reperfusion.

KEY WORDS Myocardial ischemia Halothane Contraction Adenosine triphosphate Rat

缺血性预处理诱使心肌产生内源性保护机制以抵抗随后的长时间的心肌缺血再灌注损伤^[1]。许多学者认为此实验方法如能从某种生理性或药理性刺激的形式在人体成功应用,将有可能建立一种防治心脏术后低排综合征的新方法。吸入性麻醉药对缺血心肌亦具有保护作用^[2],但其对缺血性预处理心肌有何影响目前尚不清楚。本文应用大鼠离体心

脏灌注模型,研究了氟烷对缺血性预处理心肌收缩功能和 ATP 含量的影响,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 动物模型

健康大鼠 32 只,体重 250~300g。腹腔注射 $30\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 戊巴比妥钠麻醉和 $500\text{U} \cdot \text{kg}^{-1}$ 肝素。迅速开胸取出心脏置于冷 K-H 液中,行主动脉插管,置于灌注架上。以 95%

* 江苏省科委自然科学基金资助课题(Bs 96386)

O₂ 和 5%CO₂ 饱和的 K-H 液经主动脉行 Langendorff 逆行灌注。温度 37℃, 灌注压 10kPa。K-H 液成份 (mmol/L): Na⁺155, K⁺5.6, Ca²⁺2.16, PO₄³⁺1.19, HCO₃⁻25, Mg²⁺0.56, 葡萄糖 11, 蔗糖 13。K-H 液 PO₂ 为 74.7±2.7kPa, PCO₂ 为 4.9±0.3kPa, pH 为 7.4±0.2。经左心室插管, 持续监测左室内压, 测定指标有: 左室舒张末期压 (LVEDP)、左室发展压 (LVDP)、左室 + dp/dt、左室 - dp/dt、冠脉流量 (CF)。以钳闭主动脉插管的方法造成全心缺血。实验结束时速取心肌置于液氮中, -70℃ 保存, 以 Luciferm/Luciferase 法测定心肌 ATP 含量。

1.2 实验方法

实验共分 4 组 (n=8)。对照组: 心肌平衡灌注 50min, 全心缺血 25min, 再灌注 30min; 预处理组: 心肌平衡灌注 20min, 给予两次 5min 缺血, 10min 再灌注, 然后, 全心缺血 25min, 再灌注 30min; 氟烷组: 心肌平衡灌注 20min, 给予 1.5% 氟烷 30min, 全心缺血 25min, 再灌注 30min; 氟烷+预处理组: 心肌平衡灌注 10min, 1.5% 氟烷 10min 后, 给予

心肌两次 5min 缺血, 10min 再灌注, 然后全心缺血 25min, 再灌注 30min。各组分别于平衡灌注 10min 时测定心功能指标为基础值, 缺血前及再灌注末测定上述指标为实验值。统计学处理采用方差分析和配对 t 检验。

2 结果

2.1 缺血前各组心功能指标变化

心肌平衡灌注 10min 时, 各组之间心功能指标无显著差异。心肌缺血前, 预处理组心肌收缩功能指标呈降低的趋势, CF 有所增加, 但与基础值相比无显著性差异。氟烷显著抑制了心肌的收缩功能和增加了 CF。LVDP、+ dp/dt 和 - dp/dt 分别降低 25.5% (P < 0.01)、16.5% 和 21.5% (P 均 < 0.01); CF 增加 20.2% (P < 0.01)。氟烷+预处理同样显著抑制了心肌收缩功能和增加了 CF (P < 0.01)。氟烷组和氟烷+预处理组之间无显著性差异, 但各项收缩功能指标显著低于单纯预处理组 (P < 0.01)。氟烷+预处理组 CF 显著高于预处理组 (P < 0.01), 结果见附表。

附表 各组缺血前后心功能指标变化

		对照组	预处理组	氟烷组	氟烷+预处理组
LVEDP (kPa)	基础值	1.4±0.2	1.4±0.1	1.4±0.2	1.4±0.2
	缺血前	1.4±0.2	1.2±0.2	1.3±0.2	1.3±0.2
	再灌注末	9.0±0.5**	3.8±0.8**#	5.9±0.7**#+	4.1±0.7**#
LVDP (kPa)	基础值	13.0±0.4	13±0.3	12.9±0.7	13.0±0.6
	缺血前	13.0±0.2	12.5±0.3	9.6±0.5**#+	9.0±0.6**#+
	再灌注末	4.0±0.5**	10.9±0.7*#	10.4±1.0**#	12.0±1.0#
+dp/dt (kPa)	基础值	424±28	422±38	420±27	426±33
	缺血前	433±25	399±25	345±25*#+	319±28**#+
	再灌注末	120±14**	369±27*#	349±36*#	375±25*#
-dp/dt (kPa)	基础值	182±9	184±12	173±13	183±17
	缺血前	190±19	173±14	136±12*#+	135±10**#+
	再灌注末	18±10**	163±13*#	146±21#	174±10#
CF (ml·min ⁻¹)	基础值	18.8±1.2	19.2±0.9	18.3±0.9	18.3±1.8
	缺血前	19.0±1.0	21.1±1.3	22.0±1.7*#	24.1±2.2**#+
	再灌注末	14.3±0.9	19.8±1.5#	18.4±1.2#	22.2±1.5*#+

* P < 0.05, ** P < 0.01, 与基础值相比; # P < 0.01, 与对照组相比; + P < 0.01, 与预处理组相比

2.2 再灌注期间各组心功能恢复情况

再灌注期间, 预处理组、氟烷组以及氟烷+预处理组均显著促进了心肌收缩功能和CF的恢复, 与对照组相比有极显著性差异($P < 0.01$)。氟烷组除LVEDP恢复较差外, 其余指标与预处理组相比无显著性差异。氟烷+预处理组CF恢复高于预处理组($P < 0.01$), 其余各项心功能指标与预处理组相比虽有恢复较好的趋势, 但统计学上无显著性差异(结果见附表)。

2.3 再灌注末各组心肌ATP含量

对照组再灌注末心肌ATP含量为 $5.1 \pm 1.2 \mu\text{mol} \cdot \text{g}^{-1}$ 。预处理组($106 \pm 1.1 \mu\text{mol} \cdot \text{g}^{-1}$)、氟烷组($10.1 \pm 1.3 \mu\text{mol} \cdot \text{g}^{-1}$)和氟烷+预处理组($12.8 \pm 1.4 \mu\text{mol} \cdot \text{g}^{-1}$)明显高于对照组($P < 0.01$)。氟烷+预处理组显著高于预处理组和氟烷组($P < 0.01$)。

3 讨论

1986年Murry等^[1]发现预先给予1至几次短时间(3~5min)的缺血再灌注能使心肌产生一种内源性的保护机制以抵抗随后的长时间的缺血再灌注损伤。这一现象随后在许多动物如兔、猪、犬和大鼠等在体和离体心脏实验中得到证实^[3]。近几年有关预处理机制研究成为国际上攻关的重要课题并取得较大进展。最近有人将此方法应用于临床体外循环内心直视手术亦取得较好效果^[4], 但是有关吸入或静脉全麻药对预处理的心肌保护有何影响则未见报道。

我们研究发现, 缺血性预处理和氟烷均对缺血心肌具有良好保护作用, 但是两者合用后, 虽然再灌注期间心肌收缩功能恢复有更好趋势, 但与单纯预处理组相比无显著性差异。另一个发现是灌注末, 氟烷+预处理组心肌ATP含量显著高于单纯预处理组或氟烷组。说明两者合用有进一步促进再灌注期间心肌ATP再合成的作用, 此点对于临床上体外循

环内心直视手术后心功能恢复可能是有益的。

已有实验显示吸入麻醉药具有舒张外周和冠脉血管的作用。氟烷主要松弛近端较大的冠脉血管而异氟醚主要舒张远端较小的冠状动脉^[5]。本研究中, 1.5%的氟烷显著促进了CF的增加。此外, 氟烷对心肌收缩力具有明显的抑制作用。Stowe等^[6]发现氟烷更主要的是通过降低耗氧量来改善心肌氧的供需比例。以上可能是氟烷对缺血心肌具有保护作用的机制之一。目前认为, 促进内源性腺苷的释放可能是缺血性预处理诱发心肌产生内在保护作用的重要机制。腺苷具有扩张冠脉血管的作用, 可能是预处理组CF有增加趋势的原因。再灌注末, 预处理组和氟烷组CF均恢复到了基础值水平, 而氟烷+预处理组CF的恢复明显高于基础值, 亦明显高于预处理组和氟烷组, 可能是两者合用使心肌灌注期间ATP再合成能力明显增强的重要原因。

参 考 文 献

- 1 Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia, a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*, 1986, 74: 1124
- 2 Warltier DC. Recovery of contractile function of stunned myocardium in chronically instrumented dogs is enhanced by halothane and isoflurane. *Anesthesiology*, 1988, 69(3): 552
- 3 Yao Z, Gross GJ. A comparison of adenosine-induced cardioprotection and ischemic preconditioning in dogs. Efficacy, time course, and role of K_{ATP} channels. *Circulation*, 1994, 89: 1229
- 4 Yellon DM, Alkhulaifi AM, Pugsley WB. Preconditioning the human myocardium. *Lancet*, 1993, 342(2): 276
- 5 Hatano Y, Nakamura K, Yakushiji, et al. Comparison of the direct effects of halothane and isoflurane on large and small coronary arteries isolated from dogs. *Anesthesiology*, 1990, 73(3): 513
- 6 Stowe DF, Marijic J, Bosnjak ZJ, et al. Differential effects of halothane and isoflurane on oxygen supply and demand in isolated perfused hearts. *Anesthesiology*, 1989, 71(suppl): A1155

(收稿: 1996-12-10 修回: 1997-03-26)

(本文编辑: 程春开)