

[文章编号] 1000-2200(2004)05-0385-04

丙泊酚对离体大鼠心脏缺血再灌注后心律失常的保护作用

王 忠¹, 陈 红², 袁文俊³, 徐美英⁴, 朱文忠⁵

[摘要] 目的: 通过测定离体大鼠工作心脏冠脉流出液儿茶酚胺浓度, 研究丙泊酚对离体大鼠心脏缺血再灌注损伤后心律失常及心肌代谢的保护作用。方法: 正常雄性 SD 大鼠, 随机分成两大组, 第一大组为正常大鼠组, 随机分为对照组、丙泊酚 $10 \mu\text{mol}$ 组 (P10 组)、 $50 \mu\text{mol}$ 组 (P50 组)、 $100 \mu\text{mol}$ 组 (P100 组) 四小组 (每组 10 只); 第二大组为儿茶酚胺耗竭组, 随机分为生理盐水对照组 (SC 组)、耗竭组 (DC 组)、耗竭加丙泊酚 $50 \mu\text{mol}$ 组 (DP 组) (每组 10 只)。建立大鼠离体工作心脏模型, 测定冠脉流出液中儿茶酚胺和肌酸激酶 (CK) 浓度, 测量每组动物离体心脏单发室性期前收缩 (VBP)、连发室性期前收缩 (SALVO)、室性心动过速 (VT)、室性纤维性颤动 (VF) 的发生频率。结果: 缺血前各组心律失常发生率都很低, 各组儿茶酚胺含量测不出, CK 值差异无显著性 ($P > 0.05$)。再灌注期间, P10、P50、P100、DC 和 DP 组心律失常发生的频率、种类和严重程度均比对照组明显减轻 ($P < 0.01$), 丙泊酚各组肾上腺素 (E) 和去甲肾上腺素 (NE) 显著低于对照组 ($P < 0.01$), 各组多巴胺含量差异均无显著性 ($P > 0.05$)。儿茶酚胺耗竭组中 DC 组和 DP 组冠脉流出液未测出儿茶酚胺; 丙泊酚各组 CK 值明显低于对照组 ($P < 0.01$)。结论: 丙泊酚对离体心脏缺血再灌注后心律失常有明显的保护作用, 其作用机制可能与抑制心肌缺血后儿茶酚胺的释放有关。

[关键词] 缺血再灌注; 丙泊酚; 心律失常; 大鼠

[中国图书资料分类法分类号] R 619.9; R 971.2 [文献标识码] A

The protective effect of propofol on arrhythmia in isolated rat heart after ischemia-reperfusion

WANG Zhong, CHEN Hong, YUAN Wen-jun, XU Mei-ying, ZHU Wen-zhong

(Department of Anesthesiology, The 532th Hospital of PLA, Anhui 245041, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the protective effect of propofol on reperfusion arrhythmia and myocardial metabolism in isolated working rat heart. **Methods** The healthy male SD rats were randomly divided into two experiment groups. The first experiment group was divided into 4 subgroups (with 10 animals in each subgroup): control group, propofol $10 \mu\text{mol/L}$ group (P10), $50 \mu\text{mol}$ (P50) group and $100 \mu\text{mol}$ (P100) group; and the second experiment group (catecholamine depletion group) was divided into 3 subgroups (in with 10 animals in each subgroup): saline control group (SC), catecholamine-depleted group (DC) and catecholamine-depleted plus propofol $50 \mu\text{mol}$ group (DP). The isolated working heart model was used, and coronary outflow was collected for determination of creatine kinase (CK) and catecholamine (epinephrine, norepinephrine and dopamine) concentrations. Severity of arrhythmias was determined with single ventricular premature beat (VPB), SALVO, ventricular tachycardia (VT) and ventricular fibrillation (VF).

Results Before ischemia, the frequency of the reperfusion arrhythmia was very low, the CK and catecholamine concentrations were not significantly different ($P > 0.05$) among all the subgroups. During reperfusion, the frequency and severity of arrhythmias in subgroups P10, P50, P100, DC and DP were significantly less than that in the control groups ($P < 0.05$); the epinephrine and norepinephrine concentrations in coronary outflow in subgroups P10, P50, P100 were significantly lower than that in control group, and the dopamine concentration were not significantly different in all subgroups; Catecholamine of group DC and DP was not detectable. The CK concentrations of the coronary outflow in subgroups P10, P50, P100 were significantly lower than that in control group. **Conclusions** Propofol may markedly protect isolated heart from reperfusion arrhythmia through suppression of catecholamine release following ischemia-reperfusion.

[Key words] ischemia-reperfusion; propofol; arrhythmia; rats

[收稿日期] 2004-03-10

[基金项目] 国家 973 项目基金资助 (G200005695)

[作者单位] 1. 安徽省黄山市 532 医院 麻醉科, 安徽 黄山 245041; 2. 上海第二医科大学 药理学教研室, 上海 200025; 3. 第二军医大学 生理学教研室, 上海 200433; 4. 上海市胸科医院 麻醉科, 上海 200032; 5. 第二军医大学长海医院 麻醉科, 上海 200433

[作者简介] 王 忠 (1968—), 男, 江西波阳人, 硕士, 主治医师。

临床工作中, 如溶栓术、经皮冠状动脉成形术、冠状动脉搭桥术及体外循环下心脏停跳外科手术等都会引起再灌注心律失常, 甚至心跳停搏。心肌缺血是一个强烈的应激原, 可引起交感—肾上腺髓质系统的兴奋而释放大量的儿茶酚胺; 心肌细胞表面交感神经末梢也因心肌缺血而释放大量的儿茶酚

胺, 儿茶酚胺的大量释放是导致再灌注心律失常的重要原因^[1]。为此, 我们研究了丙泊酚对离体大鼠心肌缺血再灌注后心律失常的影响, 并通过测定其冠脉儿茶酚胺浓度的变化, 以探讨其作用机制。

1 材料与方法

1.1 动物分组与准备 雄性健康 SD 大鼠 70 只 (第二军医大学实验动物中心提供), 体重 310 ~ 450 g。随机分成两大组, 第一大组为正常大鼠组, 随机分为对照组、丙泊酚 10 μmol 组 (P10 组)、50 μmol 组 (P50 组)、100 μmol 组 (P100 组) 四小组 (每组 10 只); 第二大组为儿茶酚胺耗竭组, 随机分为生理盐水对照组 (SC 组)、耗竭组 (DC 组)、耗竭加丙泊酚 50 μmol 组 (DP 组) (每组 10 只)。按 Du 所示方法, DC 组及 DP 组实验动物于实验前 48 h 和 24 h 腹腔分别注射利血平 2.5 mg/kg, 使动物体内儿茶酚胺耗竭; SC 组腹腔注射相同容量的生理盐水。

1.2 模型建立 击打头部至大鼠昏迷, 迅速取出心脏, 置于 4 $^{\circ}\text{C}$ 冰 Krebs-Henseleit (KHB) 缓冲液内排尽心腔内血液, 主动脉插管后, 用 KHB 缓冲液逆行灌注 5 min。再经肺静脉插管至左房顺行灌注, 压力为 12.5 cmH₂O (前负荷), 主动脉流出道压力为 90 cmH₂O (后负荷) (工作心脏模型)。KHB 缓冲液含有 (μmol) NaCl 118、KCl 4.7、KH₂PO₄ 1.2、MgSO₄ 1.2、CaCl₂ 2.9、NaHCO₃ 25、Glucose 11、EDTA-Na₂ 0.5。缓冲液以 95% O₂ 和 5% CO₂ 充分饱和, 使氧分压维持在 500 ~ 550 mmHg, CO₂ 分压维持在 36 ~ 42 mmHg, pH 值 7.38 ~ 7.46, 灌注液及心脏周围温度用恒温水浴循环器维持在 37 $^{\circ}\text{C}$ 左右。然后将三根直径 0.1 mm 银丝电极分别置于右心室、右心房及左心房处, 连接 MPA-2000 III 型生物信号分析仪测量 (第二军医大学生理学教研室研制)。平衡 10 min, 待心跳稳定后开始实验^[2]。实验开始前, KHB 缓冲液内加入不同浓度的丙泊酚作为实验组。

1.3 实验步骤与测量指标 模型建立后, 所有实验组均逆行灌注 10 min, 待心跳平稳, 转换为顺行灌注 (工作心脏模型) 10 min, 夹闭灌注道全缺血 25 min, 复灌 30 min。复灌期间持续监测心电图, 分析并记录在此期间心律失常的发生情况。心律失常分类按 Lambeth 规定分为: 单发室性期前收缩

(single ventricular premature beat, VPB)、连发室性期前收缩 (SALVO)、室性心动过速 (ventricular tachycardia, VT) 和室性纤维性颤动 (ventricular fibrillation, VF)。收集冠脉流出液测量肌酸激酶 (CK) 和儿茶酚胺浓度, 包括肾上腺素 (E)、去甲肾上腺素 (NE) 和多巴胺 (DA)。肌酸激酶采用分光光度比色法测定 (南京建成生物有限公司试剂盒), 儿茶酚胺采用高效液相色谱法测定 (美国 BIO-RAD 公司, 标准品为美国 SIGMA 公司提供)。

1.4 统计学方法 采用方差分析和 q 检验及 t 检验。

2 结果

2.1 丙泊酚对离体大鼠心肌再灌注心律失常影响 缺血前各组心律失常发生率都很低。再灌注期间, P10、P50、P100 组与对照组相比心律失常发生的数量、种类和严重程度均比对照组明显减轻 ($P < 0.01$); 儿茶酚胺耗竭组中 DC 和 DP 组发生心律失常的频率、种类和严重程度与 SC 组相比差异均有显著性 ($P < 0.01$), 而正常组和耗竭组在实验中均未测出 VF (见表 1)。

表 1 各组大鼠再灌注期间心律失常发生次数比较 ($n_i = 10$; $\bar{x} \pm s$)

分组		VPB	SALVO	VT
正常组	对照组	546 \pm 103	116 \pm 54	53 \pm 31
	P10 组	248 \pm 74 **	48 \pm 25 **	11 \pm 4
	P50 组	78 \pm 27 **	11 \pm 7 **	0
	P100 组	143 \pm 46 **	24 \pm 10 **	0
	F	90.58	23.69	4.25 #
P	< 0.01	< 0.01	< 0.01	
$MS_{\text{组内}}$		4 732.500	922.500	—
耗竭组	SC 组	623 \pm 114	142 \pm 43	47 \pm 16
	DC 组	186 \pm 57 $\Delta\Delta$	44 \pm 12 $\Delta\Delta$	11 \pm 6
	DP 组	107 \pm 55 $\Delta\Delta$	18 \pm 8 $\Delta\Delta$	0
	F	120.26	62.36	6.66 #
	P	< 0.01	< 0.01	< 0.01
$MS_{\text{组内}}$		6 423.333	685.667	—

q 检验: 与对照组比较 ** $P < 0.01$; 与 SC 组比较 $\Delta\Delta P < 0.01$; # 示 t 值

2.2 丙泊酚对离体大鼠心肌缺血再灌注损伤后冠脉流出液儿茶酚胺浓度的影响 缺血前各组儿茶酚

胺含量测不出;再灌注后,P10、P50、P100 组肾上腺素和去甲肾上腺素均显著低于对照组($P < 0.01$);各组多巴胺含量差异均无显著性($P > 0.05$) (见表 2)。儿茶酚胺耗竭组中 DC 组和 DP 组冠脉流出液未测出儿茶酚胺。

2.3 丙泊酚对离体大鼠心肌缺血再灌注损伤后冠脉流出液 CK 含量的影响 缺血前各组 CK 值差异无显著性($P > 0.05$);再灌注后,P10、P50、P100 组 CK 值均明显低于对照组($P < 0.01$) (见表 3)。

表 2 丙泊酚对离体大鼠再灌注损伤后冠脉流出液儿茶酚胺含量($\mu\text{g/ml}$)的影响($n_i=10; \bar{x} \pm s$)

分组	E	NE	DA
对照组	48.4±10.1	925.3±10.6	22.4±4.5
P10 组	19.5±4.7**	116.4±9.4**	22.8±8.2
P50 组	11.7±4.3**	94.5±8.2**	28.1±11.8
P100 组	14.6±7.2**	21.3±9.8**	20.6±8.8
F	58.60	19 932.65	1.37
P	< 0.01	< 0.01	> 0.05
MS _{组内}	48.608	91.000	76.043

q 检验:与对照组比较 ** $P < 0.01$

表 3 丙泊酚对大鼠离体心脏冠脉流出液 CK 值(IU/ml)的影响($n_i=10; \bar{x} \pm s$)

分组	CK	F	P	MS _{组内}
缺血前 对照组	5.7±0.9			
P10 组	4.8±1.5			
P50 组	5.5±1.2	1.42	> 0.05	1.248
P100 组	5.0±0.7			
再灌注组 对照组	15.2±2.3			
P10 组	8.9±1.1**	93.39	< 0.01	2.275
P50 组	7.2±0.8**			
P100 组	4.3±1.4**			

q 检验:与对照组比较 ** $P < 0.01$

3 讨论

引起再灌注心律失常的原因很多,心肌缺血引起交感—肾上腺髓质系统的兴奋而释放大量的儿茶酚胺,儿茶酚胺的大量释放是引起再灌注心律失常的重要原因之一。本研究显示,丙泊酚能够改善离体心脏心肌缺血再灌注后心律失常的发生,缺血前各组心律失常发生率很低,统计学比较差异无显著

性。再灌注期间,P10、P50、P100 组与对照组相比心律失常发生的数量、种类和严重程度均比对照组明显减轻($P < 0.01$);对照组室性期前收缩的发生次数为 546 ± 103 ,而丙泊酚 $50 \mu\text{mol}$ 组为 78 ± 27 ,显著低于对照组($P < 0.01$)。提示丙泊酚能明显减少再灌注心律失常的发生频率,减轻心律失常的严重程度且以 $50 \mu\text{mol}$ 组丙泊酚效果最好。同时,儿茶酚胺耗竭组中 DC 和 DP 组心律失常发生与 SC 组相比差异均有显著性($P < 0.01$),而 DC 和 DP 两组心律失常的发生差异均无显著性($P > 0.05$)。因此,可以看出,儿茶酚胺耗竭后,再灌注心律失常的发生减少。有文献表明,丙泊酚对再灌注后心律失常的保护作用可能和抑制心肌细胞短暂外向钾电流并且不改变其电压依赖性和外向整流有关^[3];也有学者认为,丙泊酚可抑制心肌细胞膜的电压依赖性钙通道,从而抑制再灌注心律失常的发生^[4]。我们的研究表明,丙泊酚可显著抑制心肌缺血导致的儿茶酚胺的大量释放;从实验结果可以看出,缺血前各组儿茶酚胺含量未能测出,再灌注后,P10、P50、P100 组肾上腺素和去甲肾上腺素均显著低于对照组($P < 0.01$)。并且,再灌注后心律失常的发生和冠脉流出液中儿茶酚胺的浓度密切相关。另外,丙泊酚能明显减少再灌注心律失常的发生,而且不同浓度的丙泊酚能够降低冠脉流出液中 CK 的含量,再灌注后,P10、P50、P100 组 CK 值明显低于对照组($P < 0.01$)。因此,丙泊酚对离体大鼠工作心脏模型中心肌缺血再灌注后的心肌细胞也具有保护作用,其作用机制之一可能与抑制心肌缺血后儿茶酚胺的大量释放有关。

[参 考 文 献]

- [1] Amitzur G, Shenkar N, Leor J, et al. Effects of adrenaline on electrophysiological parameters during short exposure to global ischemia. A ventricular fibrillation study in isolated heart [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2002, 16(2): 111~119.
- [2] 王 忠,徐美英,朱文忠,等.两种离体心脏灌注模型全心缺血前后左室功能的比较[J]. *中华实验外科杂志*, 2002, 19(2): 180~184.
- [3] 周 军,田 鸣,周兆年.异丙酚抑制大鼠心室肌细胞短暂外向钾电流[J]. *生理学报*, 1997, 49(1): 99~101.
- [4] 田 鸣,曹 红,段世明,等.异丙酚对大鼠离体心脏再灌注心律失常的影响[J]. *中国新药杂志*, 2001, 10(2): 100~102.