

氟碳溶液灌注对离体豚鼠工作心脏的作用¹

郭兆贵、马传桃²、汤显良、沈英、杨伏尘 (湖南医学院药理研究室, 长沙 410008)

提要 用 Krebs-Henseleit(KH)液灌注离体豚鼠工作心脏, 50 min 后心脏开始出现自然衰竭。此时, AP, LVP, LVEDP, HR 及 $+dp/dt_{max}$ 虽未见明显变化, 但 SV 已明显下降, 相应地 $-dp/dt_{max}$ 也明显降低, 提示心脏的自然衰竭首先与心室舒张功能受损有关。低浓度氟碳-KH液能使心脏有效工作时间延长 30 min, 但引起冠脉收缩, 流量减少, 部分地抵消了它对心脏的有利影响。

关键词 氟碳; 离体豚鼠工作心脏; 左室内压; 左室内压一级导数; 左室舒张末期压; 心输出量; 冠脉血流量

哺乳类离体心脏常用 Langendorff 法, 是一种逆行灌注, 对于观察心功能各项指标的变化有一定局限性。我们参考 Flynn⁽¹⁾法, 设计建立了一种离体豚鼠工作心脏实验模型, 观察了 KH 液及氟碳(fluorocarbons, FC)-KH 溶液长时间灌注的影响。氟碳常称“人造血液”, 其改善心功能作用与提高携氧能力, 改善血流流变学特点有关⁽²⁾, 国内已研制成功并试用于临床⁽³⁾。

材料与方法

实验步骤 用本院繁殖豚鼠, ♀♂兼用, 击头致死, 开胸, 于下腔静脉注入肝素液 0.5

1985年1月12日收稿 1985年7月29日修回

¹ 中国科学院科学基金资助的课题(339号)

² 湖南医学院生理教研室

mg/kg, 剪去胸廓, 剪断肺动脉, 作主动脉插管, 用恒流泵进行逆行灌注。冠脉灌注压(CPP)控制于 40-50 mmHg, 冠脉流量 6-8 ml/min. 肺根部引线结扎双侧肺静脉, 肺组织剪去, 于左心耳开口, 插入一内径 3 mm 的喇叭卷口导管, 后者连接恒压贮液瓶, 可调整其高度以控制左房负荷。术后, 将心脏游离剪下, 移入保温灌流器中, 将内径 1 mm 的钩形导管插入左心室, 记录左室内压(LVP), 于右房下方近窦房结处安放起搏电极, 同时安放 ECG 电极。逆行灌注约 10-15 min, 待心律规则, 活动恒定后改为顺方向灌注。调整左房负荷高度为 10 cm, 主动脉负荷高度为 55-65 cm (加上管道阻力为 65-70 cm H₂O), 各项指标稳定后, 每 10 min 记录一次各项指标变化。装置见图 1。

观察指标 在八导仪上记录左室内压(LVP), 左室内压一级导数曲线(dP/dt), 左室舒张末期压(LVEDP), 主动脉压(AP), ECG, 用电磁流量计记录主动脉流量(ABF), 并用积分器记录每搏量(SV), 同时记录冠脉流

量(CBF), 将 ABF 及 CBF 合并除以心脏湿重得每 g 心肌总输出量(T-CO)。全部数据输入 IBM 微电脑进行计算及统计处理。

灌注溶液 A组: Krebs-Henseleit (KH) 液, 其组成如下(mM): Na⁺ 142.5; K⁺ 5.4; Ca⁺⁺ 2.5; Mg⁺⁺ 1.2; Cl⁻ 128; HCO₃⁻ 24.9; H₂PO₄⁻ 1.0; SO₄⁻² 1.2; 葡萄糖 11.1。通 95% O₂ + 5% CO₂, pH 7.4-7.5, 温度 37 ± 0.5°C。B组: fluorocarbons-KH 溶液, 将 FC 乳剂按 0.05% 加入 KH 液中, 其他同 A 组。氟碳制剂系中国科学院上海有机化学研究所研制, 所用氟碳 II 号乳剂系上海医科大学附属中山医院提供, 其物理性状已有报道⁽⁴⁾。

结果及讨论

A组: 20 个心脏。豚鼠体重 332 ± SD 47 g, 心脏湿重 1.26 ± 0.18 g, 左房负荷 10.2 ± 0.8 cm, 主动脉负荷 61 ± 5 cm, 结果见表 1。KH 液灌注 50 min 后, AP, HR, CBF, LVP, LVEDP 等指标基本不变或变化在 10% 时, ABF, SV, T-CO 已明显下降 20-27%, 表明

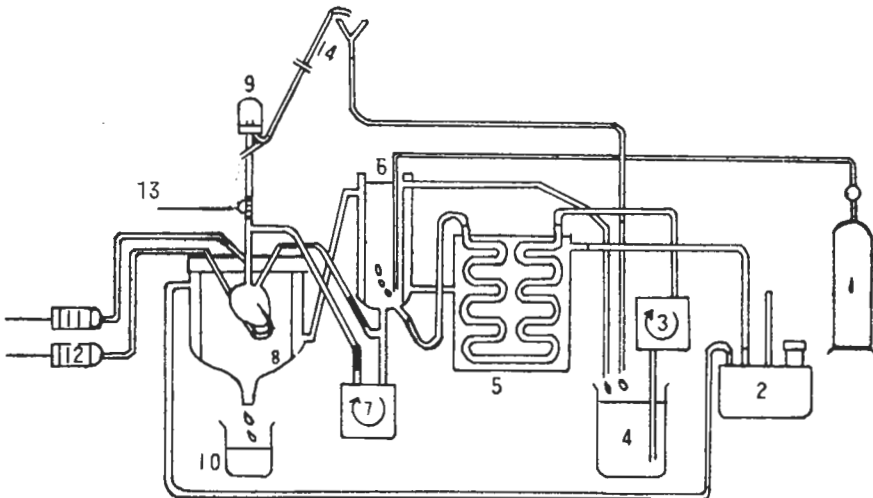


Fig 1. Isolated working guinea pig heart perfusion apparatus. 1- mixed gas tank; 2- thermostat; 3- peristaltic pump; 4- reservoir; 5- water jacket; 6- perfusion reservoir; its height is adjustable for maintaining constant left atrial pressure; 7- peristaltic pump for retrograde perfusion; 8- heart chamber; 9- capacitance vessel, 30 cm above aortic cannulation; 10- CBF collecting vessel; 11- transducer for measuring CPP during retrograde perfusion or AP during antegrade perfusion; 12- LVP transducer; 13- probe of electromagnetic flowmeter; 14- aortic column, 50-60 cm above aortic cannulation

Tab 1. Cardiac function parameters in Krebs-Henseleit (KH) perfused isolated working guinea pig hearts, n = 20, $\bar{x} \pm SD$, *p > 0.05, **p < 0.05, ***p < 0.01

Parameters	Unit	Control	50 min	% Change	70 min	% Change
AP	mm Hg	72 ± 11	71 ± 10	-1.3*	68 ± 10	-5.5*
EDP	mm Hg	11 ± 3	12 ± 3	9*	12 ± 4	9*
HR	beats/min	214 ± 27	208 ± 27	-2.8*	198 ± 36	-7.4*
LVP	mm Hg	85 ± 10	83 ± 9	-2.3*	79 ± 9	-7**
ABF	ml/min	22 ± 9	16 ± 6	-27**	11 ± 4	-50***
CBF	ml/min	9.8 ± 2.7	9 ± 4	-8.2*	8 ± 4	-18.4*
T-CO	ml/min/g	26 ± 9	20 ± 6	-23**	15 ± 8	-42.3***
SV	ml	0.15 ± 0.04	0.12 ± 0.04	-20**	0.095 ± 0.04	-36.6***
+dP/dt _{max}	mm Hg/s	2595 ± 385	2370 ± 429	-8.6*	2195 ± 429	-15.4**
-dP/dt _{max}	mm Hg/s	2265 ± 505	1885 ± 282	-16.7**	1555 ± 317	-31.3***

No significant changes at 10, 20, 30, 40 min as compared with control.

心脏已开始出现自然衰竭, 与文献结果⁽¹⁾相似。此时, +dP/dt_{max} 尚无明显变化, 而 -dP/dt_{max} 则见明显降低。急性心肌缺血时, 也观察到类似变化。并认为, 心室舒张功能受损, -dP/dt_{max} 降低, 是急性心肌缺血时发生得最早, 程度也较严重的病理生理变化⁽⁵⁾。本工作结果提示, 心脏的自然衰竭首先与心肌舒张功能减弱有关, 从而使泵功能降低。泵功能指标 (SV, T-CO) 是衡量心脏有效工作时间的主要依据。

B组: 20个心脏。豚鼠体重 286 ± 25 g,

心脏湿重 1.09 ± 0.20 g, 左房负荷 10.2 ± 0.4 cm, 主动脉负荷 57.0 ± 0.7 cm, 各项指标变化见表 2。FC-KH 液比单纯 KH 液使心脏有效工作时间延长约 30 min。用直线回归法求得于 60 min 时各项指标的变化率进行比较, 结果表明, 除 +dP/dt_{max} 外, 两组心功能指标变化有明显差异, FC-KH 液灌时, 心功能于 60 min 时仍处于优良状态(表 3)。我们所用低浓度 FC-KH 液, 经用 CY-4 型测氧仪测定, 氧分压比单纯 KH 液提高 30%, 推测是其改善心功能, 延长心脏有效工作时间的主要原因。但

Tab 2. Cardiac function parameters in fluorocarbons-KH perfused isolated working guinea pig hearts, n = 20, $\bar{x} \pm SD$, *p > 0.05, **p < 0.05, ***p < 0.01

Parameters	Unit	Control	80 min	% Change	90 min	% Change	120 min	% Change
AP	mm Hg	67 ± 5	65 ± 5	-2.9*	64 ± 4	-4.4**	60 ± 5	-10.4***
EDP	mm Hg	7.5 ± 2.5	8.7 ± 2.2	16.0*	9.2 ± 2.2	22.6**	9.3 ± 2.7	24.0**
HR	beats/min	211 ± 22	201 ± 22	-4.7*	195 ± 22	-7.6**	187 ± 22	-11.4***
LVP	mm Hg	68 ± 17	68 ± 7	0*	67 ± 6	-1.4*	61 ± 7	-10.2*
ABF	ml/min	25 ± 5	21 ± 6	-14.8*	20 ± 7	-20.0**	15 ± 7	-40.4***
CBF	ml/min	7.1 ± 1.3	4.5 ± 0.7	-36.6***	4.3 ± 0.8	-39.4***	3.6 ± 0.8	-49.3***
T-CO	ml/min/g	30 ± 7	24 ± 7	-19.3**	23 ± 8	-24.0***	17 ± 7	-42.0***
SV	ml	0.15 ± 0.03	0.13 ± 0.03	-13.3**	0.12 ± 0.03	-20.0**	0.098 ± 0.03	-34.6***
+dP/dt _{max}	mm Hg/s	2195 ± 362	1935 ± 375	-12.3**	1835 ± 352	-20.0***	1610 ± 411	-26.6***
-dP/dt _{max}	mm Hg/s	1800 ± 322	1475 ± 300	-18.0***	1400 ± 250	-22.2***	1230 ± 308	-31.6***

Significant changes of CBF from 30 min (-12.2 %) on

Significant changes of -dP/dt_{max} from 60 min (-12.6 %) on

No significant changes in the rest parameters at 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70 min as compared with control.

CBF 于 30 min 时即见明显降低, 至 80 min 时降低 36.6%。为了查明 CBF 降低的原因, 我们用恒流泵逆行灌注 FC-KH 液观察一组心脏, 发现随着灌注时间延长, 冠脉灌注压(CPP)持续升高, 表明冠脉收缩, 阻力增高, 但因 CBF 由恒流泵保持恒定, 故各项心功能指标仍明显增强(表 4)。因此可以认为, B 组 CBF 持续降低是由于 FC 直接收缩冠脉所致, 而与其影响灌注液的粘度关系不大, 因所加入的 FC 乳剂浓度很低。由于 CBF 降低, 加速了心脏自然衰竭过程, 部分地抵消了氟碳对心脏的有利作用。

离体豚鼠工作心脏, 能控制心率, 左房及主动脉负荷于恒定状态下观察药物或其他干预因素对多种心功能指标的影响, 因而是一个分

析药物等因素对心脏作用的较好实验模型, 缺点是有效工作时间较短, 有待改进。最近我们试用 EDTA(0.5 mM)-KH 液, 获得较满意效果, 正在总结中。本文报道心脏灌流系直接从左心耳插管进行, 如改为经肺静脉, 则更为接近生理情况, 但后者操作较难, 易造成漏液。

Tab 3. % changes of cardiac function parameters at 60 min in KH and fluorocarbons-KH perfused isolated working guinea pig hearts, * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$

Parameter	KH	FC-KH
SV	70.9***	96.3
ABF	59.4***	98.4
T-CO	67.5***	92.2
+ dP/dt _{max}	92.6*	95.6
- dP/dt _{max}	75.7***	87.8

Tab 4. Effects of fluorocarbons-KH perfusion on isolated Langendorff guinea pig hearts (constant flow), n=4, $\bar{x} \pm SD$, * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$

Parameter	20	40	60	80	100	120 min
CPP (mm Hg)	51±10	61±4**	71±9**	73±9**	74±4***	75±8***
CBF (ml/min)	5.4±1.3	5.5±1.2*	5.4±1.3*	5.4±1.3*	5.4±1.3*	5.4±1.3*
LVP (mm Hg)	48±9	56±5**	68±8**	72±8***	71±10**	56±19*
+ dP/dt _{max}	1280±96	1580±50**	1880±220**	2030±240***	1900±120**	1530±220**
- dP/dt _{max}	1000±270	1400±280**	1650±300**	1600±330**	1400±280**	1050±250*

参 考 文 献

- 1 Flynn SB, Gritwood RW, Owen DAA. *J Pharmacol Methods* 1978; 1 : 183
- 2 Segel LD, Rendig SV. *Am J Physiol* 1982; 242 : H 485

- 3 熊汝成、章仁安、陈惠方、黄维垣、骆昌平、曹文娟. *中华外科杂志* 1980; 19 : 213
- 4 丁训诚、张胜年、刘春芳、等. *中国药理学报* 1984; 5 : 42
- 5 李云霞、郭兆贵、马传桃、杨绿化、雷孝光. *湖南医学院学报* 1981; 6 : 267

Acta Pharmacologica Sinica 1986 May; 7 (3) : 243-247

Effects of fluorocarbons perfusion on isolated working guinea pig hearts¹

GUO Zhao-gui, MA Chuan-tao, TANG Xian-liang, SHEN Ying, YANG Fu-chen
(Dept Pharmacology, Hunan Medical College, Changsha 410008)

ABSTRACT The effective period of isolated working guinea pig heart perfused by Krebs-Henseleit solution (KH) was 50 min, then it appeared heart failure manifested by declination of stroke volume concomitant with decrease of $-dP/dt_{max}$, but no marked changes in AP, LVP, LVEDP, HR, and $+dP/dt_{max}$. This fact suggests that the heart failure is primarily related to the impairment of ventricular relaxation. Fluorocarbons at a concentration of 0.05% added in KH prolonged the effective time

by 30 min, but it also constricted coronary vessels and reduced coronary blood flow which in part counteracted its beneficial effect on the heart.

KEY WORDS fluorocarbons; isolated working guinea pig heart; left ventricular blood pressure; cardiac output; coronary circulation

¹ Project supported by the Science Fund of Chinese Academy of Sciences (No 339)