

# 氟碳代血液灌流冠脉对兔心电生理特性的影响

吴博威、赵志清、王若翔、马新亮、赵荣瑞

(山西医学院生理教研室, 太原 030001)

**摘要** 利用兔心冠脉灌流技术, 以充  $O_2$  的 FCE 替代血液灌注心肌后 5-10 min, RP 减小  $12 \pm 5$  mV, APA 减低  $24 \pm 5$  mV,  $dv/dt_{max}$  减小  $49 \pm 8$  V/s, APD<sub>50</sub> 缩短  $64 \pm 8$  ms, APD<sub>90</sub> 缩短  $38 \pm 7$  ms, 变化幅度均显著小于单纯阻断冠脉组, 与用充  $O_2$  血浆灌流相比, APD<sub>50</sub> 和 APD<sub>90</sub> 缩短程度明显减轻, 且未出现单纯阻断组和充  $O_2$  血浆灌流组观察到的 ERP 缩短和 VFT 减低。

**关键词** 氟碳化合物; 血液代用品; 动作电位; 心室纤颤; 心肌梗塞

氟碳代血液(fluorocarbon emulsion, FCE)是具有携  $O_2$  功能的代血液。氟碳(fluorocarbons)能改善缺血心肌供  $O_2$  不足, 缩小梗塞范围<sup>(1)</sup>; 含有氟碳的灌流液, 能改善离体灌流

豚鼠心脏的心功能<sup>(2)</sup>; 含有过氟化碳(perfluorocarbon)的心脏停跳液与高钾心脏停跳液相比, 能更好地维持心肌高能代谢及再灌注后的心室功能<sup>(3)</sup>。但关于 FCE 对心肌电生理的影响尚未见充分报道。本工作利用兔心冠脉灌流技术, 以原位心脏的细胞跨膜电位、有效不应期(ERP)和室颤阈(VFT)作为监测指标, 用自体动脉血液、充  $O_2$  FCE 和充  $O_2$  血浆分别灌流左室壁心肌, 借以评价充  $O_2$  FCE 作为代血液在维持心肌正常电生理特性方面的作用。

## 材料和方法

FCE 是由中国科学院有机化学研究所提供

的氟碳Ⅲ号乳剂，主要成分为全氟三丙胺(*perfluorotripropylamine*)，符合临床应用要求<sup>(4)</sup>。

兔78只，♀♂不拘，体重 $2.4 \pm SD 0.5$  kg，iv戊巴比妥钠 $30\text{ mg/kg}$ 麻醉，分离左侧颈总动脉备用。沿胸骨左缘开胸，维持自主呼吸。剪开心包，分离冠脉左室支，iv肝素 $800\text{ IU/kg}$ 抗凝，5 min后实施颈总动脉-左室支旁路术，将颈总动脉血引出并经微量泵提升至上方的灌流贮池。结扎左室支，远端插入冠脉插管，与插管相连的硅胶管经过 $37^\circ\text{C}$ 水浴槽后与上方的液体贮池连通，贮池内的血液或其它灌流液便可经硅胶管和冠脉插管灌注心肌。对同一兔，灌流某种液体的灌流压是恒定的，可通过微量泵将液体连续输入贮池，以保持液面高度。但对不同兔，由于心脏大小及左室口径的个体差异，所需的灌流压也不同，需通过改变贮池高度来调节。灌流血液时，贮池液面通常高于心肌插管 $54\text{--}70\text{ cm}$ ，以心电图波形和心肌灌流区颜色判断血液灌流是否合适。当改换其它液体时，则根据事先测定的血液、FCE和血浆经冠脉插管流量与灌流压的关系，将贮池高度作相应调整。用10%福尔马林破坏窦房结后行左心耳起搏，起搏脉冲宽度 $2\text{ ms}$ ，2倍舒张期阈强度，频率160次/min。兔随机分为三组(每组26只)，即单纯阻断冠脉血流组(O组)、阻断血流后用充 $O_2$ (充以100%  $O_2$ )FCE灌流组

(F组)和用充 $O_2$ 血浆灌流组(P组)。每组中有10只用于观察跨膜电位的变化，其余16只用于ERP和VFT的测定。

跨膜电位记录参照浮置细胞内微电极记录法<sup>(5)</sup>，穿刺记录在体搏动兔心左心室表层心肌细胞跨膜电位，用示波器照相机连续摄影记录。在阻断冠脉血流之前，首先记录自体血液灌流状态下的跨膜电位作为对照。以每一细胞连续5个波形相同动作电位各参数的 $\bar{x}$ 作为一个细胞的跨膜电位参数，每只兔在对照状态下记录5个细胞，然后于阻断冠脉电流、阻断血流后以充 $O_2$ FCE灌流和阻断血流后以充 $O_2$ 血浆灌流的5-10 min内，每只兔再记录5个细胞。记录完成后恢复血液灌流，并于恢复后的5-10 min内，每只兔再记录5个细胞的跨膜电位。这样，每组的10只兔共记录150个细胞的跨膜电位。上述记录均在灌流中心区进行。参照文献(6)，将如下标准作为确认是单细胞跨膜电位记录的条件：(1) 在阻断灌流前的对照记录中，动作电位的振幅不小于 $100\text{ mV}$ ；(2) 基线平坦，动作电位基线差小于 $5\text{ mV}$ ；(3) 在同一状态下穿刺记录多个细胞有可重复性。选择以下参数作为跨膜电位的观察指标：静息电位(RP)，动作电位幅度(APA)，零期最大除极速度( $dV/dt_{max}$ )，复极50%时程(APD<sub>50</sub>)和复极90%时程(APD<sub>90</sub>)。

Tab 1. Effects of occlusion of coronary blood infusion and oxygenated FCE or plasma coronary infusion on electrophysiological parameters in rabbit hearts *in situ*. Gp O: simple occlusion of coronary blood infusion; Gp F: oxygenated FCE coronary infusion; Gp P: oxygenated plasma coronary infusion.  $\bar{x} \pm SD$ , \* $p > 0.05$ , \*\* $p < 0.05$ , \*\*\* $p < 0.01$  vs control.

Parameters	n	Control			After occlusion			After reperfusion		
		Gp O	Gp F	Gp P	Gp O	Gp F	Gp P	Gp O	Gp F	Gp P
RP (mV)	10	$86 \pm 12$	$86 \pm 3$	$87 \pm 3$	$62 \pm 4^{***}$	$74 \pm 4^{***}$	$76 \pm 3^{***}$	$88 \pm 3^*$	$87 \pm 3^*$	$87 \pm 3^*$
APA (mV)	10	$116 \pm 4$	$118 \pm 5$	$117 \pm 5$	$74 \pm 5^{***}$	$94 \pm 4^{***}$	$95 \pm 4^{***}$	$114 \pm 5^*$	$117 \pm 5^*$	$116 \pm 6^*$
$dV/dt_{max}$ (V/s)	10	$122 \pm 5$	$115 \pm 6$	$124 \pm 5$	$51 \pm 4^{***}$	$66 \pm 5^{***}$	$69 \pm 4^{***}$	$120 \pm 5^*$	$114 \pm 5^*$	$123 \pm 5^*$
APD <sub>50</sub> (ms)	10	$146 \pm 4$	$140 \pm 5$	$139 \pm 6$	$47 \pm 4^{***}$	$75 \pm 5^{***}$	$48 \pm 4^{***}$	$147 \pm 5^*$	$140 \pm 6^*$	$139 \pm 5^*$
APD <sub>90</sub> (ms)	10	$211 \pm 5$	$215 \pm 5$	$213 \pm 5$	$165 \pm 6^{***}$	$176 \pm 5^{***}$	$166 \pm 5^{***}$	$211 \pm 6^*$	$211 \pm 5^*$	$215 \pm 5^*$
ERP (ms)	16	$237 \pm 9$	$237 \pm 12$	$239 \pm 11$	$186 \pm 6^{***}$	$238 \pm 8^*$	$186 \pm 5^{***}$	$236 \pm 11^*$	$236 \pm 4^*$	$234 \pm 10^*$
VFT (mA)	16	$22.1 \pm 2.2$	$22.3 \pm 2.1$	$22.1 \pm 10.6 \pm 2.4$	$10.6 \pm 1.4^{***}$	$22.5 \pm 1.5^*$	$15.7 \pm 1.5^{**}$	$21.2 \pm 1.8^*$	$21.5 \pm 1.5^*$	$22.5 \pm 2.0^*$
		2.5	1.8	2.4	1.4***	1.5*	1.5**	1.8*	1.5*	2.0*

测定 ERP 的刺激电极放在灌流中心区, 测定 VFT 的一对致颤电极分别放在灌流中心区和非灌流区, 电极间距 8-10 mm。由刺激器每隔 10 个起搏脉冲输出一个恒流单个或串脉冲, 分别用于测定 ERP 和 VFT。用吸引电极记录单相动作电位(MAP)测定 ERP, 以刚引起 MAP 反应的最短刺激时间间隔作为 ERP<sup>(7)</sup>。

用体表心电图监测 VFT, 以引起室颤的最低刺激强度作为 VFT 值。实验程序与测定跨膜电位变化的相同, 即观察各组正常血液灌流(对照)、阻断冠脉血液灌流(单纯阻断、充 O<sub>2</sub> FCE 灌流或充 O<sub>2</sub> 血浆灌流)5-10 min, 以及恢复血液灌流后 5-10 min 时各指标的变化。

## 结 果

**O 组: 阻断冠脉血流后细胞跨膜电位、ERP 和 VFT 的变化** 阻断冠脉血液灌流后 5-10 min, 跨膜电位出现显著的缺血变化(图 1, 表 1), RP 平均减小  $26 \pm 5$  mV, APA 平均降低  $42 \pm 6$  mV,  $dv/dt_{max}$  平均减低  $71 \pm 5$  V/s, APD<sub>50</sub> 及 APD<sub>90</sub> 分别平均缩短  $99 \pm 6$  ms 和  $46 \pm 8$  ms, 与对照相比, 差异显著( $p < 0.01$ )。ERP 较对照值平均缩短  $51 \pm 11$  ms,  $p < 0.01$ 。VFT 比对照平均降低  $11.5 \pm 2.8$  mA,  $p < 0.01$ 。

**F 组: 冠脉灌流 FCE 对跨膜电位、ERP 和 VFT 的影响** 以充 O<sub>2</sub> FCE 代替血液进行冠脉灌流后 5-10 min, 跨膜电位各参数变化方向与 O 组一致, RP 平均减小  $12 \pm 5$  mV, APA 平均降低  $24 \pm 5$  mV,  $dv/dt_{max}$  平均降低  $49 \pm 8$  V/s, APD<sub>50</sub> 和 APD<sub>90</sub> 分别平均缩短  $64 \pm 8$  ms 和  $38 \pm 7$  ms, 与对照相比, 差异显著( $p < 0.01$ )(图 1, 表 1)。但与 O 组相比, 上述各参数的变化幅度均显著减轻( $p < 0.01$ )(表 1)。值得强调的是, 在本组中, ERP 和 VFT 与对照值相比未发生显著变化( $p > 0.05$ ), 而与 O 组变化相比, 则差异显著( $p < 0.01$ )(图 2)。

**P 组: 冠脉灌流充 O<sub>2</sub> 血浆对跨膜电位、ERP 和 VFT 的影响** 为分析充 O<sub>2</sub> FCE 对心肌电生理参数的影响机制, 我们以充 O<sub>2</sub> 血浆代

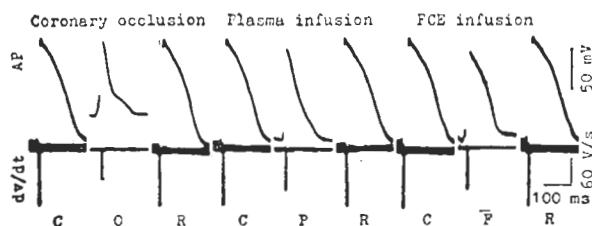


Fig 1. Effects of occlusion of coronary blood infusion and oxygenated plasma or FCE coronary infusion on transmembrane potential in rabbit hearts. C: control; O: simple occlusion of coronary blood infusion; P: oxygenated plasma coronary infusion; F: oxygenated FCE coronary infusion; R: reperfusion of coronary blood infusion.

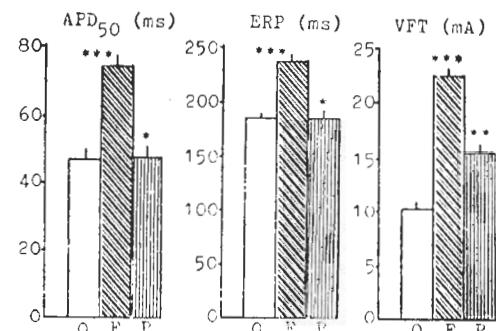


Fig 2. Action potential duration at 50% of repolarization (APD<sub>50</sub>), effective refractory period (ERP), and ventricular fibrillation threshold (VFT) in rabbit hearts within 5-10 min after simple occlusion of coronary blood infusion (O), oxygenated FCE coronary infusion (F), and oxygenated plasma infusion (P).  $\bar{x} \pm SD$ . \* $p > 0.05$ , \*\* $p < 0.05$ , \*\*\* $p < 0.01$  vs O.

替血液进行冠脉灌流, 灌流后 5-10 min, 跨膜电位各参数的变化方向与 O 组相同, 变化值与对照相比, 均差异显著( $p < 0.01$ )(图 1, 表 1), 但其中的 RP、APA 和  $dv/dt_{max}$  变化程度较轻, 分别只降低  $10 \pm 5$  mV、 $22 \pm 6$  mV 和  $55 \pm 6$  V/s, 与 O 组变化相比, 差异显著( $p < 0.01$ )而 APD<sub>50</sub> 和 APD<sub>90</sub> 分别平均缩短  $91 \pm 8$  ms 和  $47 \pm 8$  ms, 与 O 组相比则无显著差异( $p > 0.05$ )(图 2)。ERP 较对照平均缩短  $52 \pm 12$  ms( $p < 0.01$ ), 与 O 组的变化相比无明显差异( $p > 0.05$ )。VFT 较对照平均降低  $6.3 \pm$

2.3 mA, 与O组相比, 差异显著( $p<0.05$ )。

## 讨 论

本实验中的O组动物, 在阻断冠脉灌流后心肌出现显著的缺血变化。以充O<sub>2</sub> FCE代替血液灌注心肌的状态下(F组), 心肌仍有一定的缺血表现, 主要是跨膜电位参数的变化(表1), 但与O组变化相比, 各参数变化幅度均显著减小, 同时未出现ERP缩短和VFT降低(图2)。这表明, 以充O<sub>2</sub> FCE代替血液灌注心肌, 仅造成较轻的缺血损伤, 反映在较敏感的细胞跨膜电位参数的变化上, 而组织水平的测定指标ERP和VFT则未出现明显变化。

充O<sub>2</sub> 血浆代替血液灌流时, 灌流心肌出现较严重的电生理改变, 与充O<sub>2</sub> FCE代替血液灌注心肌相比, 主要是APD与ERP缩短显著(图2, 表1)。这反映FCE具有较强的携O<sub>2</sub>、递O<sub>2</sub>能力。已经证实, 缺血心肌APD缩短主要是缺O<sub>2</sub> 所致<sup>(8)</sup>, 而APD缩短与ERP缩短又密切相关<sup>(9)</sup>。

阻断冠脉后引起VFT降低是多种因素造成的<sup>(10)</sup>, 其中包括缺O<sub>2</sub> 和代谢产物蓄积的双重作用。本实验支持这一看法。以充O<sub>2</sub> 血浆灌注心肌时, 虽可造成VFT降低, 但降低程度小于O组的变化(表1), 这可能是由于血浆虽无供O<sub>2</sub>能力但仍具有血液的冲洗作用。充O<sub>2</sub> FCE则兼有血液的供O<sub>2</sub> 和冲洗作用。因而未出现VFT改变。

## 参 考 文 献

- 1 Glogar DH, Kloner RA, Muller J, DeBoer LWV, Braunwald E, Clark LC Jr. Fluorocarbons reduce myocardial ischemic damage after coronary occlusion. *Science* 1981; 211 :1439
- 2 郭兆贵、马传桃、汤显良、沈英、杨伏尘。氟碳溶液灌注对离体豚鼠工作心脏的作用。中国药理学报 1986; 7 : 243
- 3 Flaherty JT, Jaffin JH, Magovern GJ Jr, et al. Maintenance of aerobic metabolism during global ischemia with perflnorocarbon cardioplegia improves myocardial preservation. *Circulation* 1984; 69 : 585
- 4 熊汝成、章仁安、陈惠芳、黄维垣、骆昌平、曹文娟。氟碳人造血液10例临床应用的初步报告。中华外科杂志 1981; 19 : 213
- 5 Woodbury JW, Brady AJ. Intracellular recording from moving tissues with a flexibly mounted ultramicroelectrode. *Science* 1956; 123 : 100
- 6 Allen DG. On the relationship between action potential duration and tension in cat papillary muscle. *Cardiovasc Res* 1977; 11 : 210
- 7 赵志清、吴博威、赵荣瑞。葡萄糖-胰岛素-钾溶液对缺血心肌电生理学变化的影响。中华心血管病杂志 1984; 12 : 134
- 8 Isenberg G, Vereecke J, van der Heyden G, Carmeliet E. The shortening of the action potential by DNP in guinea-pig ventricular myocytes is mediated by an increase of a time-independent K conductance. *Pflugers Arch* 1983; 397 : 251
- 9 Lazzara R, EL-Sherif N, Scherlag BJ. Electrophysiological properties of canine Purkinje cells in one-day-old myocardial infarction. *Circ Res* 1973; 33 : 722
- 10 Surawicz B. Ventricular fibrillation. *Am J Cardiol* 1971; 28 : 268

*Acta Pharmacologica Sinica* 1987 Nov; 8 (6) : 509-513

## Effects of fluorocarbon emulsion during coronary infusion on electrophysiological activities of rabbit heart

WU Bo-Wei, ZHAO Zhi-Qing, WANG Ruo-Xiang, MA Xin-Liang, ZHAO Rong-Rui

(Department of Physiology, Shanxi Medical College, Taiyuan 030001)

**ABSTRACT** Within 5-10 min after substitution of oxygenated fluorocarbon emulsion (FCE) for coronary infusion blood, the

myocardial transmembrane potential in perfused area showed a moderate ischemic change. RP, APA, and dV/dt<sub>max</sub> were reduced

by  $12 \pm 5$  mV,  $24 \pm 5$  mV, and  $49 \pm 8$  V/s, respectively and the  $APD_{50}$  and  $APD_{90}$  were shortened  $64 \pm 8$  and  $38 \pm 7$  ms, respectively as compared with the control values. However, the extents of above-mentioned changes were markedly less than those in simple occlusion group. The extents of changes in  $APD_{50}$  and  $APD_{90}$  were also apparently less than those in oxygenated plasma infusion group. In addition, the shortening of

effective refractory period (ERP) and reduction of ventricular fibrillation threshold (VFT), which were unexceptionaly observed in simple occlusion group and oxygenated plasma infusion group, but not in oxygenated FCE infusion group.

**KEY WORDS** fluorocarbons; blood substitutes; action potentials; ventricular fibrillation; myocardial infarction

