

[文章编号] 1007-3949(2004)12-01-0047-04

•实验研究•

St. Thomas NO. 2 停跳液与含血心肌停跳液对未成熟兔心肌的保护作用

冯耀光, 胡建国

(中南大学湘雅二医院胸心外科, 湖南省长沙市 410011)

[关键词] 外科学; 含血心肌停跳液对未成熟心肌的保护作用; 缺血再灌注; St. Thomas NO. 2 停跳液; 含血心肌停跳液; 未成熟心肌; 心肌保护

[摘要] 比较观察 St. Thomas NO. 2 停跳液与含血心肌停跳液对未成熟兔心肌的保护作用, 以期在未成熟心肌保护的临床应用找到一种更有效的方法。选用生后 14~21 天新西兰兔 12 只, 在改良的 Langendorff 模型上, 对 St. Thomas NO. 2 停跳液及含血心肌停跳液分别进行低温缺血再灌注离体心脏实验。观察缺血前后心功能变化(左心室最大压力变化速率、左心室搏出功、左心室搏出功指数及心输出量等指标)、心肌含水率及心肌酶学的变化。结果发现, 离体心脏缺血再灌注后, 含血心肌停跳液组左心室最大压力变化速率、左心室搏出功、左心室搏出功指数和心输出量等心功能指标恢复明显好于 St. Thomas NO. 2 停跳液组($P < 0.05$); 含血心肌停跳液组心肌肌酸激酶及乳酸脱氢酶漏出率与 St. Thomas NO. 2 停跳液组相比明显降低($P < 0.05$); 但两组心肌含水率无明显差异。结果提示, 初步证实含血心肌停跳液对未成熟心肌的心肌保护效果比 St. Thomas NO. 2 停跳液效果好。

[中图分类号] R6

[文献标识码] A

Protective Effects of St. Thomas NO. 2 Cardioplegia and Blood Cardioplegia in Protecting Myocardium of Immature Rabbit Hearts

FENG Yao-Guang, and HU Jian-Guo

(Department of Cardiothoracic Surgery, Second Hospital of Xiangya of Central South University, Changsha 410011, China)

[KEY WORDS] St. Thomas NO. 2 Cardioplegia; Blood Cardioplegia; Immature Myocardium; Myocardial Protection; Langendorff Apparatus; Reperfusion Injury; Myocardial Enzyme

[ABSTRACT] **Aim** To evaluate the protective effects of St. Thomas NO. 2 cardioplegia and blood cardioplegia in protecting myocardium of immature rabbit hearts from ischemic reperfusion injury. **Methods** On modified Langendorff apparatus, 12 isolated hearts of 14~21 d immature rabbit were divided in two groups randomly: St. Thomas NO. 2 cardioplegia and blood cardioplegia and subjected to 2 h of ischemia and 1 h of reperfusion. The preischemia and postischemia myocardial function were assessed by the percentage recovery of left ventricle function, myocardial water content, and the leakage of myocardial enzyme.

Results Postischemic recovery of left ventricle function were significantly better in blood cardioplegia group than in St. Thomas NO. 2 cardioplegia group, and St. Thomas NO. 2 cardioplegia group had higher percentage of leakage of myocardial enzyme. But there were no differences in myocardial water content.

Conclusion The blood cardioplegia can provide better myocardial protection for immature rabbit hearts than the St. Thomas NO. 2 cardioplegia.

自 50 年代心内直视手术广泛开展以来, 心肌保护的重要性日益受到人们的重视。1973 年 Gay 及 Eberta 在手术中首次应用高钾停跳液, 后经多年研制, 现已取得良好的临床效果。但多数研究是有关成熟心肌的保护, 而对未成熟心肌保护研究较少。近几年研究证实, 未成熟心肌与成熟心肌在组织、结构、能量产生和利用及兴奋收缩耦联系统方面存在明显的区别^[1-3], 但在心脏手术时两者目前都采用基本相似的心肌保护方法。因此未成熟心肌的保护已

成为心肌保护的研究热点。本实验旨在比较晶体停跳液与含血停跳液对未成熟心肌的保护作用, 探讨未成熟心肌保护的更有效的方法, 以提高手术的成功率, 降低婴幼儿先天性心脏病的手术死亡率。

1 材料与方法

1.1 含血停跳液的配制及成份

抽取健康成熟新西兰兔的新鲜血, 测定红细胞计数及血红蛋白含量后, 加入适量的林格氏液, 将血红蛋白稀释至 8 g/dL, 再按 4 份血 1 份高钾晶体停跳液混合, 调整含血停跳液内的成分, 最后使红细胞压积在 0.25 左右, K^+ 20 mmol/L, Ca^{2+} 1.2 mmol/L,

[收稿日期] 2003-05-30 [修回日期] 2003-12-29

[作者简介] 冯耀光, 主治医师, 博士研究生。胡建国, 主任医师, 教授, 博士研究生导师。

pH 7.8, 37℃, 渗透压 390 mosm/L, 经氧合器氧合后, 置于 4℃恒温生理盐水浴中保存。

1.2 实验动物及分组

选用生后 14~21 天, 体重 200~300 g 新西兰兔 12 只, 雌雄不拘, 随机分为两组: 改良的 St. Thomas NO. 2 停跳液组和含血停跳液组。

1.3 实验方法

腹腔内注射戊巴比妥 50 mg/kg 麻醉, 股静脉注入肝素 500 Hg/kg。正中开胸迅速取出心脏, 放入 4℃冷缓冲液中停跳, 并在 2 min 内将心脏挂于改良的 Langendorff 装置上, 心脏置于 37℃恒温器中, 主动脉根部灌注 37℃、pH 值为 7.4、含 95% O₂ 及 5% CO₂ 混合气的 Krebs-Henseleit 缓冲液, 灌注压 6.67 kPa (50 mm Hg)。结扎肺静脉, 并经左心耳插入左心房管, 左心房管连接压力感受器, 剪开肺动脉根部以保证冠状动脉回流液通畅。心外膜电极分别过于心尖部、右心耳及主动脉根部。10 min 后转为工作模型。工作模型稳定后, 钳夹主动脉分别经主动脉根部单次灌注 St. Thomas NO. 2 停跳液及含血停跳液, 并将心脏置于 15℃恒温生理盐水浴中, 心脏缺血 120 min 后, 复温达 34℃, 开放主动脉, 灌注 10 min, 转为工作模型 60 min。若出现持续室颤, 用 2.5 W/s 除颤。

1.4 观察指标

主动脉灌注 10 min 后转为工作模型, 工作 15 min 模型稳定后及再灌注 60 min 后记录主动脉流量 (aortic flow, AF)、冠状动脉引流量 (coronary flow, CF)、心率, 计算心输出量 (cardiac output, CO; CO= AF + CF)、左心室最大压力变化速率 ($\pm dp/dt_{max}$)、左心室搏出功 (left ventricular stroke work, LVSW)、左心室搏出功指数 (left ventricular stroke work index, LVSWI) 及在不同前负荷下 (左心房压分别为 6、8、10、12 及 14 mm Hg) 的左心室搏出功指数。收集缺血前后的冠状动脉流液测定乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)、肌酸激酶 (creatine kinase, CK)、肌酸激酶同工酶 (MD isoenzyme of creatine kinase, CK-MD)。心肌组织称湿重, 置于 120℃恒温箱中 24 h 后, 称干重, 计算心肌含水率, 含水率 = (湿重 - 干重) ÷ 湿重 × 100%。

1.5 统计学处理

t 检验, 以 $P < 0.05$ 为有统计学差异。

2 结果

2.1 缺血前后血流动力学指标变化

缺血前两组血流动力学指标无显著性差异。再灌注后, 两组心脏均自动复跳; 再灌注 60 min 后, 两组心功能指标差异有显著性, 含血停跳液组心功能恢复明显好于 St. Thomas NO. 2 组 (表 1, Table 1)。

表 1. 缺血前后两组血液动力学参数

Table 1. Hemodynamic index of preischemia and postischemia in the two groups

指 标	St. Thomas NO. 2 停跳液组		含血停跳液组	
	缺血前	再灌注后	缺血前	再灌注后
心率 (次/min)	227.6 ± 11.1	215.1 ± 12.2	232.6 ± 11.7	230.3 ± 11.3
主动脉流量 (mL/min)	26.5 ± 2.6	18.3 ± 2.5	25.1 ± 1.6	19.6 ± 1.8
冠状动脉引流量 (mL/min)	9.5 ± 0.9	6.8 ± 0.8	9.6 ± 0.9	7.6 ± 0.9 ^a
心输出量 (mL/min)	37.1 ± 3.5	25.9 ± 2.8	34.7 ± 1.6	27.9 ± 3.1 ^a
+ dp/dt _{max} (mm Hg/s)	717.2 ± 15.5	461.1 ± 14.2	722.0 ± 10.7	606.4 ± 8.9 ^a
- dp/dt _{max} (mm Hg/s)	724.6 ± 3.5	305.7 ± 3.8	720.3 ± 14.2	562.2 ± 12.5

a: $P < 0.05$, 与 St. Thomas NO. 2 停跳液组比较。

2.2 缺血前后左心室搏出功及其指数变化

缺血再灌注 60 min 后, 在左心房压为 12 及 14 mm Hg 时, 含血停跳液组 LVSW 及 LVSWI 优于 St. Thomas NO. 2 停跳液组 (表 2, Table 2)。

2.3 缺血前后 Starling 曲线

再灌注 60 min 在不同的左心房压下其 Starling 曲线含血停跳液组 LVSWI 的恢复明显好于 St.

Thomas NO. 2 停跳液组 (图 1, Figure 1)。

2.4 缺血前后心肌含水率变化

再灌注 60 min 后 St. Thomas NO. 2 停跳液组与含血停跳液组心肌含水率分别为 87.8% ± 0.7% 及 87.6% ± 0.3%, 两组相比无明显差异。

2.5 缺血前后心肌酶学指标变化

再灌注 60 min 后含血停跳液组心肌酶学指标

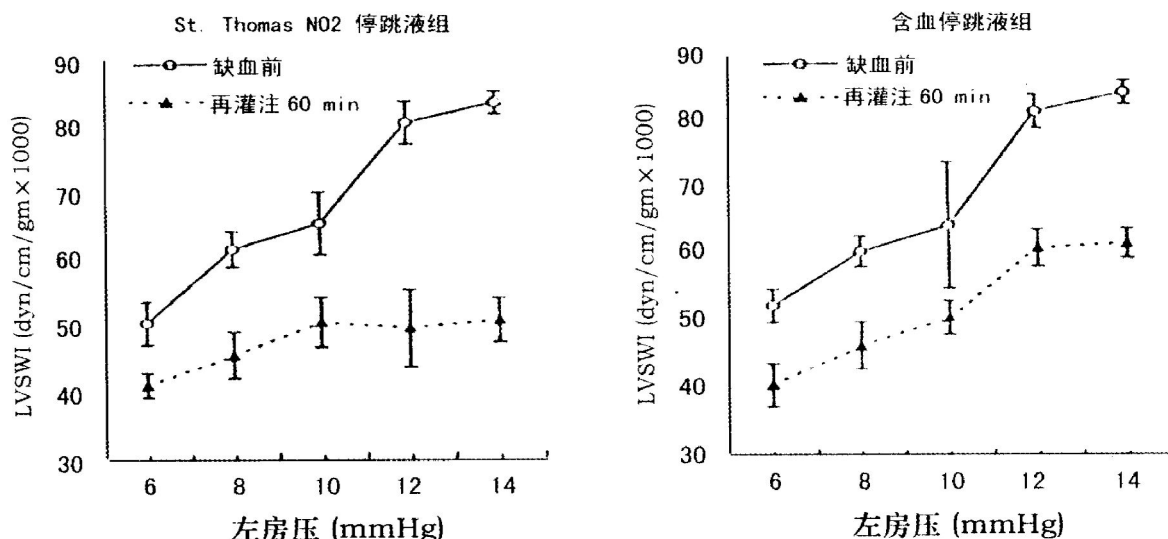


图 1. 缺血前与再灌注 60 min 两组在不同前负荷下的 Starling 曲线 左为 St. Thomas NO. 2 停跳液组, 右为含血停跳液组
Figure 1. Starling curves under different preload of preischemia and 60 min reperfusion in the two groups

明显低于 St. Thomas NO. 2 停跳液组, 差异有显著性 (表 3, Table 3)。

表 2. 缺血再灌注 60 min 两组在不同的左心房压下的左心室搏出功及其指数

Table 2. LVSW and LVSWI of preischemia and postischemia in the two groups

左心房压 (mm Hg)	St. Thomas NO. 2 停跳液组		含血停跳液组	
	左心室 搏出功	左心室搏 出功指数	左心室 搏出功	左心室搏 出功指数
6	56.4 ± 1.2	40.8 ± 1.8	57.1 ± 2.3	40.3 ± 3.2
8	63.2 ± 3.5	45.2 ± 3.5	64.1 ± 1.9	46.1 ± 3.5
10	60.2 ± 2.8	50.1 ± 3.7	61.3 ± 2.8	50.3 ± 2.5
12	59.8 ± 2.3	49.2 ± 5.8	80.2 ± 1.5 ^a	60.8 ± 2.8 ^a
14	60.1 ± 3.8	50.3 ± 3.3	82.3 ± 1.9 ^a	61.5 ± 2.2 ^a

a: $P < 0.05$, 与 St. Thomas NO. 2 停跳液组比较。

表 3. 再灌注 60 min 心肌酶学变化

Table 3. Cardiac enzymology change of 60 min reperfusion

指 标	St. Thomas NO. 2 停跳液组	含血停跳液组
乳酸脱氢酶	21.6% ± 2.8%	14.9% ± 4.1% ^a
肌酸激酶	27.8% ± 2.1%	23.0% ± 3.1% ^a
肌酸激酶同工酶	21.8% ± 3.1%	10.7% ± 7.1% ^a

a: $P < 0.05$, 与 St. Thomas NO. 2 停跳液组比较。

3 讨论

自 1955 年 Melrose 等创用高钾停跳液以来, 特别是 70 年代中期起, 冷化学停跳液的实验和临床应用, 使心脏外科发生了巨大变化。目前, 在婴幼儿的

心脏手术中, 基本上就是采用这种方法(低温加停跳液)保护心肌。对待未成熟心肌的保护作用不如成熟心肌细胞理想^[4]。近年, 国外学者正着手研制更适合于未成熟心肌的保护方法, 但仅限在原有停跳液(St. Thomas NO. 2 停跳液)中添加某些成分(如碳酸氢钠、磷酸肌酸、甘露醇等), 使保护效果有所提高, 其效果不甚肯定。与传统的晶体停跳液相比, 含血停跳液具有明显优势^[5]。这在成熟心肌细胞的心肌保护中已得到实验及临床的证实。将含血停跳液用于未成熟心肌的研究不多。本实验用 Langendorff 离体心脏灌注装置, 观察到冷血停跳液比 St. Thomas NO. 2 停跳液对未成熟兔心肌的保护作用效果好, 具体表现为左心室功能恢复好, 心肌酶学升高少。机理可能为: ①含血停跳液内含有大量的氧合血红蛋白及溶解氧, 这可能为提高心肌保护效果的主要原因; ②使心脏停搏于有氧状态, 避免停跳前短时间内电机械活动对 ATP 的消耗; ③含血停跳液还有丰富的葡萄糖、乳酸、游离脂肪酸等, 为满足心肌有氧氧化和无氧酵解提供物质基础^[6]。另外, 血液中的胶体缓冲系统、电解质, 有利于维持离子的正常分布以及酸碱平衡的稳定; 同时红细胞产生的超氧化物歧化酶、过氧化氢酶等内源性氧自由基清除剂, 对消除氧自由基等有害物质有一定的作用^[7]。

心肌酶学的改变可反映心肌损伤程度, 特别是 CK、CK-MB 对心肌损伤有很好的特异性。本实验观察到含血停跳液组的心肌酶学升高程度少, 说明含血灌注可以减轻未成熟心肌细胞的缺血性损伤, 可减少冠状动脉缺血时的心肌缺血缺氧^[8]。

含血停跳液中含有一定血红蛋白, 具有稳定的

胶体渗透压,可防止血管内水分外渗,理论上讲含血停跳液应比晶体停跳液在防止心肌细胞水肿方面效果好。本实验观察到两组心肌含水率无显著性差别,这是否与未成熟心肌细胞的结构特点(未成熟心肌细胞含水量较高,血管通透性高)有一定关系,具体机理不明,有待进一步研究。

未成熟心肌内,钙离子调节系统未完全成熟,心肌细胞内钙离子浓度较低^[9],因而钙离子水平在未成熟心肌保护中起重要作用。Pearl等^[10]提出,无论是含血停跳液还是晶体停跳液,钙离子最适浓度为1.0~1.2 mmol/L。本实验为消除不同钙离子对未成熟心肌保护的偏差,两组均取相同的钙离子浓度(1.2 mmol/L)。

本实验观察到含血停跳液比 St. Thomas NO. 2 停跳液对兔未成熟心肌保护效果好,但在临床应用上含血停跳液灌注操作较复杂,增加婴幼儿预充量。本实验结果是在健康的心脏上获得的,而先天性心脏病患者心脏本身存在缺陷,缺血、缺氧、心脏压力和容量超负荷都会影响术中的心肌保护效果。

[参考文献]

- [1] Diaco M, Disesa VJ, Sun SC, Laurence R, Cohn LH. Cardioplegia for the immature myocardium. *J Thorac Cardiovasc surg*, 1990, **100**: 910-913
- [2] Julia pL, Kofsky ER, Buckberg GD, Young HH, Bug Yi HL. Studies of myocardial protection in the immature heart I enhanced tolerance of immature versus adult myocardium to global ischemia with reference to metabolic difference. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1990, **100**: 879
- [3] Kronon MT, Allen BS, Herman J, Ari O, Halldorson, Shai Kh Rahman, et al. Superiority of magnesium cardioplegia in neonatal myocardial protection. *Ann Thorac Surg*, 1999, **68**: 2 285-291
- [4] 王光武, 胡小琴, 温福兴. St. Thomas 心脏停搏液对未成年和幼年兔心肌缺血再灌注损伤保护作用的比较. *中国循环杂志*, 1997, **12**: 149-151
- [5] Barne HB. Blood cardioplegia: a review and comprision with crystalloid cardioplegia. *Ann Thorac surg*, 1991, **52**: 1 354-367
- [6] Yoshiya Toyoda, Masahiro Yamaguchi, Naoki Yoshimura, Shigeteru Oka, Yutaka Oktia. Cardioprotective effects and the mechanisms of terminal warm blood cardioplegia in pediatric cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003, **125**: 1 242-251
- [7] 刘和俊, 汪太平, 李 芹, 史学功. 急性心肌梗死患者氧化损伤及抗氧化酶活性. *中国动脉硬化杂志*, 2001, **9**: 319-321
- [8] 姚 震, 陈颜芳, 冯建章, 尹瑞兴, 焦解歌. 实验性家兔缺血预适应减轻心肌细胞凋亡. *中国动脉硬化杂志*, 1999, **7**: 21-23
- [9] Frank JS, Rich TL. Calcium depletion and repletion in rat heart. *Am J physiology*, 1983, **245**: H343-H353
- [10] Pearl JM, Laks H, Drinkwater DC, Meneshian A, Sun B, Gate RN, et al. Normocalcemic blood or crystalloid cardioplegia provides better neonatal myocardial protection than does lowcalcium cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1993, **105**: 201-206

(此文编辑 文玉珊)