

• 实验研究 •

[文章编号] 1007-3949(2007)15-05-0342-03

选择性逆向冠状静脉搭桥术后一氧化氮和内皮素的变化

赵 晔, 谷天祥, 白雪涛

(中国医科大学附属第一医院心脏外科, 辽宁省沈阳市 110001)

[关键词] 病理学与病理生理学; 选择性逆向冠状静脉搭桥术; 一氧化氮; 内皮素; 心肌缺血模型

[摘要] 目的 探讨选择性逆向冠状静脉搭桥术对犬心肌缺血模型一氧化氮和内皮素的影响及其意义。方法

16只健康成年杂种犬,随机分成缺血组($n=8$)和选择性逆向冠状静脉搭桥组($n=8$),观察不同时段两组血浆一氧化氮和内皮素含量的变化。并在选择性逆向冠状静脉搭桥组经静脉桥在体灌注墨汁,石蜡包埋后切片观察。结果 后降支结扎前,两组血浆一氧化氮和内皮素含量无显著性差异($P>0.05$),但结扎后两组血浆一氧化氮和内皮素含量在不同时段比较差异有统计学意义($P<0.01$)。显微镜下,经静脉桥灌注的墨汁能在心肌组织间均匀分布。结论 选择性逆向冠状静脉搭桥能使心肌得到有效灌注,通过维持犬心肌缺血模型血浆一氧化氮及内皮素水平,从而减轻心肌内皮细胞损害,保护心脏功能。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Changes of Nitric Oxide and Endothelin After Selective Retrograde Coronary Venous Bypass

ZHAO Ye, GU Tian-Xiang, and BAI Xue-Tao

(Department of Cardiac Surgery, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China)

[KEY WORDS] Selective Retrograde Coronary Venous Bypass; Nitric Oxide; Endothelin; Myocardial Ischemia Model

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effect of selective retrograde coronary venous bypass (SRCVB) on nitric oxide (NO) and endothelin (ET) of myocardial ischemia model in dogs. **Methods** 16 dogs were divided into ischemia group ($n=8$) and SRCVB group ($n=8$). The levels of plasma NO and ET were measured in each group. In SRCVB group, 10 mL ink were utilized to perfuse the heart through SVG graft in vivo. **Results** The differences of NO and ET were not statistically significant before ligation of PDA in both groups ($P>0.05$), but changed significantly in SRCVB group after the ligation ($P<0.01$). The ink perfused retrogradely from graft distributed the myocardium tissue uniformly. **Conclusions** SRCVB could guarantee effective perfusion of myocardium and ameliorate the abnormal concentration of NO and ET in ischemic myocardium, decrease injury to endothelial cell and protect the heart.

冠状动脉旁路移植(冠状动脉搭桥术)目前已成为治疗冠心病的一种有效并被广泛接受的方法,但晚期冠状动脉弥漫性病变患者冠状动脉搭桥术效果差。本研究对弥漫性血管病变远端通畅不良者施行选择性逆向冠状静脉搭桥(selective retrograde coronary venous bypass, SRCVB),以探讨 SRCVB 对犬心肌缺血模型一氧化氮和内皮素的影响及其作用机制。

1 材料与方法

1.1 试剂

一氧化氮和内皮素试剂盒由南京建成生物工程

公司提供;戊巴比妥钠为上海化学试剂公司进口分装;肝素钠为徐州万邦生化制药有限公司生产;黑色墨汁为北京一得阁生产。

1.2 实验动物及分组

健康杂种犬 16 只,体重 20~25 kg,雌雄不限,由中国医科大学动物部提供。随机分为两组:缺血组 8 只, SRCVB 组 8 只。

1.3 动物模型的建立

用 3% 戊巴比妥钠 50 mg/kg 静脉注射麻醉,连接监护仪,行气管插管,连接 Bird Mark 8 呼吸机。调节呼吸机潮气量和频率,监测血气分析,使动脉血 pH 值、氧气和二氧化碳分压维持在正常范围。肝素钠 1 mg/kg 静脉注射抗凝。右侧卧位。取第 4 肋间斜切口进胸,暴露心脏,沿心脏长轴剪开心包并悬吊。在升主动脉用 6×14 涤纶线缝荷包,插体外循环主动脉灌注管,连接压力换能器,监测血压。缺血组结扎后降支起始段,以血管供血区心肌颜色变紫及心电图监护 ①导联 ST 段显著抬高为准。SRCVB 组

[收稿日期] 2007-01-22 [修回日期] 2007-04-02

[基金项目] 辽宁省教育厅重大攻关课题(2004C050)

[作者简介] 赵晔,硕士研究生,主治医师,研究方向为缺血性心脏病的外科治疗, E-mail 为 ye_zhao66@yahoo.com.cn, 现在沈阳市第四人民医院心胸外科工作。通讯作者谷天祥,主任医师,博士研究生导师,研究方向为成人心脏外科。白雪涛,硕士研究生,研究方向为冠心病的外科治疗。

取后腿大隐静脉备用。用血管夹夹闭心中静脉两端,剖开心中静脉,7-0 prolene 线将大隐静脉与心中静脉端侧吻合。在降主动脉胸 4 水平处,用 6-0 prolene 线将大隐静脉远端与降主动脉端侧吻合,在开放大隐静脉桥的同时,结扎后降支。

1.4 检测指标

分别于结扎前及结扎后 60、120 和 240 min 经主动脉灌注管抽血 6 mL, 备测一氧化氮和内皮素水平。SRCVB 组待血样采取完毕后剪断静脉桥,连接至三通的中部,将 10 mL 墨汁匀速注入静脉桥;三通的另一端经换能器保持注入压力在 60 mmHg 以下。然后将心脏离体,浸泡于 10% 福尔马林中固定,石蜡包埋,制成 5 μ m 厚切片,显微镜下观察。

1.5 统计学分析

计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间均数比较用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血浆一氧化氮水平的变化

后降支结扎前,缺血组和 SRCVB 组一氧化氮含量无显著性差异 ($P > 0.05$)。结扎后 60、120 和 240 min, SRCVB 组一氧化氮含量较缺血组明显升高 ($P < 0.01$; 表 1)。

2.2 血浆内皮素水平的变化

后降支结扎前,缺血组和 SRCVB 组内皮素含量无显著性差异 ($P > 0.05$)。结扎后 60、120 和 240 min, SRCVB 组内皮素含量较缺血组明显降低 ($P < 0.01$; 表 1)。

表 1. 选择性逆向冠状静脉搭桥术后一氧化氮和内皮素含量的变化

分 组	一氧化氮 (μ mol/L)	内皮素 (pg/L)
缺血组		
结扎前	97.52 \pm 6.65	58.32 \pm 2.44
结扎后 60 min	52.93 \pm 3.58	94.63 \pm 3.89
120 min	41.18 \pm 4.10	205.46 \pm 7.20
240 min	28.75 \pm 4.05	251.15 \pm 8.29
SRCVB 组		
结扎前	93.79 \pm 5.13	58.20 \pm 2.21
结扎后 60 min	74.49 \pm 4.60 ^a	74.70 \pm 3.83 ^a
120 min	61.34 \pm 4.78 ^a	94.31 \pm 4.50 ^a
240 min	57.43 \pm 4.23 ^a	102.23 \pm 7.30 ^a

a 为 $P < 0.01$, 与缺血组比较。

2.3 病理学改变

显微镜下,墨汁均匀分布在心肌窦状隙(图 1)、毛细血管内(图 2),并可在微动脉内(图 3)见到墨汁充盈,未见心肌组织中血管破裂及墨汁溢出现象。

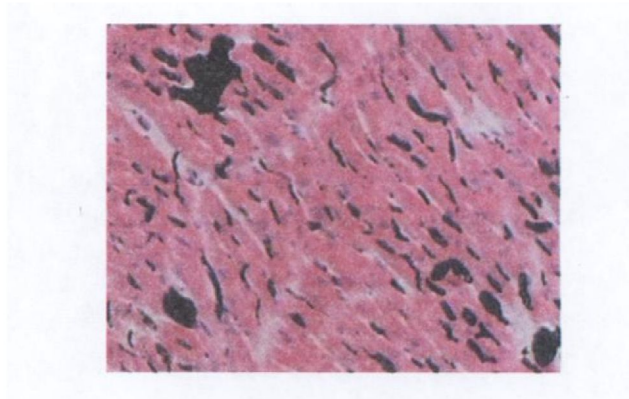


图 1. 墨汁分布在心肌窦状隙 ($\times 100$)

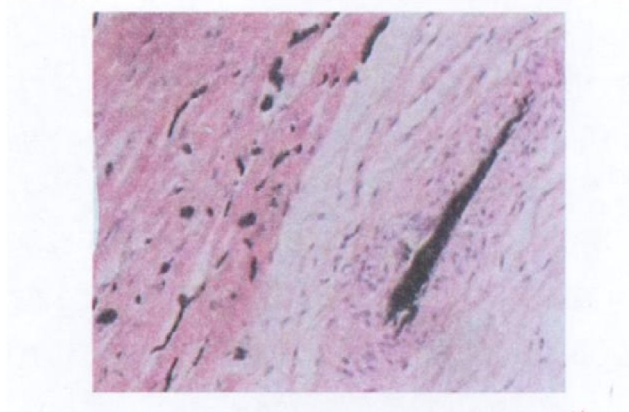


图 2. 墨汁灌注至毛细血管内 ($\times 100$)

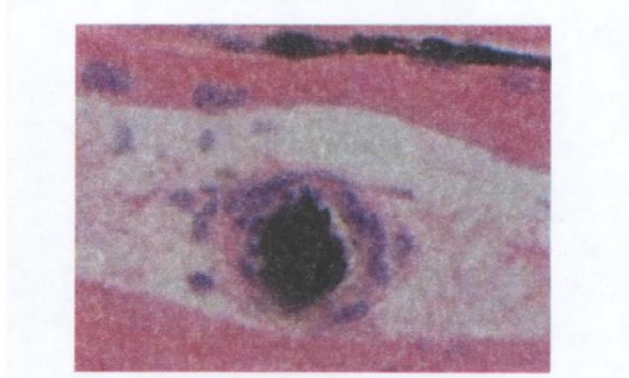


图 3. 墨汁灌注至微动脉内 ($\times 200$)

3 讨论

冠状动脉粥样硬化患者中,约 12% ~ 30% 冠状动脉呈全程弥漫狭窄及闭塞^[1],这类患者行经皮腔内冠状动脉成形术及冠状动脉旁路移植术的效果均不理想,它是心脏外科目前无法解决的难题之一。

1999 年 Fitzgerald 等^[2]在德国成功地实施了经皮原位冠状静脉动脉化,这是采用介入方法实施的

冠状静脉动脉化。手术成功地缓解了患者的心绞痛症状,为全程弥漫动脉硬化患者提供又一有效治疗方法。我国胡盛寿等^[3]报道了5例冠状静脉动脉化患者,术后随访4~12个月均无心绞痛复发;刘锐等^[4]报道了20例冠状静脉动脉化术后近期疗效良好,核素扫描显示心肌供血明显改善;均获得较好近期临床效果。

心脏冠状静脉系统由三大部分组成:冠状静脉窦及其属支(引流心脏的前侧壁静脉血流)、心中静脉及其属支(引流心脏后下壁静脉血流)和耳状静脉(引流心房血液)。这些心脏静脉形成广泛侧支循环,对节段性血流阻断的耐受性好。心中静脉是冠状静脉的主要属支之一,起自心尖之前,在心膈面位于后降支的浅面,沿后纵沟上行。多在房室交界附近注入冠状窦,终止处管径平均3 mm。由于心中静脉可以保证足够的管腔和极低的血流阻力,所以心中静脉是常用的替代心肌灌注途径^[5]。冠状动静脉吻合后的血管内压力也有一定的要求,并不是压力越高,逆行灌注越顺畅。Fitzgerald等^[2]认为血管内压力高于60 mmHg时可产生心肌水肿甚至心肌内出血等危害性改变,且长期的高压灌注可发生静脉内膜增生。本研究在体灌注墨汁时,灌注压力控制在60 mmHg以下,显微镜下观察墨汁均匀分布在心肌窦状隙和毛细血管内,并可在微动脉内见到墨汁充盈,未见心肌组织中血管破裂及墨汁溢出的现象。由此进一步证明在低压灌注时血流可经选择性结扎的冠状静脉远端逆行灌注到相应的心肌组织。而且通过动静脉吻合网可逆流到微动脉系统。

韩珂等^[6]研究发现犬选择性冠状静脉搭桥术后3个月,病理学检查未发现心肌缺血、梗死和水肿,心肌血供充分。但并未阐明是否存在血管内皮细胞的损伤。内皮素是血管内皮细胞分泌的一种血管收缩肽,是迄今所知最强烈而持久的缩血管活性肽,其活性是血管紧张素的10倍。正常生理情况下含量极低,在某些病理情况下则可达数倍乃至数十倍。而一氧化氮是由血管内皮细胞释放的一种舒血管因

子,持续基础的一氧化氮释放对维持心血管系统恒定的舒张状态、调节冠状动脉基础张力、保持心肌血流灌注等有重要作用。一氧化氮可拮抗内皮素的生物化学效应,抑制内皮素诱导的心肌细胞肥大和原癌基因c-fos表达,因此,一氧化氮、内皮素及一氧化氮/内皮素血浆浓度水平可作为反映各种原因致内皮损伤状况的可靠指标。在急性缺血发生后,血浆一氧化氮含量明显降低,内皮素含量明显升高,提示一氧化氮和内皮素参与了心肌缺血的病理过程。本研究提示心肌缺血后产生的各种因子及代谢产物对内皮细胞产生刺激作用,促使其合成释放内皮素增加,一氧化氮减少,一氧化氮/内皮素的平衡被打破。内皮素增加和一氧化氮减少使外周血管进一步收缩,心肌缺血缺氧加重。本研究中SRCVB组一氧化氮含量明显高于缺血组,内皮素含量明显低于缺血组。提示SRCVB可通过血运重建,减轻心肌缺血,减少内皮细胞损害,而起到保护心脏功能作用。

综上所述,SRCVB可以有效灌注相应区域的缺血心肌,并在急性缺血期避免内皮细胞损害,保护心脏功能。因此,SRCVB是针对冠状动脉全程弥漫狭窄及闭塞患者的有效治疗手段。但此术式的长期静脉增生和内皮细胞损伤情况以及临床应用的远期生存率和静脉通畅率等方面有待进一步观察研究。

[参考文献]

- [1] 刘健,肖明第,袁忠祥. 冠状静脉动脉化——改善心肌灌注的又一选择[J]. 上海医学, 2005, 28(10): 890-892.
- [2] Fitzgerald PJ, Hayase M, Yeung AC, Virmani R, Robbins RC, Burkhoff D, et al. New approaches and conduits: In situ venous arterialization and coronary artery bypass [J]. *Curr Interv Cardiol Rep*, 1999, 1(2): 127-137.
- [3] 胡盛寿,王立清,郑哲,胡晓鹏,宋云虎,孙寒松. 冠状静脉动脉化治疗弥漫性冠状动脉病变五例临床报告[J]. 中国循环杂志, 2004, 19(2): 136-138.
- [4] 刘锐,顾承雄,韦华,李波,宋伟,胡晖. 部分冠状静脉动脉化在不停跳冠状动脉旁路移植术中的应用[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2004, 20(4): 247.
- [5] 刘于威,孟庆江,门小毛. 冠状静脉动脉化搭桥术24例临床分析[J]. 山东医药, 2005, 45(32): 53-54.
- [6] 韩珂,肖诗亮,杨辰垣,杜心灵,刘成硅. 选择性冠状静脉旁路移植对心肌血供的影响[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2004, 20(1): 26.

(此文编辑 文玉珊)