

巯甲丙脯酸对实验性高血压大鼠 心肌缺血一再灌注损伤的保护作用

张连元 张之玮 董淑云 金光灿 郑素琴

(华北煤炭医学院病理生理教研室 唐山 063000)

唐朝枢 苏静怡 (北京医科大学心血管基础研究所 北京 100083)

摘 要 为探讨巯甲丙脯酸(captopril)对高血压肥大大鼠心肌缺血一再灌注的影响,本实验以造成大鼠腹主动脉狭窄的方法复制高血压模型,观察了应用巯甲丙脯酸的高血压大鼠离体心脏缺血一再灌注的变化。结果显示未用药的高血压大鼠,离体心脏在缺血一再灌注后出现心肌细胞乳酸脱氢酶的漏出和丙二醛生成增加及组织钙含量增加等损伤性变化,而预先应用巯甲丙脯酸处理的高血压大鼠,乳酸脱氢酶和丙二醛增高的情况明显减轻,避免了钙在心肌内过多积聚。表明巯甲丙脯酸具有抗高血压肥大大鼠心肌缺血一再灌注损伤的作用。

关键词 巯甲丙脯酸 缺血一再灌注损伤 高血压

近年发现肾素不仅是肾源性的,在心血管系统本身亦存在着一个局部的肾素—血管紧张素系统,后者通过自分泌,旁分泌和胞内分泌肾素和血管紧张素,起到调节局部血流和血管紧张性的作用。促进心肌和血管平滑肌的生长,代谢,并参与高血压,心肌肥厚,心肌缺血等心血管疾病的发病^[1]。本工作在实验性高血压鼠应用巯甲丙脯酸,观察其离体心脏缺血一再灌注(ischemia/reperfusion, I/R)后的变化,以探讨抑制血管紧张素卫生成对高血压肥大大鼠 I/R 损伤的影响。

1 材料与方法

1.1 材料:

1.1.1 动物 Wistar 大鼠,♂, 120~140 g 北京医科大学实验动物中心提供。

1.1.2 药物 巯甲丙脯酸系 Sigma 产品,余试剂为国产分析纯。

1.1.3 仪器 日产生理多道记录仪,型号 Sanei

2G66,换能器 P213D。

1.2 方法:

1.2.1 复制高血压模型及分组 取24只大鼠,乙醚麻醉下于腹正中切口,在左肾动脉上方约0.5 cm处分离腹主动脉,穿线后连同9号注射针头共同结扎,然后抽出针头造成该部狭窄。缝合腹部切口后常规饲养,1%盐水饲养30 d 做为高血压组。另取24只大鼠为对照组,除腹主动脉仅穿线而不结扎和不饮用盐水外,余操做同高血压组。两组动物分别有半数于实验前三天每天由皮下注射巯甲丙脯酸1 mg/kg(1 mg/ml),另一半动物同时皮下注射等量生理盐水(NS)。

1.2.2 离体心脏灌流 动物术前禁食12 h,自由饮水。腹腔注入1 g/kg 乌拉坦麻醉和注入1000 U/kg 肝素抗凝血。行颈总动脉插管,连接生理多道记录仪稳定30 min 后记录动脉血压。然后自颈动脉快速放血致死,剖胸速取心脏,将心脏悬挂于 Lan-

gendorf 灌流装置上, 用经95% O₂—5% CO₂ 气体饱和的 Krebs-Honseleit (KH) 液进行恒压灌流 (7.9 kPa)。预灌流15 min 后, 上述各组动物灌流的 心脏又分为旷置组和假旷置组。前者停止灌流(保湿保温)旷置45 min 后以20 ml KH 液循环灌流10 min, 后者继续开放灌流 45 min, 然后亦以 20 ml KH 液循环灌流10 min。

1.2.3 指标测定 收集离体心脏的灌流液, 测其乳酸脱氢酶(Lactate dehydrogenase, LDH)^[3], 和丙二醛(malondialdehyde, MDA)^[4]含量。心脏用滤纸拭干称重, 计算心系数。心室肌组织匀浆测心 肌组织的 MDA 含量和钙含量。

1.2.4 数据处理 实验数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 方差分析、组间q 检验进行统计学分析。

2 结果

2.1 各组动物血压 大鼠腹主动脉狭窄和高盐摄入30 d 后血压显著升高, 平均动脉血压为25.3±3.5 kPa, 与对照组动物比较 (16.1±2.4 kPa) 差异有

高度显著性(P<0.01)。血管紧张素转化酶抑制剂 硫甲丙脯酸治疗, 显著缓解动物血压的升高, 与高 血压组相比较平均动脉血压降低了38%(18.4±4.2 kPa, P<0.01)。

2.2 各组动物离体心脏灌流液中 LDH 和 MDA 含量 高血压大鼠伴有严重的心肌肥大与心肌损 伤, 与对照组比较, 心系数增加了0.42倍(5.3±0.8 vs 3.7±0.5, P<0.01)。硫甲丙脯酸虽没有减少 心肌肥厚的程度(5.6±0.8 vs 4.2±0.3), 但可明 显减轻离体心脏 I/R 损伤。假旷置心脏灌流液中 LDH 和 MDA 水平各组之间无 明显差别(P>0.05)。旷置心脏的灌流液中高血压组 LDH 和 MDA 含量分别较对照组高0.38 倍和1.00 倍(P<0.01), 经检验两者之间呈显著正相关(r=0.650, P<0.05), 而预先以硫甲丙脯酸处理的大鼠离体 心脏 I/R 后灌流液中 LDH 相当于对照组的86% (P>0.05), MDA 未见明显升高(P>0.05), 结 果见表1。

表1 各组大鼠离体心脏灌流液中LDH(U/dL)和MDA(nmol/ml)含量比较(n=24, $\bar{X} \pm s$)

组 别	假 旷 置				旷 置			
	captopril		NS		captopril		NS	
	LDH	MDA	LDH	MDA	LDH	MDA	LDH	MDA
对 照 组	8.5±4.3	2.9±0.8	6.4±2.2	3.6±1.8	19.5±14.2	4.7±1.1	18.6±2.0	4.9±0.9
高血压组	7.0±1.0	2.8±0.4	4.4±4.8	3.7±0.8	16.7± 8.2	5.1±1.7	26.6±3.1**	9.8±0.5**

注: 与对照组比较** P<0.01

2.3 各组动物心肌 MDA 含量 NS 处理的高血压 大鼠心肌 MDA 含量较对照组动物增高0.37倍 (P<0.01), 硫甲丙脯酸处理的两组大鼠 心肌 MDA 含量均低于 NS 处理组(P<0.05)。但高血压组仍 高于对照组0.58倍(P<0.01)。不过在心肌 I/R 时 硫甲丙脯酸可避免再灌后心肌 MDA 升高(见表2)。

2.4 各组动物心肌组织钙含量 高血压鼠心肌 钙含量明显高于对照组(P<0.01), 硫甲丙脯酸虽未 能减少高血压鼠心肌钙含量的增加, 但可有效地避 免高血压鼠肥大心肌 I/R 后的钙积聚, 具体数据见 表3。

表2 各组大鼠心肌 MDA 含量比较(n=24, $\bar{X} \pm S$ nmol/g·ww)

组 别	假 旷 置		旷 置	
	captopril		NS	
对 照 组	114.2±26.0		152.5±15.5	
高血压组	179.7±24.0**		208.9±18.2**	

注: 与对照组比较** P<0.01

表3 各组大鼠心肌钙含量比较(n=24, $\bar{X} \pm S$ $\mu\text{mol/g} \cdot \text{ww}$)

组 别	假 旷 置		旷 置	
	captopril	NS	captopril	NS
对 照 组	1.216 ± 0.126	1.329 ± 0.159	1.761 ± 0.163	1.870 ± 0.106
高 血 压 组	$1.720 \pm 0.169^{**}$	$1.761 \pm 0.172^{**}$	1.746 ± 0.195	$2.378 \pm 0.274^{**}$

注：与对照组比较** $P < 0.01$

3 讨论

肾素—血管紧张素系统，尤其是心血管局部的肾素—血管紧张素系统在肾性高血压中的发病学意义已有大量文献报告^[5]。我们以前的工作曾观察到肾性高血压大鼠血浆中和心室肌中的血管紧张素Ⅰ含量显著增加^[6,7]，血管紧张素Ⅰ除具有强烈的缩血管作用引起血压升高外，还可刺激心肌细胞和血管平滑肌细胞的增生。本实验观察到应用血管紧张素转化酶抑制剂可有效地缓解高血压大鼠动脉血压的升高。减少离体心脏 I/R 后 MDA 的产生和心肌细胞胞浆酶 LDH 的漏出，表明其具有抗心肌 I/R 损伤的作用。

目前认为细胞内钙超载是细胞损伤的标志，其在 I/R 损伤中具有普遍意义^[8]。然而至目前，细胞内钙积聚与 I/R 损伤的因果关系尚未彻底阐明。细胞内钙的积聚则进一步会使细胞的功能和结构受损，参与 I/R 损伤的发生与发展。本实验在应用巯甲丙脯酸减少高血压大鼠 I/R 心肌 MDA 的生成和 LDH 漏出的同时也减少了心肌钙含量，推测其可能缓解了心肌细胞内钙超载。结果提示，巯甲丙脯酸具有抗高血压心肌 I/R 损伤的作用，对临床应用于高血压伴心肌缺血的治疗可能有益，但具体的机制尚有待于进一步探讨。

参 考 文 献

- 1 汤健, 唐朝枢. 循环系统的内分泌功能北京: 北京医科大学, 中国协和医科大学 联合出版社, 1989.
- 2 Anderson PG, Allard MF, Thomas GD, et al. Increased ischemic injury but decreased hypoxic injury in hypertrophied rat hearts. *Circ Res* 1990, 67(4):948
- 3 Wroblewski F and Ladue CS. Lactate dehydrogenase activity in blood. *Proc Soc Exp Med* 1955, 90:120
- 4 Asakawa T. Thiobabaturic acid test for detection Lipid Peroxides. *Lipids* 1979, 14: 401
- 5 Dzar VI. Vascular renin-angiotensin system in hypertension. *Am J Med* 1988, 84: 4A—4
- 6 董淑云, 张连元, 汤健等. 牛磺酸对大鼠高血压的影响. *中国药理学通报*, 1992, 8(5):403
- 7 张连元, 董淑云, 汤健, 唐朝枢. 内皮素在实验性主动脉狭窄—高盐摄入性高血压发病中的作用. *生理学报*, 1992, 44(3):290
- 8 苏静怡, 唐朝枢. 缺血再灌注损伤的普遍性及其临床意义. *北京医科大学学报*, 1990, 22(2):149

收稿日期: 1995—09—26

Protective Action of Captopril on Myocardial Ischemia-reperfusion

Injury in Hypertensive Rats

Zhang Lian-yuan et al

(North China Coal Medical College, Tangshan 063000)

Abstract: In order to investigate the effect of captopril on hypertension myocardial ischemia-reperfusion, the changes of hypertrophic myocardia in hypertension model rats were observed. Results showed that, after ischemia-reperfusion, the lactate dehydrogenase escaped from cytoplasm, the production of malondialdehyde and calcium content increased, while being pretreated with captopril these changes were alleviated. These results indicated that captopril can protect hypertension heart against ischemia-reperfusion injury.

Key words: captopril, hypertension, ischemia-reperfusion injury

(on page 5)