

ACE 抑制剂卡托普利对实验性围手术期心肌缺血的影响

陈鸣和 王士雯¹(广州 510010 广州军区广州总医院老年病一科;¹ 北京 100853 解放军总医院老年心血管病研究所)

摘要 目的:围手术期心肌缺血主要是因为应激引起冠状动脉内皮功能障碍所致,所以观察卡托普利对其影响。
方法:杂种犬 20 只均分为 4 组:Ⅰ组(对照组),Ⅱ组(心肌梗塞模型组),Ⅲ组(心梗+胃大部切除术)和Ⅳ组(心梗+

卡托普利+胃大部切除术)。梗死2周后行胃大部分切除术,测定Ⅲ、Ⅳ两组的基础状态、术前和术后的血流动力学指标、血浆内皮素(ET)及一氧化氮(NO)。用组织原位杂交方法观察4组非梗塞区冠脉内皮-氧化氮合酶(NOS)mRNA表达水平。结果:在Ⅲ组,手术使LV+ dP/dt_{max} 、心脏指数(CI)及NO下降,引起LVEDP、PCWP、总外周阻力(TPR)、左室舒张压力下降时间常数(T值)和ET升高。在Ⅳ组,用卡托普利后40min,TPR下降,T值升高;手术使血流动力学指标回降,不影响其它指标。组织原位杂交示,NOS mRNA在Ⅰ组高度表达,Ⅱ组和Ⅳ组次之,Ⅲ组最低。结论:卡托普利能预防胃大部切除术引起的左室舒张障碍和冠脉内皮功能障碍。

关键词 围术期;心肌缺血;内皮素;一氧化氮;血管紧张素转换酶抑制剂

Effects of angiotensin converting enzyme inhibitor captopril on experimental perioperative myocardial ischemia

Chen Minghe (Chen MH), Wang Shiwen (Wang SW) (CCU of Geriatric Medicine, Liu Hua Qiao Hospital, Guangzhou 510010)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** The perioperative myocardial ischemia (PMI) is mainly caused by increase in sympathetic nervous system activity due to stress, which results in coronary endothelial dysfunction, so it is investigated that the effect of captopril on PMI. **METHODS:** Twenty mongrel dogs were randomized for four groups: group I: control group; group II: myocardial infarction (MI) model; group III: MI + partial gastrectomy; group IV: MI + captopril + partial gastrectomy. In the group III and IV, the hemodynamics, plasma endothelin (ET) and nitric oxide (NO) on baseline, pre- and postoperation were investigated two weeks after MI. All animals were killed by overdose anesthetic and their cardiac samples of non-infarcted area for examining nitric oxide synthase (NOS) mRNA expression levels in vascular endothelial cells. **RESULTS:** In the group III, the operation decreased the maximal rate of left ventricular pressure rise (LV + dP/dt_{max} , cardiac index (CI) and plasma NO level, and increased left ventricular end diastolic pressure (LVEDP), time-course of isovolumic pressure fall (T constant), total peripheral resistance (TPR) and the levels of ET. In the group IV, 40 minutes after administration of captopril, the TPR was decreased, and the T constant was increased significantly, the operation attenuated the TPR and T constant, but did not affect other values. In situ hybridization it was showed that the expressive levels of NOS mRNA was the highest in the group I, lower in the group II and IV, and the lowest in the group III. **CONCLUSIONS:** Captopril can improve the left ventricular and endothelial dysfunction induced by the partial gastrectomy performed after myocardial infarction.

KEY WORDS perioperation, myocardial ischemia, endothelin, nitric oxide, angiotensin converting enzyme inhibitor

围手术期心肌缺血是非心脏手术围手术期死亡的主要原因,其发生机制尚不清楚,可能与麻醉和创伤应激导致病变的冠状动脉进一步狭窄和冠脉内皮功能障碍有关^[1]。由于卡托普利对缺血心肌有保护作用,能逆转受损的内皮功能及改善冠状循环血流,因此观察卡托普利对围手术期心肌缺血的作用将有助于深入探讨围手术期心肌缺血的发生机制,同时具有重要的临床意义。

1 材料和方法

1.1 心肌梗塞模型的建立

杂种犬20只,体重13.0~19.0kg,随机分为4组(每组5只):Ⅰ组(对照组);Ⅱ组(心肌梗塞模型);Ⅲ组

(梗死+胃大部分切除术);Ⅳ组(梗死+卡托普利+胃大部分切除术)。除Ⅰ组外,均结扎冠脉前降支以建立心肌梗塞模型。

1.2 血流动力学指标的测定

Ⅲ组和Ⅳ组在梗死后2wk,插5F Swan-Ganz导管至肺动脉,插7F管至左心室及主动脉,以RM-6200型多导生理记录仪(成都仪器厂)记录血流动力学指标,心输出量(CO)用热稀释法测定,术前40min开始应用生理盐水或卡托普利(0.25mg/kg静注10min,然后以0.8 μ g/kg静滴30min),然后行胃大部切除术,分别测定基础状态、术前(用药后)和术后的血流动力学指标,同时取静脉血测定内皮素(ET)和一氧化氮(NO),ET用放射

免疫法测定(药盒由北京东亚免疫研究所提供),NO 用比色法测定^[2]。

1.3 心脏标本的处理

I 组不做任何处理,II 组在心梗后 2wk,III 组和 IV 组在手术后,均开胸取非梗塞区(左旋支供血区)的心脏组织。取的标本液氮速冻,组织冰冻切片,用生物素标记的一氧化氮合酶(Nitric Oxide Synthase,NOS)cDNA 探针(由华美公司提供)行组织原位杂交^[3],按 Simizu 等^[4]方法评价细胞内着色。

2 结果

2.1 血流动力学指标的变化

在 III 组,手术使左室压力最大上升速率(LV + dP/

表 1 III 组及 IV 组的血流动力学变化($\bar{x} \pm s, n = 5$)

	组 别	基础值	手术前	手术后
HR(min ⁻¹)	III 组	178 ± 8	170 ± 17	201 ± 11 ^{*1,*2}
	IV 组	175 ± 18	177 ± 11	172 ± 17 ^{*3}
MAP(kPa)	III 组	14.00 ± 0.67	13.87 ± 0.53	14.53 ± 0.53
	IV 组	14.40 ± 0.93	12.53 ± 0.53 ^{*1,*3}	13.87 ± 0.53 ^{*2}
LVSP(kPa)	III 组	16.80 ± 1.20	16.40 ± 1.33	15.20 ± 0.80
	IV 组	17.73 ± 1.60	16.53 ± 0.67	16.00 ± 0.53
LV + dP/dt _{max} (kPa/s)	III 组	652.7 ± 31.9	646.7 ± 37.1 ^{*1}	497.3 ± 62.5 ^{*1,*2}
	IV 组	664.0 ± 46.4	650.7 ± 35.7	592.0 ± 43.8 ^{*3}
LV - dP/dt _{max} (kPa/s)	III 组	517.3 ± 61.3	490.7 ± 49.1 ^{*1}	353.3 ± 45.2 ^{*1,*2}
	IV 组	474.7 ± 43.9	450.0 ± 31.7	406.7 ± 54.1
LVEDP(kPa)	III 组	1.07 ± 0.27	1.20 ± 0.40	1.60 ± 0.40 ^{*1,*2}
	IV 组	1.20 ± 0.27	0.80 ± 0.27 ^{*1,*3}	1.20 ± 0.40 ^{*2}
T Constant(ms)	III 组	23.6 ± 2.4	25.0 ± 2.0	31.6 ± 4.6 ^{*1,*2}
	IV 组	22.4 ± 1.7	17.0 ± 1.6 ^{*1,*3}	24.0 ± 1.7 ^{*2,*3}
MPAP(kPa)	III 组	2.00 ± 0.53	2.00 ± 0.40	2.13 ± 0.27
	IV 组	2.00 ± 0.27	1.87 ± 0.40	2.13 ± 0.27
PCWP(kPa)	III 组	1.47 ± 0.40	1.50 ± 0.40	2.00 ± 0.40 ^{*1,*2}
	IV 组	1.50 ± 0.40	1.25 ± 0.27 ^{*1,*3}	1.73 ± 0.40 ^{*2,*3}
CVP(kPa)	III 组	0.51 ± 0.08	0.52 ± 0.09	0.57 ± 0.07
	IV 组	0.55 ± 0.05	0.48 ± 0.05	0.56 ± 0.07
CI(L·min ⁻¹ /m ²)	III 组	4.95 ± 0.71	4.91 ± 0.98	3.66 ± 0.50 ^{*1,*2}
	IV 组	4.67 ± 0.39	4.99 ± 0.50	3.98 ± 0.39 ^{*1,*3}
TPR(dyn·s/cm ⁵)	III 组	2556.6 ± 366.2	2611.5 ± 649.9	3565.8 ± 478.4 ^{*1,*2}
	IV 组	2723.8 ± 223.1	2211.4 ± 82.0 ^{*1}	3085.9 ± 285.9 ^{*2}

注: *¹表示与基础值比较 $P < 0.05$; *²表示与手术前比较 $P < 0.05$; *³表示两组间比较 $P < 0.05$; HR: 心率; MAP: 平均动脉压; LVSP: 左室收缩峰压; LV + dP/dt_{max}(kPa/s)左室压力最大上升速率; LV - dP/dt_{max}(kPa/s)左室压力最大下降速率; LVEDP: 左室舒张末期压; T Constant(ms)左室舒张压力下降时间常数; MPAP: 平均肺动脉压; PCWP: 肺毛细血管嵌压; CVP: 中心静脉压; CI: 心脏指数; TPR: 总外周阻力

2.2 ET 和 NO 的变化

在 III 组,手术使 ET 升高,使 NO 降低。在 IV 组,用药及手术对 ET 和 NO 均无明显影响。两组手术后的指标均有显著差异(见表 2)。

2.3 原位杂交的变化

NOSmRNA 在 I 高度表达,II 组和 IV 组次之,III 组最低(见表 3)。

3 讨论

dt_{max}) 和心脏指数(CI)下降,使左室舒张末期压(LVEDP)、肺毛细血管嵌压(PCWP)、总外周阻力(TPR)、左室舒张压力下降时间常数(T 值)及心率(HR)升高。在 IV 组,用药后 40min,LVEDP、PCWP、TPR、T 值下降,LV + dP/dt_{max}、CI 及 HR 不变;手术使 LVEDP、PCWP、TPR 和 T 值回到基础值水平,对 LV + dP/dt_{max}、CI 及 HR 无明显影响。两组间比较,两组间的基础值无差异;手术前,IV 组的 LVEDP、PCWP、和 T 值较 III 组的明显低;手术后,IV 组的 LVEDP、PCWP、T 值和 HR 还是较 III 组的明显低,IV 组的 LV + dP/dt_{max}、CI 则较 III 组的明显高(表 1)。

3.1 手术对血流动力学的影响

手术能引起 HR 增快,MAP 虽有升高趋势,但无统计学意义,因为 HR × MAP 反映了心肌耗氧量^[5],因此手术能致心肌耗氧量增加。手术尚可致 LV + dP/dt_{max} 和 CI 下降,以及使 LVEDP、T 值、TPR 和 PCWP 升高,因为 LV + dP/dt_{max}间接地反映了心肌纤维收缩速度,CI 反映了泵功能,LVEDP 升高说明心肌顺应性下降,T 值是不受负荷因素影响的反映舒张功能较敏感的指标,

表2 Ⅲ、Ⅳ组ET和NO的变化($\bar{x} \pm s, n=5$)

组别		基础值	手术前	手术后
ET(pg/ml)	Ⅲ组	42.82±6.47	46.42±7.03	57.03±2.70* ^{1,2}
	Ⅳ组	45.79±6.37	46.99±5.58	38.56±6.96* ³
NO(μmol/L)	Ⅲ组	2.515±0.863	2.480±0.590	1.552±0.402* ^{1,2}
	Ⅳ组	2.378±0.796	2.241±0.422	1.799±0.406

注:*¹表示与基础值比较 $P<0.05$; *²表示与手术前比较 $P<0.05$; *³表示两组间比较 $P<0.05$

表3 各组 NOSmRNA 表达水平的变化 ($n=5$)

	NOSmRNA					Ridit 分析 P 值
	-	±	+	++	+++	
I 组	0	0	0	1	9	
II 组	0	0	2	2	6	<0.01* ¹
III 组	5	5	0	0	0	<0.01* ^{1,2}
IV 组	0	0	2	5	3	<0.01* ^{1,3}

注:*¹表示与 I 组比较; *²表示与 II 组比较; *³表示与 III 组比较
TPR 是后负荷的指标,因此,手术能引起左室收缩和舒张功能障碍。

IV 组在用药后 40min, MAP、TPR、LVEDP 及 T 值均下降,证实了卡托普利有减低心脏前后负荷,改善心脏舒缩功能,这与文献报道一致^[6]。卡托普利对正常心脏的舒缩功能无明显影响,但是,心肌梗塞后心功能已有不同程度的损害,在动物实验和临床均已发现心肌梗塞后 LVEDP 升高和射血分数下降,静注卡托普利能改善左心功能。IV 组在手术后上述指标恢复到用药前水平,未出现类似于 III 组的心功能障碍,说明了卡托普利对手术所致的心功能障碍有预防作用,更加证实了手术对血流动力学的影响。其作用机制可能是通过降低交感神经兴奋性,从而降低心脏前后负荷,同时可使缺血区的冠脉血流量增加,心内膜下/心外膜下血流比例上升^[7],因而改善心肌缺血。因为卡托普利对 LV + dP/dt_{max} 及左室收缩峰压(LVSP)均无明显影响,所以可以认为它对心肌没有明显抑制作用。

3.2 内皮素的变化

内皮素是含 21 个氨基酸残基的多肽,被认为是最强的血管收缩多肽。内皮素可由内皮细胞及非内皮细胞产生,很多因素诸如 Ang II、糖皮质激素、缺氧及血管应力学的改变均可促使内皮素的产生。心脏和非心脏手术均能引起内皮素浓度的升高,可能与创伤应激有关^[8],这与本实验结果一致;但还可能与心肌缺血有关,因为心肌缺血可引起心肌细胞释放内皮素增加。

在 IV 组,用药后 40min, ET 无明显改变,手术对其也无明显影响,并没出现类似 IV 组的升高,说明了卡托普利能预防 ET 的升高,可能与卡托普利降低 Ang II 浓

度及改善心肌缺血有关。

3.3 一氧化氮和内皮细胞 NOSmRNA 的变化

NOS 是 NO 合成的关键酶,亦是其生物学效应的唯一重要限速因子。NOS 有三种类型,分别为神经型 NOS、诱导型 NOS 及内皮型 NOS(eNOS),eNOS 不仅见于内皮细胞,且见于一些组织的上皮细胞及脑组织的神经元^[9]。

实验发现,在 I 组和 II 组的血管内皮细胞上均可见 eNOS 表达,II 组的 eNOS 表达水平降低,这与文献报道相符,有人发现,兔急性心梗后 2~21d, eNOS 表达水平及活性均无明显改变,但较梗塞前明显减少^[10]。在 IV 组, eNOSmRNA 明显减少,可能与手术应激产生的炎症介质如 TNF-α 等有关,因为 TNF-α 可使 eNOSmRNA 降解加速,其半衰期从 48h 降至 13h;而且, RAS 的激活还可导致 eNOSmRNA 表达减少^[10]。IV 组血管内皮细胞的 eNOSmRNA 与 II 组相比并无明显减少,未见报道,但有大量报道认为, ACE 抑制剂能促进正常或病变血管释放内皮依赖性的 NO,是其缩小急性心肌梗塞面积和保护缺血心肌的主要作用机制^[11]。因此推测,卡托普利能改善内皮细胞的代谢以及使 eNOSmRNA 表达水平上调,其机理尚待进一步研究。

III 组血浆 NO 浓度在手术后降低,可能与其血管内皮 eNOS 表达减少以及手术所致的自由基增高有关,因为 NO 可迅速地自由基反应生成硝酸盐和亚硝酸盐,从而消除自由基的损伤作用^[12]。IV 组在手术后血浆 NO 浓度并不下降,可能与 eNOSmRNA 表达正常以及卡托普利消除氧自由基作用有关。

参考文献

1 Aston CM. Perioperative myocardial infarction with noncardiac surgery. Am J Med Sci, 1994, 308(1):41.
2 田亚平,沈文梅.血清总 TBA 反应物, LPO 及 MDA 样物质的联合测定. 解放军医学情报, 1990, 4(6):323.
3 苏慧慈编. 原位杂交. 北京: 中国科学技术出版社, 1994: 59-90.
4 Simizu M, Saitoh Y, Itoch H. Immunohistochemical staining of ha-rsoncogene product in normal, benign, and malignant

- human pancreatic tissues. *Hum Pathol*, 1990, 21(6):607.
- 5 Leung JM. The role of hemodynamics in perioperative myocardial ischemia. *Inter Anesth Clin*, 1992, 30(1):63.
 - 6 Boldt J, Schindler E, Harter K, *et al*. Influence of intravenous administration of angiotensin-converting enzyme inhibitor enalaprilat on cardiovascular mediators in cardiac surgery patients. *Anesth Analg*, 1995, 80:480.
 - 7 Kitakaze M, Minamino T, Node K, *et al*. Beneficial effect of inhibition of angiotensin-converting enzyme on ischemic myocardium during coronary hypoperfusion in dogs. *Circulation*, 1995, 92(1):950.
 - 8 Shirakami G, Megaribuchi T, Shinguk, *e al*. Effects of anaesthesia and surgery on plasma endothelin(ET)-1 levels. *Anesth Analg*, 1995, 80:449.
 - 9 Snyder SH. No endothelial NO. *Nature*, 1995, 377:196.
 - 10 Wildhert SM, Dudek RR, Suzuki H, *et al*. Immunohistochemistry in the identification of nitric oxide synthase isoenzymes in myocardial infarction. *Cardiovasc Res*, 1995, 29:526.
 - 11 Noda K, Sasaguri M, Ideishi M, *et al*. Role of locally formed angiotensin II and bradykinin in the reduction of myocardial infarct size in dogs. *Cardiovasc Res*, 1993, 27:334
 - 12 Usmar-Darley V, Wiseman H, Halliwell B, *et al*. Nitric oxide and oxygen radicals: A question of balance. *FEBS*, 1995, 369: 131.

收稿日期:1997-04-10