

· 基础研究 ·

亚低温治疗实验性脑梗死时对心脏的影响

李承晏 李涛 高晓锋 余绍祖

【摘要】 目的 研究全身亚低温治疗实验性脑梗死时对心脏的影响。**方法** 58 只 Wistar 大鼠分成对照组 ($n=10$)、常温组 ($n=24$) 和亚低温组 ($n=24$)，采用线栓法制作大脑中动脉 (MCA) 梗死模型。监测 ECG，测定术后 12 h 心肌高能磷酸化合物 (ATP、ADP、AMP)、能量储备 (EC) 值和心肌超微结构改变。**结果** 缺血后 12 h 时常温组和亚低温组大鼠心肌 ATP、ADP、EC 均低于对照组 ($P<0.01$)，但亚低温组的 ATP 和 EC 却高于常温组 ($P<0.01$)；常温组和亚低温组异常 ECG 发生率无明显差异 ($P>0.05$)；但亚低温组的心率明显低于常温组 ($P<0.01$)，有 3 只大鼠的心率低于 150 次/min；超微结构显示常温组和亚低温组心肌均有缺血性损伤，但亚低温组的损伤较常温组轻。**结论** 全身亚低温治疗实验性脑梗死时能改善心肌的能量储备，减轻脑梗死引起的心肌缺血，不会增加 ECG 异常的发生率，但可显著减缓心率。

【关键词】 亚低温；局灶性脑缺血；心肌高能磷酸化合物；心电图；心肌超微结构

Effects of mild hypothermia on heart of rats with focal brain ischemia LI Cheng-yan, LI Tao, GAO Xiao-feng, YU Shao-zu. Department of Neurology, Renmin Hospital, Wuhan University, Wuhan 430060, China

【Abstract】 Objective To investigate the effects of systemic mild hypothermia on heart. **Methods** Fifty-eight Wistar rats were divided randomly into three groups: control group ($n=10$), normal thermic group ($n=24$) and mild hypothermic group ($n=24$). After the model of middle cerebral artery occlusion (MCAO) was made, electrocardiograph (ECG) was used to monitor the cardiac function of the animals. The changes of myocardial high-energy phosphates (ATP, ADP, AMP) and energy charge (EC) were evaluated after 12 hours of ischemia, and the myocardial ultrastructure observed. **Results** Compared with the control group, the ATP, ADP and EC in the normal thermic group and mild hypothermic group were lower after 12 hours of ischemia ($P<0.01$), while the ATP, EC in mild hypothermic group were higher than those in normal thermic group ($P<0.010$). The heart rate of mild hypothermic group was lower than normal thermic group ($P<0.01$). There was no significant difference between the mild hypothermic and the normal thermic groups with regard to the incidence of abnormal ECG. The ischemic myocardial damage in the rat of mild hypothermic group was milder than that of normal thermic group. **Conclusion** Systemic mild hypothermia can improve myocardial EC and ameliorate the ischemic myocardial damage, result in no severe electrocardiographic abnormality. Thus it can exert favourable effect for preserving cardiac function in rat after cerebral ischemic injury.

【Key words】 Mild hypothermia; Focal brain ischemia; Myocardial high-energy phosphate; Myocardial ultrastructure

亚低温 ($34\sim35^{\circ}\text{C}$) 有确切的脑保护作用^[1]，它能减少实验性脑梗死的梗死体积^[2]，但它对脑外器官尤其是对心脏的影响尚不清楚。我们在用全身亚低温治疗大鼠局灶性脑缺血的实验中，观察了亚低温对心肌代谢、心脏电生理及心肌超微结构的影响，现将结果报道如下。

资料和方法

一、实验动物及分组

健康 Wistar 大鼠 58 只，雄雌各半，体重 $200\sim250\text{ g}$ ，由武汉大学医学院动物实验中心提供，分为对

照组 ($n=10$)、常温组 ($n=24$) 和亚低温组 ($n=24$)。

二、方法

用 2% 戊巴比妥钠按 45 mg/kg 体重的剂量腹腔注射麻醉大鼠后，按已报道的方法制作大鼠左大脑中动脉 (MCA) 供血区梗死动物模型^[3]。并用监护仪 (BSM-8301K) 监测大鼠的心率 (HR)、呼吸 (R) 及血氧饱和度 (SO_2)，用电子温度计插入肛门内 5 cm 监测肛温 (T)，用监护仪 (Cardiacap) 监测血压 (BP)。

对照组不阻塞 MCA，将大鼠置于室温 (20°C) 环境中。常温组在大脑中动脉阻塞 (MCAO) 后 2、4、6、8、10 和 12 h 分别将大鼠置于室温 (20°C) 环境中，MCAO 后 2 h 开始再灌注。亚低温组在 MCAO 后 2、4、6、8、10 和 12 h 分别将大鼠置于 4°C

环境中,控制大鼠的肛温在 $(34 \pm 1.0)^\circ\text{C}$,MCAO 后 2 h 开始再灌注。

在手术后 12 h 用过量戊巴比妥钠将以上 3 组大鼠处死,立即取鼠左心室肌 100 mg(电子天平称重)在 4°C 条件下匀浆, 4°C 低温离心后取上清液作反相离子,对 HPLC(日本岛津高效液相色谱仪 LC-9A 系列)测定心肌组织的 ATP、ADP 和 AMP 值,并按公式 $EC = (ATP + 1/2ADP)/ATP + ADP + AMP$ 计算能量储备(EC)值。

取各组大鼠左心室前壁心内膜侧心肌,用 4°C 5% 戊二醛固定,常规包埋,超薄切片,醋酸铀-柠檬铅染色,应用 Hitachi-800 型透射电镜观察、摄像,放大 5 000 ~ 20 000 倍。

三、统计学分析

数据均以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示。计量资料用方差齐性检验,计数资料用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有显著性。

结 果

一、心肌能量代谢的改变

术后 12 h 3 组大鼠心肌能量指标测量值表明常温组和亚低温组的 ATP、ADP 及 EC 均低于对照组 ($P < 0.01$),但亚低温组高于常温组 ($P < 0.01$) (表 1)。

表 1 大鼠心肌能量代谢指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	n	ATP (mg/kg)	ADP (mg/kg)	AMP (mg/kg)	EC
对照组	10	155.90 ± 11.86	47.5 ± 15.73	24.23 ± 6.19	0.81 ± 0.08
常温组	24	$80.89 \pm 9.76^*$	$35.90 \pm 6.96^*$	24.71 ± 5.53	$0.64 \pm 0.10^*$
亚低温组	24	$113.07 \pm 12.20^{* \#}$	$22.01 \pm 5.13^{* \#}$	25.26 ± 5.26	$0.78 \pm 0.07^{\#}$

注: * 与对照组比较, $P < 0.01$; # 与常温组比较, $P < 0.01$

二、心电生理改变

实验前 3 组大鼠的 ECG 正常。MCA 供血区梗死后常温组 9 只出现 ECG 异常,亚低温组 11 只出现 ECG 异常,ECG 异常主要表现为 ST 段上抬、房颤、频发室早和室颤。脑梗死后常温组大鼠心率较对照组快,但 2 者间差异无显著性。亚低温组心率明显减慢 ($P < 0.01$),最低可达 120 次/min,有 3 只鼠的心率小于 150 次/min(表 2)。

表 2 常温组与亚低温组大鼠 ECG 异常率的比较

组 别	n	ECG 异常 (只)	异常率 (%)	心率 (次/min)
对照组	10	0	0	438.10 ± 14.68
常温组	24	9	37.50	$472.20 \pm 12.94^{\Delta}$
亚低温组	24	11	45.98	$290.92 \pm 80.91^*$

注: Δ 与对照组比较, $P > 0.05$; * 与对照组比较, $P < 0.01$

三、心肌超微结构

对照组的心肌纤维排列整齐、肌节清晰、线粒体基

质致密、嵴排列紧密、核膜完整、核正常(图 1);常温组心肌纤维排列不整齐、肌丝之间出现空隙、线粒体基质较淡、可见分叶核(图 2);亚低温组心肌纤维排列整齐、呈轻度收缩、肌节缩短、线粒体致密、嵴排列紧密、核完整(图 3)。

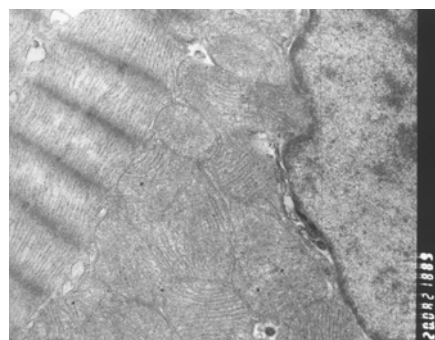


图 1 对照组的心肌超微结构 ($\times 20\ 000$)

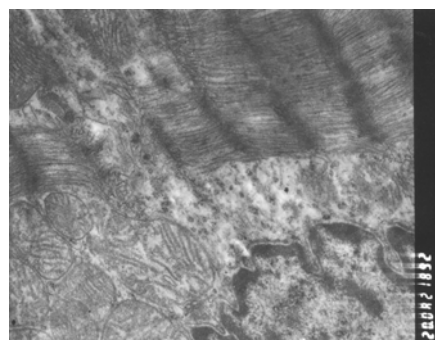


图 2 常温组的心肌超微结构 ($\times 20\ 000$)

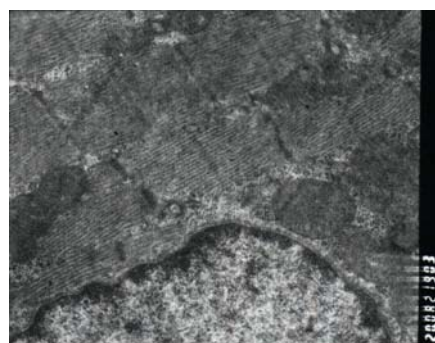


图 3 亚低温组的心肌超微结构 ($\times 20\ 000$)

讨 论

大量实验研究证实,亚低温治疗可缩小脑梗死灶体积、减轻神经细胞的病理损害,但低温也会对全身的生理代谢造成影响,甚至可引起严重的并发症^[4],在临床上推广使用之前有必要了解它对全身各脏器的影响。本研究仅就全身亚低温治疗实验性局灶性脑梗死时对心肌能量代谢、心脏电生理及超微结构的影响进行探讨。

磷酸腺苷(ATP、ADP、AMP)是组织内生物能量转

换的高能磷酸化合物,其水平直接反映心脏的功能状态。反映心肌组织缺氧最为敏感的指标是 ATP,测定心肌组织中 ATP 的含量有助于判断缺血心肌的代谢状况。本实验结果表明脑梗死后常温组、亚低温组的 ATP、ADP、EC 值均低于对照组,提示脑梗死后心肌出现了应激性缺血缺氧性损害,导致能量合成障碍和能量储备下降。组织的代谢状况不仅取决于所供血流的氧含量,也取决于组织的氧耗。低温时血流较常温时缓慢,冠状动脉血流有所减少,同时心脏的耗氧量也相应减少^[5]。动物实验表明在各种温度下心肌的氧合都很充分^[6],所以体温轻度降低后,心肌仍能维持正常的工作状态。亚低温组的 ATP 和 EC 较常温组高,说明在亚低温状态下心肌组织耗氧减少,能量储备有相应的增加,能改善脑梗死引起的心肌缺血状况,有利于心肌功能的恢复。

脑梗死后心电生理可出现一系列改变^[7]。本组动物在脑梗死后也出现了 ECG 异常,且多发生在脑梗死后 6 h 内,主要表现为 ST 段上抬、频发室性早搏、传导阻滞及房扑。常温组的 ECG 异常发生率为 37.5%,亚低温组为 45.8%,2 组间差异无显著性,这表明亚低温并不会引起严重的心脏电生理异常。亚低温对心脏的影响主要表现为心率减慢,在我们的实验中亚低温组心率只有常温组的 60%,且有 3 只鼠的心率低于 150 次/min,有明显的节律过缓,这可能与亚低温抑制了心肌的窦性节律有关。为了避免血钾对心脏的影响,在整个实验过程中,我们监测了血钾,凡血钾不正常的动物均已排除。

我们的超微结构研究表明常温组和亚低温组心肌

均有缺血性损伤,但亚低温组的损伤较常温组轻,这表明亚低温能减轻脑梗死所致的心肌缺血。

总之我们的实验表明亚低温治疗实验性脑梗死时能改善心肌的能量储备,减轻脑梗死引起的心肌缺血,不会增加 ECG 异常的发生率,但可显著减缓心率。临床应用时应监测心率的变化。

参 考 文 献

- 1 Kataoka K, Yanase H. Mild hypothermia-a revived countermeasure against ischemic neuronal damages. *Neurosci Res*, 1998, 32: 103-117.
- 2 李承晏,李涛,梅之中,等.实验性脑梗死的亚低温治疗时间窗(亚低温开始时间对脑梗死体积的影响). *中国危重病急救医学*, 2001, 13:491-493.
- 3 Rondney JL, Jakubowski J, Robert WL. Middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats: which method works best? *Stroke*, 1993, 24:294-298.
- 4 Gentilello L, Jurkovich G, Stark M, et al. Is hypothermia in the victim of major trauma protective or harmful? A randomized, prospective study. *Ann Surg*, 1997, 226:439-440.
- 5 Johnson K, Wiesmann W, Pearce F. The effect of hypothermia on potassium and glucose change in isobaric hemorrhagic shock in the rat. *Shock*, 1996, 6:223-228.
- 6 Tveita T, Mortensen E, Hevroy O, et al. Experimental hypothermia: effects of core cooling and rewarming on hemodynamics, coronary blood flow, and myocardial metabolism in dogs. *Anesth Analg*, 1994, 79:212-217.
- 7 李承晏,任菽芸,余绍祖.实验性脑梗塞的心电图异常. *卒中与神经疾病*, 1997, 4:66-68.

(收稿日期:2002-08-27)

(本文编辑:郭正成)

· 消息 ·

第十届全国创伤学术交流会征文通知

中华医学会创伤学分会、《中华创伤杂志》编辑部定于 2003 年 8 月 17~20 日在杭州市联合召开第十届全国创伤学术交流会。本次会议除进行大会交流外,届时将邀请多位国内医学界知名专家讲学,争鸣答疑。

重点内容:(1)脊柱、脊髓损伤和四肢骨折;(2)其他部位伤;(3)急救、多发伤;(4)交通伤;(5)创伤基础研究。

要求:(1)未曾发表的论文的 500 字以内摘要 1 份,论文应具有科学性、先进性和实用性;(2)按结构式摘要撰写,顺序为文题、作者单位及邮政编码、姓名、目的、方法、结果、结论;(3)请寄打印稿并加盖公章,同时附该文软盘(Word 格式),自留底稿,不退稿。欢迎通过 E-mail 投稿。

优秀论文评选:拟参加青年优秀论文评选者(45 岁以下),除寄摘要外,需附全文 1 份,并另纸注明第一作者的年龄、职称及职务。符合本刊要求的获奖论文优先在本刊发表。

证书颁发:参加会议者,将颁发中华医学会学术会务部论文证书和中华医学会继续教育部学分证书。

收稿地点:400042 重庆市渝中区大坪长江支路 10 号《中华创伤杂志》编辑部 向勇主任收;电话:(023)68757524,68818654;传真:(023)68818654;E-mail:cmachz@public.cta.cq.cn。信封上请注明创伤会议。

截稿日期:2003 年 6 月 20 日前(以当地邮戳为准),逾期不予受理。

《中华创伤杂志》编辑部