

· 基础研究 ·

肾素-血管紧张素系统对大鼠心肌缺血和缺血再灌注后左心室功能的影响

彭晖 黄捷英

【摘要】 目的 观察肾素-血管紧张素系统(RAS)对大鼠心肌缺血和缺血再灌注后左心室功能的影响,以及给予氯沙坦和培哚普利干预的结果。方法 结扎大鼠左冠状动脉前降支造成心肌梗死,30min 后松解结扎线再灌注心肌 60min,假手术组只穿线不结扎,大鼠随机分为假手术组、生理盐水对照组、氯沙坦组、培哚普利组。监测大鼠心肌缺血 30min 和缺血再灌注 60min 时血流动力学和左心室功能、循环 RAS 组分、肌酸激酶(CK)和去甲肾上腺素(NE)等指标。结果 ① 与假手术组比较,对照组的左室舒张末压在冠脉结扎和再灌注后均升高,而血压、左室收缩压和 $\pm dp/dt$ 则显著降低;与对照组比较,两个用药组大鼠的心功能明显改善;② 对照组血浆 NE、CK 水平明显高于假手术组和用药组;③ 对照组血浆各 RAS 组分水平比假手术组明显升高;用药组则明显抑制 RAS 活性。结论 ① 大鼠心肌缺血和再灌注后发生左心室功能障碍;② 心肌缺血和缺血再灌注损伤后循环 RAS 被激活;③ 氯沙坦和培哚普利可以保护心肌细胞,改善左心室功能障碍。

【关键词】 心肌缺血;心肌再灌注损伤;肾素-血管紧张素系统;氯沙坦;培哚普利

Effect of RAS on left ventricular function after myocardial ischemia and reperfusion in anesthetized rats

PENG Hui, HUANG Jieying

Department of Cardiology, Beijing Friendship Hospital, Beijing 100050, China

【Abstract】 Objective To investigate the effect of RAS on left ventricular function after myocardial ischemia and reperfusion in rats, and the effects of losartan and perindopril. Methods The Sprague-Dawley rats were randomly assigned to one of the following treatment groups: ① sham-operated group (S); ② control group (C); ③ losartan-treated group (L); ④ perindopril-treated group (P). Infarction was produced by left coronary artery ligation. Following 30 min of occlusion, reperfusion of the ischemic area for 60 min was allowed. The suture thread was applied but not tied in sham-operated group. During ischemia and reperfusion periods, heart rate (HR), mean blood pressure (MAP), heart rate-pressure product (RPP), left ventricular systolic pressure (LVSP), left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP) and $\pm dp/dt$ were measured. Plasma level of angiotensin(Ang) I, Ang II, plasma renin activity(PRA), aldosterone(Ald) and the plasma concentration of CK and NE were measured. Results ① The LVEDP was higher in C and drug treatment groups than in S one, moreover, with the value of LVEDP highest in C group. The $\pm dp/dt$ was significantly reduced in C and treatment groups, with the value in C group being lowest ($P < 0.05$). ② After drug administration, the MAP and RPP were significantly lower in L and P groups than in S and C ones ($P < 0.05$). ③ Comparing with S group, the plasma concentration of CK and NE were increased in C group. The plasma CK and NE levels were lower in L and P groups than in C group ($P < 0.05$). ④ Comparing with S group, the plasma levels of Ang I, Ang II, PRA and Ald were higher in C group ($P < 0.05$). Conclusions ① After myocardial ischemia and reperfusion, left ventricular dysfunction occurred. ② The circulating RAS was activated after ischemia and reperfusion. ③ Losartan and perindopril could restrict the necrosis of myocardium, inhibit the release of catecholamine, and improve left ventricular function.

【Key words】 myocardial ischemia; reperfusion injury; myocardial; renin-angiotensin system; losartan; perindopril

作者单位:100050 北京,首都医科大学附属北京友谊医院心血管内科

作者简介:彭晖,女,在读医学博士研究生,主治医师

通讯作者:彭晖,电话:010-63014411-3663

心肌缺血和缺血再灌注后发生左心室功能障碍,使患者生活质量和生存率下降。研究表明,心肌缺血和缺血再灌注后肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)被激活,促进缺血再灌注损伤的病理生理改变^[1-3]。在 RAS 组分中血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 的生理作用最重要,经 Ang II 的 1 型(AT₁)受体作用于心脏组织细胞,来影响心脏的结构和功能^[4,5]。通过血管紧张素转换酶抑制剂、AT₁受体拮抗剂可以减少 Ang II 生成或在受体水平阻断 Ang II 的生理作用。本研究观察了 RAS 对大鼠心肌缺血和缺血再灌注后左心室功能的影响,以及给予 AT₁受体拮抗剂氯沙坦(losartan)和血管紧张素转换酶抑制剂培哚普利(perindopril)干预的结果。

1 材料与方法

1.1 心肌缺血和缺血再灌注模型的制作 选用 Sprague-Dawley (SD) 大鼠,体重 280~320g,1%戊巴比妥钠溶液(45mg/kg)腹腔注射麻醉。连接并记录心电图。分别从右侧股静脉插管,用于给药;从右侧股动脉插入连接压力换能器的导管,监测平均动脉压(mean arterial pressure, MAP);再从右侧颈总动脉处插入充满肝素盐水连接压力换能器的导管,直至左心室,监测左心室收缩压(left ventricular systolic pressure, LVSP)、左心室舒张末压(left ventricular end-diastolic pressure, LVEDP)和反映心肌收缩舒张能力的指标 $\pm dp/dt$ 。呼吸机持续给氧。在第 4 或第 5 肋间打开胸腔,剪开心包,将结扎线从左冠状动脉前降支(left anterior descending, LAD)近端下穿过(假手术组只穿线不结扎),结扎冠脉所供血的区域肉眼可见变为暗紫,血压下降和心电图 ST 段抬高证实心肌梗死。30 min 后松解结扎线,再灌注心肌 60min,冠脉再通由缺血心肌颜色恢复证实。

1.2 分组和给药 76 只实验大鼠被随机分为 4 组,其中假手术组在造模过程中只穿线不结扎,对照组即为造模手术,其余两组分别为药物预防组(氯沙坦 5mg/kg 和培哚普利 3mg/kg)。冠脉结扎前 15min 给药。每组大鼠 19 只,其中每组有 8 只,结扎 LAD 30min 后,于心肌再灌注 5min 时,从心脏取血,测量血浆去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)水平。另外 11 只完成整个实验过程,其中对照组和氯沙坦组分别各有 4 只和 1 只死亡。

1.3 血流动力学测定 使用 Polygraph Syxtems RM6100 型多导生理记录仪(日本光电公司产品),

分别于结扎 LAD 后 30min 以及心肌再灌注后 60min 时测量 MAP、心率、心率血压乘积(heart rate-pressure product, RPP)、LVSP、LVEDP 和 $\pm dp/dt$ 。

1.4 血浆血管紧张素 I、II, 血浆肾素活性(plasma renin activity, PRA)和醛固酮(aldosterone, Ald), 血浆肌酸激酶(creatine kinase, CK), NE 的测定 于处死大鼠前,从心脏取血。采用放射免疫法,测定血浆 Ang I、Ang II、PRA 和 Ald 水平;应用 SYNCHRON CX7 系统测定 CK 水平;采用高效液相的方法,测定血浆 NE 水平。

1.5 统计学方法 使用 SPSS 统计软件系统,结果以平均值 $\pm$ 标准差表示,计量资料组间差异用单因素方差分析检验;计数资料组间差异用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为有显著性差异。

2 结果

2.1 对心率、血压和心率血压乘积的影响 表 1 结果表明,各组之间于给药前心率、MAP 和 RPP 没有明显差异($P > 0.05$);各组在给药后各时间点的心率也无显著差异($P > 0.05$)。于心肌缺血和缺血再灌注各时间点,对照组的 MAP 明显低于假手术组($P < 0.05$),提示由于心肌缺血及再灌注造成大鼠心功能异常,导致心输出量减少,表现为血压降低;而两个用药组的 MAP 明显低于对照组和假手术组($P < 0.05, P < 0.01$),RPP 低于对照组($P < 0.05$);表明用药干预后,因为药物的扩血管作用,引起外周阻力降低,从而减少心肌耗氧。两个用药组之间没有明显差异($P > 0.05$)。

2.2 对左心室功能的影响 表 2 结果表明,各组于结扎冠脉前 LVSP, LVEDP 和 $\pm dp/dt$ 无明显差异($P > 0.05$)。在心肌缺血和缺血再灌注各时间点,与假手术组相比,对照组的 LVSP, $\pm dp/dt$ 明显降低, LVEDP 升高($P < 0.05$),表明心肌缺血及再灌注导致大鼠出现心功能障碍。而两个用药组的 LVSP 低于对照组和假手术组($P < 0.05, P < 0.01$), $\pm dp/dt$ 低于假手术组($P < 0.05$),与对照组比较,升高的 LVEDP 明显降低($P < 0.05$),表明药物干预可以在一定程度上改善心功能异常。两个用药组之间没有显著性差异($P > 0.05$)。

2.3 对循环 RAS 组分、NE 和 CK 的影响 表 3、表 4 结果表明,对照组的 Ang II, Ang I, PRA 和 Ald 均高于假手术组,差异有显著意义,提示心肌缺血及再灌注诱导 RAS 激活;两个用药组的 PRA 高于假手术组和对照组,而 Ald 低于对照组;氯沙坦组的血浆

表 1 各组血流动力学参数变化

项 目	假手术组 (n=11)	对照组 (n=7)	氯沙坦组 (n=10)	培哚普利组 (n=11)
平均动脉压(mmHg)				
给药前	115±4	113±4	112±4	111±6
给药后	115±2	113±3	96±2*	96±2*
缺血 30min	113±7	84±6*	75±3***	74±3***
再灌注 60min	109±1	90±7*	79±6***	77±4***
心率(次/min)				
给药前	404±15	401±29	402±18	403±13
给药后	399±13	385±10	391±13	395±13
缺血 30min	356±12	354±12	350±7	351±9
再灌注 60min	351±9	345±7	343±8	345±8
心率血压乘积(×1000)				
给药前	46.6±2.5	45.2±3.7	45.2±2.8	44.6±3.5
给药后	45.9±1.5	43.7±1.9	37.6±1.3*	37.8±1.6*
缺血 30min	40.1±3.1	29.8±2.2*	26.2±1.2#	26.0±1.4#
再灌注 60min	38.2±1.2	31.0±2.2*	26.9±2.2	26.4±1.7

注:与假手术组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组比较,# $P<0.05$

表 2 各组左心室功能参数变化

项 目	假手术组 (n=11)	对照组 (n=7)	氯沙坦组 (n=10)	培哚普利组 (n=11)
左心室收缩压(mmHg)				
给药前	139±3	140±9	142±6	140±8
给药后	136±3	137±3	132±7	132±7
缺血 30min	137±4	123±7*	15±6***	113±6***
再灌注 60min	130±3	122±7*	113±6***	114±7***
左心室舒张末压(mmHg)				
给药前	-2.5±0.7	-1.9±1.6	-1.3±1.1	-1.9±1.1
给药后	-2.5±0.6	-1.8±1.3	-1.4±0.9	-1.7±1.2
缺血 30min	-0.3±1.2	8.8±2.4**	4.1±1.1#	4.1±1.9#
再灌注 60min	1.6±0.8	9.4±1.0**	4.2±1.6#	4.5±1.0#
dp/dt(mmHg/s)				
给药前	4 372±265	4 178±273	4 300±267	4 145±194
给药后	4 113±140	4 064±191	4 065±184	4 064±211
缺血 30min	4 005±202	3 350±135*	3 385±120*	3 327±179*
再灌注 60min	3 905±76	3 507±79*	3 485±100*	3 418±87*
-dp/dt(mmHg/s)				
给药前	3 545±69	3 436±90	3 495±169	3 477±93
给药后	3 386±84	3 364±99	3 310±105	3 281±110
缺血 30min	3 418±101	2 478±86*	2 585±127*	2 559±92*
再灌注 60min	3 332±90	2 443±67*	2 535±138*	2 532±123*

注:与假手术组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组比较,# $P<0.05$

Ang II 水平高于其他组;培哚普利组的 Ang II 最低,而 Ang I 水平高于其他组,差异均有显著意义,表明药物干预可以抑制活化的 RAS。另外,与假手术组

比较,对照组血浆 CK,NE 水平明显增高;两个用药组的 CK,NE 水平低于对照组,差异有显著性意义。两个用药组间差异无显著意义。

表 3 各组循环 RAS 组成成分、血浆肌酸激酶结果

项 目	假手术组 (n = 11)	对照组 (n = 7)	氯沙坦组 (n = 10)	培哚普利组 (n = 11)
血管紧张素 II (ng/L)	290 ± 79	537 ± 88 ^{**}	730 ± 90 ^{***}	59 ± 15 ^{###}
血管紧张素 I (μg/L)	27 ± 4	35 ± 13 [*]	42 ± 9 [*]	45 ± 14 [*]
血浆肾素活性[μg/(L·h)]	18 ± 4	23 ± 6 [*]	29 ± 45 ^{##}	30 ± 6 ^{##}
醛固酮(ng/L)	176 ± 47	249 ± 64 [*]	130 ± 30 [*]	155 ± 38 [*]
肌酸激酶(U/L)	1 049 ± 168	5 095 ± 156 ^{**}	3 189 ± 154 ^{###}	3 091 ± 158 ^{##}

注:与假手术组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与对照组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$

表 4 各组血浆去甲肾上腺素水平

项 目	假手术组	对照组	氯沙坦组	培哚普利组
去甲肾上腺素(nmol/L)	4.01 ± 0.24	27.48 ± 4.82 [*]	10.84 ± 2.52 ^{##}	11.77 ± 2.56 ^{##}

注: n = 8, 与假手术组比较, * $P < 0.05$;与对照组比较, # $P < 0.05$

3 讨 论

心肌缺血和缺血再灌注后发生左心室功能障碍,是患者生活质量和生存率下降的主要原因之一。早期再灌注虽然挽救很多濒死的心肌细胞,但同时也成为发生心力衰竭的病理生理基础。本研究结果显示,在心肌缺血期和再灌注期内,对照组 MAP, LVSP 显著降低,左心室舒张末心室腔内压力的 LVEDP 明显升高,以及反映左心室等容期压力最大变化速率的指标 $\pm dp/dt$ 降低,与假手术组比较有显著性差异,表明心室泵功能受损。这一结果与 Liang 等^[6]、Mehta 等^[7]的动物研究相符。

心肌缺血和再灌注后出现心室功能障碍,首先与缺血导致的心肌细胞坏死有关。CK 是心肌细胞坏死过程中释放的酶。与 Linz^[8]等所观察到的结果相似,本研究发现,大鼠心肌缺血和再灌注后循环 CK 水平明显增高。由于心肌细胞坏死,数量减少,使得心室肌收缩不协调,心输出量减少。本研究还显示,一度缺血的心肌恢复血供并不意味着其心功能即恢复正常,对于那些由于缺血已造成不可逆损伤的细胞,再灌注可以加速它们的坏死。

有研究发现^[9],急性心肌缺血后,心肌 AT₁ 受体的结合率显著增加,表明 RAS 被激活。本研究观察心肌缺血再灌注后,对照组大鼠循环中各 RAS 组分水平均显著高于假手术组。由于 Ang II 浓度升高,使心脏前、后负荷升高,心室壁顺应性下降,引起 LVEDP 增高, LVSP 和 $\pm dp/dt$ 降低。

此外,在本研究中,对照组大鼠血浆 NE 水平明显高于假手术组,表明在心肌缺血再灌注损伤中,儿茶酚胺的释放增加。NE 对心肌细胞的损害起着重

要作用,可以加重心肌细胞缺血、缺氧,不利于心肌机械功能的恢复。

而与对照组相比,本研究中,两个用药组大鼠的心功能明显改善,这与 AT₁ 受体拮抗剂、血管紧张素转换酶抑制剂降低外周阻力,从而降低舒张末心室腔内压有关。而且两个用药组血浆 CK 和 NE 水平均显著低于对照组,从而间接说明,Ang II 对缺血心肌的损害;以及 Ang II 通过 AT₁ 受体激活交感神经系统,促进神经末梢释放 NE。提示氯沙坦和培哚普利改善心肌缺血和再灌注大鼠心室功能的作用,在一定程度上是通过制约 Ang II 对心肌的毒性作用,减少心肌的坏死,以及抑制 Ang II 的促交感神经活性来实现的。

本研究结果表明,心肌缺血和缺血再灌注后循环 RAS 被激活,并出现心室功能障碍。而氯沙坦和培哚普利可以保护心肌细胞,抑制交感神经活性,改善心功能。

参 考 文 献

- 1 Li K, Chen X. Protective effects of captopril and enalapril on myocardial ischemia and reperfusion damage of rat. J Mol Cell Cardiol, 1987, 19: 909-915.
- 2 McAlpine HM, Cobbe SM. Neuroendocrine changes in acute myocardial infarction. Am J Med, 1988, 84 (Suppl 3A): 61-66.
- 3 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: 334-340.
- 4 Timmermans PB, Wong PC, Chiu AT, et al. Angiotensin

- II receptors and angiotensin II receptor antagonists. Pharmacol Rev, 1993, 45: 205-251.
- 5 de Gaulhe M, Rogg H, Brink M, et al. Angiotensin II receptor subtypes and cardiac function. Eur Heart J, 1994, 15(Suppl D): 98-103.
- 6 Liang C, Gavras H, Black J, et al. Renin angiotensin system inhibition in acute myocardial infarction in dogs. Effects on systemic hemodynamics, myocardial blood flow, segmental myocardial function and infarct size. Circulation, 1982, 66: 1249-1255.
- 7 Mehta PM, Alker KJ, Kloner RA, et al. Functional infarct expansion, left ventricular dilation and isovolumic relaxation time after coronary occlusion: a two-dimensional echocardiographic study. J Am Coll Cardiol, 1988, 11: 630-636.
- 8 Linz W, Scholkens BA, Han YF. Beneficial effects of the converting enzyme inhibitor, ramipril in ischemic rat hearts. J Cardiovasc Pharmacol, 1986, 8(Suppl 10): S91-S99.
- 9 Lefroy DC, Wharton J, Crake T, et al. Regional changes in angiotensin II receptor density after experimental myocardial infarction. J Mol Cell Cardiol, 1996, 28: 429-440.
- 10 郭志凌. 心肌再灌注损伤的实验证据和临床相关性. 国外医学·心血管分册, 1996, 23: 289-291.
- 11 Brasch H, Sieroslowski L, Dominiak P. Angiotensin II increases norepinephrine release from atria by acting on angiotensin subtype 1 receptors. Hypertension, 1993, 22: 699-704.
- (收稿日期: 2002-08-02)
(本文编辑 周宇红)

· 会 讯 ·

第八届全军老年医学专业学术会议

由全军老年医学专业委员会主办的“第八届老年医学专业学术会议”将于 2003 年 9 月在上海市举行(具体时间地点另行通知)。此次大会将邀请国内知名的老年医学及心血管病专家做专题讲座及学术交流。会议同时举办“老年心血管疾病药物治疗新进展学习班”。

征文内容:① 老年多器官疾病或功能不全基础及临床研究;② 老年常见疾病临床救治经验及基础研究;③ 老年疾病的预防与保健;④ 老年疾病介入治疗及展望;⑤ 老年疾病的外科治疗;⑥ 衰老机理研究与抗衰老前景;⑦ 老年疾病基因治疗及展望;⑧ 老年疾病影像学应用的现状及对策;⑨ 老年人疾病合理用药;⑩ 中老年疾病的护理;⑪ 其他。

征文要求:① 尚未在正式刊物上发表的临床与基础研究论著、综述、经验总结、个案报道、外文摘译及评论性文章。② 来稿一式两份,中、英文均可。全文限 5 000 字内(请务必附 800~1 000 字的大摘要),摘要 500 字内。稿件用中文 Word 编辑(请附软盘),有条件的作者可通过 E-mail 投稿。③ 稿件经审稿录用后将编入此次大会论文集,并择优在《中华老年多器官疾病杂志》等相关期刊上发表。④ 截稿日期为 2003 年 7 月 31 日。未经采用稿件,恕不退稿,故请自留底稿。

学 分:参加会议者可获得军队医学继续教育学分 30 分。

通信地址:北京复兴路 28 号解放军总医院老年心血管病研究所(邮编 100853)吴兴利、王玲娜收(信封注明老年会议)。

联系电话:010-66936783(地方线)、0201-936783(军线)。

E-mail: 301-igc@sina.com.cn