

## 体外反搏对犬失血性休克的作用机制

谭红梅<sup>1</sup>, 蒋涛<sup>2</sup>, 吴伟康<sup>1</sup>, 顾熊飞<sup>2</sup>, 罗汉川<sup>1</sup>, 郑振声<sup>3</sup>

(中山医科大学 1. 病理生理教研室; 2. 生化教研室; 3. 卫生部辅助循环重点实验室, 广东 广州 510089)

**摘要:**【目的】探讨体外反搏治疗失血性休克的机制。【方法】动物随机分为3组:假手术对照组、失血休克组及失血休克加体外反搏组。采用一侧颈总动脉插管放血制造重症失血性休克模型。实验结束时取心肌及主动脉组织测一氧化氮合酶(NOS)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、腺苷三磷酸(ATP)、糖原及乳酸等指标。【结果】①反搏组反搏后平均血压显著高于反搏前,且实验结束时反搏组的血压也显著高于失血组。②假手术对照组及反搏组心肌组织 NOS 活性均显著高于失血休克组。③假手术对照组及反搏组心肌组织 MDA 含量均显著低于失血组,且 SOD 活性均显著高于失血组。④假手术对照组及反搏组心肌组织 ATP 水平也显著高于失血组。【结论】体外反搏可以增强心肌 NOS 活性,从而改善心肌供血,并能提高心肌对自由基的清除能力,减轻自由基损伤,同时改善心肌的能量供应。

**关键词:** 休克/治疗; 反搏动术; 一氧化氮合酶; 超氧化物歧化酶

中图分类号: R542.2 文献标识码: A 文章编号: 1000-257X(2001)02-0097-03

## The Mechanism of ECP Therapy for Haemorrhagic Shock in Canine

TAN Hong-mei<sup>1</sup>, JIANG Tao<sup>2</sup>, WU Wei-kang<sup>1</sup>, GU Xiong-fei<sup>2</sup>, LUO Han-chuan<sup>1</sup>, ZHENG Zhen-sheng<sup>3</sup>

(1. Department of Pathophysiology, 2. Department of Biochemistry, Sun Yat-sen University of Medical Sciences  
3. Key Laboratory on Assisted Circulation of Ministry of Health, Guangzhou 510089, China)

**Abstract:** 【Objective】To study the protective mechanism of external counterpulsation (ECP) on haemorrhagic shock. 【Methods】The model of severe haemorrhagic shock was used. After the whole experiment, tissue from heart and aorta were obtained to detect NOS, SOD, MDA, ATP, glycogen and lactic acid. NOS activity was detected by isotope method. 【Results】NOS and SOD activities of the sham operation control group (SOCG) and the external counterpulsation group (ECPG) were significantly higher than those of Haemorrhagic Shock group (HSG). MDA level of SOCG was significantly lower than that of HSG and ECPG, but there was no significant difference between HSG and ECPG. The ATP levels of SOCG and ECPG were significantly higher than that of HSG. The glycogen concentration of SOCG was significantly higher than that of HSG, but there was no significant difference between HSG and ECPG. 【Conclusion】ECP can increase NOS and SOD activities and also it can improve the energy supply of heart.

**Key words:** shock/therapy; counterpulsation; NOS; SOD

体外反搏(external counterpulsation, ECP)是一种无创性体外辅助循环装置,经国内外的临床应用,其对缺血性心脑血管病的疗效已得到肯定<sup>[1,2]</sup>,但在作用机制上仍不十分清楚。本研究在重症失血性休克犬模型上,从一氧化氮合酶(nitric

oxide synthase, NOS)和自由基代谢等方面探讨了其保护机制。

### 1 材料与方 法

收稿日期: 2000-09-08

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(39470199)

作者简介: 谭红梅(1971-),女,湖南耒阳人,硕士,讲师。

1.1 材料 健康杂种犬 19 只, 体质量(11.3 ± 1.8) kg, 雌雄兼用。

## 1.2 方法

1.2.1 分组与处理 动物随机分为假手术对照组(sham operation control group, SOCG,  $n = 5$ )、失血休克组(haemorrhagic shock group, HSG,  $n = 7$ )及失血休克加体外反搏组(简称体外反搏组, external counterpulsation group, ECPG,  $n = 7$ )。动物准备与模型复制参考赵克森等<sup>[3]</sup>的方法。动物用 30 g/L 戊巴比妥钠(30 mg/kg, iv)麻醉。一侧颈总动脉连 TP-400T 压力换能器于四导生理仪(Nihon Kohden, Japan)。SOCG 组术后不作任何处理, 连续观察 180 min; HSG 组自颈总动脉放血至血压下降并维持在 5.3 ~ 6.0 kPa, 1 h, 此后不作处理, 连续观察 90 min; ECPG 组在 HSG 组的基础上使用特制的狗反搏气囊及反搏床, 选用 MC2 体外反搏机(佛山分析仪器厂), 反搏囊压力为 0.35 ~ 0.4 kPa, 维持 30 min。反搏后观察 1 h。实验结束时用过戊巴比妥钠处死所有动物, 分别取心肌(心尖部)及主动脉进行分析。

1.2.2 生化指标的测定 NOS 活性的检测采用 Brecht 等<sup>[4]</sup>的方法, SOD 的测定采用邻苯三酚法, MDA 的测定采用硫代戊巴比妥酸法, 糖原的测定采用蒽酮比色法, 乳酸的测定采用酶偶联比色法, ATP 采用 C<sub>18</sub>柱高效液相色谱仪上测定。

## 1.3 统计方法

采用单因素方差分析, 用 SPSS 7.0 for window 软件在计算机上完成, 结果均以“均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )”表示。

# 2 结果

## 2.1 平均动脉压

SOCG 组平均动脉血压为(19.52 ± 1.41) kPa, HSG 组失血后(1 h)平均动脉压为(5.56 ± 0.38) kPa, 实验结束前平均动脉血压为(4.22 ± 0.66) kPa。ECPG 组反搏 10 min 后平均动脉血压由反搏前的(5.38 ± 0.70) kPa 上升至(9.10 ± 0.60) kPa( $P < 0.01$ ); 反搏 30 min 时平均动脉血压达(10.76 ± 0.97) kPa(与反搏前比较,  $P < 0.01$ ); ECPG 组实验结束前平均动脉血压为(9.66 ± 0.90) kPa(与 HSG 组比较,  $P < 0.01$ )。

## 2.2 NOS 活性

体外反搏能通过影响 NOS 的活性而改变血管的舒缩, 其对心肌及主动脉 NOS 活性的影响见表 1。

表 1 体外反搏对心肌及主动脉 NOS 活性的影响

Table 1 Effect of ECP on NOS activity of myocardium and aorta  $z/m$  (NOS)/(fmol<sup>o</sup> mg<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup>)

Group <sup>1)</sup>	$n$	Myocardium	Aorta
SOCG	5	118.08 ± 20.17	207.19 ± 117.92
HSG	7	74.77 ± 26.21 <sup>2)</sup>	71.40 ± 28.62 <sup>3)</sup>
ECPG	7	114.15 ± 17.58 <sup>4)</sup>	99.35 ± 18.54 <sup>5)</sup>
$F$		7.874	7.336
$P$		0.004	0.005

1) SOCG: sham operation control group; HSG: haemorrhagic shock group; ECPG: external counterpulsation group. 2) HSG vs SOCG,  $P < 0.05$ ; 3) HSG vs SOCG,  $P < 0.05$ ; 4) ECPG vs HSG,  $P < 0.05$ ; 5) ECPG vs HSG,  $P < 0.05$

## 2.3 自由基及能量

体外反搏对心肌自由基代谢的影响见表 2, 对能量代谢的影响见表 3。

表 2 体外反搏对心肌 SOD 活性及 MDA 含量的影响

Table 2 Effect of ECP on SOD activity and MDA concentration

Group	$n$	$z/m$ (SOD)/(U/g)	$\kappa$ (MDA)/(nmol/g)
SOCG	5	945.0 ± 162.2	409 ± 28
HSG	7	649.3 ± 87.3 <sup>1)</sup>	539 ± 57 <sup>2)</sup>
ECPG	7	835.7 ± 67.5 <sup>3)</sup>	460 ± 38 <sup>4)</sup>
$F$		12.238	13.559
$P$		0.001	0.000

1) HSG vs SOCG,  $P < 0.05$ ; 2) HSG vs SOCG,  $P < 0.05$ ; 3) ECPG vs HSG,  $P < 0.05$ ; 4) ECPG vs HSG,  $P < 0.05$

表 3 体外反搏对心肌能量代谢的影响

Table 3 Effect of ECP on energy metabolism of myocardium

Group	$n$	$w$ (Glycogen)	$w$ (Lactic acid)	$b$ (ATP)
		(mg/g)	( $\mu$ g/g)	( $\mu$ mol/g)
SOCG	5	43.5 ± 7.8	774.2 ± 174.0	9.19 ± 2.65
HSG	7	30.7 ± 9.7 <sup>1)</sup>	1 338.6 ± 336.5 <sup>2)</sup>	4.43 ± 2.11 <sup>3)</sup>
ECPG	7	39.1 ± 8.6	1 127.6 ± 245.5 <sup>4)</sup>	6.88 ± 1.57 <sup>5)</sup>
$F$		3.334	6.413	7.701
$P$		0.062	0.009	0.005

1) HSG vs SOCG,  $P < 0.05$ ; 2) HSG vs SOCG,  $P < 0.05$ ; 3) HSG vs SOCG,  $P < 0.05$ ; 4) ECPG vs HSG,  $P < 0.05$ ; 5) ECPG vs HSG,  $P < 0.05$

### 3 讨论

失血性休克时,由于容量的急剧下降,动脉血压进行性降低,使冠状动脉血流量减少,心肌组织缺血缺氧;同时交感-肾上腺素系统兴奋引起心率加快和心肌收缩力加强,导致心肌耗氧量增加,更加重了心肌缺血。失血后进行体外反搏 30 min 不仅可使血压恢复,而且反搏停止后可维持在一定水平,因而能增加冠脉的灌注量。

此外,NO 参与了心血管活动的多个方面,已经证实微血管内皮细胞释放的 NO 是调节冠脉循环等处小动脉张力的重要因素<sup>[5]</sup>。失血性休克后 NO 释放的减少,一方面是由于 NO 的底物 L-精氨酸供应不足,另一方面心肌缺血时大量产生的自由基可氧化分解 NO,导致 NO 破坏过多<sup>[6]</sup>。反搏后心肌及主动脉 NOS 释放增多,因而可增加 NO 的合成,使冠状动脉扩张,心肌血氧供应得到改善,并进一步增加 NO 的底物 L-精氨酸供应,使 NO 的生成进一步增加。心肌血氧供应的改善,还能改善心肌的能量代谢,因而体外反搏治疗后,心肌内 ATP 的水平升高,显著高于失血组。此外,反搏组及对照组心肌内超氧化物歧化酶(SOD)的活性也显著高于失血组,因而其对自由基的清除能力也显著高

于失血组,从而能减少 NO 的破坏,这说明体外反搏能减轻失血性休克的自由基损伤,对失血性休克有显著的治疗效应。

#### 参考文献:

- [1] 郑振声,李天木,马虹,等. 体外反搏治疗急性心肌梗塞 56 例疗效观察[J]. 中华医学杂志, 1986 66(7): 398.
- [2] Zheng Z S, Yu L Q, Cai S R, *et al.* New sequential external counterpulsation for the treatment of acute myocardial infarction[J]. *Artif Organs*, 1984, 8(4): 470.
- [3] 赵克森,关坤莹,姜勇,等. 体外反搏对休克狗循环紊乱的治疗作用[J]. 中国病理生理杂志, 1992 8(6): 561.
- [4] Brødt D S, Snyder S H. Isolation of nitric oxide synthetase a calmodulin-requiring enzyme[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990 87(2): 682.
- [5] Umans J G, Levi R. Nitric oxide in the regulation of blood flow and arterial pressure[J]. *Ann Rev Physiol*, 1995, 57: 771.
- [6] Rubanyi G M, Vaanhoutte P M. Superoxide anions and hyperoxia inactivate endothelium-derived relaxing factor[J]. *Am J Physiol*, 1986 250(5): H822.

(编辑 张敏瑞)

### ·新成果·

## 帕金森病遗传易感性的系列研究

课题负责人 刘焯霖,等

(中山医科大学附属第一医院,广东广州 510080)

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见的神经系统变性疾病,50岁以上人群患病率为1%,其慢性病程每年给家庭和社会带来巨大的经济负担。但是,迄今为止对于PD病因尚不清楚,研究发现,PD是环境因素与遗传因素共同作用的结果。该研究运用分子流行病学与分子遗传学方法,在国内首次发现并报道了环境危险因素在PD发病中发挥重要作用;在国际上首次报道了正常中国汉族人群细胞色素P450 1A1、2D6、2E1及NAD(P)H 醌氧化酶、氧位甲基转移酶、多巴胺转运体基因的多态性分布,为研究机体解毒酶基因多态性与疾病关系提供了重要基础数据;在国际上首先提出了多个机体解毒酶基因缺陷的协同作用可显著增高PD发病的危险性的学术观点,得到国内外学者的认同;在国内首次报道了细胞色素P450 1A1、2D6、2E1及NAD(P)H 醌氧化酶、氧位甲基转移酶、多巴胺转运体基因的多态性与PD发病的关系,以及 $\alpha$ -synuclein基因突变在散发PD极其罕见的观点,得到国内外学者的证实;首先在国内提出PD遗传易感性的实质是机体解毒酶缺陷的新观点,为广大学者所接受。而且,对PD病人的多巴胺D3受体基因多态性的研究,没有发现该基因与PD的关系。本研究成果对于揭示PD病因及防治本病具有重要的意义,有巨大的社会效益和潜在的经济效益。于2000年获广东省科学技术进步二等奖。

(陈丽芳)