

[文章编号] 1000-4718(2007)10-1891-05

## 挥发性麻醉药对大鼠离体心脏缺血再灌注损伤的影响\*

李恒<sup>1</sup>, 杨承祥<sup>1</sup>, 孙凯<sup>1</sup>, 孟宪慧<sup>2</sup>, 董晓莉<sup>2</sup>, 曾因明<sup>3</sup>, 王钧<sup>3</sup>  
 (1 中山大学附属佛山医院麻醉科, 广东 佛山 528000; 2 河南省胸科医院麻醉科, 河南 郑州 410002; 3 江苏省麻醉学重点实验室, 江苏 徐州 221002)

**[摘要]** 目的: 研究挥发性麻醉药对大鼠离体心脏缺血再灌注损伤的影响。方法: SD大鼠136只,随机分为17组,每组8只。采用Langendorff离体大鼠心脏模型。按给药方式分为6大组:假手术组(含1亚组):自然灌流85 min;对照组(含4亚组):平衡15 min为1亚组,平衡后续灌15 min为1亚组,平衡续灌后缺血10 min为1亚组,平衡续灌缺血25 min后复灌30 min为1亚组;氟烷组(含3亚组):平衡15 min后,灌注含1.5 MAC氟烷灌注液15 min为1亚组,平衡续灌含药液后缺血10 min为1亚组,平衡续灌缺血25 min复灌含1.5 MAC氟烷的灌注液30 min为1亚组;1.5 MAC的恩氟烷、异氟烷、七氟烷组,各大组包括3亚组,处理同氟烷组。记录各组心脏在平衡15 min、给药后(或续灌15 min)、复灌30 min的左室收缩压(LVSP)、左室舒张末压(LVEDP)、左室发展压(LVDP)、左室压力升高或降低最大速率( $\pm dp/dt_{max}$ )、心率(HR)、冠脉流量(CF)。实验结束后测定心肌超氧化物歧化酶(SOD)活性、心肌丙二醛(MDA)含量、高能磷酸盐(ATP)含量、 $Na^+ - K^+ - ATP$ 酶、 $Ca^{2+} - ATP$ 酶活性。结果:(1)恩氟烷、异氟烷、七氟烷组在给药后CF高于对照组( $P < 0.05$ );各用药组在给药后LVDP、 $\pm dp/dt_{max}$ 低于对照组( $P < 0.01$ )、而LVEDP高于对照组( $P < 0.05$ );复灌30 min各用药组LVDP、 $\pm dp/dt_{max}$ 高于对照组( $P < 0.01$ )。氟烷、异氟烷组在给药后和复灌30 min的HR低于对照组( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。(2)各用药组在缺血前、缺血期和复灌30 min的心肌ATP含量高于及复灌30 min SOD活性高于对照组,MDA含量低于对照组( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。(3)氟烷、恩氟烷、异氟烷组在缺血前 $Ca^{2+} - ATP$ 酶活性低于对照组,各用药组在缺血期和复灌30 min此酶活性高于对照组( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。(4)在复灌30 min,氟烷组的 $Na^+ - K^+ - ATP$ 酶活性高于对照组和其它3用药组( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。结论:挥发性麻醉药可抑制心肌收缩功能,对缺血再灌注心肌有保护作用。缺血再灌注后,能明显促进心肌功能与代谢的恢复,而且能提高CF、心肌 $Ca^{2+} - ATP$ 酶及 $Na^+ - K^+ - ATP$ 酶活性。

**[关键词]** 氟烷; 恩氟烷; 异氟烷; 七氟烷; 心脏功能试验; 心肌再灌注损伤

**[中图分类号]** R363 **[文献标识码]** A

### Effects of volatile anesthetics on rat heart ischemia-reperfusion injury *in vitro*

LI Heng<sup>1</sup>, YANG Cheng-xiang<sup>1</sup>, SUN Kai<sup>1</sup>, MENG Xian-hui<sup>2</sup>, DONG Xiao-li<sup>2</sup>, ZENG Yin-ming<sup>3</sup>, WANG Jun<sup>3</sup>

(<sup>1</sup> Department of Anesthesiology, Affiliated Foshan Hospital of Sun Yat-sen University, Foshan 528000, China; <sup>2</sup> Department of Anesthesiology, The Henan Provincial Chest Hospital, Zhengzhou 410002, China; <sup>3</sup> Jiangsu Province Key Laboratory of Anesthesiology, Xuzhou 221002, China. E-mail: AHENG@163.com)

**[ABSTRACT]** **AIM:** To investigate the effect of volatile anesthetics on function, metabolism, ATPase activity and free radicals in isolated ischemia/reperfusion (I/R) rat hearts. **METHODS:** 136 SD rats were anesthetized with pentobarbital and randomly divided into six groups and 17 sub-groups ( $n=8$ ), according to the given drug. In a normal thermal isolated Langendorff rat heart model, four volatile anesthetics in 1.5 MAC concentration were given before global ischemia 25 min and during reperfusion 30 min. Coronary flow (CF), LVEDP, left ventricular developed pressure (LVDP),  $\pm dp/dt$  were monitored at 15 min of equilibrium, 15 min of drug treatment, the end of reperfusion. Myocardial adenosine triphosphate (ATP), malodialdehyde (MDA), activity of  $Ca^{2+} - ATPase$  and  $Na^+ - K^+ - ATPase$ , and superoxide dismutase (SOD) were determined at 15 min of equilibrium, 15 min of drug treatment or absence, 10 min global ischemia and the end of reperfusion. **RESULTS:** CF and LVEDP were increased significantly after exposed to volatile anesthetics 15 min, and LVDP,  $\pm dp/dt_{max}$  were significantly decreased. However, LVDP and  $\pm dp/dt_{max}$  were increased at the end of reperfusion in the treated groups. HR in halothane and isoflurane groups was decreased before ischemia and after reperfu-

[收稿日期] 2006-03-06 [修回日期] 2006-05-30

\* [基金项目] 河南省科委科技攻关计划资助项目 (No. 001170624)

Tel: 0757-83833633; E-mail: AHENG@163.com

sion. The myocardial ATP content was significantly increased before and after ischemia in the treated groups. At the end of reperfusion, the activity of SOD was significantly higher and myocardial MDA content was significantly lower in the treated groups than those in control group. The activity of  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase, compared with the control group, was markedly decreased before ischemia in halothane, enflurane and isoflurane group. Nonetheless, the activity of  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase was clearly increased in the treated groups during ischemia and at the end of reperfusion. The activity of  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATPase was only enhanced in halothane group at the end of reperfusion among groups. **CONCLUSION:** The volatile anesthetics depress myocardial systolic function. There are markedly protective effects against myocardial I/R injury. Meanwhile, the volatile anesthetics improve the recovery of function and metabolism, and increase CF and the activity of  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase and  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATPase in rats.

[**KEY WORDS**] Halothane; Enflurane; Isoflurane; Sevoflurane; Heart function tests; Myocardial reperfusion injury

心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia reperfusion injury, MIRI)是心脏手术围麻醉期经常出现的一种病理生理现象。近年研究表明挥发性麻醉药具有抗MIRI的作用,但所用剂量均在0.5-1.3 MAC<sup>[1-4]</sup>,没有动态地观察挥发性麻醉药对MIRI整个过程的影响,观察的指标比较单一;1.5 MAC临床相关剂量的研究尚需进一步研究。本研究拟观察4种挥发性麻醉药对不同时点离体心脏MIRI后冠脉流量(coronary flow, CF)、心功能、心肌ATP含量、氧自由基、 $\text{Ca}^{2+}$ -ATP酶和 $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATP酶活性的影响,探讨挥发性麻醉药对MIRI影响的可能机制。

## 材 料 和 方 法

### 1 Langendorff 心脏模型的复制

雄性SD大鼠136只(由徐州医学院实验动物中心提供),年龄12-18月,体重239-308g。腹腔注射3%巴比妥钠30mg/kg麻醉。迅速剪开胸腔,取出心脏置于预冷的KH液中,主动脉插管置于装置上,以95%  $\text{O}_2$ 和5%  $\text{CO}_2$ 饱和的KH液逆行灌注,温度37℃,灌注压10.2kPa(1kPa=7.5mmHg)。KH液成份(mmol/L): NaCl 118、KCl 4.7、 $\text{KH}_2\text{PO}_4$  1.2、 $\text{MgSO}_4$  1.2、 $\text{NaHCO}_3$  25、 $\text{CaCl}_2$  2.5、葡萄糖 11.1、EDTA- $\text{Na}_2$  0.15, pH值7.35-7.44,氧分压为71.8-76.4kPa,二氧化碳分压为5.24-4.74kPa。于左心耳开1小口,插入一自制乳胶水囊通过二尖瓣到达左心室,连接压力换能器,用7200/90Macintosh微机(Apple公司,美国)记录心功能指标。以钳闭主动脉插管的方法造成全心缺血。离体心脏随机分为17小组,每组8只,按实验方法和给药方式又分为6大组。假手术(sham operation)组:平衡灌注85min。对照(control)组(含4亚组):平衡15min为亚组1(baseline),平衡后灌注15min(prechemia)为亚组2,灌注后缺血10min(ischemia)为亚组3,缺血25min后复灌30min(reperfusion)为亚组4。氟烷(halothane, 批号70-645-DK,雅培公司)组(含3亚组):平衡15min后,灌注1.5MAC氟烷饱和的KH液15min为亚组1,灌注后缺血10min为亚组2,缺血25min后复灌30min为亚组3。恩氟烷(enflurane, 批号70018TF,雅培公司)、异氟烷(isoflurane,

批号为22089VA,雅培公司)、七氟烷(sevoflurane, 批号2Y24,丸石制药株式会社)组,各组包括3亚组,处理情况同氟烷组。含氟烷、恩氟烷、异氟烷和七氟烷KH液的配制方法参照文献<sup>[2]</sup>,所用药物的浓度均为1.5MAC<sup>[3,4]</sup>,用Datex-OhmedaS/5监测仪(Datex-Ohmeda仪器有限公司)监测经挥发性麻醉药饱和后KH液的气体浓度。

### 2 检测指标

在肺动脉起始部插一引流管计算每分钟CF。分别于平衡15min时(baseline)、续灌或给药15min时(preischemia)、再灌注30min(reperfusion)记录CF、心率(HR)、左室舒张末期压(LVEDP)、左室收缩压(LVSP)、左室发展压(LVDP,  $\text{LVDP} = \text{LVSP} - \text{LVEDP}$ )、左室压力升高或降低最大速率( $\pm dp/dt_{\max}$ )。实验结束时,迅速取心肌左室心尖部样品,液氮冷冻,-76℃保存,作生化指标检测。

心肌MDA含量测定参照药理实验方法学<sup>[5]</sup>。心肌SOD活性测定采用黄嘌呤氧化酶法。心肌ATP含量测定:样品称重,用冷的0.4mol/L高氯酸制成10%匀浆。0℃1500r/min离心15min,取上清0.6mL,加入3mol/L  $\text{K}_2\text{CO}_3$  0.06mL调节pH至7.0,0℃3000r/min离心5min,取上清10μL进样。高效液相色谱条件:色谱柱ODS-C18,流动相:0.1mol/L磷酸盐缓冲液(pH6.0),流速:9mL/min,波长:254nm,压力:58ATM,PCDR:0.05Au/Mv。 $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATP酶、 $\text{Ca}^{2+}$ -ATP酶活性测定采用分光光度法。

### 3 统计学处理

应用SPSS 10.0统计软件分析。计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组内比较采用配对t检验,组间比较采用单因素方差分析。

## 结 果

### 1 CF的变化

假手术组灌注85min后的CF与基础值比较差异无显著( $P > 0.05$ )。恩氟烷、异氟烷、七氟烷组的CF在缺血前高于、在复灌末低于基础值( $P < 0.01$ )。在缺血前,恩氟烷、异氟烷、七氟烷组的CF高于对照组和氟烷组( $P < 0.01$ )。在复灌末,对照组、氟烷组的CF低于基础值,恩氟烷、七氟烷组的CF高于氟

烷、恩氟烷、对照组,恩氟烷组的 CF 高于七氟烷组 ( $P < 0.01$ ),见表 1。

表 1 冠脉流量和心功能指标在不同时期的变化  
Tab 1 Changes of CF and heart function in myocardium of rats at different time( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 8$ )

	Group	Baseline	Preischemia	Reperfusion
CF( $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ )	Sham operation	11.9 ± 2.4	11.3 ± 2.8	10.8 ± 1.9
	Control	11.2 ± 1.8	11.1 ± 1.7	6.2 ± 1.2 <sup>##</sup>
	Halothane	12.1 ± 1.7	11.3 ± 1.5	7.3 ± 1.2 <sup>##</sup>
	Anflurane	12.8 ± 1.3	16.9 ± 2.3 <sup>###*▲</sup>	9.7 ± 0.8 <sup>###*▲▲</sup>
	Isoflurane	12.6 ± 1.5	16.4 ± 3.1 <sup>###*▲</sup>	7.5 ± 1.7 <sup>##△△</sup>
	Sevoflurane	11.8 ± 1.5	15.9 ± 2.7 <sup>###*▲</sup>	8.5 ± 0.6 <sup>###*▲△△</sup>
HR (beats/min)	Sham operation	288 ± 35	285 ± 31	255 ± 25
	Control	295 ± 25	296 ± 24	251 ± 18 <sup>#</sup>
	Halothane	294 ± 31	252 ± 17 <sup>###*</sup>	214 ± 12 <sup>###*</sup>
	Anflurane	300 ± 24	258 ± 33 <sup>*</sup>	268 ± 17 <sup>###</sup>
	Isoflurane	306 ± 35	268 ± 28 <sup>*</sup>	216 ± 11 <sup>###*△△</sup>
	Sevoflurane	289 ± 24	290 ± 27 <sup>▲▲△☆</sup>	252 ± 21 <sup>▲▲☆☆</sup>
LVEDP (kPa)	Sham operation	0.45 ± 0.21	0.45 ± 0.25	0.55 ± 0.22
	Control	0.46 ± 0.20	0.46 ± 0.10	8.18 ± 0.25 <sup>##</sup>
	Halothane	0.56 ± 0.29	0.87 ± 0.14 <sup>###*</sup>	8.04 ± 1.19 <sup>##</sup>
	Anflurane	0.40 ± 0.20	0.61 ± 0.08 <sup>###*</sup>	6.75 ± 1.45 <sup>##</sup>
	Isoflurane	0.44 ± 0.19	0.74 ± 0.14 <sup>###*</sup>	7.04 ± 1.28 <sup>##</sup>
	Sevoflurane	0.45 ± 0.18	0.83 ± 0.20 <sup>###*△</sup>	7.16 ± 1.17 <sup>##</sup>
LVDP (kPa)	Sham operation	17.0 ± 2.3	16.5 ± 1.9	15.0 ± 2.1
	Control	16.0 ± 2.4	16.1 ± 3.3	4.3 ± 0.9 <sup>##</sup>
	Halothane	15.5 ± 1.2	8.3 ± 1.3 <sup>###*</sup>	8.8 ± 2.4 <sup>###*</sup>
	Anflurane	17.1 ± 1.5	11.9 ± 1.2 <sup>###*▲</sup>	10.5 ± 1.3 <sup>###*</sup>
	Isoflurane	17.5 ± 2.9	12.7 ± 1.1 <sup>###▲</sup>	10.4 ± 1.9 <sup>###*</sup>
	Sevoflurane	16.3 ± 1.9	12.8 ± 0.9 <sup>###▲</sup>	12.6 ± 2.1 <sup>###*▲</sup>
+ dp/dt <sub>max</sub> (kPa · s <sup>-1</sup> )	Sham operation	615 ± 121	595 ± 108	535 ± 83
	Control	628 ± 101	637 ± 113	113 ± 44 <sup>##</sup>
	Halothane	583 ± 130	327 ± 104 <sup>###*</sup>	261 ± 71 <sup>###*</sup>
	Anflurane	648 ± 115	428 ± 109 <sup>###*</sup>	324 ± 105 <sup>###*</sup>
	Isoflurane	589 ± 100	436 ± 84 <sup>###*▲</sup>	271 ± 32 <sup>###*</sup>
	Sevoflurane	618 ± 97	469 ± 79 <sup>###*▲</sup>	324 ± 45 <sup>###*▲</sup>
- dp/dt <sub>max</sub> (kPa · s <sup>-1</sup> )	Sham operation	367 ± 75	371 ± 83	322 ± 65
	Control	392 ± 72	398 ± 37	89 ± 36 <sup>##</sup>
	Halothane	325 ± 84	181 ± 35 <sup>###*</sup>	142 ± 35 <sup>###*</sup>
	Anflurane	376 ± 89	248 ± 64 <sup>###*▲</sup>	188 ± 28 <sup>###*▲</sup>
	Isoflurane	351 ± 64	256 ± 55 <sup>###*▲</sup>	157 ± 17 <sup>###*△</sup>
	Sevoflurane	337 ± 55	256 ± 48 <sup>###*▲</sup>	176 ± 12 <sup>###*▲☆</sup>

<sup>#</sup> $P < 0.05$ , <sup>##</sup> $P < 0.01$  vs baseline; <sup>\*</sup> $P < 0.05$ , <sup>\*\*</sup> $P < 0.01$  vs control group; <sup>▲</sup> $P < 0.05$ , <sup>▲▲</sup> $P < 0.01$  vs halothane group; <sup>△</sup> $P < 0.05$ , <sup>△△</sup> $P < 0.01$  vs anflurane group; <sup>\*</sup> $P < 0.05$ , <sup>\*\*</sup> $P < 0.01$  vs isoflurane group.

## 2 心功能指标的变化

假手术组灌流 85min 后的各项心功能指标与基础值比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。氟烷、恩氟烷组在缺血前和复灌末 HR 低于基础值和对照组( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。在缺血前,七氟烷组的 HR 高于氟烷、恩氟烷、异氟烷组( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。在复灌末,对照组、恩氟烷组的 HR 低于基础值,氟烷、异氟烷组的 HR 低于对照组、恩氟烷、七氟烷组

( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。

各用药组在缺血前和复灌末的 LVEDP 高于、LVDP、± dp/dt<sub>max</sub> 低于基础值,对照组在复灌末的 LVEDP 高于、LVDP、± dp/dt<sub>max</sub> 低于基础值( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。各用药组在缺血前和复灌末的 ± dp/dt<sub>max</sub> 低于、在缺血前 LVEDP 高于、在复灌末 LVDP 低于对照组( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。在缺血前,恩氟烷组 LVEDP 低于氟烷组和七氟烷组;恩氟烷、异氟烷、

七氟烷组的 LVDP、 $-dp/dt_{max}$  高于氟烷组; 氟烷组和恩氟烷组的 LVDP 低于对照组; 异氟烷和七氟烷组  $+dp/dt_{max}$  高于氟烷组 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。在复灌末, 七氟烷组的 LVDP、 $\pm dp/dt_{max}$  高于氟烷组, 恩氟烷组的  $-dp/dt_{max}$  高于氟烷组和异氟烷组 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 3 心肌 ATP 含量的变化

假手术组在复灌末 ATP 含量与基础值比较无显著差异 ( $P > 0.05$ )。氟烷、恩氟烷、异氟烷 3 组在缺血前的 ATP 含量高于基础值, 4 用药组在复灌末低于基础值; 对照组在缺血期和复灌末的 ATP 含量低于基础值。各用药组在缺血前、缺血期和复灌末的 ATP 含量高于对照组 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。在缺血前和缺血期, 异氟烷、七氟烷组的 ATP 含量低于氟烷组; 在缺血前, 异氟烷、七氟烷组的 ATP 含量低于

恩氟烷组; 在复灌末, 异氟烷、七氟烷组 ATP 含量高于氟烷、恩氟烷组 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), 见表 2。

### 4 SOD 活性和 MDA 含量的变化

假手术组在复灌末 SOD 和 MDA 水平与基础值比较无显著差异 ( $P > 0.05$ )。恩氟烷、七氟烷、对照组的 SOD 活性在缺血期低于、MDA 含量高于基础值; 对照组和各用药组的 SOD 活性在复灌末低于、对照组的 MDA 含量高于基础值, 七氟烷组的 MDA 含量低于基础值 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。各用药组在复灌末 SOD 活性高于、MDA 含量低于对照组 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。在缺血期, 氟烷、异氟烷组的 SOD 活性高于恩氟烷、七氟烷、对照组 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。在复灌末, 七氟烷组的 MDA 含量低于其它 3 个用药组, 氟烷组的 MDA 含量高于其它 3 个用药组 ( $P < 0.01$ ), 见表 2。

表 2 大鼠生化指标在不同时期的变化

Tab 2 Changes of biochemistry parameters in myocardium of rats at different time ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 8$ )

	Group	Baseline	Preischemia	Ischemia	Reperfusion
ATP ( $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$ wet wt)	Sham operation	13.9 ± 2.4			12.4 ± 2.6
	Control	13.9 ± 2.4	12.5 ± 3.3	5.6 ± 2.1 <sup>##</sup>	7.1 ± 0.8 <sup>##</sup>
	Halothane	13.9 ± 2.4	28.0 ± 5.4 <sup>###</sup>	16.3 ± 1.6 <sup>###</sup>	9.2 ± 0.9 <sup>###</sup>
	Anflurane	13.9 ± 2.4	23.2 ± 2.2 <sup>###</sup>	14.7 ± 1.6 <sup>###</sup>	10.7 ± 1.8 <sup>###</sup>
	Isoflurane	13.9 ± 2.4	16.9 ± 2.3 <sup>###▲▲▲</sup>	13.4 ± 1.2 <sup>###▲</sup>	12.9 ± 1.7 <sup>###▲▲▲</sup>
	Sevoflurane	13.9 ± 2.4	15.3 ± 2.9 <sup>###▲▲</sup>	10.9 ± 1.8 <sup>###▲▲</sup>	11.2 ± 1.4 <sup>###▲▲☆</sup>
SOD ( $10^3 \text{ NU} \cdot \text{g}^{-1}$ protein)	Sham operation	109 ± 8			101 ± 10
	Control	109 ± 8	107 ± 10	84 ± 6 <sup>##</sup>	74 ± 7 <sup>##</sup>
	Halothane	109 ± 8	98 ± 8	93 ± 8 <sup>*</sup>	83 ± 10 <sup>##*</sup>
	Anflurane	109 ± 8	97 ± 11	81 ± 9 <sup>##▲</sup>	85 ± 9 <sup>##**</sup>
	Isoflurane	109 ± 8	103 ± 12	96 ± 8 <sup>*▲▲</sup>	83 ± 8 <sup>##*</sup>
	Sevoflurane	109 ± 8	102 ± 9	82 ± 8 <sup>##▲☆☆</sup>	86 ± 9 <sup>##**</sup>
MDA ( $\text{nmol} \cdot \text{g}^{-1}$ wet wt)	Sham operation	443 ± 28			453 ± 57
	Control	443 ± 28	421 ± 80	518 ± 65 <sup>#</sup>	646 ± 41 <sup>##</sup>
	Halothane	443 ± 28	429 ± 55	475 ± 27	568 ± 53 <sup>##*</sup>
	Anflurane	443 ± 28	439 ± 89	516 ± 49 <sup>#</sup>	495 ± 35 <sup>**▲▲</sup>
	Isoflurane	443 ± 28	428 ± 87	473 ± 57	466 ± 44 <sup>**▲▲</sup>
	Sevoflurane	443 ± 28	459 ± 45	490 ± 52 <sup>#</sup>	197 ± 91 <sup>###▲▲▲☆☆</sup>
$\text{Ca}^{2+} - \text{ATPase}$ ( $\text{mmpi} \cdot \text{g}^{-1}$ protein $\cdot \text{h}^{-1}$ )	Sham operation	3.20 ± 0.46			3.11 ± 0.55
	Control	3.20 ± 0.46	3.42 ± 0.51	0.19 ± 0.08 <sup>##</sup>	1.27 ± 0.18 <sup>##</sup>
	Halothane	3.20 ± 0.46	1.82 ± 0.20 <sup>**</sup>	1.35 ± 0.33 <sup>###</sup>	1.56 ± 0.24 <sup>###</sup>
	Anflurane	3.20 ± 0.46	1.83 ± 0.42 <sup>**</sup>	1.10 ± 0.27 <sup>###</sup>	1.83 ± 0.37 <sup>###</sup>
	Isoflurane	3.20 ± 0.46	2.88 ± 0.41 <sup>###▲▲</sup>	0.44 ± 0.16 <sup>###▲▲▲</sup>	2.34 ± 0.35 <sup>###▲▲▲</sup>
	Sevoflurane	3.20 ± 0.46	3.20 ± 0.47 <sup>###▲▲</sup>	0.41 ± 0.26 <sup>###▲▲▲</sup>	2.21 ± 0.43 <sup>###▲▲▲</sup>
$\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ ( $\text{mmpi} \cdot \text{g}^{-1}$ protein $\cdot \text{h}^{-1}$ )	Sham operation	2.60 ± 0.18			2.51 ± 0.20
	Control	2.60 ± 0.18	2.62 ± 0.26	0.55 ± 0.13 <sup>##</sup>	2.49 ± 0.38
	Halothane	2.60 ± 0.18	2.71 ± 0.30	0.61 ± 0.20 <sup>##</sup>	3.02 ± 0.17 <sup>##**</sup>
	Anflurane	2.60 ± 0.18	2.69 ± 0.24	0.64 ± 0.25 <sup>##</sup>	2.35 ± 0.40 <sup>▲▲</sup>
	Isoflurane	2.60 ± 0.18	2.88 ± 0.43	0.54 ± 0.22 <sup>##</sup>	2.18 ± 0.43 <sup>▲▲</sup>
	Sevoflurane	2.60 ± 0.18	2.76 ± 0.48	0.46 ± 0.25 <sup>##</sup>	2.26 ± 0.29 <sup>▲▲</sup>

<sup>#</sup>  $P < 0.05$ , <sup>##</sup>  $P < 0.01$  vs baseline; <sup>\*</sup>  $P < 0.05$ , <sup>\*\*</sup>  $P < 0.01$  vs control group; <sup>▲</sup>  $P < 0.05$ , <sup>▲▲</sup>  $P < 0.01$  vs halothane group; <sup>△</sup>  $P < 0.05$ , <sup>△△</sup>  $P < 0.01$  vs anflurane group; <sup>☆</sup>  $P < 0.05$ , <sup>☆☆</sup>  $P < 0.01$  vs isoflurane group.

## 5 $\text{Ca}^{2+}$ - ATP 酶、 $\text{Na}^{+}$ - $\text{K}^{+}$ - ATP 酶活性的变化

假手术组在复灌末  $\text{Ca}^{2+}$  - ATP 酶、 $\text{Na}^{+}$  -  $\text{K}^{+}$  - ATP 酶活性与基础值比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。对照组和各用药组在缺血期的  $\text{Ca}^{2+}$  - ATP 酶、 $\text{Na}^{+}$  -  $\text{K}^{+}$  - ATP 酶活性低于、在复灌末  $\text{Ca}^{2+}$  - ATP 酶活性低于基础值 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。氟烷、恩氟烷、异氟烷组在缺血前  $\text{Ca}^{2+}$  - ATP 酶活性低于、各用药组在缺血期和复灌末  $\text{Ca}^{2+}$  - ATP 酶活性高于对照组 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。异氟烷、七氟烷组的  $\text{Ca}^{2+}$  - ATP 酶活性在缺血前、缺血期、复灌末均高于氟烷、恩氟烷组 ( $P < 0.01$ )。在复灌末, 氟烷组的  $\text{Na}^{+}$  -  $\text{K}^{+}$  - ATP 酶活性高于对照组和其它 3 个用药组 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), 见表 2。

## 讨 论

临床麻醉过程中, 一般采用 1.3 - 1.8 MAC 的浓度作为麻醉维持剂量。因此, 本实验采用 1.5 MAC 临床相关剂量作为实验研究剂量。本研究观察到在 1.5 MAC 的浓度下, 七氟烷尚能维持 HR 稳定, 可为七氟烷临床使用提供参考。应用挥发性麻醉药后, LVEDP 增加, 显示挥发性麻醉药对左室的舒张功能有不利的影响。不同的挥发性麻醉药扩张冠脉程度各不相同, 它们的扩冠作用呈剂量依赖性<sup>[6]</sup>。但是, 本研究发现 1.5 MAC 的氟烷无明显扩张冠脉作用。这可能与实验所用挥发性麻醉药的浓度较高有关。

缺血后心肌首先动用贮备的 ATP 及氧, 由于挥发性麻醉药提高了心肌的能量贮存, ATP 下降缓慢, 无氧酵解可推迟发生<sup>[7]</sup>。因此, 缺血后各用药组心肌 ATP 含量较高, 这与 Furuya 等<sup>[8]</sup>研究结果相仿。而且挥发性麻醉药能保存缺血期 ATP 分解的底物, 为再灌后心肌合成 ATP 提供原料<sup>[9]</sup>, 为再灌注后能量代谢的恢复提供基础条件, 这可能是挥发性麻醉药抗 MIRI 的作用机制之一。

在缺血复灌后, 氧自由基大量增加, MDA 生成增加, 心肌 SOD 活性明显下降<sup>[10]</sup>, 这 2 个数据可以间接反映氧自由基介导的心肌细胞损害。在预实验中缺血 20 min 时各组心肌 SOD 活性基本全部消失, 而在缺血 10 min 这一点可较好地反映挥发性麻醉药对其的影响。复灌末各用药组 SOD 活性较高, MDA 含量较低, 表明挥发性麻醉药能对抗缺血再灌注中氧自由基介导的损伤。七氟烷与其它挥发性麻醉药相比更能明显地抑制再灌注期 MDA 的生成, 提示七氟烷可能还通过其它途径减少氧自由基生成或抑制脂质过氧化反应。

在正常情况下, 挥发性麻醉药主要作用于  $\text{Ca}^{2+}$  - ATP 酶蛋白内部非极化位点, 改变酶底物形态结构, 干扰其功能发挥, 对  $\text{Ca}^{2+}$  - ATP 酶呈现抑制作

用。但在本研究中, 1.5 MAC 七氟烷对  $\text{Ca}^{2+}$  - ATP 酶活性却无明显抑制, 这可能与七氟烷对心功能抑制程度较小有关。缺血复灌注后, 挥发性麻醉药保存了较多的能量底物不被洗出, ATP 快速合成; 合成的 ATP 优先供应质膜泵。因此, 挥发性麻醉药提高复灌期  $\text{Ca}^{2+}$  - ATP 酶活性, 有助于  $\text{Ca}^{2+}$  转运胞外和胞内  $\text{Ca}^{2+}$  库, 减轻细胞内钙超负荷, 这可能是挥发性麻醉药阻止“钙超载”重要原因之一。缺血再灌注后, 氟烷明显促进  $\text{Na}^{+}$  -  $\text{K}^{+}$  - ATP 酶活性恢复, 而其它挥发性麻醉药未观察到此种作用, 说明氟烷可能通过  $\text{Na}^{+}$  -  $\text{K}^{+}$  - ATP 酶活性控制  $\text{Na}^{+}$  -  $\text{H}^{+}$  交换, 进而抑制  $\text{Na}^{+}$  -  $\text{Ca}^{2+}$  交换, 阻止细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度升高, 从而起到保护作用。

## [参 考 文 献]

- [1] Kato R, Foex P. Myocardial protection by anesthetic agents against ischemia - reperfusion injury: an update for anesthesiologists[J]. *Can J Anaesth*, 2002, 49(8): 777 - 791.
- [2] Schlack W, Preckel B, Stunneke D, et al. Effects of halothane, enflurane, isoflurane, sevoflurane and desflurane on myocardial reperfusion injury in the isolated rat heart [J]. *Br J Anaesth*, 1998, 81(6): 913 - 919.
- [3] Riess ML, Stowe DF, Wartier DC. Cardiac pharmacological preconditioning with volatile anesthetics: from bench to bedside? [J]. *Am J Physiol*, 2004, 286(5): H1603 - H1607.
- [4] Bienengraeber MW, Weihrauch D, Kersten JR, et al. Cardioprotection by volatile anesthetics [J]. *Vascul Pharmacol*, 2005, 42(5-6): 243 - 252.
- [5] 徐叔云, 卞如廉, 陈修 主编. 药理实验方法学 [M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1994: 936 - 938.
- [6] Teo A, Koh KF. Isoflurane and coronary steal [J]. *Anaesthesia*, 2003, 58(1): 95 - 96.
- [7] 李恒, 杨承祥, 李卫东, 等. 氟烷和七氟烷对缺血心肌功能和代谢及  $\text{Ca}^{2+}$  - ATP 酶活性的影响 [J]. *中国病理生理杂志*, 2003, 19(1): 97 - 100.
- [8] Furuya A, Kashimoto S, Kumazawa T. Effects of nicorandil on myocardial function and metabolism in the post - ischemic reperfused heart with or without inhalation anaesthetics [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2002, 46(1): 24 - 29.
- [9] Hannon JD, Cody MJ. Effects of volatile anesthetics on sarcolemmal calcium transport and sarcoplasmic reticulum calcium content in isolated myocytes [J]. *Anesthesiology*, 2002, 96(6): 1457 - 1464.
- [10] 李恒, 王钧, 曾因明, 等. 氟烷和七氟烷对缺血再灌注心肌功能和氧自由基的影响 [J]. *中国病理生理杂志*, 1999, 15(4): 289 - 291.