维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253－3626(2001)04－0397－05

果糖二磷酸钠镁对心肌缺血大鼠血流动力学的影响

朱深银[1],周远大[1],何海霞[1],王　驰[2]

(1.重庆医科大学临床学院临床药理研究室　重庆　400016;2.重庆医科大学基础医学院化学教研室　重庆　400016)

【摘　要】目的:观察果糖二磷酸钠镁(FDPM)对心肌缺血大鼠血流动力学作用。方法:采用垂体后叶素诱发大鼠急性心肌缺血,经 MPA－V 型多道生物信号分析系统监测血流动力学变化。结果:(1)给垂体后叶素后,MAP、LVEDP 升高,IT 延长,HR、+dP/dt_{max}、－dP/dt_{max}、Vce－5kPa 降低;(2)FDPM 升高降低的+dP/dt_{max}、－dP/dt_{max}及 Vce－5kPa,降低升高的 LVEDP,同时降低 MAP 和减慢 HR;该作用具有剂量依赖性。结论:FDPM 能改善心肌缺血大鼠的血流动力学。

【关键词】果糖二磷酸钠镁;血流动力学;心肌缺血

【中图图书分类法分类号】R972　　【文献标识码】A　　【收稿日期】2001－02－27

Effects of sodium magnesium fructose diphosphate on hemodynamics in myocardial ischemia rats

ZHU Shen－yin, et al

(Department of Clinical Pharmacology, College of Clinical Medicine, Chongqing Medical University)

【Abstract】 ***Objective***: To investigate the effect of sodium magnesium frutose diphosphate (FDPM) on hemodynamics in myocardial ischemia rats. ***Methods***: Acute myocardial ischemia model were induced by pituitrin in rats, and then hemodynamic variables were monitored with multichannel biological signal analytical system. ***Results***: After administation of pituitrin MAP and LVEDP were increased, IT was prolonged, HR, + dP/dt_{max}, － dP/dt_{max} and Vce－5kPa were simultaneously decreased. After i. v. bolus injection of FDPM, + dP/dt_{max}, － dP/dt_{max}, Vce－5kPa and Vpm were increased in the rats suffering from acute myocardial ischemia induced by pituitrin; MAP and LVEDP were decreased; IT was shortened, and meanwhile HR was lowered. The effects mentioned above were dose－dependent. ***Conclusion***: FDPM can improve hemodynamics of myocardial ischemia rats induced by pituitrin.

【Key words】 Sodium magnesium fructose diphosphate; Hemodnamics; Myocardial ischemia

果糖二磷酸钠镁(sodium magnesium fructose diphosphate, FDPM)是由二磷酸果糖钠盐衍生形成。实验和临床研究表明 1,6－二磷酸果糖(fructose－1,6－diphosphate, FDP)和镁盐通过调节代谢作用,恢复和改善心肌能量代谢,从而保护缺血心肌和改善心功能;同时镁还能扩张血管,抑制心肌收缩而改善血流动力学[1~3]。本实验通过垂体后叶素诱发大鼠急性心肌缺血,研究 FDPM 的血流动力学作用,同时与硝酸甘油 1,6－二磷酸果糖比较,以明确其药效。

1　材料与方法

1.1　动物及分组　Wistar 雄性大鼠,体重 250±30g,由重庆医科大学实验动物中心提供。以 J 点抬高≥0.1mv 为模型成功标志。将模型成功大鼠随机分为六组:①模型对照组等容量生理盐水;②FDPM 大剂量组 150mg/kg;③FDPM 中剂量组 90mg/kg;④FDPM 小剂量组 45mg/kg;⑤FDP 组 100mg/kg;⑥硝酸甘油组(NTG) 5mg/kg。以上各组于模型成功后 5min 股静脉给予相应药物。

1.2　药品及仪器　果糖二磷酸钠镁(FDPM,含量 99.5%,批号 981019,由重庆医科大学基础学院生物医学工程研究室提供)。1,6－二磷酸果糖钠盐(FDP,意大利 FOSCAMA

作者介绍:朱深银(1971－　),男,助教,硕士。主要研究方向:心血管药理、毒理、药代动力学

基金项目:重庆市卫生局科学基金(97－4)。果糖二磷酸钠镁获国家发明专利,专利号 ZL98112218.3

维普资讯 http://www.cqvip.com

生化制药公司生产)。FDPM 和 FDP 用蒸馏水配制成溶液使用。硝酸甘油注射液(Nitrogly,广州明兴制药厂生产,批号 970527－4)。垂体后叶注射液(Pit_1,上海禾丰制药有限公司生产,批号 981101)。乌拉坦(上海曹杨第二中学化工厂生产)。

MPA－V 型多道生物信号分析系统,第二军医大学研制。

ECG－6511 型心电图机,上海光电医用电子仪器有限公司生产。

1.3 方法

将 Wistar 雄性大鼠用乌拉坦(0.7g/Kg)腹腔轻度麻醉,背位固定,将针状电极插入四肢皮下,用心电图机描记标准肢体Ⅱ导联心电图(心电图异常者剔除);分离股静脉,插聚乙烯导管以 500U/kg 肝素抗凝备用;分离左颈总动脉,插入充满肝素生理盐水心导管于左心室,连接压力传感器;分离左侧股动脉,插入充满肝素生理盐水动脉导管,连接于压力传感器;将针状电极插入左右胸侧及下腹皮下;然后将心导管、股动脉插管及针状电极连接于 MPA－V 型多道生物信号分析系统[4]。稳定 30min 左右,分别记录平均动脉压(MAP)、心率(HR)、左室舒张期末压(LVEDP)、左室内压最大升速度($+dP/dt_{max}$)、左室内压最大下降速率($-dP/dt_{max}$)、等容收缩时间(IT)、左室压为 5kPa 时心肌纤维收缩成分的缩短速度(Vce－5kPa)、实测最大心肌纤维收缩成分的缩短速度(Vpm)等血流动力学指标作为基础值。参照文献[5],将 Pit 以 3u/kg 动物体重肌注,以 ST 段(或 J 点)抬高≥0.1mv 或 T 波增高原高度 50% 以上为心肌缺血判断标准。于给 Pit 后 10min 各试验组动物股静脉分别给相应的药物,观察给药后各时点动物 MAP、HR、LVEDP、$+dP/dt_{max}$、$-dP/dt_{max}$、IT、Vce－5kPa、Vpm 变化。

1.4 统计方法 结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示,血流动力学各参数以不同时间测定值与缺血前基础值相比的变化百分率表示。组内比较用 t 检验,组间比较单因素方差分析和 q 检验。

2 结 果

2.1 Pit 诱发的急性心肌缺血大鼠血流动力学变化

给 Pit 后 5～8min,心电图的 ST 段抬高,有的伴有高耸 T 波,表明心肌缺血发生,监测的血流动力学指标变化为:MAP、LVEDP 明显升高,IT 延长,在 20～30min 内最显著;Vpm 在 10min 左右降低,之后稳定于基础水平;HR 先下降,20～30min 最明显;$+dP/dt_{max}$、$-dP/dt_{max}$、Vce－5kPa 明显降低,以上各指标变化结果表明心肌缺血引起心脏泵功能受损。结果见表 1。

表 1 Pit 诱发大鼠急性心肌缺血血流动力学变化($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

参 数	基 础 值	给 Pit 血流动力学变化(min)			
		10	20	40	70
MAP(kPa)	11.2 ±2.6	12.4 ±2.9**	14.1 ±2.8**	15.6 ±2.0**	14.8 ±2.2**
LVEDP(kPa)	1.7 ±0.5	1.8 ±0.4	2.3 ±0.8**	3.1 ±1.0**	3.3 ±1.2**
$+dP/dt_{max}$(kPa/s)	939 ±398	811 ±363	783 ±238	775 ±333*	812 ±362
$-dP/dt_{max}$(kPa/s)	−764±168	−698±216	−656±148**	−642±180**	−641±184**
TM(ms)	12.3 ±4.1	13.7 ±4.2	15.1 ±3.1**	14.1 ±2.5	15.7 ±4.4
Vce－5kPa(l/s)	8.4 ±3.4	7.4 ±3.0	6.1 ±2.0*	6.0 ±3.3**	5.8 ±3.7**
Vpm(l/s)	8.8 ±2.1	7.0 ±0.8*	8.2 ±2.3	8.8 ±2.3	7.9 ±1.9
HR(beat/min)	398 ±26	386 ±12	373 ±19**	383 ±29	403 ±23

* $P<0.05$, ** $P<0.01$, vs 基础值

2.2 FDPM 对 Pit 诱发的急性心肌所血大鼠血流动力学的影响

2.2.1 对 MAP、HR 影响

FDPM 各剂量组 MAP 比其基础值升高,30min 最明显,60min 后下降,但与对照组比较降低 MAP 有显著差异($P<0.01$),NTG 组降低最明显,FDP 组降低 MAP 程度低于 FDPM 各剂量组($P<0.05$ 或 0.01);NTG 组升高 HR,FDPM 和 FDP 组降低 HR 与对照组比较有显著差异($P<0.01$),FDPM 各剂量组降低 HR 幅度高于 FDP 组($P<0.01$);FDMP 降低 MAP 和减慢 HR 具有剂量依赖性。结果见表 2。

2.2.2 对 LVEDP、IT 的影响

与对照组比较,各给药组均能降低 LVEDP($P<0.01$),FDPM 大、中剂量组降低幅度高于 NTG 和 FDP 组($P<0.01$ 或 0.05);FDPM 小剂量、FDP、NTG 组缩短 IT 与对照组比较有显著性差异($P<0.01$),FDPM 大、中剂量组只在 60min 有显著性差异($P<0.01$),NTG 组缩短 IT 程度优于 FDPM 三个剂量组($P<0.01$),FDPM 大、中剂量组比 FDP 组延长 IT($P<0.01$)。结果见表 3。

维普资讯 http://www.cqvip.com

表 2 FDPM 对 Pit 诱发的急性心肌缺血大鼠的 MAP 及 HR 影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

参数	组别	给 Pit 后变化(%)	给药后变化(%) 10min	30min	60minn
MAP	对照组	110.5±6.6	126.9±16.7	143.0±23.5	134.5±21.5
	FDPM(45)	115.7±13.3	111.1±12.9**++##	115.7±11.2**++	107.0±8.3**++##
	FDPM(90)	105.2±8.8	108.2±6.9**++##	113.7±18.0**++	106.7±14.2**++##
	FDPM(150)	106.9±7.6	107.1±11.4**++##	110.4±9.0**++	101.4±8.5**##
	FDP	108.5±9.7	119.1±14.2**	117.0±13.5**	118.8±23.6**
	NTG	106.7±11.7	101.8±13.6**	95.6 ±17.0**	94.5 ±18.4**
HR	对照组	97.3 ±5.8	93.9 ±6.1	96.4 ±7.9	101.5±5.8
	FDPM(45)	92.2 ±6.3	86.2 ±8.5**++	89.7 ±7.5**++	97.8 ±4.6**++##
	FDPM(90)	93.7 ±7.7	81.0 ±9.3**++##	88.6 ±5.0**++	97.2 ±2.3**++##
	FDPM(150)	88.4 ±5.0	72.3 ±10.7**++##	86.8 ±5.8**++#	95.2 ±4.7**++##
	FDP	96.7 ±2.5	88.0 ±5.7**	90.4 ±4.7**	101.4±5.0
	NTG	96.3 ±5.5	102.6±6.8**	102.4±6.0**	108.6±8.1**

*$P<0.05$, **$P<0.01$, vs 对照组; +$P<0.05$, ++$P<0.01$, vs NTG; #$P<0.05$, ##$P<0.01$, vs FDP.

表 3 FDPM 对 Pit 诱发的急性心肌缺血大鼠的 LVEDP 及 IT 影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

参数	组别	给 Pit 后变化(%)	给药后变化(%) 10min	30min	60minn
LVEDP	对照组	109.0±30.1	133.0±28.2	186.2±30.9	188.5±37.9
	FDPM(45)	118.7±32.1	115.5±34.8*	110.2±33.4*++	106.1±38.2*++
	FDPM(90)	109.5±25.8	101.0±38.1+	81.5 ±30.6*++##	93.0 ±32.0*++
	FDPM(150)	127.2±37.4	100.0±25.8**	77.5 ±27.5**##	71.9 ±28.5**++##
	FDP	131.0±39.8	116.5±37.4*	113.5±36.8**	107.2±25.0**
	NTG	109.5±23.2	108.4±32.7**	85.1 ±22.0**	123.3±34.0**
IT	对照组	116.7±38.5	131.3±37.4	124.1±38.2	133.3±34.3
	FDPM(45)	112.6±18.4	105.7±20.0**++	109.9±24.3**+	106.3±33.0**++##
	FDPM(90)	122.5±15.6	124.8±39.3**++##	111.7±30.4**	112.2±26.1**++##
	FDPM(150)	108.9±18.3	126.3±28.4**++##	112.6±17.1**	119.9±13.7**+##
	FDP	123.2±25.6	96.9 ±19.1**	102.9±21.1**	84.2 ±26.4**
	NTG	123.3±22.9	80.5 ±18.5**	93.3 ±23.9**	89.1 ±20.7**

*$P<0.05$, **$P<0.01$, vs 对照组; +$P<0.05$, ++$P<0.01$, vs NTG; #$P<0.05$, ##$P<0.01$, vs FDP.

2.2.3 $+dP/dt_{max}$、$-dP/dt_{max}$影响

各给药组与对照组比较均能增加 $+dP/dt_{max}$、$-dP/dt_{max}$($P<0.01$ 或 0.05), 30min 达高峰, 60min 下降但仍高于对照组; FDPM 三个剂量组增加 $-dP/dt_{max}$比 FDP、NTG 组明显($P<0.01$ 或 0.05); 与 FDP、NTG 组比较, 只有 FDPM 大剂量组增加 $+dP/dt_{max}$有显著性差异($P<0.01$), FDPM 增加 $\pm dP/dt_{max}$有剂量依赖趋势。结果见表 4。

2.2.4 对 Vce－5kPa、Vpm 影响

各给药组比对照组能明显增加 Vce－5kPa($P<0.01$), 以 NTG 增加幅度是大, FDPM 大剂量组增加 Vce－5kPa 与 NTG 组比较无显著性差异, FDPM 中小剂量组增加 Vce－5kPa 程度低于 NTG 组($P<0.05$ 或 0.01); FDPM 大中剂量组增加 Vce－5kPa 与 FDP 组比较有显著性差异($P<0.01$)。FDPM 大中剂量组增加 Vpm 在 30min 最低, 但其与

维普资讯 http://www.cqvip.com

对照组比较增加 Vpm 有显著性差异($P<0.01$ 或 0.05);FDPM 大中剂量组增加 Vpm 与 FDP 组比较有显著性差异($P<0.01$);FDPM 组与 NTG 组比较增加 Vpm 无显著性差异。结果见表 5。

表 4 FDPM 对 Pit 诱发的急性心肌缺血大鼠的 $+dP/dt_{max}$ 及 $-dP/dt_{max}$ 影响($\bar{x}\pm s, n=10$)

参数	组别	给 Pit 后变化(%)	给药后变化(%) 10min	30min	60minn
$+dP/dt_{max}$	对照组	86.3±10.0	82.6 ±15.3	82.9 ±10.8	86.9 ±19.0
	FDPM(45)	86.9±17.6	90.15±30.2*	101.5±16.1**	102.7±20.6**##
	FDPM(90)	88.8±8.3	96.1 ±17.7**	104.9±1.6.6***	103.1±16.8**##
	FDPM(150)	91.3±14.2	100.3±18.8**	127.4±32.2***+##	119.2±29.4***+##
	FDP	83.4±12.8	93.3 ±18.3*	105.8±16.7**	87.7 ±17.5
	NTG	88.3±12.2	96.0 ±12.7**	96.3 ±15.0**	103.2±22.4**
$-dP/dt_{max}$	对照组	91.6±23.0	86.0 ±7.9	83.8 ±11.0	93.8 ±13.2
	FDPM(45)	92.0±13.0	94.4 ±14.0**	105.5±18.4***+	96.5 ±23.8**#
	FDPM(90)	89.6±18.7	97.0 ±14.4**	113.6±19.6***+#	105.2±18.8***+##
	FDPM(150)	92.4±8.2	107.3±16.8***+##	126.1±19.6***+##	106.4±17.4***+##
	FDP	82.4±6.0	95.6 ±14.0**	105.7±18.4**	86.6 ±21.0
	NTG	92.6±15.8	90.6 ±20.7	94.5 ±23.5**	94.5 ±14.0**

*$P<0.05$, **$P<0.01$, vs 对照组; +$P<0.05$, ++$P<0.01$, vs NTG; #$P<0.05$, ##$P<0.01$, vs FDP.

表 5 FDPM 对 Pit 诱发的急性心肌缺血大鼠的 Vce－5kP 及 Vpm 影响($\bar{x}\pm s, n=10$)

参数	组别	给 Pit 后变化(%)	给药后变化(%) 10min	30min	60minn
Vce－5kPa	对照组	90.7±20.0	76.6 ±17.1	69.8 ±20.8	63.7 ±24.4
	FDPM(45)	89.6±18.1	91.3 ±34.0***+#	99.9 ±32.5***	102.7±36.0**
	FDPM(90)	84.0±13.1	95.3 ±34.0***##	100.2±22.4***	106.3±20.8**
	FDPM(150)	87.0±20.6	97.4 ±18.5***+##	107.2±26.0**#	107.7±24.1**
	FDP	85.1±18.1	80.6 ±17.7	91.8 ±29.8**	96.2 ±34.3**
	NTG	91.7±23.7	108.3±24.5**	113.5±33.9**	109.3±23.4**
Vpm	对照组	84.4 ±24.35	91.1 ±23.4	100.7±21.6	91.2 ±14.9
	FDPM(45)	91.6±18.6	14.5 ±26.6**#	103.5±30.2	93.6 ±21.1**
	FDPM(90)	90.4±24.7	118.8±35.2**##	108.3±37.0	110.0 ±32.5**##
	FDPM(150)	92.5±12.1	128.8±32.0**##	120.6±32.6**	125.3±28.2**##
	FDP	89.6±28.3	98.4 ±28.0	102.3±36.0	96.0 ±30.9
	NTG	89.2±23.7	109.6±31.3**	117.7±30.3	100.8±26.9**

*$P<0.05$, **$P<0.01$, vs 对照组; +$P<0.05$, ++$P<0.01$, vs NTG; #$P<0.05$, ##$P<0.01$, vs FDP.

3 讨 论

冠状动脉自发地或药物等因素诱发的痉挛常导致心肌缺血,冠脉循环动力学改变不可避免地影响心脏血流动力学变化。本实验发现,给 Pit 后 10min,心电图上出现明显的 ST 段抬高,有时伴有高耸 T 波,表明心肌缺血发生。监测的血流动力学变化为:$+dP/dt_{max}$、Vce－5kPa 明显降低,IT 明显延长,说明心肌收缩功能减低;$-dP/dt_{max}$ 明显下降、LVEDP 明显升高,表明心肌舒张功能亦减低。

维普资讯 http://www.cqvip.com

静脉输注FDPM后，使因心肌缺血降低的 $+dP/dt_{max}$、$-dP/dt_{max}$及 Vce－5kPa 升高，使因心肌缺血升高的 LVEDP 降低，改善的幅度高于 NTG 和 FDP。结果提示 FDPM 能改善因急性心肌缺血而受损的心肌舒缩性能及顺应性，从而改善血流动力学。Markov[6]报道，FDP 能改善左室功能不全及左室功能正常者的 LVEDP 和心输出量，Marchionni[7]在急性心肌梗塞患者中用 FDP 治疗使心脏指数增加 24%，提示 FDP 能改善心肌力学性质，使心脏泵血功能改善，与本文结果相一致。实验中发现，在给药后 30min MAP 升高，Vpm 降低，是由于 Pit 达峰作用在 30min，故 MAP 表现为升高，因 Vpm 受前后负荷尤其后负荷影响较大，故 30min Vpm 比 10min、60min 低，由于 FDPM 作用持续 60min 左右，而 $+dP/dt_{max}$、$-dP/dt_{max}$较少受前后负荷影响，故 $+dP/dt_{max}$、$-dP/dt_{max}$在 60min 后均下降。

心肌缺血时，有氧代谢受抑，其能量来源主要来自糖酵解，无氧酵解产生大量酸性物质，使糖酵解受抑。郭文怡报道[8]，用碘乙酸盐抑制缺血心肌的糖酵解过程，导致LVEDP增高、舒张时间延长、$+dP/dt_{max}$下降，表现为明显的心功能损害。外源性 FDP 作为代谢调节剂，能激活磷酸果糖激酶(PFK)，恢复和加强糖酵解过程；同时其又是高能底物，直接参与糖酵解代谢，促进缺血心肌 ATP 生成[9]。而与 ATP 生成的所有代谢过程(包括糖酵解过程)都需要 Mg^{2+} 的参与，Mg^{2+} 不但促进心肌磷酸腺苷酸和磷酸肌酸等高能磷酸化合物生成，还舒张冠脉和全身血管，增加冠脉流量和减少心脏射血阻抗而改善心脏泵血功能和血流动力学[3,10]，与 FDP 一起发挥协同作用。

因 Mg^{2+} 在细胞水平上拮抗 Ca^{2+} 作用，能减弱心肌收缩[2]，从而表现出 FDPM 缩短延长的 IT 幅度不如 NTG 和 FDP 明显，增加 Vce－5kp 幅度不如 NTG 明显，这可能由于减少心肌耗能有利于保护缺血心肌。FDPM 能降低 Pit 所致升高的 MAP，但降低幅度低于 NTG。可能由于 FDPM 中的镁舒张血管，降低血管阻力，而其磷酸果糖部分具有 FDP 的正性肌力作用使心输出量增加，从而抵消一部分降压作用，这样能给维持有效的冠脉灌注压。因降压不如 NTG 明显，从而不像 NTG 降压的同时由于反射调节作用而增加心率。降低心率可能与 Mg^{2+} 对 Ca^{2+} 拮抗而抑制窦房结起搏细胞自律性及兴奋传导有关[2]。心肌耗氧量为收缩压×心率的函数，因 FDPM 能降低血压和心率，从而有降低心肌氧耗作用。

综上所述，FDPM 通过其中的磷酸果糖和镁离子作用改善缺血心肌的血流动力学。其结果为缺血性心脏病治疗提供了实验依据，值得进一步研究。

参 考 文 献

[1] Markov AK. Hemodynamics and metabolic effects of fructose－1,6－diphosphate in ischemia and shock－experimental and clinical observations[J]. Ann Emerg Med, 1986;15:1470－1477.

[2] White RE, Hartzell HC. Magnesium ions in cardiac function: Regulater of ion channels and second messengers[J]. Biochem Pharmacol, 1989;38:859－867.

[3] Vigorito C, Giordano A, Ferraro P, et al. Hemodynamic effects of magnesium sulphate on the normal human heart[J]. Am J Cardiol, 1991;67:1435－1437.

[4] 朱志年，俞可大，富维骏，等. 微机心收缩性功能实时分析系统[J]. 生物医学工程杂志，1994;11(1):43－48.

[5] 朱 愉，多秀源. 实验动物的疾病模型[M]. 天津：天津科技翻译出版社，1997;158－160.

[6] Markov AK, Brumley MA, Figueroa A, et al. Hemodynamic effects of fructose－1,6－diphosphate in patients with normal and impaired left ventricular function[J]. Am Heart J, 1997;133(5):541－549.

[7] Marchionni N, Conti A, De Alfieri W, et al. Hemodynamic and electrocardiographic effects of fructose－1,6－diphosphate in acute myocardial infarction[J]. Am J Cardiol, 1985;56:266－269.

[8] 郭文怡，区晋福，贾国良，等. 糖酵解对缺血后心肌钙离子平衡及心功能恢复的作用[J]. 第四军医大学学报，1995;16(3):184－187.

[9] Hassinen IE, Nuutinen EM, Ito K, et al. Mechanism of the effect of exogenous fructose－1,6－diphosphate on myocardial energy metobolism[J]. Circulation, 1991;83:584－593.

[10] Lareau S, Boyle A, Deslauriers R, et al. Magnesium enhances function of postischaemic human myocrdial tissue[J]. Cardiovasc Res, 1993;27:1009－1014.